

# **Piano Nazionale Vaccinazioni (PNV) 2010 - 2012**

## **INDICE DEL PIANO**

- Prefazione
- Introduzione
- Il valore delle vaccinazioni
- Valutazione del passato
- Gli obiettivi del Piano Nazionale Vaccinazioni 2010-2012
- Aspetti organizzativo-gestionali dei programmi di vaccinazione
- Criteri per l'introduzione di nuove vaccinazioni nel calendario
- Valutazione dei programmi di vaccinazione
- Calendario delle vaccinazioni dell'infanzia
- Implicazioni economiche delle nuove vaccinazioni

## INDICE DEGLI ALLEGATI E DELL'APPENDICE

### Allegati:

- Quadro di alcune singole malattie prevenibili con la vaccinazione
- Obbligatorietà vaccinale (percorso superamento e certificazione)
- Anagrafe vaccinale stato realizzazione
- Le vaccinazioni indicate per gli adulti/anziani
- Le vaccinazioni per gli operatori sanitari
- Minimum data set per anagrafi vaccinali
- Intervallo minimo tra le dosi
- Co-somministrazioni
- Reazioni avverse a vaccini, controindicazioni e precauzioni
- Schede sulle singole malattie prevenibili con vaccinazioni
  - Tetano
  - Difterite
  - Poliomielite
  - Epatite B
  - Pertosse
  - Hib
  - Morbillo
  - Parotite
  - Rosolia
  - Pneumococco
  - Meningococco C
  - Varicella
  - HPV
  - Influenza

### Appendice (aspetti valutativi delle vaccinazioni introdotte ex novo:

1. HTA della vaccinazione contro Human Papilloma Virus (HPV)
2. HTA della vaccinazione antipneumococcica
3. Valutazione della vaccinazione antimeningococcica
4. Valutazione della vaccinazione antivariella

## Prefazione

*Questo documento vuole costituire uno strumento tecnico di supporto operativo all'accordo tra Stato e Regioni sui Livelli Essenziali di Assistenza in tema di diritto alla prevenzione di malattie per le quali esistono vaccini efficaci e sicuri da garantire a tutti i cittadini del Paese, indipendentemente dalla regione di residenza, ai sensi dell'articolo 32 della Costituzione.*

*Il Documento offre ai decisori ed agli operatori sanitari informazioni tecniche a supporto di una strategia comune di vaccinazione, nell'intento di garantire un uso ottimale dello strumento vaccinale nella prevenzione delle malattie.*

*Esso è frutto di un'ampia e lunga consultazione che ha coinvolto il Consiglio Superiore di Sanità di questo Dicastero, con il coinvolgimento di esperti dell'Istituto Superiore di Sanità e della Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria, rappresentanti delle Società scientifiche interessate nella prevenzione vaccinale (intenzione futura) ed il Coordinamento Interregionale della Prevenzione.*

*Un'approfondita analisi e revisione della letteratura scientifica disponibile è stata condotta per ciascuna vaccinazione.*

*E' stata, altresì, effettuata una approfondita consultazione della documentazione prodotta dagli organi tecnici dell'Organizzazione Mondiale della Sanità e dell'Unione Europea (ECDC).*

*Necessariamente, il testo non è esaustivo e deve esser considerato continuamente aggiornabile alla luce delle conoscenze di volta in volta disponibili. Tuttavia, esso rappresenta una base di riferimento perché le Regioni possano garantire in modo uniforme il diritto alla prevenzione vaccinale.*

*Il documento non entra nel merito delle modalità organizzative dell'offerta vaccinale, competenza questa delle Regioni, ma delinea degli schemi ottimali per un'offerta di servizi vaccinali sicuri, efficaci ed efficienti.*

## Introduzione

La vaccinazione rappresenta uno degli interventi più efficaci e sicuri a disposizione della Sanità Pubblica per la prevenzione primaria delle malattie infettive. Tale pratica comporta benefici non solo per effetto diretto sui soggetti vaccinati, ma anche in modo indiretto, inducendo protezione ai soggetti non vaccinati (*herd immunity*).

I vaccini hanno cambiato la storia della medicina e si sono affermati come strumento fondamentale per la riduzione della mortalità e morbosità, modificando profondamente l'epidemiologia delle malattie infettive. L'impiego dello strumento vaccinale ha portato a risultati spesso clamorosi come la scomparsa del Vaiolo – dichiarato eradicato l'8 maggio 1980 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) – e della Poliomielite – eradicata nella Regione Europea dell'OMS dal Giugno 2002.

In Italia, le malattie per le quali sono state condotte vaccinazioni di massa sono pressoché eliminate (Difterite, Poliomielite) o ridotte ad un'incidenza molto bassa (Tetano, Epatite B, *Haemophilus influenzae* tipo b); per altre malattie, tipiche dell'infanzia, si è pervenuti ad una veloce e costante diminuzione dell'incidenza grazie all'aumento della copertura vaccinale (Pertosse, Morbillo, Rosolia, Parotite). Queste vaccinazioni, insieme alla vaccinazione anti-influenzale per i soggetti considerati a rischio, sono incluse nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) ed offerte attivamente in tutto il Paese.

Negli ultimi anni sono stati registrati vaccini che hanno dimostrato elevata efficacia nel prevenire malattie infettive con un grave decorso clinico (meningiti ed altre infezioni invasive da Meningococco C e da *Streptococcus pneumoniae*), o malattie che, pur decorrendo nella maggior parte dei casi senza complicanze, hanno un'elevata incidenza (varicella). Per queste vaccinazioni, non ancora incluse nei LEA, ed offerte attivamente in alcune Regioni italiane, è necessario superare le differenze tra aree geografiche pervenendo ad una strategia comune in tutto il paese.

La riforma del Titolo V della Costituzione, realizzata con Legge Costituzionale n.3 del 18 ottobre 2001, ha modificato l'assetto dei rapporti istituzionali tra Stato, Regioni ed enti locali, introducendo un quadro di devoluzione delle competenze e delle responsabilità in materia sanitaria.

Con questa riforma le Regioni hanno la responsabilità pressoché esclusiva dell'organizzazione e gestione del servizio sanitario, mentre lo Stato ha la responsabilità di stabilire quali sono le prestazioni sanitarie "essenziali" (LEA) che tutte le Regioni devono offrire ai cittadini, ovunque residenti.

Nel panorama sanitario italiano, l'offerta di servizi sanitari, ed in particolare di quelli vaccinali, si configura ad oggi come un mosaico estremamente variegato. Le politiche vaccinali sono caratterizzate da forte eterogeneità territoriale, con la stessa vaccinazione offerta gratuitamente a tutti i nuovi nati in alcune Regioni e solo ad alcuni soggetti a rischio in altre o, addirittura, con differenze all'interno della stessa Regione, per i diversi comportamenti delle singole Aziende Sanitarie Locali.

Bisogna considerare inoltre come, a fronte dell'indubbio beneficio derivante dall'impiego dei vaccini, non vi sia un adeguato impiego di risorse finanziarie destinate allo sviluppo e all'utilizzo degli stessi. Basti pensare che in Italia la spesa sanitaria destinata alla prevenzione e alla Sanità Pubblica è sempre stata inferiore al 5% del totale, teoricamente indicato come il limite minimo accettabile.

Da questi dati emerge una scarsa attenzione per le attività preventive; il fenomeno diviene peraltro ancora più evidente per le vaccinazioni. Infatti, manca spesso nei cittadini, proiettati verso una cultura dell'assistenza sanitaria reattiva alla malattia, la consapevolezza dell'importanza dell'intervento vaccinale, a causa di un'inadeguata cultura della prevenzione e della promozione della salute. Contestualmente, si constata uno scarso livello di informazione degli stessi professionisti sanitari che porta ad un forte scetticismo nei confronti dell'efficacia e della sicurezza di alcune vaccinazioni e, quindi, ad una diffusa sottoutilizzazione. Tale atteggiamento di diffidenza si è manifestato chiaramente durante la recente pandemia influenzale in cui gli stessi operatori sanitari hanno manifestato una scarsissima adesione alle campagne di vaccinazione.

Ciò che va sempre tenuto come riferimento per lo Stato è il dovere di garantire indistintamente la tutela della salute a tutti i cittadini, come sancito dall'Art. 32 della Costituzione che recita: “La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti”. E' d'obbligo, quindi, salvaguardare l'individuo malato che necessita di cure, ma anche tutelare l'individuo sano. In tale contesto si delinea un imperativo di Sanità Pubblica: impiegare i vaccini per tutelare la salute della popolazione ed evitare gravi patologie, analogamente a quanto avviene con la potabilizzazione dell'acqua e l'igiene urbana.

## **Il valore delle vaccinazioni**

Le vaccinazioni proteggono l'individuo dalle malattie infettive inducendo una risposta immunitaria simile a quella provocata dall'infezione naturale senza però causare i sintomi e i danni della malattia.

Il soggetto vaccinato, oltre a non ammalare, non viene colonizzato dall'agente patogeno. Non è quindi infettante per gli altri e protegge indirettamente anche chi non è vaccinato.

Per le infezioni a serbatoio esclusivamente umano, che permangono nella collettività trasmettendosi da persona a persona, rendere immuni con la vaccinazione porzioni molto elevate della popolazione suscettibile consente di ridurre o addirittura interrompere la catena di trasmissione interumana del corrispondente agente patogeno.

Nel sottolineare il valore delle vaccinazioni nel prevenire le malattie infettive va ricordato che anche il miglioramento delle condizioni socio-economiche e dell'igiene individuale e ambientale contribuiscono in maniera importante al calo dell'incidenza di dette patologie.

