

10-11
OTTOBRE
2019
MILANO
PALAZZO
LOMBARDIA

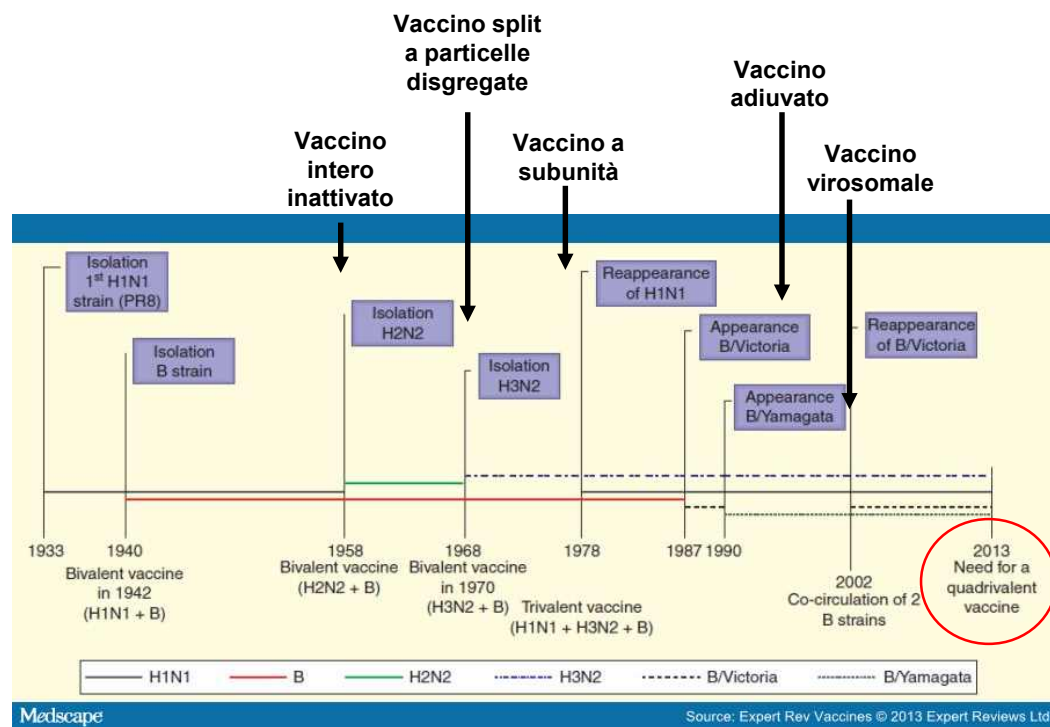


Valutazione HTA del nuovo vaccino anti-influenzale quadrivalente prodotto su colture cellulari

Chiara de Waure

Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università degli Studi di Perugia

Il razionale



Hannoun C. Expert Rev Vaccines. 2013.

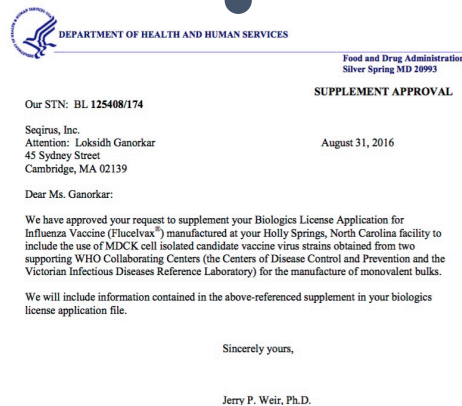
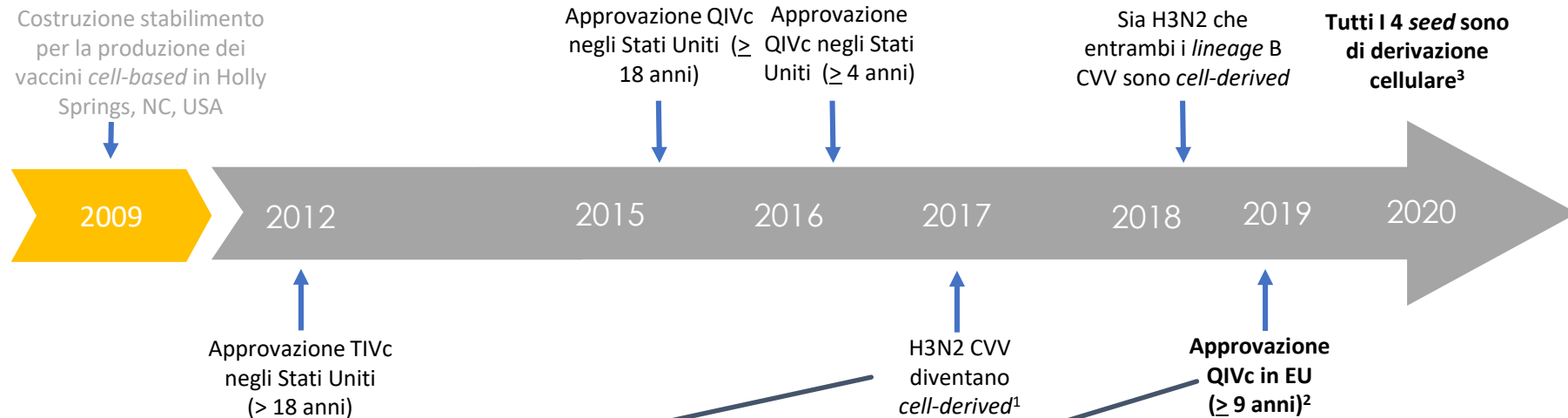
➤ Produzione da coltura su uova embrionate di pollo

- stretta dipendenza da adeguata fornitura di uova;
- rischio di sviluppo di mutazioni adattative del virus;
- rischio di eventi avversi legati ad eventuale reazione allergica alle uova.

➤ Obiettivi delle nuove tecniche di produzione

- migliorare la produzione,
- garantire una maggiore efficacia dei vaccini,
- ridurre il rischio di eventi avversi legati ad una eventuale reazione allergica alle uova.

Il vaccino quadrivalente da coltura cellulare



FLUCELVAX
TETRA



1. FDA. www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM522280.pdf; 2. European Commission. [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52019XC0125\(05\)&qid=1561644078021&from=IT](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/IT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52019XC0125(05)&qid=1561644078021&from=IT); 3. WHO. https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/candidates_reagents/2019_20_north/en/.

Il report HTA



Valutazione di Health Technology Assessment (HTA) del vaccino antinfluenzale quadrivalente da coltura cellulare: Flucelvax Tetra

Anno: 2019 - Vol: 8 - Num. 5

Autori: Giovanna Elisa Calabrò, Sara Boccalini, Marco Del Riccio, Alessandra Ninci, Federico Manzi, Angela Bechini, Paolo Bonanni, Donatella Panatto, Piero Luigi Lai, Daniela Amicizia, Anna Maria Ferriero, Caterina Rizzo, Filippo Trentini, Stefano Merler, Stefano Capri, Maria Lucia Specchia, Maria Luisa Di Pietro, Silvia Mancinelli, Laura Sarnari, Chiara de Waure

INTRODUZIONE

LA VALUTAZIONE DELLE TECNOLOGIE SANITARIE ATTRAVERSO L'ADOZIONE DELLA METODOLOGIA HTA NEL QUADRO PIÙ COMPLESSIVO DELLA VALUE BASED MEDICINE

Giovanna Elisa Calabrò 1

1 CAPITOLO 1

EPIDEMIOLOGIA DELL'INFLUENZA STAGIONALE IN ITALIA

Sara Boccalini, Marco Del Riccio, Alessandra Ninci, Federico Manzi, Angela Bechini, Paolo Bonanni 6

2 CAPITOLO 2

IMPATTO DELL'INFLUENZA PER LA SALUTE PUBBLICA E VALORE DELLA VACCINAZIONE NELLE CATEGORIE A RISCHIO

Silvia Mancinelli, Laura Sarnari, Chiara de Waure 24

3 CAPITOLO 3

VACCINI ANTINFLUENZALI ATTUALMENTE DISPONIBILI IN ITALIA: UNA REVISIONE SISTEMATICA E META-ANALISI DELL'IMMUNOGENICITÀ, DELL'EFFICACIA E DELLA SICUREZZA

