

HTA: lo standard migliore per definire una tecnologia sanitaria

Paolo Bonanni

Dipartimento di Scienze della Salute, Università di Firenze



Secondo la definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), la Valutazione delle Tecnologie Sanitarie (*Health Technology Assessment*, HTA) è la valutazione sistematica delle proprietà, degli effetti e/o dell'impatto delle tecnologie e degli interventi sanitari. Essa copre sia le conseguenze dirette, intenzionali, e quelle indirette, non intenzionali di tali tecnologie. La valutazione è condotta da gruppi interdisciplinari, utilizzando strutture analitiche esplicite, basate su informazioni e metodologie cliniche, epidemiologiche, farmaco-economiche. Può essere applicata a interventi come l'inserimento di un nuovo farmaco in uno schema di rimborso, l'introduzione di ampi programmi di sanità pubblica (come immunizzazione o screening tumorali), la definizione di priorità nel settore delle cure, l'identificazione degli interventi sanitari che producono i più rilevanti guadagni di salute e offrono valore per gli investimenti fatti, fissando il prezzo di medicinali e altre tecnologie sulla base della loro costo-efficacia; e alla formulazione di linee-guida cliniche¹.

Nel settore delle vaccinazioni, fin dagli anni Ottanta-Novanta del secolo scorso, si sono sviluppate tecniche di valutazione farmaco-economica dei programmi di immunizzazione, con l'obiettivo di sostenere le evidenze della loro convenienza non solo in termini di riduzione di malattie e complicanze, ma anche di ragionevolezza nella allocazione delle risorse². In seguito, a partire dalla metà degli anni Duemila, l'orizzonte delle valutazioni si è ampliato, confluendo nell'HTA, così aggiungendo agli elementi clinici ed economici, anche quelli riguardanti l'opportunità dei programmi vaccinali per motivi etici e la fattibilità organizzativa e logistica. I vaccini contro il virus del papilloma umano (HPV), sono stati il "banco di prova" per i

primi report di HTA su programmi di immunizzazione³. Progressivamente, le valutazioni di HTA sono state sempre più riconosciute come elemento cruciale nel processo decisionale sulla adozione di vaccini appena approvati e commercializzati, ma anche per la scelta tra più prodotti disponibili contro la stessa malattia. In effetti, nel Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019, pubblicato in Gazzetta Ufficiale lo scorso marzo 2017 si legge:

Ogni anno aumenta la consapevolezza che l'Health Technology Assessment (HTA) sia l'approccio più corretto e trasparente per supportare i responsabili delle politiche sanitarie nelle decisioni in ambito sanitario. Tale approccio risulta ancora più importante e necessario per il settore della Sanità Pubblica. Infatti, nell'ambito della prevenzione, ad esempio quella vaccinale, i decision makers si trovano a dover decidere se adottare un intervento sanitario rivolto alle persone sane a scapito di interventi terapeutici rivolti alle persone malate. Proprio perché gli interventi di prevenzione sono rivolti a persone sane, spesso non si percepisce il beneficio prodotto (assenza di malattia, riduzione del carico sanitario e diminuzione dei costi diretti e indiretti correlati alla malattia) e sono visti solo come costi e non come investimenti che generano benefici a breve e lungo termine. Tale criticità risulta ancora più evidente nell'attuale periodo di spending review in Italia.

Le valutazioni di HTA sui vaccini anti-influenzali: recenti esperienze in Italia

È partendo da tali importanti premesse che sono stati recentemente prodotti in Italia