Va peraltro segnalato che, per la peculiarità del loro meccanismo di azione, le vaccinazioni riescono a svolgere un'azione preventiva importante anche quando si opera in popolazioni che vivono in condizioni di igiene ambientale e individuale sfavorevole.

L'eradicazione del vaiolo dal mondo ne è il più classico esempio.

## Valutazione del passato

Le vaccinazioni in Italia furono introdotte verso la fine del 1800 sulla spinta delle esperienze acquisite in Europa e nel nostro Paese con il vaccino contro il vaiolo e le ricerche sui batteri di Pasteur e Koch.

La prima ad essere introdotta fu, appunto, quella antivaiolosa, resa obbligatoria dalla legge Crispi-Pagliani (1888). Nel 1939 venne resa obbligatoria la vaccinazione antidifterica entro i primi due anni di vita.

I criteri che da allora fino all'inizio del XXI secolo hanno indirizzato gli interventi dell'Autorità Sanitaria sono stati: a) disponibilità di un vaccino efficace e sicuro; b) situazione epidemiologica e rilevanza sanitaria e sociale della malattia che si intendeva prevenire.

Su questa base si sono successivamente introdotte, come programmi di immunizzazione universale dei nuovi nati, le vaccinazioni contro le seguenti malattie: Difterite, Tetano, Poliomielite, Pertosse, Rosolia, Morbillo, Parotite, Epatite B, *Haemophilus influenzae* b.

Difterite, Tetano, Poliomielite ed Epatite B sono state introdotte come vaccinazioni obbligatorie, obbligatorietà che permane tuttora.

In questa evoluzione un'azione importante è stata svolta dal Governo centrale nel periodo 2000-2005 con una combinazione di misure finanziarie, da parte del Ministero dell'Economia, e sanitarie, da parte di quello della Salute, culminate con il varo del Piano Nazionale della Prevenzione attiva 2004-2006, quello della Prevenzione 2005-2007 e quello Nazionale Vaccinazioni 2005-2007.

Da un punto di vista istituzionale, l'anno 2001 segna un momento storico per il nostro Paese con l'approvazione, con referendum confermativo, della modifica del Titolo V della Costituzione ed il conferimento alle Regioni di poteri molto più forti del passato in una serie di settori, in primis la Sanità.

E' per questo che, per quanto concerne la prevenzione, assumono grande rilevanza i seguenti atti programmatici e legislativi intervenuti tra Stato e Regioni:

- Accordo di Cernobbio 2004
- Piano Prevenzione Attiva 2004-2006
- Intesa Stato-Regioni del marzo 2005
- Piano Nazionale Prevenzione 2005-2007
- Piano Nazionale Vaccinazioni 2005-2007.

Per quanto concerne il primo atto, l'accordo "sulle linee di intervento necessarie per garantire servizi sanitari in modo efficiente e soddisfacente ai cittadini" impegnava Stato e Regioni ad attivarsi concretamente per la "prevenzione attiva" relativamente a: rischio cardiovascolare, complicanze del diabete, screening oncologici, vaccinazioni.

Nell'accordo, la prevenzione attiva veniva definita come un insieme articolato di interventi, offerti attivamente alla popolazione generale o a gruppi a rischio nei confronti di malattie di rilevanza sociale, con un coinvolgimento integrato dei vari soggetti del Servizio Sanitario Nazionale impegnati nelle attività di prevenzione primaria e secondaria.

Rispetto ai tradizionali interventi di prevenzione, si puntava non sull'obbligatorietà e sul controllo, ma sulla promozione ed adesione consapevole da parte del cittadino e sul coinvolgimento di tutte le strutture sanitarie e articolazioni organizzative delle aziende del Servizio Sanitario Nazionale, pur con diversi livelli di responsabilità ed operatività: a partire dai Dipartimenti di Prevenzione, ma anche con il coinvolgimento di medici di medicina generale, strutture ospedaliere e specialistiche e servizi socio-sanitari

Le aree di intervento inserite nel Piano venivano individuate in base ad un duplice criterio:

1. l'alto rapporto costo efficacia anche nel medio periodo;
2. la semplice identificabilità di una popolazione bersaglio o di un problema di salute bersaglio, rispetto ai quali poter chiamare alla comune mobilitazione le diverse componenti strutturali e professionali del Servizio Sanitario Nazionale.

Con l'Intesa Stato-Regioni del 23 marzo 2005, avente per oggetto il finanziamento del Piano Nazionale di Prevenzione attiva, il Ministero della Salute e le Regioni convennero poi di vincolare alla sua realizzazione l'utilizzo del 20% delle risorse finalizzate per gli obiettivi di Piano Sanitario Nazionale, per un importo annuo di circa 240 milioni di euro con un ulteriore cofinanziamento per un importo annuo di 200 milioni, in modo da consolidare un finanziamento triennale complessivo rilevante, come mai prima si era verificato.

Per la certificazione di verifica degli adempimenti interveniva un nuovo organismo, il Centro Nazionale per il Controllo delle malattie (CCM), istituito con la Legge n. 138 del 26 maggio 2004 "Interventi urgenti per fronteggiare situazioni di pericolo per la salute pubblica" e avente, tra i suoi compiti istituzionali, il coordinamento con le Regioni dei Piani di sorveglianza e di prevenzione attiva e la promozione, aggiornamento e formazione, funzionali all'attuazione dei programmi annuali per i quadri nazionali e regionali.

Va rilevato che tutte le Regioni, anche se qualcuna con lieve ritardo, rispettarono il mandato e che, nel frattempo, gli obiettivi per la prevenzione attiva si erano estesi anche all'obesità ed agli incidenti.

Tuttavia, per quanto attiene le malattie prevenibili con i vaccini, pur rappresentando uno degli argomenti chiave del Piano Nazionale della Prevenzione, dopo il Piano Nazionale Vaccinazioni 2005-2007 non si è riusciti, per una negativa combinazione di fattori, a dare al Paese un nuovo Piano Nazionale Vaccinazioni.

Nel nuovo panorama dei rapporti tra Stato e Regioni creato dalla modifica del Titolo V della Costituzione si inserisce il Piano Nazionale per l'Eliminazione del Morbillo e della Rosolia congenita (PNEMoRc) approvato come Accordo Stato-Regioni nel 2003. Il PNEMoRc fissava come obiettivi finali quelli di "raggiungere e mantenere l'eliminazione del morbillo a livello nazionale, interrompendone la trasmissione indigena" e "ridurre e mantenere l'incidenza della rosolia congenita a valori inferiori a 1 caso ogni 100.000 nati vivi" entro il 2007. Nonostante l'impegno profuso nel quinquennio 2003-2007 gli obiettivi finali del Piano non sono stati ancora raggiunti e continuano a verificarsi focolai di morbillo e casi di rosolia congenita. Allo scopo di mettere in atto le opportune azioni correttive, è stato predisposto, da un apposito gruppo di lavoro tra Ministero della Salute-Regioni-ISS una bozza condivisa di aggiornamento del PNEMoRc.

## Obiettivi

Il Piano Nazionale Vaccinazioni (PNV) 2010-2012 costituisce il documento di riferimento ove si riconosce, come priorità di Sanità Pubblica, la riduzione o l'eliminazione del carico delle malattie infettive prevenibili da vaccino, attraverso l'individuazione di strategie efficaci ed omogenee da implementare sull'intero territorio nazionale. Il Piano si prospetta, inoltre, come strumento di supporto tecnico-scientifico alla Conferenza Stato Regioni e come guida alla pianificazione delle strategie di Sanità Pubblica per la promozione della salute. Alla luce di quanto descritto, si

declinano, per il presente PNV, i seguenti **obiettivi specifici** da raggiungersi nella popolazione generale:

1. Armonizzazione dell'offerta vaccinale sul territorio italiano, col fine di garantire pari accesso alle prestazioni vaccinali da parte di tutti i cittadini, attraverso il coordinamento di strategie vaccinali nel rispetto delle autonomie regionali.
2. Realizzazione di questa armonizzazione tramite l'inserimento del PNV nei livelli essenziali di assistenza.
3. Mantenimento nei nuovi nati di coperture vaccinali > 95% per le vaccinazioni DTPa, Polio, Epatite B, Hib.
4. Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali per 1 dose di MPR > 95% entro i 2 anni di età.
5. Raggiungimento e mantenimento di coperture vaccinali per 2 dosi di MPR > 95% nei bambini di 5-6 anni di età e negli adolescenti.
6. Riduzione della percentuale delle donne in età fertile suscettibili alla rosolia a meno del 5%.
7. Raggiungimento di coperture vaccinali per 3 dosi di HPV > 95% nelle dodicenni a partire dalla coorte del 2001.
8. Raggiungimento di coperture vaccinali > 75% e pari al 100% per il vaccino influenzale rispettivamente negli ultrasessantacinquenni e nei soggetti a rischio.
9. Definizione dei criteri per l'introduzione di una vaccinazione all'interno del Calendario vaccinale.
10. Introduzione delle nuove vaccinazioni che rispettano i criteri predefiniti.