Donatella Panatto, Piero Luigi Lai, Daniela Amicizia 33

4 CAPITOLO 4

VACCINO ANTINFLUENZALE QUADRIVALENTE DA CULTURA CELLULARE (FLUCELVAX TETRA®)

Anna Maria Ferriero 87

Obiettivo: valutazione del QIVc nel contesto italiano tenendo in considerazione le alternative correnti (vaccino quadrivalente standard - QIVe - e vaccino trivalente adiuvato - aTIV -)

5 CAPITOLO 5

VALUTAZIONE ECONOMICA DELL'INTRODUZIONE DEL NUOVO VACCINO ANTINFLUENZALE QUADRIVALENTE DA CULTURA CELLULARE (FLUCELVAX® TETRA) NEL CONTESTO DI CURA ITALIANO

Caterina Rizzo, Filippo Trentini, Stefano Capri, Stefano Merler 113

6 CAPITOLO 6

ASPETTI ORGANIZZATIVI DELLA VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE IN ITALIA: NUOVE SFIDE PER UNA STRATEGIA PREVENTIVA EFFICACE NELL'OTTICA DELLA MEDICINA DI POPOLAZIONE ORIENTATA AL VALORE

Maria Lucia Specchia, Anna Maria Ferriero 144

7 CAPITOLO 7

VALUTAZIONE ETICA DEL VACCINO ANTINFLUENZALE QUADRIVALENTE DA CULTURA CELLULARE (FLUCELVAX® TETRA)

Maria Luisa Di Pietro 158

ELEMENTI CHIAVE

ELEMENTI CHIAVE PER IL PROCESSO DECISIONALE

Giovanna Elisa Calabrò, Sara Boccalini, Marco Del Riccio, Alessandra Ninci, Federico Manzi, Angela Bechini, Paolo Bonanni, Silvia Mancinelli, Laura Sarnari, Donatella Panatto, Piero Luigi Lai, Daniela Amicizia, Anna Maria Ferriero, Caterina Rizzo, Filippo Trentini, Stefano Capri, Stefano Merler, Maria Lucia Specchia, Maria Luisa Di Pietro, Chiara de Waure 166

Metodi 1

Raccolta ed elaborazione dei dati correnti

- Epidemiologia
 - Sorveglianza epidemiologica delle sindromi simil-influenzali (ILI) e virologica **InfluNet** (stagioni 2010/11–2018/19)
- Burden
 - **FluNews**
 - ✓ casi gravi dalla stagione 2013/2014 a quella 2018/2019 e dati relativi al numero di decessi osservati e attesi tra i soggetti ≥ 65 anni delle stagioni influenzali 2016/2017, 2017/2018 e 2018/2019
 - **Health for All**
 - ✓ tassi di ospedalizzazione e mortalità per influenza e polmonite, totali e stratificati per genere ed età (0-14; 15-24; 25-34; 35-44; 45-54; 55-64; 65-74; 75+)

Metodi 2

Revisione di letteratura

- Burden

- PubMed; Web of Science; Embase → identificazione degli studi sull'influenza stagionale che hanno valutato mortalità e/o complicanze legate all'influenza

- Tecnologie sanitarie oggetto di studio

- Ovid MEDLINE® ALL; Biological Abstracts; CAB Abstracts (incluso Global Health)
- cross-checking degli studi inclusi
- www.clinicaltrials.gov

- Aspetti organizzativi

- Pubmed
- Siti istituzionali nazionali e internazionali

P: popolazione pediatrica (≥ 6 mesi d'età), popolazione adulta e anziana (solo quest'ultima per aTIV)

I: aTIV (i); QIVe (ii); QIVc, TIVc (iii)

C: (i) aTIV: vaccini non adiuvati di qualsiasi valenza; (ii) QIVe: TIVe o aTIV; (iii) QIVc e TIVc: qualsiasi vaccino antinfluenzale ottenuto con qualsiasi sistema di produzione

O: immunogenicità, efficacia e sicurezza

S: trial randomizzati e controllati di Fase III e IV, studi osservazionali, altri studi di sicurezza, revisioni sistematiche e meta-analisi

Metodi 3

Valutazione economica

- rapporto incrementale di costo-efficacia (ICER – *Incremental Cost-Effectiveness Ratio*) espresso come €/QALY guadagnato

🧪 **Popolazione in studio:** intera popolazione italiana

🧪 **Periodo di riferimento:** stagione 2019/20

🧪 **Struttura analitica del modello a due comparti**

🧪 **Prospettiva:** SSN e società

Classe di età	Scenario attuale	Scenario alternativo
6 mesi-8 anni	QIV standard (su uova)	QIV standard (su uova)
9-17 anni	QIV standard (su uova)	QIV su coltura cellulare (QIVc)
18-64 anni	QIV standard (su uova)	QIV su coltura cellulare (QIVc)
65-74 anni	QIV standard (su uova)	QIV su coltura cellulare (QIVc)
>74 anni	aTIV	aTIV

Scenari valutati

Il modello economico

Modulo epidemiologico



- Modello strutturato per età e calibrato per (sotto)tipo di virus sviluppato al fine di stimare il numero di casi di influenza confermata in laboratorio, partendo da dati reali di sorveglianza e di sieroepidemiologia

Dati sierologici e virologici

- A(H1N1)pdm09: Merler et al. PloS One 2013
- A(H3N2), B e A(H1N1)pdm09: cortesia Dott.ssa Pariani (Lombardia)

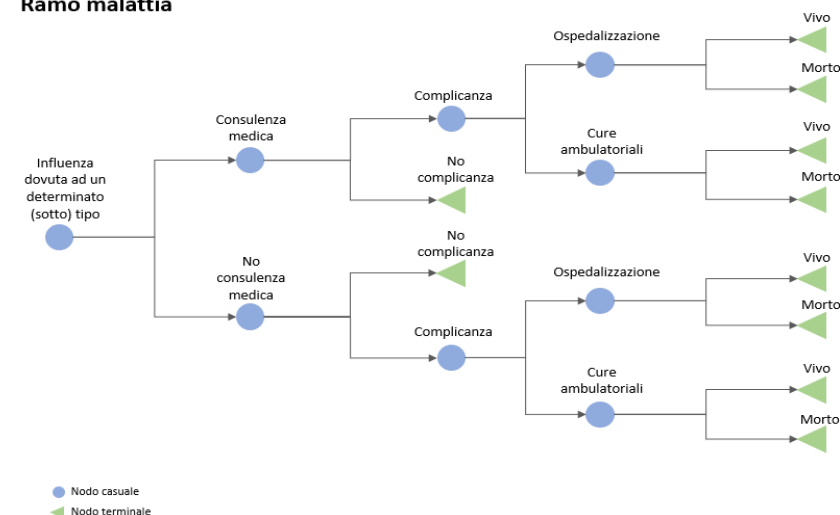
Dati epidemiologici

- ILI per fascia di età: ISS; Influnet
- Coperture vaccinali per fascia di età e stagione: ISTAT. Health for All – Italia; ISS. La Sorveglianza Passi d'Argento

Dati di efficacia sul campo: Belongia et al. Lancet Infect Dis. 2016; Tricco et al. BMC Med. 2013; Beyer et al. Vaccine. 2017; Mannino et al. Am J Epidemiol. 2012; Boikos et al. Presentato al NFID Clinical Vaccinology Course, Novembre 2018.

Modulo del *burden*

Ramo malattia



Albero decisionale volto a stimare le complicanze, le ospedalizzazioni, le morti, i QALY e i costi associati all'influenza in una stagione influenzale

Efficacia vaccinale

Parametro	(Sotto)tipo	Classe di età, anni					Bibliografia
		0,5–8	9–17	18–64	65–74	≥75	
Efficacia di QIVe, %	A(H1N1)pdm09	69,0	69,0	73,0	62,0	NA	Belongia
	A(H3N2)	43,0	43,0	35,0	24,0	NA	Belongia
	B	69,5	69,5	77,0	52,1	NA	Tricco; Beyer
Efficacia relativa aTIV vs QIVe, %	A(H1N1)pdm09	NA	NA	NA	NA	25,0	Mannino
	A(H3N2)	NA	NA	NA	NA	25,0	Mannino
	B	NA	NA	NA	NA	20,0	Mannino; Beyer
Efficacia relativa QIVc vs QIVe (scenario base), %	A(H1N1)pdm09	NA	0	0	0	NA	Assunzione
	A(H3N2)	NA	36,2	36,2	36,2	NA	Boikos
	B	NA	0	0	0	NA	Assunzione

Per quel che riguarda QIVc, è stato utilizzato un **approccio conservativo** in quanto è stato assunto un vantaggio rispetto a QIVe standard solo nei confronti del sottotipo A(H3N2)

Belongia et al. Lancet Infect Dis. 2016;16(8):942-51; Tricco et al. BMC Med. 2013;11:153; Beyer et al. Vaccine. 2017;35(33):4167-76; Mannino et al. Am J Epidemiol. 2012;176(6):527-33; Boikos et al. Presentato al NFID Clinical Vaccinology Course, Novembre 2018.

