

I modelli di valutazione economica nella Vaccinazione: le buone pratiche nel contesto Italiano

A. Marcellusi¹, C. Galeone², M. Paoletti¹, A. Ragonese¹, P.L. Lopalco³, R. Prato⁴ on behalf of GEET-IT* study group

¹ Università di Roma Tor Vergata

² Bicocca-Applied Statistic Center (B-ASC), Università degli Studi di Milano Bicocca

³ Università del Salento, Dipartimento di Medicina Sperimentale

⁴ Università di Foggia, S.C. Igiene universitaria Policlinico Foggia

*GEET-IT (Good practice on Economic Evaluation in primary prevention - Italy): M. Barbieri (York Health Economics Consortium, Università di York), C. Bini (Università di Roma Tor Vergata), S. Boccalini (Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze), P. Bonanni (Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze), G.E. Calabrò (Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma), I. Canonico (Università di Roma Tor Vergata), M. Conversano (Direttore del Dipartimento di Prevenzione della ASL di Taranto), S. Coretti (Università di Roma Sapienza, Dipartimento di Economia e Diritto), C. De Waure (Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia), E. Di Brino (Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma), G. Fabiano (Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences, Botnar Research Centre, University of Oxford), G. Ghetti (AdRes HEOR, Torino), C. Jommi (Dipartimento di Scienze del Farmaco, Università del Piemonte Orientale), C. La Vecchia (Dipartimento Scienze Cliniche e di Comunità, Università di Milano), F.S. Mennini, D. Panatto (Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Genova), C. Pelucchi (Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano), A. Poscia, S. Scarioni (Università degli Studi di Milano), U. Restelli (LIUC Business School), M. Ruggeri (St Camillus International University of Health Sciences), F. Turati (Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano), F. Vitale (Università degli studi di Palermo).

Introduzione

L'importanza di fondare le decisioni in ambito sanitario su basi scientifiche solide e affidabili è diventata un principio cardine nell'era moderna, in cui l'innovazione tecnologica e la ricerca avanzata si intrecciano costantemente con le pratiche di cura e prevenzione. In particolare, le decisioni riguardanti la programmazione sanitaria si avvalgono in misura crescente di analisi previsionali, le quali si basano su un insieme complesso di dati che includono proiezioni epidemiologiche, informazioni relative all'efficacia e alla sicurezza delle tecnologie sanitarie, nonché valutazioni degli impatti economici che tali tecnologie comportano per la salute pubblica.

In questo contesto, lo sviluppo dei modelli economici in ambito sanitario sta diventando sempre più uno strumento di utilizzo comune per gli stakeholder del sistema sanitario. Come tutti gli strumenti tecnico-scientifici, anche i modelli economici hanno bisogno di solide basi per lo sviluppo metodologico ma soprattutto della disponibilità ed il corretto uso dei dati per fini scientifici. Questo vale ancor di più nel campo delle vaccinazioni: la prevenzione primaria delle malattie infettive, infatti, consente di ridurre la morbilità ed aumentare l'aspettativa di vita delle persone oltre a comportare innegabili vantaggi in termini economici al sistema [1].

A livello internazionale, le Linee Guida di riferimento sono rappresentate da quanto indicato dal gruppo ISPOR [2] e dalla consensus europea di Ultsch et al. [3] che stabiliscono i principali criteri da seguire nello sviluppo delle analisi, indicando l'analisi di costo efficacia tra i modelli da utilizzare in quest'ambito e specificando gli aspetti che ne consentono una corretta implementazione.

Nonostante l'esistenza di tali linee guida a livello internazionale, il contesto italiano mostra una certa lacuna in termini di indicazioni specifiche per lo sviluppo di analisi economiche nel campo delle vaccinazioni e per il loro utilizzo. Questa mancanza si riflette in un approccio spesso eterogeneo nella costruzione dei modelli economici, con differenze significative nell'utilizzo delle fonti dati e nella scelta delle strutture modellistiche. Tale situazione evidenzia la necessità di uno sforzo congiunto per promuovere la standardizzazione e l'adozione di buone pratiche nello sviluppo e nella revisione dei modelli economici, specialmente in ambiti peculiari come quello della prevenzione primaria delle malattie infettive.

In risposta a questa esigenza, il presente lavoro mira a colmare tale gap informativo attraverso la realizzazione di una consensus tra esperti. L'obiettivo è identificare e diffondere

le pratiche più adeguate per lo sviluppo e la revisione dei modelli economici in ambito vaccinale. Questo sforzo congiunto rappresenta un passo fondamentale verso l'ottimizzazione delle risorse nel sistema sanitario, garantendo al contempo che le decisioni in materia di salute pubblica siano basate su valutazioni economiche rigorose e metodologicamente affidabili.