Per il raggiungimento di tali obiettivi è necessario ottenere:

- La completa informatizzazione delle anagrafi vaccinali (solo il 83% delle ASL ha attualmente un'anagrafe informatizzata, di queste solo il 25% trasmette dati individuali alla propria Regione).
- La verifica dello stato vaccinale del bambino, con eventuale successiva vaccinazione, in tutte le occasioni di contatto (visita al centro vaccinale o dal pediatra).
- Il potenziamento della sorveglianza delle malattie prevenibili ed il collegamento ai dati dell'anagrafe vaccinale (attualmente ciò non si verifica se non sporadicamente).
- Il raggiungimento di standard adeguati di sicurezza e qualità nel processo vaccinale.
- La promozione dell'aggiornamento dei professionisti sanitari, mediante programmi di formazione *ad hoc* sul tema delle vaccinazioni.
- La diffusione della cultura dell'atto vaccinale come una scelta consapevole del cittadino con azioni di informazione ed educazione sanitaria ai vari livelli di responsabilità ed organizzazione.
- La realizzazione di iniziative vaccinali supplementari rivolte alle popolazioni suscettibili sopra i due anni, inclusi gli adolescenti, i giovani adulti e i soggetti a rischio (operatori sanitari e scolastici, militari, gruppi "difficili da raggiungere", quali i nomadi e i migranti).

## Aspetti organizzativo-gestionali dei programmi di vaccinazione

Il risultato delle politiche vaccinali è influenzato dalle scelte strategiche operate a livello nazionale e regionale, dal contesto culturale in cui queste vanno ad inserirsi, dalle risorse disponibili, dalle capacità tecnico scientifiche di chi opera nel settore, ma anche dalle modalità organizzative con cui vengono concretizzate e dagli standard qualitativi e di sicurezza dell'intero processo.

Le vaccinazioni sono un atto non solo medico-sanitario, ma anche individuale, familiare e sociale, ed il processo con cui vengono erogate:

- comprende tutte le fasi, dalla programmazione alla verifica dei risultati con individuazione di responsabilità, risorse necessarie, modalità di realizzazione e risultati attesi;
- richiede un approccio integrato che veda la compartecipazione di: Ministero della Salute, Regioni, Aziende Sanitarie con i Dipartimenti di Prevenzione, Centri vaccinali ed altre articolazioni interne, Medici di Medicina Generale, Pediatri di Libera Scelta ed ulteriori stakeholders (es. utenti, aziende produttrici, ecc.);
- richiede, come già riportato nel Piano Nazionale Vaccini 2005-2007, l'ottimale integrazione dei diversi livelli di responsabilità per ottenere buone performance in termini di funzionamento dei servizi, interazione con la popolazione ed impatto sull'incidenza delle malattie infettive.

Alcune Regioni hanno in questi anni già messo a punto degli strumenti volti alla garanzia di un'offerta vaccinale omogenea a tutta la popolazione. Tuttavia tale obiettivo dovrebbe essere fatto proprio dall'intera realtà nazionale, pur nel rispetto delle singole autonomie regionali.

Nel presente PNV l'obiettivo è, quindi, individuare gli standard del processo vaccinale, da garantire a tutti i livelli del SSN, nell'intento di definire uno scenario tendenziale in grado di consentire non solo il perseguimento di livelli minimi assistenziali, ma anche il miglioramento continuo.

### Elementi essenziali per la definizione degli standard nazionali

La definizione degli standard nazionali non può prescindere dalla considerazione dei seguenti elementi:

- **Elemento 1:** i programmi di prevenzione e di promozione della salute, declinati ai diversi livelli dell'organizzazione sanitaria, devono essere coerenti con quelli dei livelli sopra e sotto ordinati. Ciò si applica anche ai programmi vaccinali e di conseguenza al calendario vaccinale e alle diverse strategie di vaccinazione messe in atto per la popolazione generale e per i gruppi a rischio.
- **Elemento 2:** Le responsabilità nelle varie fasi del processo devono essere identificate ed esplicitate attraverso:
  - l'opportuna organizzazione interna del processo con definizione dei livelli di responsabilità (inclusi numerosità e profili professionali del personale);
  - la descrizione della modalità di erogazione e del flusso procedurale del servizio vaccinale;
  - l'individuazione di obiettivi che siano quantitativi e misurabili.
- **Elemento 3:** la messa in atto di strategie di valorizzazione delle risorse professionali e delle rispettive competenze in un percorso di formazione continua che metta in grado il professionista di:
  - disporre di informazioni, materiali e dati scientifici aggiornati;

- avere gli strumenti culturali e relazionali atti al coinvolgimento attivo dell'utente nel processo vaccinale;
- operare il counselling vaccinale.
  
- **Elemento 4:** la definizione di strategie di promozione della qualità e della sicurezza del processo vaccinale. Questo significa che:
  - gli ambienti dove viene svolto il processo vaccinale devono essere adeguati rispetto alla tipologia del servizio erogato, alle caratteristiche e alla numerosità dell'utenza accolta e rispondenti ai requisiti minimi strutturali ed organizzativi;
  - deve essere disponibile, nei luoghi della vaccinazione, un set minimo di farmaci e di presidi per affrontare le emergenze sanitarie e il personale deve essere opportunamente addestrato e consapevole circa il ruolo che deve svolgere;
  - deve essere garantita la prevenzione dei rischi professionali e la tutela degli operatori;
  - devono essere messe in atto opportune politiche di gestione delle apparecchiature (es: mantenimento della catena del freddo in tutte le fasi del processo vaccinale inclusi i punti di erogazione delle vaccinazioni).
  
- **Elemento 5:** tutte le procedure del processo vaccinale devono essere descritte e indicate in documenti guida per gli operatori sanitari (es.: calendario vaccinazioni, gestione inviti, inadempimenti, e intera seduta vaccinale; richiesta/espressione consenso informato; controindicazioni alle vaccinazioni; siti di inoculazione dei vaccini; classificazione dei titoli anticorpali; interazioni tra immunoglobuline o trasfusioni e vaccini; approvvigionamento vaccini; carico e scarico dei vaccini; gestione e controllo catena del freddo; conservazione dei vaccini; gestione dei vaccini scaduti; gestione emergenze post-vaccinali; raccolta e smaltimento rifiuti; lavaggio delle mani).
  
- **Elemento 6:** la disponibilità di un sistema informativo che, nel rispetto delle normative vigenti in tema di sicurezza ed accessibilità dei dati, includa tutte le informazioni rilevanti per la valutazione della performance dell'offerta vaccinale in termini di indicatori di processo e di esito. Elementi da garantire sono pertanto:
  - un'anagrafe vaccinale informatizzata (possibilmente connessa con le anagrafi comunali);
  - la tempestiva registrazione dei dati con verifica della loro qualità al fine di consentire la gestione degli inviti, il monitoraggio delle reazioni avverse, il calcolo della copertura vaccinale e la morbosità delle malattie prevenibili con interventi vaccinali;
  - l'interfacciabilità dei sistemi con le altre articolazioni del SSN.
  
- **Elemento 7:** le performance del processo vaccinale devono essere valutate e divulgate tra gli operatori e gli utenti in termini di:
  - percentuale della popolazione attivamente invitata alla vaccinazione;
  - tassi di copertura totali e specifici per vaccino;
  - frequenza e tipologia delle reazioni avverse;
  - frequenza e caratteristiche dei non consensi alle vaccinazioni (per attuare eventuali modifiche delle politiche in forza ai vari livelli);
  - numero di ricoveri per malattie prevenibili da vaccino;
  - tassi di incidenza delle malattie prevenibili da vaccino;
  - qualità percepita dagli utenti e dai professionisti.

## **Criteria per l'introduzione di nuove vaccinazioni nel Calendario**

La crescente disponibilità di nuove tecnologie vaccinali, pone la necessità di operare delle scelte al fine di razionalizzare l'impiego delle risorse disponibili e massimizzare i risultati in termini di salute, garantendo alla collettività un'adeguata protezione per le malattie prevenibili tramite vaccinazione.

Si deve tenere in considerazione che la situazione italiana è gravata attualmente da un'eterogeneità delle politiche vaccinali in vigore nelle diverse Regioni che, in seguito alla modifica del Titolo V della Costituzione, hanno acquisito competenze e autonomia nelle scelte sanitarie.