I costi e le utilità

Driver costi diretti (€ 2018)

Campagna vaccinale:

- Acquisto singoli vaccini
- Somministrazione del vaccino (6,16 euro per tutti)

Gestione ambulatoriale influenza non complicata (Visita MMG/PLS; Visita al PS; Terapia farmacologica)

Gestione ambulatoriale dell'influenza complicata (Visita MMG/PLS; Visita specialistica; Terapia farmacologica; Esami diagnostici)

Gestione ospedaliera dell'influenza complicata (tariffe DRG)

Vaccino	Prezzo
QIVe	€ 5,50
aTIV	€ 5,20
QIVc	€ 8,00

Driver costi indiretti (€ 2018)

Perdita di produttività per malattia:

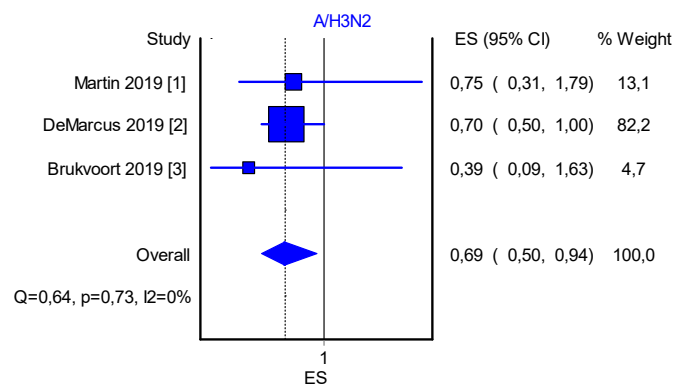
- Influenza non complicata
- Influenza complicata con o senza ospedalizzazione

Perdita di produttività per morte prematura

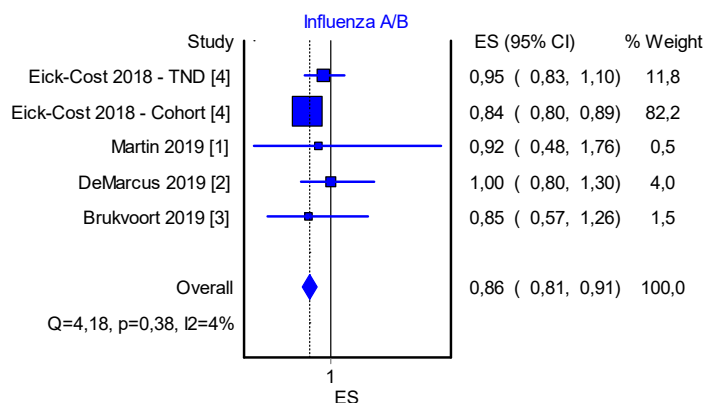
Classe di età, anni	Utilità (base)	Disutilità			
		Influenza senza visita medica	Influenza con visita medica	Influenza complicata	Influenza con ospedalizzazione
0,5–8	0,9500	0,0050	0,0060	0,0075	0,0090
9–17	0,9500	0,0050	0,0060	0,0075	0,0090
18–64	0,9313	0,0050	0,0060	0,0075	0,0090
65–74	0,8911	0,0050	0,0060	0,0075	0,0090
≥75	0,8486	0,0050	0,0060	0,0075	0,0090

Limiti del modello economico

- Per la mancanza di dati robusti, il modello non considera una possibile differenza nella presentazione clinica dei tre (sotto)tipi virali
- Il modello non contempla tutti i tipi di costi indiretti (es. perdita di produttività dei genitori dovuta alla malattia dei figli, costi-opportunità per l'assenteismo scolastico/universitario)
- In seguito alla pubblicazione del report sono stati resi noti diversi studi sull'efficacia relativa di QIVc vs QIVe



Efficacia relativa QIVc vs QIVe contro A/H3N2:
31% (IC 95%: 4-50%)



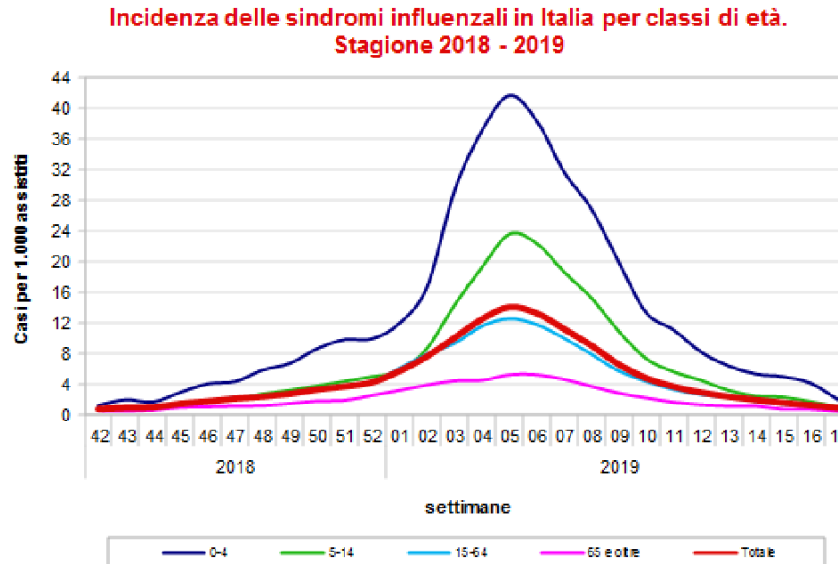
Efficacia relativa QIVc vs QIVe contro qualsiasi influenza:
14% (IC 95%: 9-19%)

L'assunzione dell'efficacia relativa di QIVc vs QIVe nei confronti dell'H3N2 è stata ampiamente confermata dalla meta-analisi eseguita *post-hoc*

Il problema di salute 1

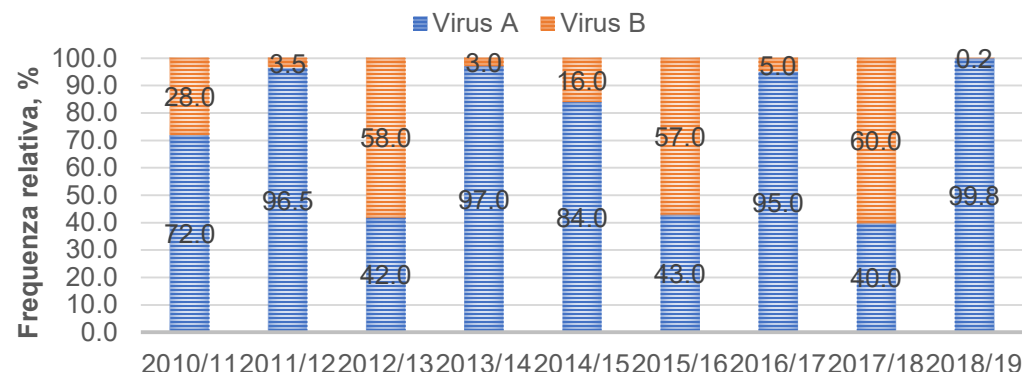
- L'incidenza cumulativa di ILI è **variabile**, con un massimo registrato nella stagione 2017/18 (14,3%) e un minimo nella stagione 2013/14 (7,6%) ed ha un **andamento inversamente proporzionale con l'età** (più alta nei bambini e più bassa nei soggetti più grandi).