due report di HTA su vaccini antinfluenzali, in particolare su un vaccino quadrivalente (contenente due ceppi di virus A, H3N2 e H1N1, ed entrambi i lineage di virus B, Yamagata e Victoria), e sul vaccino trivalente adiuvato con MF59. In entrambi i casi si tratta di vaccini concepiti per ampliare le possibilità di protezione agendo su due elementi: incrementando la copertura sui possibili ceppi circolanti, oppure aumentando la possibilità di risposta nei soggetti anziani attraverso l'effetto potenziante sul sistema immunitario dell'adiuvante. Si è trattato quindi di comprendere quanto i nuovi strumenti preventivi offrissero in più rispetto a quelli tradizionali in termini di casi, complicanze, ospedalizzazioni e morti aggiuntive prevenute, e se l'incremento dei costi associato a una tecnologia innovativa fosse giustificato da tali risultati aggiuntivi. Focalizzando la nostra attenzione sul report relativo al vaccino adiuvato con MF59, recentemente pubblicato, vale la pena sottolineare alcuni aspetti relativi all'importanza di fornire un'adeguata protezione al soggetto di età superiore ai 65 anni. Tra i primi capitoli del report, merita di essere citato quello sull'epidemiologia dell'influenza in Italia negli ultimi 10 anni.

L'incidenza dell'influenza nell'anziano è certamente più modesta e risulta inoltre più basso il picco di casi che si registra ogni stagione in comparazione con quello della popolazione pediatrica. In effetti è noto che sono i bambini a guidare l'epidemiologia dell'infezione, determinando la rapida diffusione del contagio. I dati epidemiologici italiani (Fonte: *Centro Interuniversitario per la Ricerca sull'Influenza*, CIRI) evidenziano che negli anziani è stato superato il valore soglia di 2 casi per 1.000 assistiti solo nelle stagioni 2008/2009, 2011/2012, 2012/2013,

2014/2015 e 2016/2017. In generale, il periodo epidemico dura in media 10 settimane; negli anziani il periodo epidemico ha una durata inferiore (2-7 settimane). Tra le stagioni 2011/2012 e 2016/2017 il picco epidemico di ILI tra gli anziani si verificava 1-2 settimane dopo rispetto alla popolazione generale.

Il tasso di attacco stagionale delle ILI negli anziani, in media, è pari al 41,4% del tasso di attacco nella popolazione generale.

Anche la sorveglianza virologica fornisce elementi di notevole rilevanza per le decisioni sull'utilizzo del vaccino più adeguato per la popolazione ultra-sessantacinquenne. Si evidenzia che nelle stagioni esaminate, il virus influenzale A risulta aver circolato in Italia con maggiore frequenza rispetto al virus B. I due virus A e B risultano aver co-circolato nella stagione influenzale 2007/2008 (52,3% A vs 47,7% B). Il virus B risulta aver circolato con una frequenza superiore al