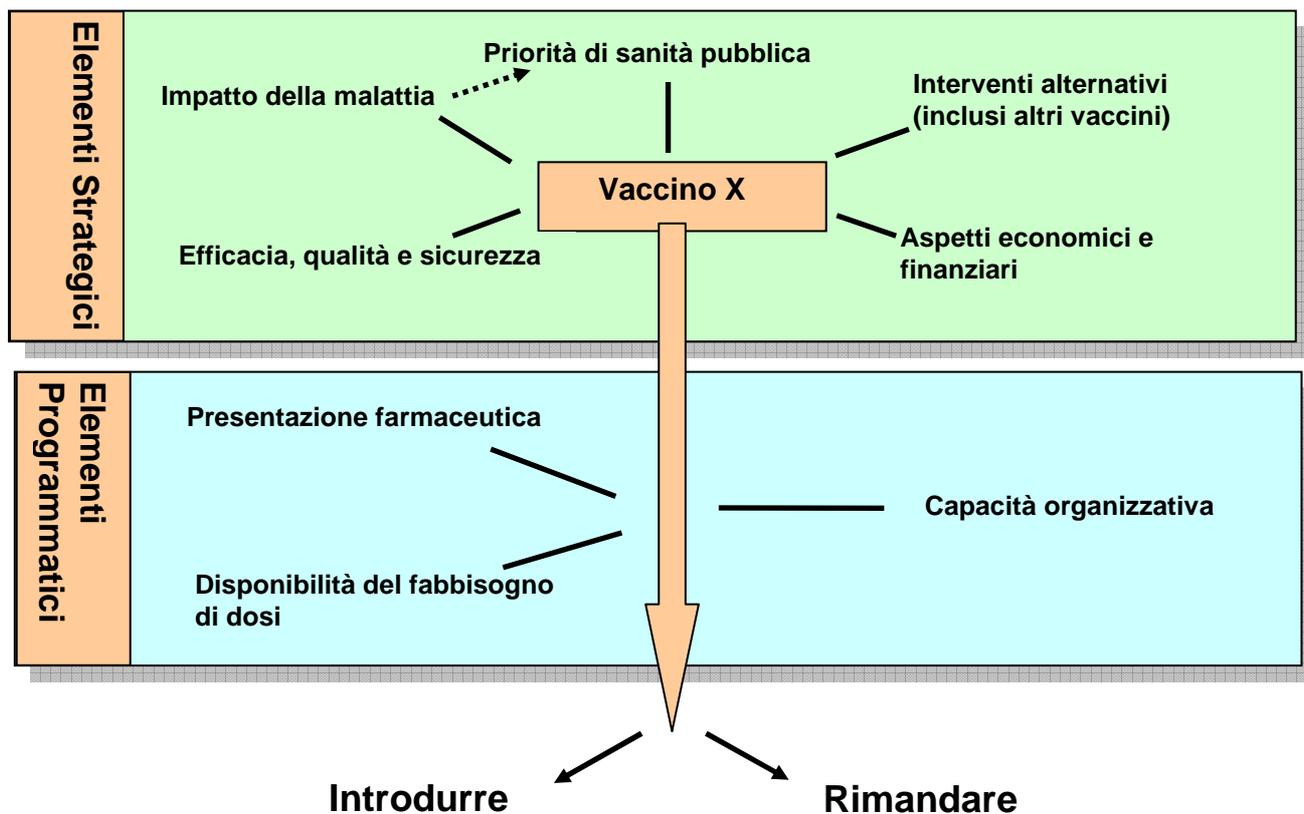
Alla luce di ciò, appare evidente l'esigenza di stabilire criteri chiari, robusti e condivisi, al fine di guidare i processi decisionali relativi all'introduzione di una vaccinazione nel contesto del Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

L'OMS ha pubblicato nel 2005 un documento che rappresenta un punto di riferimento per i governi in merito alle decisioni da prendere sull'introduzione di nuovi vaccini.

Lo schema riportato in figura 1 illustra gli elementi chiave che secondo le Linee Guida OMS devono essere considerati nel processo decisionale. Tali elementi sono suddivisi in due importanti aree di valutazione: le problematiche di politica vaccinale e le questioni di carattere programmatico. La prima area pone l'accento sulla necessità di investigare il profilo di efficacia, sicurezza e sostenibilità economica del vaccino per appurare se esso rappresenti una priorità di Sanità Pubblica. Ove le valutazioni al primo punto risultino positive all'introduzione, si procederà con la valutazione della fattibilità del programma di vaccinazione, da un punto di vista tecnico e logistico.

Alla luce di tutte le valutazioni effettuate in tali fasi, si deciderà se introdurre la nuova vaccinazione in uno specifico programma di utilizzo, oppure rimandarne l'offerta a tempi successivi.

**Figura 1. Elementi del processo decisionale per l'introduzione dei vaccini** (adattato da 'Vaccine Introduction Guidelines'; WHO/IVB/05.18).



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

L'HTA è un processo multidisciplinare e *policy-driven*, che si propone come ponte tra il mondo scientifico e quello politico, trasferendo le migliori evidenze scientifiche disponibili ai decisori istituzionali.

Il metodo operativo, riassunto nella tabella 1, si articola nelle seguenti fasi:

1. Valutazione epidemiologica del carico della/e patologia/e prevenibile/i tramite vaccinazione, attraverso la raccolta dei dati disponibili in letteratura;
2. Analisi dell'impatto dell'infezione/malattia in termini di ricorso ai servizi sanitari, tramite la valutazione delle risorse e dei costi associati alla patologia/e prevenibile/i con vaccinazione;
3. Valutazione delle correnti strategie di controllo/trattamento della patologia, mediante revisione della letteratura scientifica;
4. Definizione dell'efficacia e della sicurezza del vaccino in oggetto, attraverso la revisione sistematica della letteratura e, ove possibile, la meta-analisi;
5. Valutazione economica dell'intervento vaccinale: tale analisi potrà essere condotta con diversi approcci come quello della revisione della letteratura scientifica, dell'analisi costo-efficacia, dell'analisi costo-utilità, dell'analisi di minimizzazione dei costi e della budget impact analysis;
6. Modellizzazione matematica dell'impatto clinico ed economico dell'intervento vaccinale, mediante simulazione dell'evoluzione dell'infezione/malattia in seguito alla realizzazione dello stesso;

7. Valutazione degli aspetti etici, legislativi e sociali, che viene effettuata tenendo presenti i principi di equità, giustizia distributiva e solidarietà e perseguendo il dictat ippocratico del “primum non nocere”;
8. Disamina dell’impatto organizzativo dell’introduzione/implementazione della tecnologia vaccino con la valutazione delle ripercussioni sul SSN in termini di sostenibilità economico-finanziaria, accesso alle cure, dinamiche e percorsi organizzativo/assistenziali.

Tabella 1 - Elementi per valutare l’introduzione di un vaccino.

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

Elemento fondamentale della valutazione HTA è il coinvolgimento di tutte le professionalità e gli *stakeholders* interessati all’attuazione dell’intervento vaccinale.

Le valutazioni omnicomprensive svolte alla luce di tutti gli elementi descritti permettono di avere un quadro chiaro ed *evidence-based* sulla tecnologia-vaccino in assessment utile al fine di decidere quali vaccinazioni debbano essere garantite ed incluse nei LEA a fronte delle risorse economiche disponibili.

### Bibliografia

1. OECD Health Data 2004, 1st edition.
2. D.P.R. 7 aprile 2006. Approvazione del Piano Sanitario Nazionale 2006-2008. Pubblicato nella Gazz. Uff. 17 giugno 2006.
3. Alfonsi A, D’Ancona F, Ciofi Degli Atti M. Indagine sulle anagrafi vaccinali informatizzate. Not Ist Super Sanità 2008;21(1).
4. Vaccine Introduction Guidelines. Adding a vaccine to a national immunization programme: decision and implementation. WHO, 2005. Disponibile online da: [www.who.int/vaccines-documents/](http://www.who.int/vaccines-documents/).
5. Walter Ricciardi, Giuseppe La Torre. Health Technology Assessment. Principi, dimensioni e strumenti. SEED Editore. 2010.
6. Banta HD, Behney CJ, Andrulis DP. Assessing the efficacy and safety of medical technologies. Washington: Office of Technology Assessment; 1978.
7. Halley D. Health Technology Assessment. Singapore Med J 2006;47(3):187-193.
8. Velasco Garrido M, Busse R: Health Technology Assessment. An Introduction on Objectives, Role of Evidence, and Structure in Europe. Policy Brief. Brussels: European Observatory on Health Systems and Policies; 2005.
9. Battista RN, Hodge MJ. The evolving paradigm of health technology assessment: reflections for the millennium. CMAJ 1999;160(10):1464-7.

## **Valutazione dei programmi di vaccinazione**

L'Organizzazione Mondiale della Sanità raccomanda che i programmi di immunizzazione siano sistematicamente valutati in termini di adeguatezza, efficienza ed efficacia.

La valutazione e la verifica dei programmi vaccinali costituiscono, infatti, momenti fondamentali per la programmazione delle politiche e strategie vaccinali. In particolare, la valutazione di un programma di vaccinazione deve includere i punti di forza e di debolezza, l'efficienza e l'efficacia, l'impatto sull'incidenza delle malattie prevenibili da vaccino e la capacità del programma di adattarsi a eventuali nuove richieste che provengono dai bisogni della popolazione di accedere a nuovi vaccini.

L'indicatore più importante è senz'altro quello di salute in termini di casi di malattia prevenuta. In tal senso ogni programma di vaccinazione deve essere strettamente connesso con le attività di sorveglianza epidemiologica e l'effetto del programma deve essere misurabile in termini di incidenza delle malattie prevenibili.

Come indicatore operativo intermedio, l'indicatore raccomandato è la copertura vaccinale, ovvero la proporzione di popolazione target vaccinata completamente in un anno di calendario.

E' da notare che, per le malattie a trasmissione inter-umana, parimenti importante è senz'altro la stima cumulativa annuale di soggetti suscettibili nella popolazione generale che di fatto sostengono la circolazione delle infezioni e causano malattie prevenibili in soggetti a maggior rischio.

La valutazione della copertura vaccinale va effettuata regolarmente secondo metodi standardizzati, a diversi livelli (distretti, ASL, Regioni, Italia) per evidenziare le aree con "bassa performance" che necessitano di supporto o attenzione addizionale. Solo un monitoraggio costante e l'utilizzo di dati routinari di buona qualità permette agli operatori sanitari di tutti i livelli (dal livello distrettuale a quello nazionale) di intraprendere tempestive azioni correttive.

Periodicamente il dato di copertura vaccinale ottenuto con metodi routinari (es. numero di vaccinati rispetto al numero di persone target nell'anagrafe sanitaria locale) va validato con indagini campionarie che utilizzano metodi diversi. In particolare, attenzione deve essere data alla presenza di persone che sfuggono alla registrazione all'anagrafe (es. migranti) e che quindi vengono sistematicamente esclusi dalle rilevazioni ufficiali ma che possono contribuire a sostenere la circolazione di patogeni controllabili con la vaccinazione.