Incidenza cumulativa (%)						Livello intensità
Stagione	Totale	0-4 anni	5-14 anni	15-64 anni	≥65 anni	
2010/11	9,8	25,1	19,7	8,0	2,7	BASSO
2011/12	8,2	22,2	17,5	7,2	3,7	INTERMEDIO
2012/13	10,2	25,6	18,7	8,8	3,7	INTERMEDIO
2013/14	7,6	20,6	11,8	6,9	3,1	INTERMEDIO
2014/15	10,4	24,6	16,9	9,6	4,5	MEDIO-ALTO
2015/16	8,0	22,1	16,0	6,9	2,8	BASSO
2016/17	9,0	22,0	12,6	8,4	4,9	MEDIO-ALTO
2017/18	14,3	37,6	20,7	13,2	7,4	MOLTO ALTO
2018/19	13,4	36,6	19,3	12,6	6,1	ALTO
MEDIA	10,1	26,3	17,0	9,1	4,3	



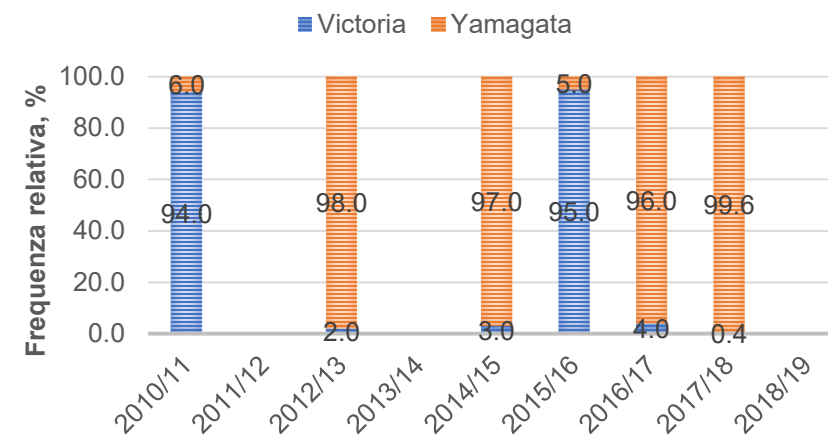
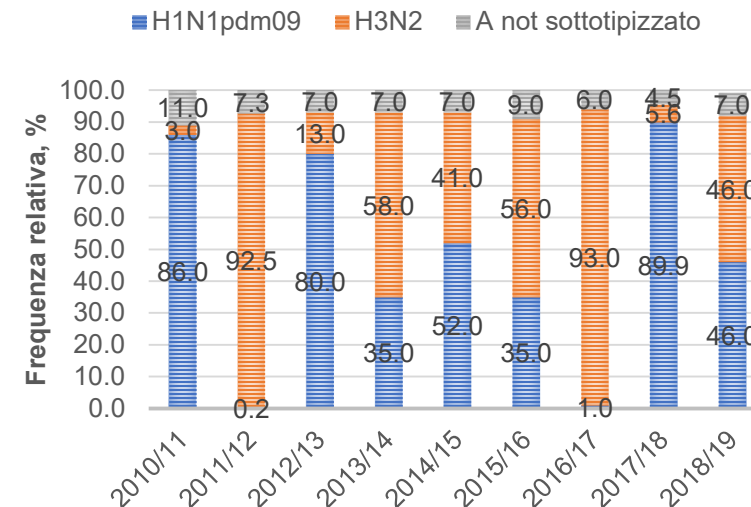
Il problema di salute 2

- Da un punto di vista virologico, il tasso di positività medio dei campioni sottoposti ad analisi è risultato pari al 32% con predominanza del virus A



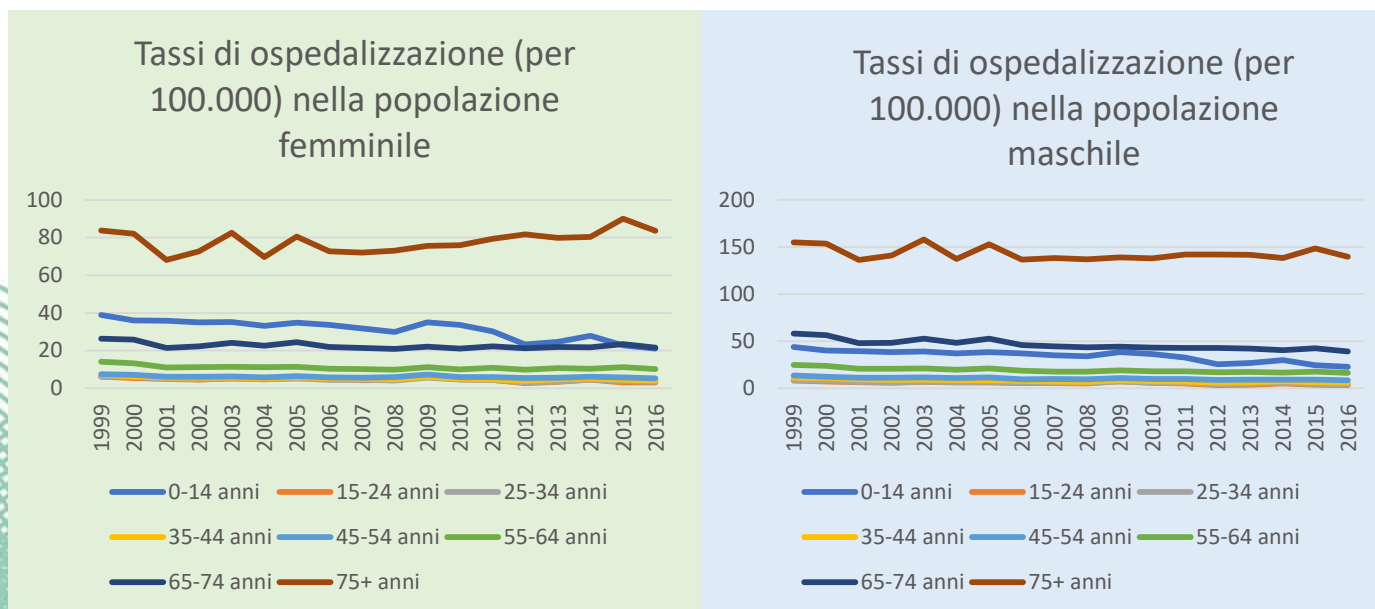
La letteratura evidenzia:

- un progressivo aumento della diffusione del virus B
- che i virus B colpiscono maggiormente i soggetti di età inferiore ai 14 anni (in particolare Victoria) e che il lineage Yagamata è più diffuso tra i casi complicati
- Il sottotipo A/H3N2 colpisce prevalentemente la popolazione anziana



Il problema di salute 3

I tassi di ospedalizzazione per polmonite ed influenza risultano in riduzione dal 1999 in poi con valori che sono passati da 25,7 per 100.000 a 22,5 per 100.000 dal 1999 al 2016 con una media degli ultimi tre anni pari a 23,3 per 100.000



- Probabilità di complicanze

- bambini: otite media acuta (10,8-13,9%), bronchite acuta (7,9-8,5%), wheezing (0,7-5,4%), polmonite (0,4-8,1%), bronchiolite (3,1%), croup (3,1%), esacerbazione dell'asma (2,2%)