Metodi

Il progetto ha mirato a fornire una sintesi delle informazioni disponibili ad oggi in Italia riguardo il tema delle analisi economiche in ambito vaccinale per comprendere il contesto di partenza e formulare proposte su buone pratiche di sviluppo di futuri modelli. Per raggiungere tali obiettivi il lavoro è stato condotto in due fasi: revisione sistematica della letteratura scientifica riferita allo specifico contesto nazionale e raccolta del parere di esperti per lo sviluppo di un documento di consenso.

La revisione sistematica della letteratura si è posta l'obiettivo di identificare le analisi di costo-efficacia relative alla prevenzione vaccinale in Italia. Questa fase ha avuto come focus specifico le vaccinazioni contro il virus influenzale, il meningococco, lo pneumococco, il rotavirus, l'HPV (Human Papillomavirus), l'herpes zoster e la varicella. L'approccio metodologico adottato per la revisione sistematica è stato in linea con le Linee Guida PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), al fine di assicurare trasparenza e replicabilità nel processo di ricerca e selezione degli studi [4].

La ricerca bibliografica è stata effettuata principalmente attraverso il motore di ricerca PubMed, complementata da una indagine residuale della letteratura grigia. Tale approccio ha consentito di ampliare il raggio di indagine includendo studi e report che potrebbero non essere immediatamente accessibili attraverso i canali bibliografici tradizionali.

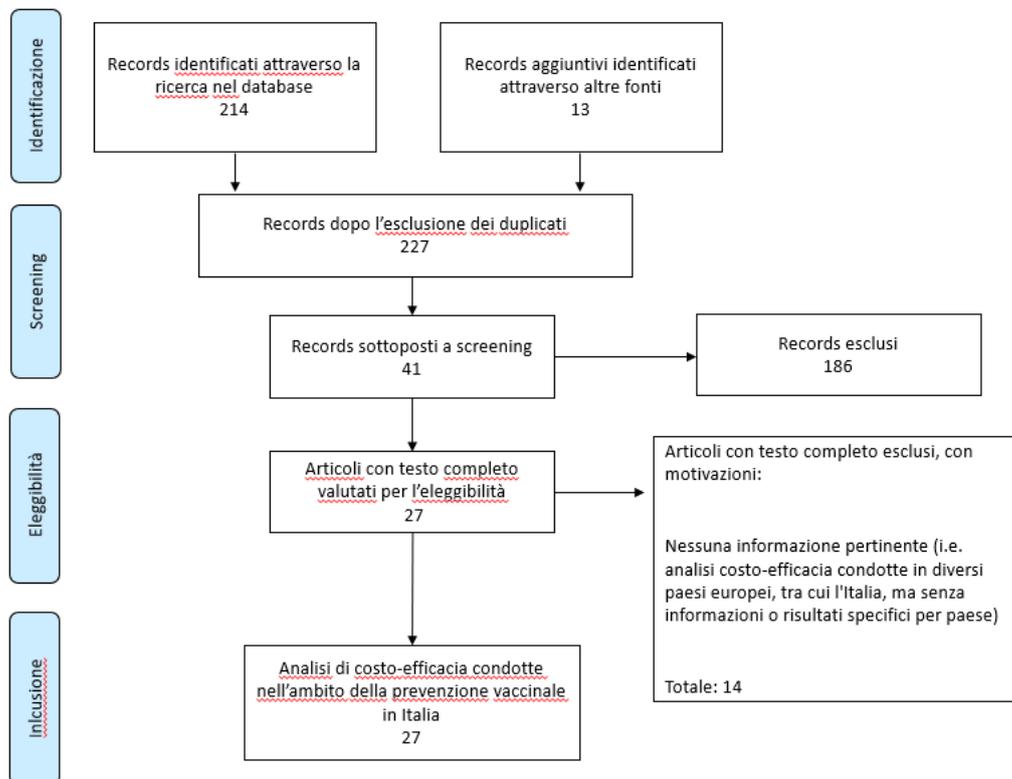
Il quesito di ricerca è stato dunque formulato con la finalità di estrarre studi di costo-efficacia nell'ambito della prevenzione vaccinale condotti in Italia. Di seguito è riportata le stringa costituita dai search terms individuati e legati da indicatori booleani, utilizzata per la ricerca effettuata su PubMed:

("Cost-Effectiveness Model" [tiab] OR "Cost Effectiveness Model" [tiab] OR "Cost- Effectiveness Models" [tiab] OR "Cost Effectiveness Models" [tiab] OR "Cost Effectiveness Analysis" [tiab] OR " Cost-Effectiveness Analysis" [tiab] OR CEA [tiab] OR "CE Model" [tiab] OR CEM [tiab] OR "Cost-Utility Model" [tiab] OR "Cost Utility Model" [tiab] OR "Cost-Utility Models" [tiab] OR "Cost Utility