Per ogni obiettivo di salute previsto dal presente Piano viene fornito l'elenco di indicatori da utilizzare per l'autovalutazione del programma ai vari livelli operativi.

In particolare si raccomanda ad ogni Regione, al momento di adozione del presente Piano, di effettuare un'analisi di contesto in cui stimare per ogni anno di calendario la quota di malattia prevenibile localmente, le dimensioni della popolazione target da raggiungere (essenziale per valutare l'adeguatezza delle risorse presenti), la copertura vaccinale da raggiungere per l'anno, la descrizione delle risorse (strutture, personale, fondi) messe a disposizione. L'attività annuale dovrebbe essere valutata in base all'analisi iniziale, eventuali criticità identificate ed azioni intraprese per rimuoverle.

L'adozione locale del presente Piano dovrebbe tenere presente eventuali sinergie tra offerte di diverse vaccinazioni agli stessi gruppi di popolazione, ed il programma di immunizzazione nella pratica dovrebbe essere orientato per target di popolazione piuttosto che per specifiche malattie.

Nel contempo la sorveglianza epidemiologica delle malattie prevenibili da vaccinazione dovrebbe porre particolare attenzione ad identificare eventuali fallimenti vaccinali identificando la storia vaccinale dei singoli casi.

Gli aspetti che dovrebbero essere prioritariamente oggetto di valutazione in un programma di vaccinazione ed alcuni dei relativi indicatori sono riportati in Tabella 2.

Tabella 2 - Aspetti e indicatori per la valutazione annuale a livello locale del Programma di vaccinazione

<b>Aspetti da valutare</b>	<b>Indicatori</b>
1. Aspetti organizzativi relativamente all'analisi iniziale della dimensione della popolazione target e alla logistica necessaria	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Presenza dei requisiti strutturali ed impiantistici richiesti per i centri vaccinali</li> <li>-Personale sufficiente per svolgere l'attività</li> <li>-Presenza di anagrafe vaccinale informatizzata</li> <li>-Disponibilità di un elenco delle aree o dei gruppi a rischio del distretto/ASL</li> </ul>
2. Valutazione di processo	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Proporzione di persone nella popolazione target attivamente invitate alla vaccinazione</li> <li>-Proporzione di donne identificate in gravidanza come suscettibili alla rosolia, vaccinate nel post-partum o post-interruzione di gravidanza (<math>\geq 95\%</math>)</li> <li>-Frequenza eventi avversi</li> <li>-N. di attività di comunicazione rivolte alla popolazione generale</li> <li>-Proporzione di soggetti che rifiutano la vaccinazione</li> <li>-Qualità dei dati raccolti routinariamente</li> <li>-N. di feedback periodici sull'andamento delle coperture vaccinali agli operatori sanitari.</li> <li>-Qualità percepita dei servizi vaccinali da parte della popolazione.</li> </ul>
3. Valutazione dei risultati	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Coperture vaccinali per singole vaccinazioni (ciclo primario) entro i 24 mesi di età (<math>\geq 95\%</math>)</li> <li>-Coperture vaccinali per 2 dosi di MPR a 5-6 anni e negli adolescenti (<math>\geq 95\%</math>)</li> <li>-Coperture vaccinali per successivi richiami di polio, DTP o dTP, (<math>&gt; 90\%</math>)</li> <li>-Copertura vaccinale per 3 dosi di HPV nelle dodicenni (<math>\geq 95\%</math>, a partire dalla coorte del 2001)</li> <li>-Copertura vaccinale per influenza nei gruppi a rischio e negli ultrasessantacinquenni (rispettivamente 100% e <math>&gt; 75\%</math>)</li> <li>-Percentuale di donne in età fertile suscettibili alla rosolia (<math>&lt; 5\%</math>)</li> <li>-Incidenza delle malattie prevenibili da vaccino (dati di notifica o sistemi di sorveglianza dedicati)</li> <li>-N. di ricoveri per malattie prevenibili da vaccino</li> <li>-N. di decessi per malattie prevenibili da vaccino</li> <li>-N. di casi di malattia prevenibile da vaccino precedentemente vaccinati</li> </ul>

Nota: Solo per alcuni Indicatori è riportato tra parentesi il valore standard.

La valutazione compete sia al livello centrale che al livello locale (Regione-provincia autonoma/AUSL/Distretto).

## Calendario delle vaccinazioni dell'infanzia

Per Calendario delle vaccinazioni si intende la successione cronologica con cui vanno effettuate le vaccinazioni dei bambini e degli adolescenti, dopo la nascita.

Esso costituisce un'utile guida sia per gli operatori sanitari dei servizi vaccinali, i pediatri ed i medici di medicina generale, sia per i genitori, ma rappresenta, soprattutto, lo strumento per rendere operative le strategie vaccinali e conseguire gli obiettivi fissati per il raggiungimento della massima efficacia delle diverse vaccinazioni.

Altro obiettivo di un Calendario Nazionale è quello di fornire indicazioni univoche ed omogenee per tutto il territorio nazionale sull'epoca di somministrazione dei vaccini disponibili sul mercato.

Con l'ampliarsi delle indicazioni alla prevenzione vaccinale, diventa importante prendere in considerazione le vaccinazioni degli adulti e degli anziani e proporre una calendarizzazione delle vaccinazioni anche per questa fascia di età (vedasi Allegato).

Il Calendario delle vaccinazioni deve essere uno strumento flessibile e richiede un continuo aggiornamento per la disponibilità di nuovi vaccini, per gli aggiornamenti scientifici che li riguardano, e per l'evoluzione della situazione epidemiologica delle malattie infettive prevenibili.

I vaccini pediatrici attualmente disponibili e candidati ad essere inseriti nel Calendario dell'età evolutiva sono i nove vaccini attualmente nei LEA, cioè quelli contro: Difterite, Tetano, Poliomielite, Epatite B (obbligatori per legge), Pertosse acellulare, *H. influenzae* b (NB. questi 6 vaccini sono disponibili in una formulazione combinata, nota come vaccino esavalente), Morbillo, Rosolia, Parotite (questi 3 vaccini sono disponibili come vaccino combinato trivalente), più il vaccino contro l'influenza, previsto per alcune categorie di persone, ed il vaccino contro l'HPV, di cui è già stata definita la gratuità per le pre-adolescenti nel dodicesimo anno di vita. Accanto a questi vaccini sono stati considerati anche quelli antipneumococcico coniugato (PCV), antimeningococco C coniugato ed antivaricella.

Nell'aggiornamento dell'attuale Calendario Vaccinale si è stabilito di seguire alcuni semplici principi:

- è opportuno prendere come base il calendario vaccinale già in uso allo scopo di non stravolgere attività già consolidate e che hanno consentito di raggiungere alti tassi di copertura vaccinale;
- per quanto possibile, è opportuno concentrare gli appuntamenti nel tempo per le sedute vaccinali, facendo uso dei vaccini combinati disponibili e delle co-somministrazioni;
- è importante garantire che le co-somministrazioni, quando proposte, non aumentino significativamente la frequenza o severità degli effetti collaterali e che non venga compromessa l'immunogenicità dei singoli vaccini. A questo riguardo è indispensabile tener conto delle evidenze disponibili nella letteratura scientifica e delle indicazioni fornite dal Produttore nello RCP (Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto) specifico per ciascun vaccino (vedi paragrafo sulle co-somministrazioni);
- per garantire una elevata compliance alle vaccinazioni, è opportuno che in ogni seduta vaccinale non vengano somministrati contemporaneamente più di due vaccini per via iniettiva, in sede diversa;
- per garantire la sostenibilità dell'offerta, è opportuno che il Calendario proposto non preveda ulteriori accessi al servizio vaccinale, rispetto a quanto già previsto dal Piano Nazionale Vaccinazioni 2005-2007.

Tutto ciò considerato, si è formulato un Calendario dell'età evolutiva riportato nella seguente tabella (tab. 3)

Tabella 3 - Calendario delle vaccinazioni dell'infanzia comprese nel programma di immunizzazione nazionale

Vaccino	Nascita	3° mese	5° mese	6° mese	11° mese	13° mese	15° mese	5-6 anni	12° anno	12-14 anni
DTPa		DTPa	DTPa		DTPa			DTPa <sup>1</sup>		dTpa <sup>2</sup>
IPV		IPV	IPV		IPV			IPV		
HBV	HBV <sup>3</sup>	HBV	HBV		HBV					
Hib		Hib	Hib		Hib					
MPR						MPR		MPR		MPR <sup>4</sup>
PCV <sup>5</sup>		PCV	PCV		PCV					
Men C						Men C <sup>6</sup>				Men C <sup>6</sup>
HPV									HPV <sup>7</sup>	
Varicella						Varicella (1° dose)		Varicella (2° dose)		Varicella <sup>8</sup>
Influenza					Influenza <sup>9</sup>					

**Interpretazioni delle età di offerta del calendario**

**3° mese** si intende dal 61° giorno di vita

**5-6 anni** si intende dal 4° compleanno ai 6 anni (5 anni e 364 giorni)

**12° anno** da 11 anni e 1 giorno fino al 12° compleanno

**Legenda:**

DTPa: vaccino antidiftto-tetanico-pertossico acellulare

dTpa: vaccino antidiftto-tetanico-pertossico acellulare per adolescenti e adulti

IPV: vaccino antipolio inattivato

HBV: vaccino antiepatite B

Hib: vaccino contro le infezioni invasive da Haemophilus influenzae b

MPR: vaccino antimorbillo-parotite-rosolia

PCV: vaccino antipneumococcico coniugato

Men C: vaccino antimeningococco C coniugato

HPV: vaccino antipapilloma virus

**Note:**

1) Dopo il compimento dei 6 anni è necessario utilizzare la formulazione con vaccino antidiftto-tetanico-pertossico acellulare di tipo adolescenziale-adulto (dTpa).