- Soggetti con comorbidità: fino al 60,7%

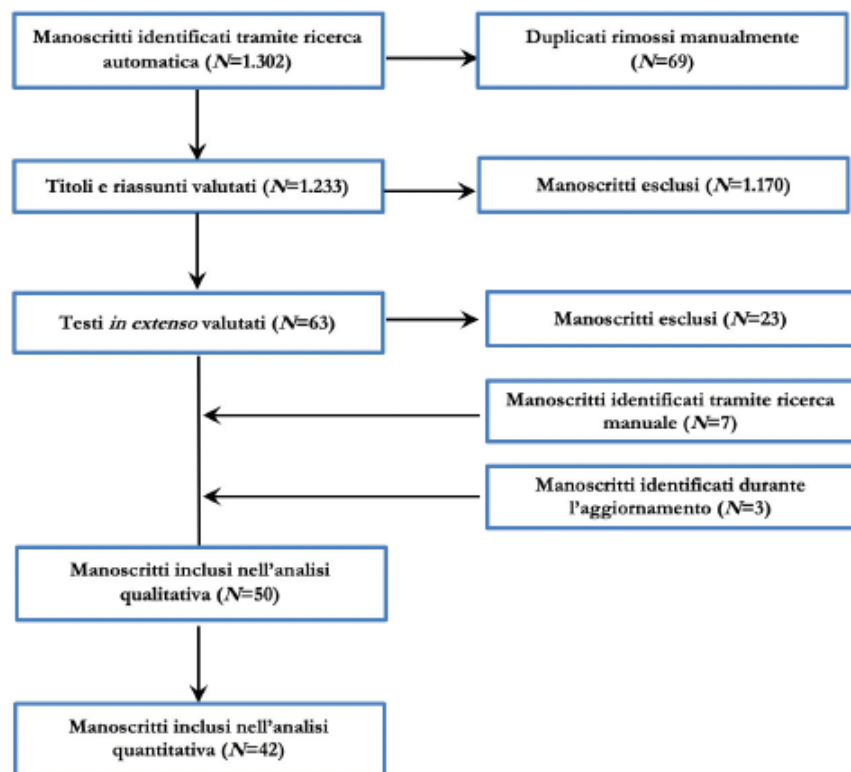
- Soggetti anziani: fino al 57,8%

Il problema di salute 4

- Mortalità più altalenante negli anni, ma comunque in riduzione significativa
- Media degli ultimi tre anni: 1,7 per 100.000
- Eccesso di mortalità medio, standardizzato per età, pari a 1,9-2,2 per 100.000 quando vengono considerate influenza e polmonite e a 11,6-18,6 per 100.000 per tutte le cause

Stagione	Casi gravi					Di cui deceduti					
	N	(Sotto)tipo, %				N	Letalità	(Sotto)tipo, %			
		H1N1	H3N2	A ns	B			H1N1	H3N2	A ns	B
2013/14	93	48	26	14	12	16	17,2%	69	NA	NA	NA
2014/15	648	76	13	7	4	163	25,2%	72	17	7	4
2015/16	89	70	9	4	17	32	36,0%	56	16	15	13
2016/17	230	6	63	27	4	68	29,6%	10	69	20	1
2017/18	764	52	2	9	37	173	22,6%	49	0	7	44
2018/19	809	69	14	17	~0	198	24,5%	NA	NA	NA	NA

Le alternative - aTIV



Immunogenicità assoluta

- Superati tutti i criteri di SCR, SPR e MFI

Immunogenicità relativa

- Probabilità significativamente superiore di raggiungere la sierconversione (+ **17%, 21% e 28% rispettivamente per A(H1N1), A(H3N2) e B**) e la sieroprotezione (+ **5%, del 5% e del 6% rispettivamente per A(H1N1), A(H3N2) e B**) rispetto ai soggetti immunizzati con vaccini non adiuvati

Effectiveness assoluta

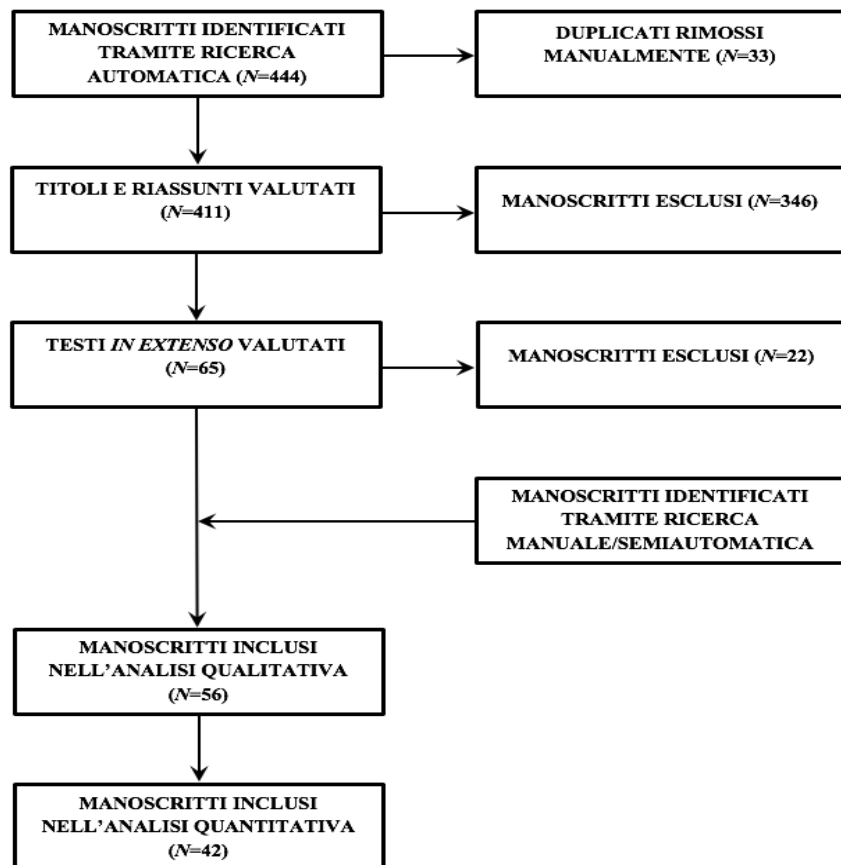
- L'**effectiveness** nei confronti dell'influenza è risultata pari a **58,6%** (IC 95%:24,3–77,4%) mentre quella nei confronti delle ospedalizzazioni per tutte le complicanze del **62%** (IC 95%: 42–75%) (**51%** considerando solo influenza e/o polmonite)

Effectiveness relativa

- aTIV risulta **significativamente più efficace sul campo rispetto a TIV e QIVe**, indipendentemente dall'outcome studiato

SCR: tasso di sierconversione; SCP: tasso di sieroprotezione;
MFI: Incremento medio post/pre del titolo anticorpale

Le alternative - QIVe



Immunogenicità assoluta

- Superati tutti i criteri di SCR, SPR e MFI

Immunogenicità relativa

- **QIVe non inferiore a TIVe rispetto ai ceppi condivisi. Per i ceppi non condivisi, QIVe sempre significativamente superiore** rispetto a TIVe indipendentemente dal lineage e dal parametro considerato in tutte le fasce di età

Efficacia teorica (valutata solo sui bambini)

- **Stime variabili (24-100%) a seconda dell'outcome/metodologia** considerati con risultati migliori nei confronti dell'influenza confermata di media/severa entità

Effectiveness

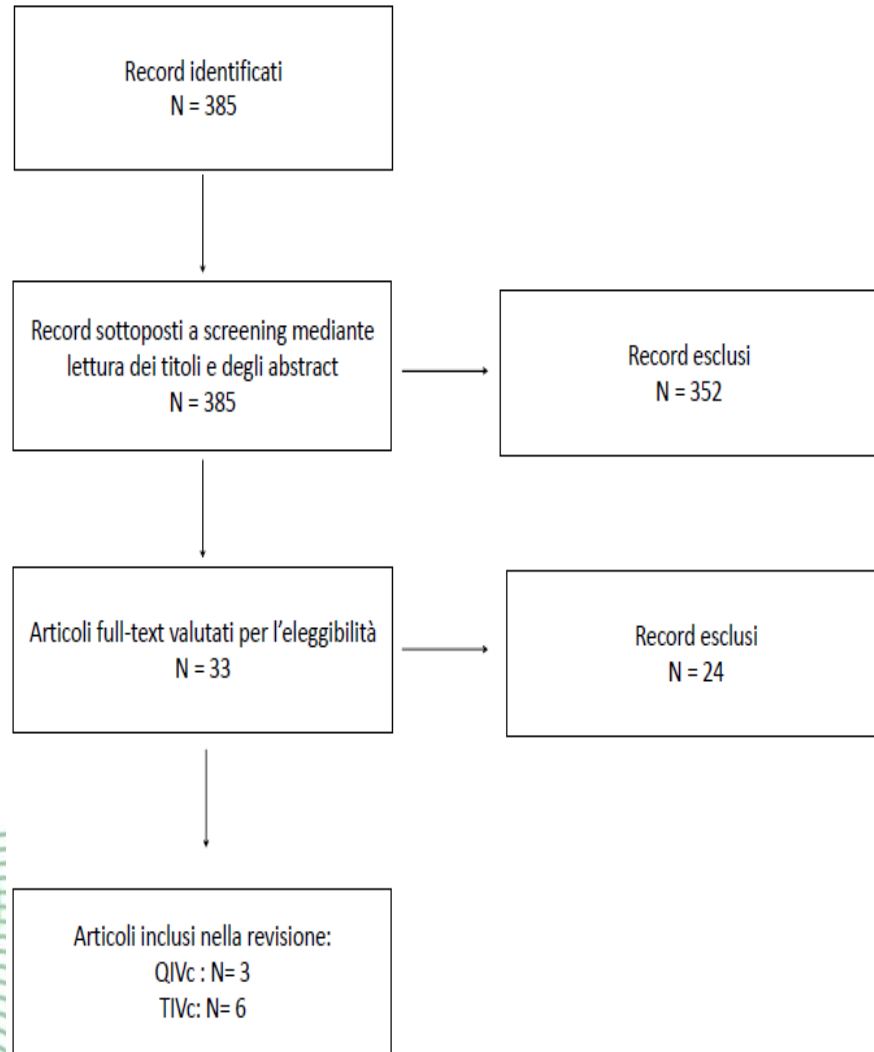
- **Efficacia pari al 59%, 56%, 60%, 70% e 29% per qualsiasi tipo di influenza, A(H1N1)pdm09, tipo B, B/Victoria e B/Yamagata.**
- Mancanza di efficacia nel prevenire le visite al PS, le ospedalizzazioni e la mortalità per influenza e polmonite