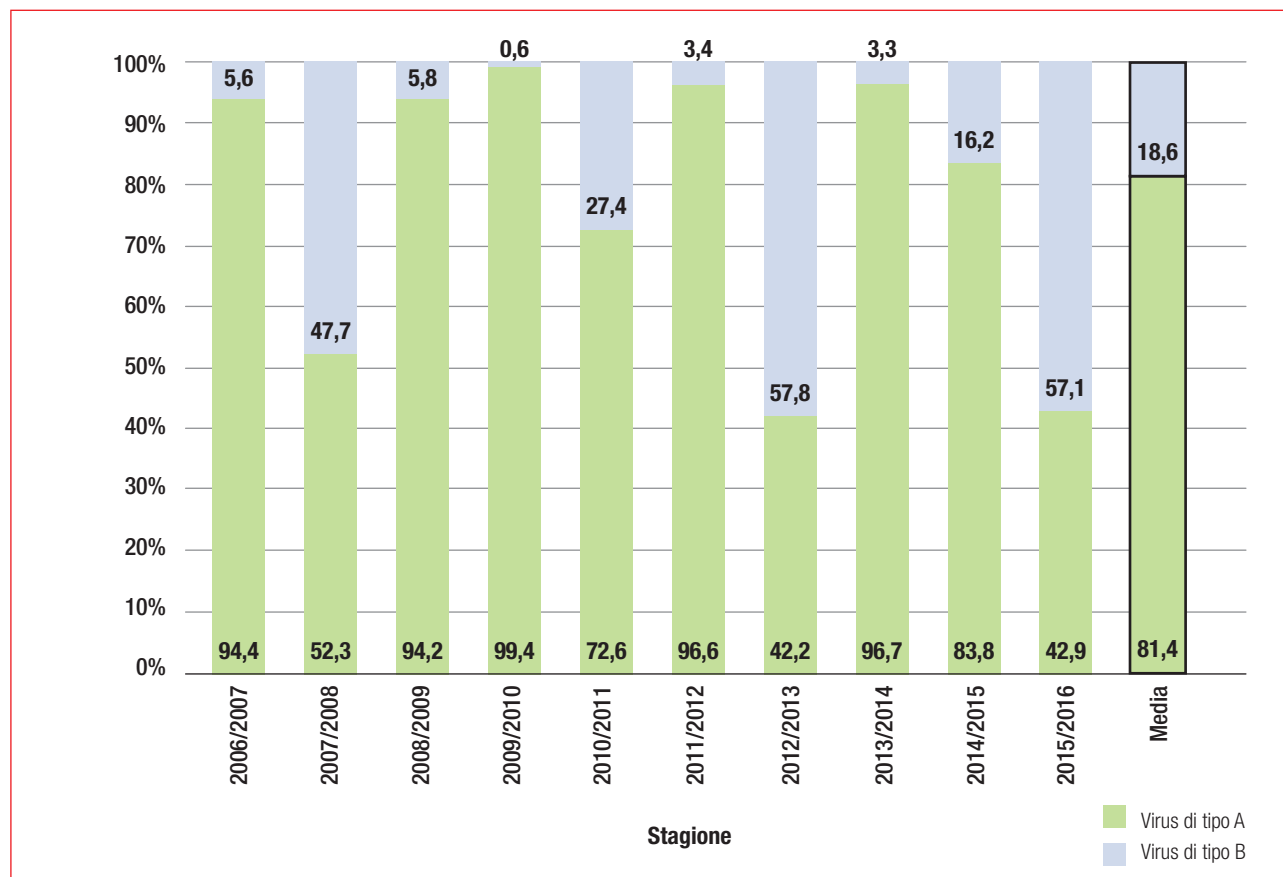
virus A nelle stagioni 2012/2013 (42,2% A vs 57,8% B) e 2015/2016 (42,9% A vs 57,1% B) (Fig. 1).

I dati italiani confermano quelli riportati a livello internazionale: dal 2000 al 2013 la proporzione mediana di casi di influenza dovuti al virus B è stata del 22,6% a livello globale e del 21,4% per il solo emisfero nord. La proporzione di casi di influenza B risulta inversamente correlata con il massimo tasso di ILI. La maggior parte dei casi di influenza dovuti al virus B sono registrati nella fascia di età 5-17 anni, a differenza del virus A che risulta coinvolgere prevalentemente i soggetti della fascia di età superiore⁴. In Italia, infatti, tra i soggetti anziani i casi di influenza sono risultati riconducibili al virus A nel 94,9% dei casi (vs il 5,1% dei casi da virus B) nel periodo 2002-2012. È quindi evidente come l'epidemiologia ci indichi che, mentre i vaccini quadrivalenti sono di particolare importanza nei soggetti a rischio di età più giovane,

nel soggetto anziano è molto più importante fornire un vaccino che garantisca una più vivace risposta immune grazie alla presenza dell'adiuvante. Le complicanze correlate all'influenza nell'anziano sono di notevole entità, includendo le infezioni del tratto respiratorio inferiore, in particolare le polmoniti batteriche, ma anche le infezioni del tratto respiratorio superiore e le complicanze a carico dell'apparato cardiocircolatorio e del sistema nervoso centrale. Inoltre, l'influenza può aggravare il decorso delle malattie croniche preesistenti. L'insorgenza di complicanze può a sua volta determinare ricoveri ospedalieri e cure farmacologiche con conseguenti costi per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN). A questo si aggiunge il problema dei decessi evitabili imputabili all'influenza. Lo studio italiano che ancora oggi ha meglio descritto la storia naturale dell'influenza in modo più esaustivo è quello di Sessa et al. del 2001⁵. Tale lavoro ha previsto

FIGURA 1.