2) I successivi richiami verranno eseguiti ogni 10 anni.

3) Per i bambini nati da madri positive per HBsAg: somministrare entro le prime 12-24 ore di vita, contemporaneamente alle immunoglobuline specifiche antiepatite B, la prima dose di vaccino anti-HBV; il ciclo andrà completato con una seconda dose a distanza di 4 settimane dalla prima, con una terza dose dopo il compimento della ottava settimana e con la quarta dose in un periodo compreso tra l'undicesimo ed il dodicesimo mese di vita, anche in concomitanza con le altre vaccinazioni.

4) In riferimento ai focolai epidemici in corso, si ritiene opportuno, oltre al recupero dei soggetti suscettibili in questa fascia d'età (catch up) anche una ricerca attiva ed immunizzazione dei soggetti non vaccinati (mop up).

5) La scheda vaccinale a 3 dosi (2+1) si riferisce al vaccino PCV13 (e prima al PCV7). Laddove si utilizzi il vaccino PCV10, per assicurare una protezione ottimale si raccomanda una schedula di immunizzazione primaria a quattro dosi (3+1), con un intervallo di almeno 1 mese tra le prime tre dosi (3°-5°-7° mese di vita) + una dose di richiamo almeno 6 mesi dopo la terza dose e, preferibilmente, tra i 12 e i 15 mesi di età.

6) Dose singola.

7) Per il sesso femminile, nel corso del 12° anno di vita, seguendo una scheda a 3 dosi. Vaccino bivalente (contro i genotipi 16 e 18 di HPV): 0, 1 e 6 mesi; vaccino quadrivalente (contro i genotipi 6, 11, 16 e 18 di HPV): 0, 2 e 6 mesi.

8) Nei soggetti anamnesticamente negativi e non precedentemente vaccinati è prevista la somministrazione di due dosi a distanza di 1 mese l'una dall'altra.

Ai soggetti anamnesticamente negativi per varicella e per almeno una infezione tra morbillo, parotite e rosolia, somministrare contemporaneamente il vaccino MPR o, se possibile, il solo vaccino MPRV.

9) Gruppi a rischio secondo le indicazioni contenute nella Circolare del Ministero della Salute emanata ogni anno.

Il Calendario nazionale per le vaccinazioni dell'infanzia prevede la co-somministrazione, al 3°-5°-11/13° mese, del **vaccino esavalente e del PCV**: i due vaccini possono essere somministrati nella stessa seduta in sedi diverse. Tale scheda è già utilizzata con successo in diverse Regioni Italiane: l'adesione delle famiglie all'offerta vaccinale è stata alta (85-90%).

La **vaccinazione contro il Meningococco C**, è prevista in dose unica per due fasce di età:

- al 13° mese in concomitanza con il vaccino MPR/MPRV,
- o a 12-14 anni, in concomitanza con il richiamo anti-diftotetnico-pertosse.

I dati di sorveglianza delle meningiti batteriche in Italia mostrano che nel primo anno di vita il numero di meningiti da pneumococco è maggiore rispetto a quello delle meningiti/sepsi da meningococco C, mentre sono sostanzialmente sovrapponibili nella fascia di età fino a 5 anni.

Inoltre, sulla base di studi di immunogenicità del vaccino e dell'esperienza epidemiologica inglese, la somministrazione di una dose di vaccino contro il Meningococco C dopo il compimento del I anno di età assicura la protezione della malattia per diversi anni. Non è da trascurare che, dopo alcuni anni di vaccinazione universale di due coorti, dovrebbe evidenziarsi l'effetto "herd-immunity", che può costituire una tutela per i bambini di età < 1 anno nei quali, anche se raramente, la malattia meningococcica attualmente si manifesta.

Un'altra **vaccinazione** per la quale appare importante il ricorso alla strategia di immunizzazione universale delle bambine al 12° anno di vita è quella **contro l'infezione da ceppi oncogeni del virus del papilloma umano (HPV)** per la prevenzione delle lesioni precancerose e del tumore della cervice uterina, come stabilito nell'intesa sancita in Conferenza Stato-Regioni-PP.AA. del 20/12/2007. Per la sua effettuazione (3 dosi) ed il raggiungimento di una elevata copertura vaccinale, anche sulla base delle esperienze ad oggi maturate, si sottolinea l'opportunità di ripristinare l'organizzazione messa in atto, a partire dal 1991, per la vaccinazione universale dei dodicenni contro l'Epatite B.

Per quanto riguarda la **vaccinazione contro la Varicella**, è introdotta la vaccinazione universale che prevede la somministrazione di due dosi: la prima dose al 13°- 15° mese e la seconda nel 5°-6° anno di età. Entrambe le dosi di vaccino potranno essere effettuate in co-somministrazione con il vaccino trivalente MPR o somministrate come vaccino tetravalente MPRV.

I bambini anamnesticamente negativi per varicella, che sono stati vaccinati al 13°-15° mese con solo MPR, possono essere vaccinati prima dei 6 anni, alla prima occasione opportuna, con varicella monovalente e successivamente a 5-6 anni con MPRV.

La disponibilità del vaccino tetravalente MPRV permette di agevolare il raggiungimento dei seguenti obiettivi:

- raggiungere coperture  $\geq 80\%$ , per evitare lo spostamento dell'età d'insorgenza della malattia verso l'adolescenza e l'età del giovane adulto, quando sono più frequenti le forme complicate;
- somministrare sempre due dosi, qualunque sia l'età del soggetto da vaccinare.

Un'altro vantaggio della vaccinazione MPRV risiede nel fatto che l'aggiunta della vaccinazione contro la varicella non richiede un aumento di sedute vaccinali.

Il calendario vaccinale prevede l'offerta attiva e gratuita della vaccinazione antivaricella, con vaccino monovalente, anche a tutti gli adolescenti fra i 12 e 14 anni (due dosi a distanza di un mese) anamnesticamente negativi.

Una buona copertura in tale fascia di età garantisce la minimizzazione delle complicanze, particolarmente frequenti in età adulta. Gli sforzi per offrire la vaccinazione in questa fascia di età dovranno pertanto essere particolarmente intensi.

La vaccinazione antivaricella è comunque offerta gratuitamente a tutti i soggetti anamnesticamente negativi al di sopra dei 12 anni.

E' indicata la somministrazione di MPR+V/MPRV nel caso il soggetto sia anamnesticamente negativo anche per morbillo, parotite o rosolia.

Riguardo all'impiego del vaccino quadrivalente, specie per la prima dose nei nuovi nati (13°-15° mese) sembra conveniente una certa prudenza in attesa di disporre di un maggior numero di dati

sulla frequenza e tipologia delle reazioni avverse associate alla vaccinazione, per quanto i dati della Regione Veneto (in Appendice) siano alquanto rassicuranti.

Al momento, tuttavia, è consigliabile il suo impiego in Regioni che hanno organizzato una apposita rete di sorveglianza delle reazioni avverse. Inoltre, sebbene non vi siano controindicazioni alla somministrazione del vaccino quadrivalente con i vaccini antimeningococco C, ai fini della sorveglianza degli eventi avversi è preferibile evitare la sua cosomministrazione con altri vaccini.

La **vaccinazione anti-influenzale** dei bambini (di età  $\geq 6$  mesi) e degli adolescenti appartenenti ai gruppi a rischio va effettuata ogni anno, nei mesi che precedono la stagione influenzale, secondo quanto indicato dalla annuale nota ministeriale, che fornisce raccomandazioni sulla composizione del vaccino per la stagione corrispondente, e su dosaggio e modalità di somministrazione per fascia d'età.

Per le vaccinazioni degli adulti e degli anziani si rimanda all'apposita sezione negli allegati.

Si ritiene, peraltro, opportuno sottolineare l'importanza dell'offerta attiva delle vaccinazioni:

- contro la rosolia, per le donne suscettibili in età fertile, ad ogni occasione opportuna di contatto con i servizi vaccinali,
- contro l'influenza, per i soggetti di età  $>65$  anni e per i soggetti di qualsiasi età che presentino fattori di rischio (clinico, epidemiologico, occupazionale, viaggiatori internazionali, stile di vita o altro).

## Implicazioni economiche delle nuove vaccinazioni

La principale unità di misura per i risultati delle valutazioni economiche è il costo incrementale per QALY (Quality-Adjusted Life Year, anno di vita in buona salute) guadagnato. Al momento per l'Italia e per la maggior parte dei paesi europei non è stato definito un valore massimo accettabile del costo per QALY guadagnato. In UK il valore soglia è stato deciso dal NICE (National Institute for Clinical Excellence) e varia nell'intervallo £20.000- £30.000. L'OMS ha stabilito per i paesi dell'EU15 un valore compreso tra 1 e 3 volte il PIL procapite, che per l'Italia porterebbe tale valore a circa €75.000. Recenti analisi dei dossier presentati all'AIFA hanno mostrato un rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER) medio di circa €18.000 (valori riferiti al periodo 2004-2007)

### Vaccinazione contro Human Papilloma Virus (HPV)

Un report italiano di HTA pubblicato nel 2007 ha valutato la sostenibilità economica dell'introduzione del vaccino bivalente nei confronti della prevenzione del rischio di carcinoma della cervice uterina (CCU). I seguenti elementi sono stati presi in considerazione:

- la previsione dei casi di cervico carcinoma nella popolazione italiana e gli effetti delle diverse tecnologie disponibili su questa previsione;
- i risultati dell'analisi costo efficacia verso le alternative disponibili;
- l'impatto economico sul SSN derivante dall'introduzione del vaccino con specifiche strategie vaccinali.