SCR: tasso di sieroconversione; SCP: tasso di sieroprotezione;
MFI: Incremento medio post/pre del titolo anticorpale

Le alternative - sicurezza

- **aTIV è risultato significativamente più reattogeno** rispetto ai trivalenti non adiuvati per quel che riguarda gli eventi avversi locali (dolore, eritema e indurimento nel sito di iniezione).
- Il recente report del sistema statunitense VAERS (*Vaccine Adverse Event Reporting System*) ha messo in evidenza una **frequenza di eventi avversi analoga tra i vaccini disponibili negli Stati Uniti**.
- **Per quanto attiene a QIVe il dolore nel sito di iniezione rimane l'evento avverso più comune con un'incidenza che varia tra il 17% e il 73%.** Tra gli eventi sistemici la mialgia (*range*: 7–51%) e il malessere/affaticamento (*range*: 3–34%) sono quelli riportati più frequentemente. La % di eventi avversi in seguito alla vaccinazione con QIVe è risultata molto simile a quella dopo TIVe.

QIVc



Due RCT di valutazione dell'immunogenicità e della sicurezza nella popolazione pediatrica e adulta (vs predecessore trivalente)

Uno studio di effectiveness nella popolazione di età ≥ 65 anni

QIVc 1

- Popolazione pediatrica

- Popolazione adulta

Evidenze a supporto della non-inferiorità della risposta anticorpale per i ceppi in comune di QIVc rispetto a TIVc, così come di un profilo di immunogenicità e sicurezza sovrapponibile tra i due vaccini.

TABELLA 2

CONFRONTO DELLA RISPOSTA ANTICORPALE DI QIVc E TIVc NELLA FASCIA DI POPOLAZIONE ≥4 E <18 ANNI D'ETÀ 3 SETTIMANE DOPO LA VACCINAZIONE, PER SOTTOTIPO VIRALE/LINEAGE			
Virus	Parametro	QIVc	TIV1c/TIV1c
A(H1N1)	N	1.113	566
	SC, % (IC 95%)	73 (70-76)	74 (70-77)
	SP, % (IC 95%)	99 (98-100)	99 (98-100)
A(H3N2)	N	1.112	566
	SC, % (IC 95%)	47 (44-50)	51 (47-55)
	SP, % (IC 95%)	100 (99-100)	99 (98-100)
B1	N	1.112	566
	SC, % (IC 95%)	67 (64-70)	66 (61-69)
	SP, % (IC 95%)	92 (91-94)	93 (90-95)
	GMR (IC 95%)	6,15 (5,76-6,57)	2,38 (2,17-2,61)
	ΔSCR, % (IC 95%)	67 (64-70)	33 (29-37)
B2	N	1.108	566
	SCR, % (IC 95%)	73 (70-76)	72 (68-76)
	SPR, % (IC 95%)	91 (89-93)	91 (88-93)
	GMR (IC 95%)	2,12 (1,91-2,37)	8,16 (7,56-8,82)
	ΔSCR, % (IC 95%)	73 (70-76)	26 (23-30)

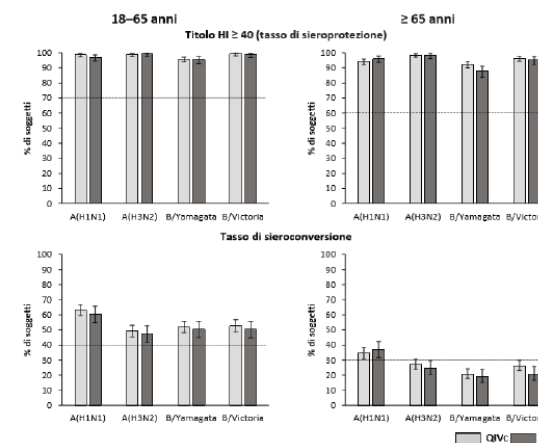
QIVc = vaccino antinfluenzale quadrivalente da coltura cellulare; TIVc = vaccino antinfluenzale trivalente da coltura cellulare; SC = sieroconversione; SP = Siero-protezione; GMR = rapporto delle medie geometriche dei titoli; ΔSCR = differenza dei tassi di sieroconversione

	QIV n = 1149	TIV1c n = 579	TIV2c n = 570
Any AE, %	24	24	27
At least possibly related AE, %	5	6	5
SAE, %	1	1	<1
Medically attended AE, %	27	27	27
New onset of chronic disease, %	2	2	2

QIV, quadrivalent influenza vaccine; TIV, trivalent influenza vaccine; AE, adverse event; SAE, serious adverse event.

FIGURA 8

PERCENTUALE DI SOGGETTI CHE HANNO RAGGIUNTO GLI ENDPOINT DI IMMUNOGENICITÀ SECONDO I CRITERI DEL CBER



Unsolicited AEs	≥18 to <65 y			≥65 y		
	QIVc n = 665	TIV1c n = 330	TIV2c n = 328	QIVc n = 659	TIV1c n = 343	TIV2c n = 337
Any AE	212 (31.9)	88 (26.7)	107 (32.6)	282 (42.8)	155 (45.2)	144 (42.7)
Possibly or probably related AE	28 (4.2)	9 (2.7)	15 (4.6)	29 (4.4)	13 (3.8)	15 (4.5)
Any SAE	11 (1.7)	6 (1.8)	5 (1.5)	41 (6.2)	16 (4.7)	16 (4.7)
Possibly or probably related SAE	0	0	0	0	0	0
AEs leading to premature withdrawal*	0	0	1 (0.3)	2 (0.3)	1 (0.3)	0
Medically attended AE	141 (21.2)	58 (17.6)	67 (20.4)	203 (30.8)	114 (33.3)	99 (29.4)
NOCs	24 (3.6)	10 (3.0)	12 (3.7)	38 (5.8)	15 (4.4)	17 (5.0)
Death	0	0	1 (0.3)	5 (0.8)	5 (1.5)	1 (0.3)

Unsolicited AEs were collected from day 1 through day 22. Unsolicited AEs that were SAEs, medically attended AEs, AEs leading to withdrawal from the study, and new onset of chronic diseases (NOCs) were collected from day 1 through day 181. *One subject from the QIVc group withdrew from the study due to AEs (acute myeloid leukemia and worsening of diabetes). For 2 subjects (1 each in TIV1c [≥65 y] and TIV2c [≥18-65 y] groups), the reason for premature withdrawal was death. One subject had a SAE amyotrophic lateral sclerosis (the onset date of this AE was before the vaccination date but the final diagnosis was made after vaccination; however, the reason for premature withdrawal was captured as withdrawal of consent in the case report form).