Distribuzione dei virus influenzali A e B in Italia nelle stagioni dal 2006/2007 al 2015/2016 (elaborazione dei dati InFluNet).



il follow-up di 6.057 pazienti rivoltisi al medico di medicina generale (MMG) per sindrome simil-influenzale (*Influenza-Like Illness*, ILI) nel corso della stagione 1998/1999 e ha messo in luce lo sviluppo di complicanze nel 35,1% dei casi (57,8% tra 709 pazienti con età superiore ai 65 anni). Per quanto riguarda le ospedalizzazioni, si sono registrati in tutto 26 ricoveri ospedalieri (0,4% sull'intero campione e 1,2% sui casi complicati). Come dichiarato dagli autori il 76,9% delle ospedalizzazioni ha riguardato soggetti ad alto rischio per presenza di comorbidità e le principali cause di ricovero sono state la polmonite e la bronchite.

Come in tutti i report di HTA, il capitolo riguardante l'analisi economica del vaccino adiuvato con MF59 porta elementi importanti per completare il profilo di appropriatezza di tale presidio non solo dal punto di vista clinico, ma anche di convenienza e sostenibilità economica. Il modello di analisi decisionale è stato sviluppato su 1 anno, utilizzando il programma di modellizzazione TreeAge Pro® 2017.

Si è trattato di un'analisi costo-utilità con-

dotta su soggetti di oltre 65 anni, suddivisi per rischio di sviluppare complicanze correlate all'influenza (basso rischio o alto rischio). Le strategie confrontate sono state l'immunizzazione con: vaccino adiuvato con MF59 (aTIV-MF59); vaccino trivalente convenzionale (TIV); vaccino intradermico (ID-TIV); vaccino quadrivalente (QIV); non vaccinazione. La prospettiva dell'analisi è stata quella del SSN. I benefici sono stati misurati in QALYs, *Quality Adjusted Life Years*, con costi monetizzati in Euro al valore del 2017. La possibile incertezza sui parametri chiave di input è stata valutata con analisi di sensibilità deterministica uni- e multivariata e analisi di sensibilità probabilistica.

I risultati (Fig. 2) dimostrano che per la vaccinazione degli ultra-sessantacinquenni il vaccino trivalente adiuvato con MF59 è dominante (genera risparmio) rispetto al vaccino intradermico e al quadrivalente split. Rispetto all'opzione di vaccinazione con il vaccino trivalente convenzionale, o rispetto alla non vaccinazione, il Rapporto di Costo-Efficacia Incrementale (ICER) risulta, rispettivamente, pari a circa 4.500