I costi delle alternative sono stati confrontati con i benefici della vaccinazione anti HPV espressi come riduzione del numero di casi incidenti di cervico carcinoma e della mortalità ad esso associata. Il modello era di coorte con una struttura di tipo markoviano statica, in grado di simulare nelle donne la storia naturale dell'infezione da HPV e lo sviluppo del carcinoma della cervice uterina.

Le alternative considerate sono lo screening (con inizio a 25 e fine a 64, eseguito ogni 3 anni) e la vaccinazione aggiunta allo screening.

L'efficacia sull'HPV 16/18 è stata considerata pari al 95,9%, sugli altri oncogeni del 27%. La copertura per le dodicenni è stata posta pari al 90%.

E' importante ricordare i costi unitari utilizzati: screening negativo con pap test €14; trattamento nel primo anno del CIN1 €243; trattamento nel primo anno del CIN2/3 € 918; per gli anni successivi CIN1 pari a €45 e CIN2/3 pari a €90; trattamento del tumore €11.263. Il costo di una dose di vaccino è stato posto a €106 (3 dosi pari a €318). Si ricorda che oggi il costo per il SSN di una dose si attesta mediamente nelle varie regioni intorno a €90. Di ciò occorre tenere conto perché i risultati degli studi pubblicati sovrastimano l'impatto economico di questa vaccinazione.

In un orizzonte temporale dell'intera vita dei soggetti il modello previene, in assenza di vaccinazione, per la coorte delle 12-enni (stimata a 281.000 soggetti), 1.938 casi di cancro della cervice uterina e 798 morti correlate.

Utilizzando i risultati ottenuti nei trial clinici, con un' efficacia vaccinale per la prevenzione delle infezioni persistenti a 12 mesi per i tipi 16/18 del 95,9% nella popolazione naive e per i tipi oltre 16 e 18 pari al 27%, il modello calcola i seguenti risultati: con la vaccinazione del 90% delle 12-enni, il numero di casi di cancro si riduce a 628 (riduzione del 67,6%) e quello dei decessi correlati a 257 (riduzione del 67%)

I risultati economici mostrano un ICER (costo aggiuntivo per QALY guadagnato, cioè l'anno di vita in buona salute) pari a €26.361. Come accennato in precedenza il costo di acquisizione per le regioni italiane del vaccino bivalente è oggi di €90. Si può pertanto dimostrare che il costo aggiuntivo per QALY guadagnato si attesta ad un valore di €22.055 utilizzando lo stesso modello con l'attuale prezzo per dose.

Vaccinare all'età di 12 anni il 90% della coorte in aggiunta al programma di screening richiede una spesa iniziale aggiuntiva di circa €28 milioni ogni 100.000 soggetti. Tuttavia con il trascorrere del tempo, la differenza tra i costi sostenuti per vaccinare e i costi risparmiati per aver evitato eventi precancerosi e CCU tende a ridursi, a partire da 20 anni dalla vaccinazione. Ancora una volta, considerando il prezzo attuale di €90 si può stimare l'impatto economico annuale sul SSN pari a circa €26,4 milioni ogni 100.000 soggetti.

In uno studio italiano del 2008 è stata fatta la valutazione economica del vaccino quadrivalente. Anche in questo caso sono state confrontate la strategia dello screening da solo vs. la vaccinazione anti HPV in aggiunta allo screening nella coorte delle dodicenni. È stata ipotizzata un'efficacia del 100% contro il cancro alla cervice, CIN 1-3 e condilomi genitali da HPV 6, 11, 16 e 18. La copertura vaccinale è stata fissata all'80%. Il costo di una dose di vaccino è €106 e il costo della somministrazione è €5,30. Ne è risultato un ICER di €9.569 per QALY. Adottando una più corretta attualizzazione dei valori di costo e di beneficio (entrambi al 3%), l'ICER diventa €19.053, valore confrontabile con il vaccino precedentemente descritto.

Infine un altro studio italiano del 2008 ha valutato i costi di sedici differenti strategie vaccinali in base alle coorti di età, dai 12 ai 18 anni e un'alternativa a 25. I costi non sono stati confrontati con gli usuali parametri di efficacia, ma con il numero di infezioni evitate. In questa simulazione è stato adottato un costo per dose del vaccino pari a €103 ed un costo di somministrazione di €8. Non si è inoltre ipotizzato alcuna modificazione delle politiche di prevenzione, quali il PAP test, la colposcopia e il test HPV. La miglior politica vaccinale dal punto di vista economico è risultata quella delle dodicenni il primo anno seguita l'anno successivo dalle 14-16 anni. La più onerosa è risultata quella delle dodicenni seguita ad un anno dalle 15, 18 e 25 anni. Il costo per infezione evitata è variato da €2.151 a €4.819.

#### *Impatto sulla spesa sanitaria pubblica*

Considerando il prezzo attuale di €90 si può stimare l'impatto economico annuale sul SSN pari a circa €26,4 milioni ogni 100.000 soggetti.

Tuttavia con il trascorrere del tempo, la differenza tra i costi sostenuti per vaccinare e i costi risparmiati per aver evitato eventi precancerosi e CCU tende a ridursi, a partire da 20 anni dalla vaccinazione.

L'implementazione di un programma di vaccinazione delle 12enni italiane comporta un guadagno di 11.149 anni di vita (LY) e quasi 14.000 QALY, con un conseguente rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER) di €26,361.34 /QALY, che diventa di circa €22.000/QALY con il prezzo attuale di €90 per dose. Dal punto di vista clinico la vaccinazione permetterebbe di evitare 1300 casi di CCU e oltre 500 morti correlate.

#### **Vaccinazione antipneumococcica**

Un report italiano di HTA pubblicato nel 2009 ha valutato i due vaccini disponibili per l'antipneumococcica vs. la non vaccinazione, con due modelli di simulazione.

Il primo modello simula le patologie correlate a Spn e NTHi che avvengono nell'arco temporale di 1 anno su tutta la popolazione in una condizione di steady state. La condizione di *steady state* prospetta la situazione di vaccinazione "a regime" ovvero una situazione in cui tutta la popolazione (o una parte selezionata di essa) è stata vaccinata o comunque beneficia degli effetti diretti e indiretti della vaccinazione. Questa modellizzazione risulta più semplice e trasparente delle tradizionali metodiche (es. modello di coorte), ma non fornisce informazioni sul tempo e sulle risorse necessari per il raggiungimento dello steady state. Essendo un modello di popolazione, che contiene la reale struttura demografica del paese, risulta particolarmente adatto a simulare l'effetto di herd immunity indotto dalla vaccinazione antipneumococcica nelle fasce d'età non direttamente

coinvolte dagli effetti diretti della vaccinazione stessa. L'orizzonte temporale preso in considerazione in questo tipo di analisi è limitato a 1 anno di osservazione e quindi non necessita di attualizzazione dei costi e dei benefici. Il modello di steady-state è stato utilizzato per valutare l'impatto della vaccinazione antipneumococcica in età infantile in Italia con PHiDCV rispetto alla vaccinazione con PCV-7 e rispetto alla condizione di non vaccinazione. Essendo un modello di steady state, la copertura vaccinale con entrambi i vaccini è stata assunta pari al 100% somministrati con schedula 2+1 rispettivamente a 3, 5 e 11 mesi. Nell'analisi si è considerata tutta la popolazione italiana e gli effetti sia diretti che indiretti (herd immunity) della vaccinazione.

Il prezzo dei vaccini è stato fissato pari all'attuale prezzo base di cessione al SSN di PHiDCV e di PCV-7 (€ 42,59). Il costo di somministrazione è stato assunto pari a € 3,50, considerando un tempo medio di 3 minuti (in aggiunta ai 7,5 minuti impiegati per la somministrazione del vaccino esavalente) e l'impiego di materiale di consumo (alcol e cotone).

Gli altri costi utilizzati sono i seguenti: meningite €7.034; batteriemia €2.881 per gli adulti e €448 per gli adulti; polmonite ricoverata €2.516 per i bambini e €2.700 per gli adulti; otite media €63; otite media in regime di ricovero €1.448 per i bambini e €1.327 per gli adulti.

E' risultato un ICER (costo per QALY guadagnato) di €11.270 con il vaccino PHiD-CV e di €14.190 con il vaccino PCV-7 vs quando confrontati entrambi con la non vaccinazione.

Il costo aggiuntivo per l'SSN di tale vaccinazione per l'intera coorte dei soggetti interessati è in un anno, a regime, stimabile in €50,8 milioni e in €58 a seconda del vaccino impiegato.

Il secondo modello, utilizzando le stesse variabili, ma applicandole su una coorte di soggetti produce gli esiti clinici ed economici relativi a un orizzonte temporale lifetime, e prende quindi in considerazione anche gli effetti indiretti della vaccinazione. La vaccinazione determina un risparmio sui costi di trattamento delle patologie interessate rispettivamente di € 38,5 milioni per PHiD-CV e €25 milioni per PCV-7.

Il costo aggiuntivo per l'SSN di tale vaccinazione per l'intera coorte dei soggetti interessati nell'intero periodo della loro vita è di €44.2 milioni e di €56.5 milioni a seconda del vaccino impiegato.