Models [tiab] OR *Cost-Utility Analysis* [tiab] OR *Cost Utility Analysis* [tiab] OR *CUA* [tiab] OR *Economic Model* [tiab] OR *Economic Evaluation* [tiab] OR *Economic Evaluations* [tiab]) AND (*Vaccines* [Mesh] OR *vaccine* [Mesh] OR *Vaccination* [Mesh] OR *Vaccines* [tiab] OR *vaccine* [tiab] OR *Vaccination* [tiab] OR *Mass Vaccination* [tiab]) AND (*Italy* [Affiliation] OR *Italy* [tiab] OR *Europe* [tiab] OR *Italian* [tiab] OR *European* [tiab])

Il processo di screening degli articoli è stato rigoroso e strutturato. Dall'iniziale corpus di 227 articoli identificati, 186 sono stati esclusi perché non pertinenti al quesito di ricerca, principalmente per l'assenza di analisi di costo-efficacia o per l'analisi condotta fuori dal territorio italiano. I rimanenti 41 articoli sono stati sottoposti a un ulteriore screening, che ha portato alla selezione di 27 lavori ritenuti eleggibili per l'inclusione nello studio. Il flusso di informazioni e la metodologia di selezione delle pubblicazioni sono stati dettagliatamente rappresentati in figura 1, in linea con le raccomandazioni PRISMA, al fine di garantire massima trasparenza del processo di revisione.

Figura 1 - Flow chart



Nella seconda fase, a partire dalle Linee Guida ISPOR e dalle raccomandazioni europee sono stati identificate cinque macroaree: Qualità e fonte dei dati; Tipologia di modello per specifica vaccinazione; Efficacia del vaccino e durata della protezione; Struttura

del modello; Valutazione del modello. Ognuna delle aree è stata analizzata dal gruppo di lavoro al fine di individuare le possibili buone pratiche da sottoporre a votazione.

È stato quindi strutturato un questionario di consenso, erogato ad un panel di esperti, al fine di rilevare il grado di accordo sulle *good practice* e definire raccomandazioni sullo sviluppo delle analisi di costo efficacia nell'ambito delle vaccinazioni. Il processo per la definizione del consenso è stato effettuato attraverso l'utilizzo del metodo Delphi [5], [6]; sono stati definiti 15 statement e 57 item e un panel di 25 esperti, individuato dal gruppo di lavoro e selezionato in base alla competenza ed *expertise* sulla materia dell'indagine, è stato chiamato ad esprimere il proprio grado di accordo o disaccordo su ciascun item utilizzando una scala Likert a 5 punti, con punteggio da 1 a 5 (1, fortemente in disaccordo; 2, in disaccordo; 3, d'accordo; 4, per lo più d'accordo; e 5, fortemente d'accordo). I risultati sono stati espressi come percentuale di intervistati che hanno valutato ogni elemento come 1 o 2 (disaccordo) o come 3, 4 o 5 (accordo). Un consenso positivo è stato raggiunto in caso di accordo superiore al 66%, un consenso negativo in caso di disaccordo superiore al 66%, il consenso non è stato raggiunto quando la somma per il disaccordo o l'accordo era inferiore al 66%.

Risultati

Revisione della letteratura

Viene di seguito riportata la sintesi della revisione suddivisa per tipo di vaccinazione (tabella 1).

Tabella 1 - CheckList per tipo di vaccinazione

Herpes Zoster											
Autore di riferimento	Anno	Fascia di età	Orizzonte temporale	Comparatori	Tasso di sconto	Outcome di salute	Validazione del modello epidemiologico	Fonte dati efficacia	Fonte dati epidemiologici	Caratteristiche della popolazione	Tipologia modello
Coretti et al [7]	2016	Anziani	Lifetime	Nessuna vaccinazione	3.5%	QALYs, eventi evitati	N.A.	Clinical trial	Letteratura non sistematica	N.A.	Dinamico
Melegaro et al [8]	2018	Bambini	25 anni ,50 anni lifetime	Nessuna vaccinazione	3 % e 0 %	QALYs, eventi evitati	Calibrazione	Clinical trial	RWD	N.A.	Statico
		Anziani							Letteratura non sistematica		
HPV											
Autore	Anno	Fascia di età	Orizzonte temporale	Comparatori	Tasso di sconto	Outcome di salute	Validazione del modello epidemiologico	Fonte dati efficacia	Fonte dati epidemiologici	Caratteristiche della popolazione	Tipologia modello
La Torre et al [9]	2010	Adolescenti	Lifetime	Screening	3.0%	QALYs, LYs	N.A.	Clinical trial	Letteratura non sistematica	N.A.	Statico
Mennini et al [10]	2017	Bambini	Lifetime	Vaccini alternativi	3.0%	QALYs	Calibrazione	Clinical trial	Letteratura non sistematica	Modello SIRS	Dinamico
		Adolescenti		Coorti differenti							
		Adulti									
		Anziani									