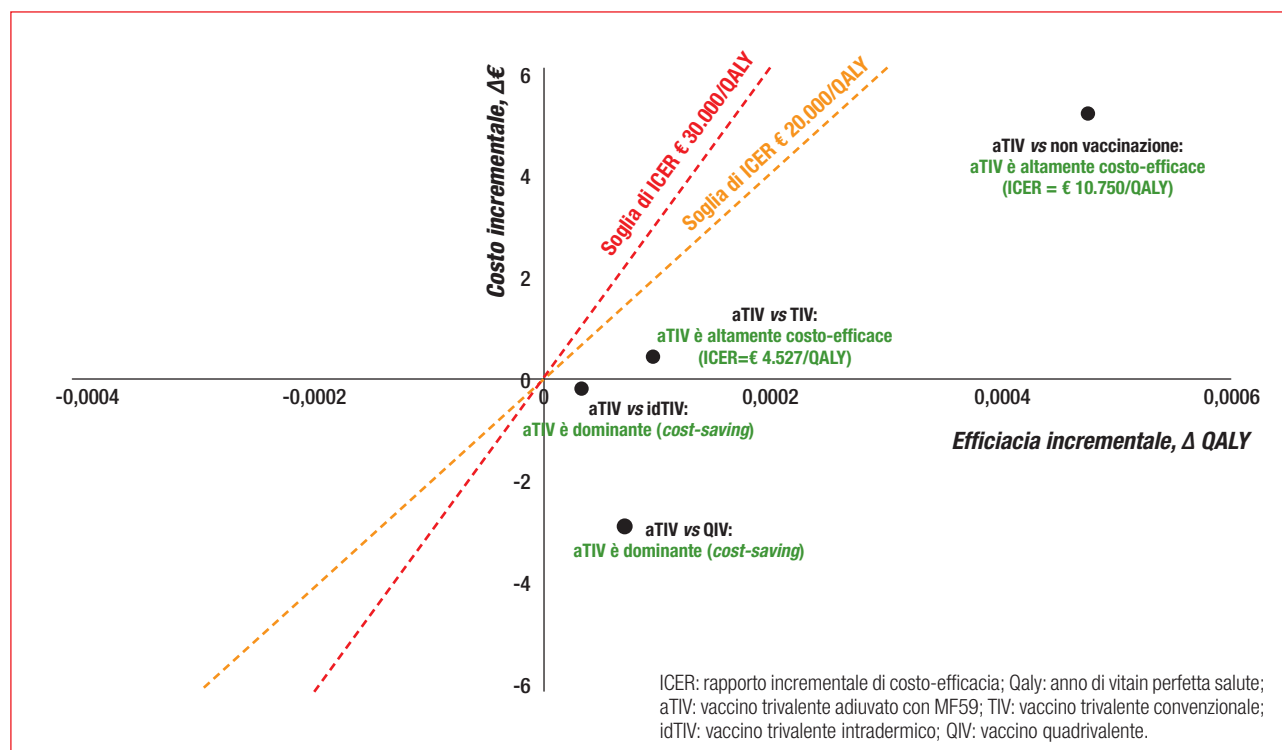
Euro/QALY, e 11.000 Euro/QALY; cioè si tratta di una scelta altamente costo-efficace per il Servizio Sanitario Nazionale (Fig. 2). Nell'analisi di sensibilità probabilistica, la scelta di aTIV-MF59 per vaccinare il soggetto anziano risulta la più costo-efficace nel 59% delle simulazioni, contro il 25% del vaccino intradermico, TIV e QIV sono stabilmente esclusi.

Conclusioni

I report di HTA recentemente preparati in Italia^{6,7} dimostrano in modo documentato e solido come i nuovi vaccini influenzali quadrivalente e trivalente adiuvato rappresentino le scelte migliori in termini di impatto clinico e più costo efficaci, rispettivamente, per la vaccinazione dei soggetti più giovani, e degli ultrasessantacinquenni. È augurabile, pertanto, che nel prossimo futuro le Autorità Sanitarie Regionali e i professionisti coinvolti (MMG e medici di sanità pubblica) prendano in considerazione tali risultati per le loro decisioni riguardanti le campagne stagionali di vaccinazione antinfluenzale.

FIGURA 2.

Il piano di costo-efficacia: confronto tra il vaccino trivalente adiuvato con MF59 e altre strategie esaminate (caso base; valori medi per un soggetto).



Bibliografia

- ¹ www.who.int/health-technology-assessment/about/Defining/en/.
- ² Robinson R. *Economic evaluation and health care. What does it mean?* BMJ 1993;307:670-3.
- ³ La Torre G, de Waure C, Chiaradia G, et al. *The Health Technology Assessment of bivalent HPV vaccine Cervarix in Italy.* Vaccine 2010;28:3379-84.
- ⁴ Caini S, Huang QS, Ciblak MA, et al. *Epidemiological and virological characteristics of influenza B: results of the Global Influenza B Study.* Influenza Other Respir Viruses 2015;9(Suppl)1:3-12.
- ⁵ Sessa A, Costa B, Bamfi F, et al. *The incidence, natural history and associated outcomes of influenza-like illness and clinical influenza in Italy.* Fam Pract 2001;18:629-34.
- ⁶ Kheiraoui F, Cadeddu C, Quaranta G, et al. *Health technology assessment del vaccino anti-influenzale quadrivalente FLU-QIV (Fluarix-Tetra).* Quaderni dell'Italian Journal of Public Health 2015;4:1-88.
- ⁷ Di Pietro ML, Poscia A, Specchia ML, et al. *Valutazione di Health Technology Assessment (HTA) del Vaccino Antinfluenzae Adjuvato nella Popolazione Anziana Italiana.* Quaderni dell'Italian Journal of Public Health - QJPH 2017;6(9). Disponibile su: <http://www.ijph.it/hta.php>.