L'ICER del vaccino PHiD-CV risulta di €30.961, mentre quello del vaccino PCV-7 è pari a €48.766.

### *Impatto sulla spesa sanitaria pubblica*

L'attuazione della campagna vaccinale su scala nazionale comporta un costo aggiuntivo per l'SSN di €50,8 milioni- €58,3 milioni l'anno a seconda del vaccino impiegato.

La vaccinazione comporta un risparmio per una coorte di soggetti di circa €38,5 milioni-€25 milioni per costi di trattamento delle patologie interessate che grazie al vaccino si sono evitate. Il costo per QALY guadagnato è di circa €30.000.

### **Vaccinazione antimeningococcica**

A tutt'oggi non risulta alcun rapporto di HTA per questa vaccinazione riferito all'Italia. Pertanto si possono trarre delle utili indicazioni da uno studio riferito all'UK, paese con il sistema sanitario più simile al nostro tra quelli nei quali sono state pubblicate delle valutazioni economiche.

Uno studio del 2002 ha valutato la campagna di vaccinazione contro il meningococco di siero gruppo C vs. la non campagna, quando cioè l'impegno del sistema sanitario si limita a trattare i casi di meningite quando si manifestano.

Il modello di simulazione di coorte ha lavorato su 18 coorti di soggetti da 0 a 17 anni per un totale di 11.791 soggetti, raggruppati in un'analisi singola per gruppi di età 0-4mesi, 5-11 mesi, 1-4 anni, 5-17 anni, ed infine sul totale dei soggetti 0-17 anni.

I costi sono in sterline del 2000, pertanto i valori sono al 2010 andrebbero aumentati di almeno il 15%. Si è assunto che ogni episodio di meningite venisse trattato in ricovero ospedaliero. Il costo per il follow-up ambulatoriale è stato assunto pari a £246 (€403 del 2002). Al 10% dei sopravvissuti con sequelae è stato attribuito un costo per l'assistenza sanitaria di £21.500 (€35.257) all'anno. Il costo del vaccino è stato posto a £12 per dose con un costo di somministrazione di £1. La schedula vaccinale utilizzata è la seguente: tre dosi per l'età fino a 4 mesi, due dosi per l'età 5-12 mesi ed una sola dose per l'età 1-17 anni. Ogni medico di medicina generale riceve £6.25 per dose somministrata.

Il risultato è un numero di casi evitati pari a 7.880 e un numero di morti evitate di 845, pari a circa 23.000 anni di vita. La campagna vaccinale farebbe risparmiare £29 milioni in trattamenti e controlli. Il costo totale della vaccinazione si attesta a £172 milioni (£126 milioni con la dose a £8). Il costo per anno di vita salvato è di £6.259. Attuando campagne parziali, cioè solamente per una classe di età, si ottengono i seguenti risultati: classe 0-4 mesi costi aggiuntivi £12,2 milioni con ICER di £14.630; classe 5-11 mesi costi aggiuntivi £11,1 milioni con ICER di £9.493; classe 1-4 anni costi aggiuntivi £34,3 milioni con ICER 5.826; classe 5-17 costi aggiuntivi £79,4 milioni con ICER 5.529, classe 16-17 non scolarizzati costi aggiuntivi £5,9 milioni con ICER £10.291. Lo studio non ha tenuto conto della qualità di vita in assenza di informazioni specifiche. Utilizzando i QALY l'ICER dovrebbe verosimilmente diminuire.

#### *Impatto sulla spesa sanitaria pubblica*

Sebbene sulla base di uno studio non applicato alla realtà dell'Italia, questa vaccinazione sembra ottenere un rapporto costo-efficacia incrementale molto contenuto per tutte le classi di età (attualizzato in Euro del 2010 l'ICER è mediamente di circa €9.000, molto contenuto quindi). L'impatto varia ovviamente all'aumentare delle classi vaccinate.

#### **Vaccinazione antivariella**

Una valutazione economica per l'Italia pubblicata nel 2004 ha valutato la vaccinazione in quattro differenti strategie: vaccinazione obbligatoria; vaccinazione raccomandata sulla base di screening anamnestico; sulla base di test del sangue; sulla base sia dello screening anamnestico sia del test sierologico. Un modello di simulazione ha valutato una singola coorte di 43.700 soggetti dell'area di Napoli per la loro intera vita. La compliance con lo screening anamnestico e il test del sangue è stata ipotizzata del 60%. I costi sono in euro del 2002: dose di vaccino €37,50; costo di somministrazione €6,21; costo del test sierologico €10; costo medio dell'ospedalizzazione per le complicanze della varicella € 2.762; costo del trattamento non ospedalizzato della varicella, da €40 a €55 in relazione all'età.

Le sequelae dell'encefalite, per i soggetti sopravvissuti, sono state stimate in €25.000 l'anno. In assenza della vaccinazione si avrebbero 271 ospedalizzazioni and 1,3 decessi per la coorte di 43.770 bambini di Napoli. L'impatto economico è il seguente: senza vaccinazione si avrebbe un costo per il SSN pari a €467.000; con la vaccinazione obbligatoria €1,7 milioni; con lo screening anamnestico €650.000; con il test del sangue €812.000 e infine con entrambi i test €567.000. Il rapporto costo-efficacia incrementale più vantaggioso è risultato per la strategia con entrambi i test, con €8.929 per anno di vita guadagnato (non QALY).

Uno studio più recente pubblicato nel 2008 ha effettuato un'analisi dell'impatto sui costi sanitari della vaccinazione sull'intera popolazione suscettibile in Italia. Tre sono state le strategie confrontate: vaccinazione 1-1,5 anni con due dosi; adolescenti; vaccinazioni combinate con catch-up per adolescenti.

Il costo della dose di vaccino era di €37,27, della somministrazione €6,21. I costi dei ricoveri sono stati calcolati imputando un costo per giornata di degenza di €404.

Senza vaccinazioni il modello prevede 501.644 casi di varicella con 27.341 complicanze (5,7% delle quali ospedalizzate) nell'intera popolazione di 0-70 anni. I casi di varicella sono 93.783, 450.081 e 88.751 rispettivamente con la vaccinazione obbligatoria, con la vaccinazione e screening anamnestico, con la vaccinazione che prevede il catch up degli adolescenti. Analogamente le complicanze sono rispettivamente 302, 1308 e 282.

I costi sanitari diretti ammontano a €18,2 milioni senza vaccinazione, e a €24,9 milioni, €22,1 milioni e €26 milioni rispettivamente con la vaccinazione obbligatoria, con la vaccinazione e screening anamnestico, con la vaccinazione che prevede il catch up degli adolescenti.

L'impatto minore si ha dunque con la vaccinazione della seconda strategia comportando un costo aggiuntivo per l'SSN di circa €4 milioni, per ciascuna coorte per l'intero arco della sua vita.

#### *Impatto sulla spesa sanitaria pubblica*

I costi aggiuntivi per il SSN seguendo un programma di vaccinazione sulla base dello screening anamnestico comportano una spesa contenuta di €4 milioni per l'intera durata della vita dei soggetti sottoposti a tale vaccinazione e con una consistente diminuzione sia di casi di varicella che di complicanze ospedalizzate.

#### **Bibliografia**

1. La Torre G, Ricciardi W, Capri S, et al. Health Technology Assessment della vaccinazione anti-HPV. Italian Journal of Public Health, 2007, 4, Suppl. 1.
2. Goldie SJ, et al., Projected clinical benefits and cost-effectiveness of a human papillomavirus 16/18 vaccine. Journal of the National Cancer Institute, 2004. 96(8):. 604-615.
3. Insinga R, Glass A, Rush B. Health state transitions following an abnormal pap smear: implications for health utility assessment in cost-effectiveness analyses. (Abstract W-02 presented at 22nd International Papillomavirus Conference & Clinical Workshop 2005, April 30 - May 6, Vancouver, BC, Canada). 2005.
4. Eichler H, Kong S, Gerth W et al. Use of cost-effectiveness analysis in health care resource allocation decision-making: how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge? Val Health 2004; 7: 518-528
5. Gasparini R, Amiciza D, Manfredi P et al. Human papillomavirus vaccination: what is the best choice? A comparison of 16 strategies by means of a decisional model. Epidemiol. Infect. 2008. 1-9.
6. Sanders GD, Taira AV. Cost-effectiveness of a potential vaccine for human papillomavirus. Emerg Infect Dis 2003;9(1):37-48.
7. Mennini FS et al. Health and economic impact associated with a quadrivalent HPV vaccine in Italy. Gynecol Oncol 2008.
8. La Torre G, Ricciardi W, Capri S, et al. Health Technology Assessment della vaccinazione anti-pneumococcica. Italian Journal of Public Health, 2009, 6, Suppl. 5.
9. Trotter CL, Edmunds J. Modelling cost effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccination campaign in England and Wales. BMJ 2002. VOL. 324 6 April..
10. Baldasseroni A, Dellisanti C. Valutazione economica di un programma per la vaccinazione contro la varicella nei bambini e negli adolescenti suscettibili. Documenti ARS Osservatorio di Epidemiologia N.27, Marzo 2007.
11. Thiry N et al. Economic evaluation of varicella vaccination programmes. A review of literature. Pharmacoeconomics 2003. 21:13-38.
12. Thiry N et al. An economic evaluation of varicella vaccination in Italian adolescents. Vaccine 2004. 22:3546-62.
13. Zhou f et al. Impact of varicella vaccination on health care utilization. JAMA 2005. 17:797-802.