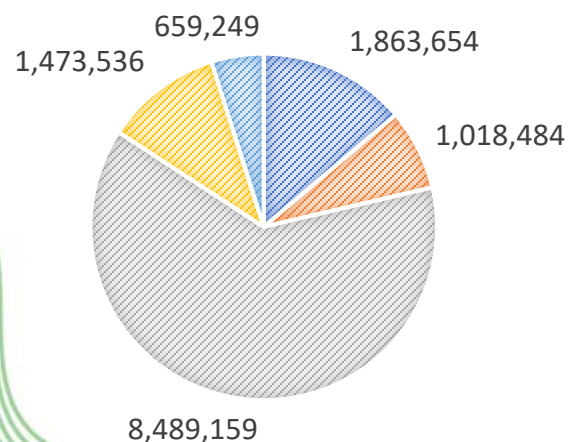
QIVc 2

Disegno dello studio: coorte retrospettiva

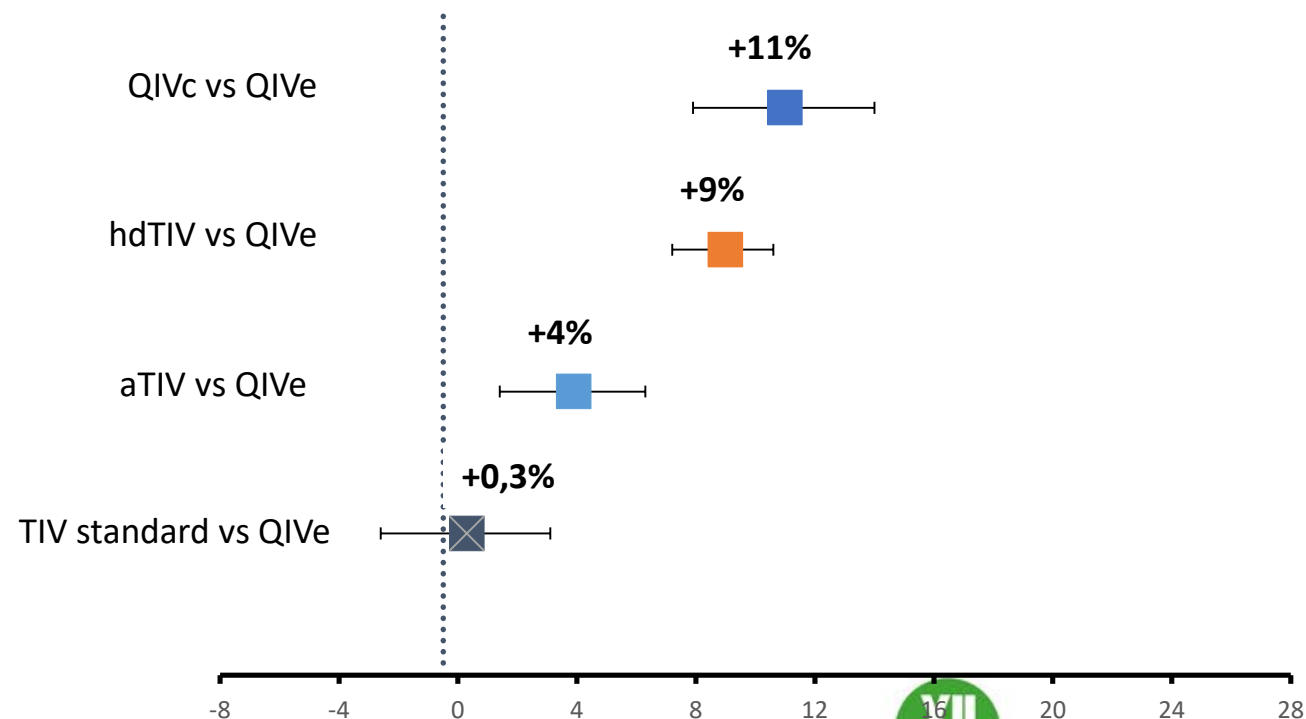
Popolazione: beneficiari Medicare ≥65 anni

Periodo: 6/08/2017-4/08/2018

■ QIVe ■ TIV ■ hdTIV ■ aTIV ■ QIVc



Endpoint primario: ospedalizzazioni/visite al PS per influenza (ICD10: J09.xx, J10.xx, J11.xx, J129)

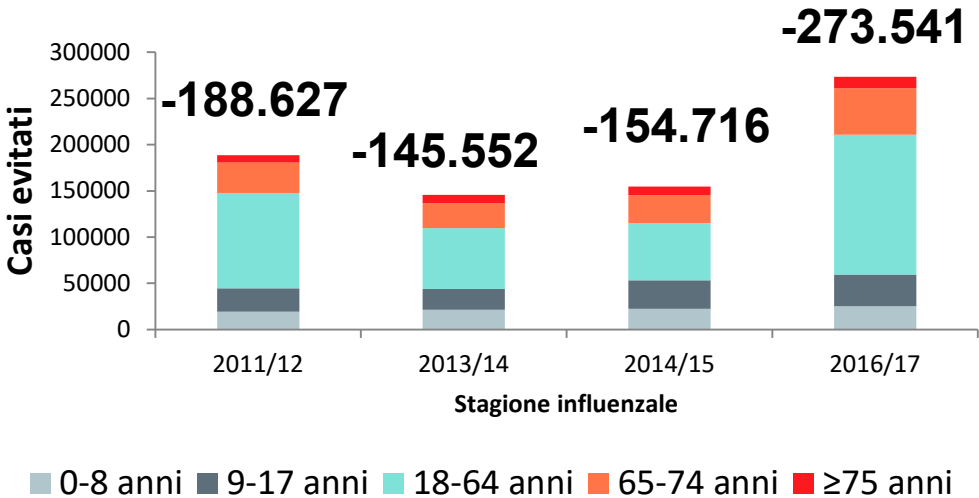


Risultati della valutazione economica

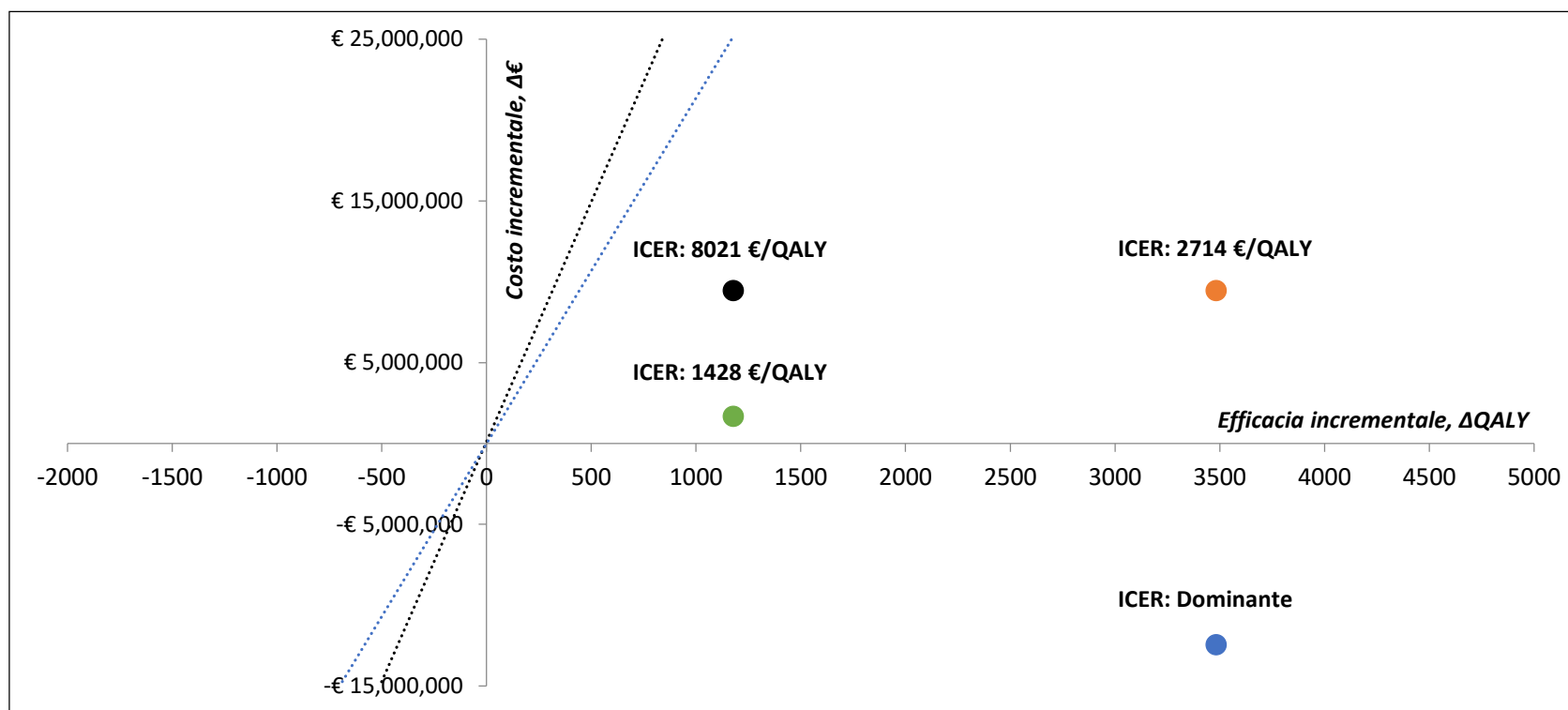
TABELLA 18

CASO BASE (LA MORTALITÀ PER POLMONITE E INFLUENZA): CONFRONTO IN TERMINI DI COSTO-EFFICACIA TRA LO SCENARIO ATTUALE (SENZA QIVc) E LO SCENARIO ALTERNATIVO (CON QIVc), PER PROSPETTIVA DELLO STUDIO E FASCIA DI ETÀ							
Classe di età, anni	Costo totale, €		Costo incrementale, €	Efficacia, QALY persi		Efficacia. Incrementale, QALY	ICER, €/QALY
	Scenario senza QIVc	Scenario con QIVc		Scenario senza QIVc	Scenario con QIVc		
PROSPETTIVA SOCIALE							
0,5-8	65.790.355	65.374.568	-415.787	13.775	13.685	90	Dominante
9-17	55.242.627	54.964.387	-278.240	11.149	11.038	112	Dominante
18-64	144.706.429	147.625.524	2.919.095	25.925	25.462	464	6.297
65-74	61.346.422	68.915.909	7.569.487	7.559	7.091	468	16.178
≥75	70.117.547	69.773.999	-343.548	1.681	1.636	45	Dominante
Totale	397.203.379	406.654.386	9.451.007	60.090	58.912	1.178	8.021
PROSPETTIVA SSN							
0,5-8	68.082.079	67.651.306	-430.773	13.775	13.685	90	Dominante
9-17	62.250.595	61.902.177	-348.418	11.149	11.038	112	Dominante
18-64	489.063.224	485.825.261	-3.237.963	25.925	25.462	464	Dominante
65-74	86.007.955	92.050.966	6.043.011	7.559	7.091	468	12.916
≥75	70.117.547	69.773.999	-343.548	1.681	1.636	45	Dominante
Totale	775.521.399	777.203.709	1.682.310	60.090	58.912	1.178	1.428

Numero assoluto di casi sintomatici di influenza A(H3N2) evitati grazie all'introduzione di QIVc in Italia, per stagione e fascia di età



Risultati della valutazione economica



- Prospettiva del SSN, mortalità *all-cause*
- Prospettiva della Società, mortalità *all-cause*
- Prospettiva del SSN, mortalità per polmonite e influenza
- Prospettiva della Società, mortalità per polmonite e influenza

- Soglia WTP 30000 €/QALY
- Soglia WTP 20000 €/QALY

Il contesto organizzativo

- Nell'ambito della cornice regolatoria nazionale che vuole la vaccinazione influenzale offerta gratuitamente agli ultrasessantacinquenni e ai soggetti appartenenti a gruppi a rischio indipendentemente dall'età, la scelta del tipo di vaccino risulta fondamentale nella logica dell'appropriatezza

L'appropriatezza definisce un intervento sanitario (preventivo, diagnostico, terapeutico, riabilitativo) correlato al bisogno del paziente (o della collettività), fornito nei modi e nei tempi adeguati, sulla base di standard riconosciuti, con un bilancio positivo tra benefici, rischi e costi.

- Questo nell'ottica della **massimizzazione del valore** ossia del *raggiungimento degli outcome giusti per i pazienti giusti, nel posto giusto, con il minor uso di risorse* attraverso la **medicina di popolazione** e la **medicina personalizzata**

L'appropriatezza

Età	Vaccino	Opzioni per la scelta del vaccino
6 mesi-9 anni	sub-unità, split trivalente (TIV) o tetravalente (QIV)	Considerato l'impatto della malattia influenzale B nei bambini e il potenziale di <i>mis-match</i> tra il ceppo circolante predominante dell'influenza B e il ceppo presente nel vaccino trivalente, l'uso della formulazione quadrivalente del vaccino antinfluenzale nei bambini e negli adolescenti sarebbe preferibile. Se QIV non è disponibile, deve essere utilizzato TIV non adiuvato.
10-17 anni	sub-unità, split trivalente (TIV) o tetravalente (QIV)	
18-64 anni	sub-unità, split trivalente (TIV) o tetravalente (QIV)	TIV e QIV sono i prodotti raccomandati per gli adulti con condizioni di malattia cronica e negli operatori sanitari. L'uso della formulazione quadrivalente del vaccino antinfluenzale negli operatori sanitari, negli addetti all'assistenza e negli adulti con condizioni di malattia cronica sarebbe preferibile. Nelle gravide, dato che il rischio maggiore è rappresentato dalle infezioni da virus A/H1N1pdm09, è possibile somministrare sia la formulazione trivalente che quadrivalente.
≥ 65 anni	sub-unità, split trivalente (TIV) o tetravalente (QIV) trivalente (TIV) adiuvato con MF59	TIV adiuvato e non e QIV sono i prodotti raccomandati per gli adulti di età ≥ 65 anni. Dato il peso della malattia influenzale da virus A (H3N2) nei grandi anziani (75+) e l'evidenza di una migliore efficacia in questo gruppo di età, si prevede che, in questa categoria, la formulazione adiuvata del vaccino TIV, dovrebbe fornire una protezione superiore rispetto al vaccino non adiuvato trivalente e quadrivalente.

Modificato da: Ministero della Salute. Prevenzione e controllo dell'influenza: raccomandazioni per la stagione 2018-2019.

Vaccino tetravalente preferibile, a partire dai 6 mesi d'età, per la vaccinazione di:

- **bambini e adolescenti;**
- **operatori sanitari, addetti all'assistenza e adulti con condizioni di malattia cronica**

Vaccino trivalente adiuvato per la vaccinazione degli **anziani** (in particolare della popolazione di età ≥ 75 anni)

Conclusioni

- L'influenza stagionale rappresenta un problema di salute pubblico che, a prescindere dalle sue caratteristiche stagione- ed età- dipendenti, desta ogni anno preoccupazione per la **sua elevata frequenza** e per la **potenzialità di generare complicanze in una percentuale rilevante di soggetti e di determinare un eccesso di mortalità**
- **I vaccini attualmente disponibili mostrano tutti ottima immunogenicità e sicurezza.**
 - Emerge tuttavia dai dati di efficacia sul campo un **vantaggio del vaccino trivalente adiuvato nella popolazione anziana** e una **superiorità del vaccino quadrivalente da coltura cellulare** rispetto al quadrivalente da coltura su uova embrionate di pollo **nel prevenire le visite e gli accessi in ospedale.**
- Nella proiezione di impatto sanitario ed economico, il **vaccino quadrivalente da coltura cellulare** in sostituzione a quello da coltura da cellule embrionate di pollo nei soggetti di età 9–74 anni **potrebbe consentire di evitare da 145.553 a 273.541 episodi di influenza dovuta al sottotipo A(H3N2)** con un **ICER notevolmente inferiore alla soglia delle 30.000 euro/QALY** dal punto di vista del SSN e della società.
- **Nell'ottica del perseguimento dell'appropriatezza in sanità, il QIVc rappresenterebbe quindi uno strumento vincente** e in linea con le attuali raccomandazioni ministeriali che indicano l'utilizzo dei prodotti quadrivalenti nei soggetti al di sotto dei 75 anni in ragione del relativo maggiore impatto in questi gruppi del ceppo B.

10-11
OTTOBRE
2019
MILANO
PALAZZO
LOMBARDIA



GRAZIE PER L'ATTENZIONE