Accetta et al [11]	2011	Adolescenti	Lifetime	Coorti differenti	3.0%	QALE	Calibrazione	Letteratura non sistematica	Letteratura non sistematica	N.A.	Dinamico
		Adulti		Screening				Clinical trial			
Haeussler et al [12]	2015	Bambini	Lifetime	Screening	3.0%	QALYs	Calibrazione	Revisioni sistematiche	Letteratura non sistematica	N.A.	Dinamico
		Adolescenti		Coorti differenti				Meta-analisi			
				Clinical trial							
Favaretti et al [13]	2014	Adolescenti	Lifetime	Vaccini alternativi	3.0%	QALYs, eventi evitati	Calibrazione	Clinical trial	Letteratura non sistematica	N.A.	Statico
Mennini et al [14]	2009	Adolescenti	Lifetime	Screening	3.0 % costi e 1.5 % QALY	QALYs, LYs	Calibrazione	Letteratura non sistematica	Letteratura non sistematica	N.A.	Statico
								Clinical trial			
Influenza											
Autore di riferimento	Anno	Fascia di età	Orizzonte temporale	Comparatori	Tasso di sconto	Outcome di salute	Validazione del modello epidemiologico	Fonte dati efficacia	Fonte dati epidemiologici	Caratteristiche della popolazione	Tipologia modello
Rumi et al [15]	2023	Anziani	Lifetime	Vaccini alternativi	3.0%	QALYs, LYs	N.A.	Clinical trial	Letteratura non sistematica	N.A.	Statico
Capri et al [16]	2018	Anziani	1 anno	Nessuna vaccinazione	No discount rate	QALYs	N.A.	Meta-analisi	Letteratura non sistematica	N.A.	Dinamico
				Vaccini alternativi							
Mennini et al [17]	2018	Bambini	Lifetime	Vaccini alternativi	3.0% (outcomes)	QALYs, LYs, eventi evitati	N.A.	Revisioni sistematiche	Letteratura non sistematica	N.A.	Statico
		Adolescenti									
		Adulti									

		Anziani		Coorti differenti							
Aballéa et al [18]	2007	Adulti	Not specified	Vaccini alternativi Coorti differenti	3.0%	QALYs, LYs	Input validati da clinici esperti	Revisioni sistematiche Meta-analisi Clinical trial	Letteratura non sistematica	N.A.	Dinamico
Barbieri et al [19]	2015	Bambini Adolescenti Adulti Anziani	Lifetime	Vaccini alternativi	3.0%	QALYs, eventi evitati	N.A.	Meta-analisi	Letteratura non sistematica	N.A.	Statico
Barbieri et al [20]	2017	Anziani	1 anno	Vaccini alternativi Nessuna vaccinazione	No discount rate	QALYs	N.A.	Meta-analisi Letteratura non sistematica	Letteratura non sistematica	N.A.	Statico
Rizzo et al [21]	2019	Bambini Adolescenti Adulti Anziani	1 anno	Vaccini alternativi	No discount rate	QALYs	Calibrazione	Revisioni sistematiche Meta-analisi Letteratura non sistematica	Letteratura non sistematica	Modello SEIR	Dinamico
Rizzo et al [22]	2021	Anziani	1 anno	Vaccini alternativi	3.0%	QALY persi, eventi evitati	Calibrazione	Revisioni sistematiche Meta-analisi	Clinical trial	Modello SEIR	Dinamico
Rumi et al [23]	2021	Anziani	1 anno e lifetime per QALYs e LY	Vaccini alternativi	3.0% (outcomes)	QALYs, LYs	N.A.	Clinical trial Revisioni sistematiche Meta-analisi	Revisioni sistematiche Letteratura non sistematica	N.A.	Statico
Meningococco											
Autore di riferimento	Anno	Fascia di età	Orizzonte temporale	Comparatori	Tasso di sconto	Outcome di salute	Validazione del modello epidemiologico	Fonte dati efficacia	Fonte dati epidemiologici	Caratteristiche della popolazione	Tipologia modello

Di Pietro et al [24]	2013	Bambini	Lifetime	Nessuna vaccinazione	Scenario 1: 3 % per costi e outcome	QALYs, LYs, eventi evitati	N.A.	Revisioni sistematiche	RWD	N.A.	Dinamico
					Scenario 2: 1,5 % per costi e outcome						
					Scenario 3: 3 % per costi e 1,5 % per outcome						
					Scenario 4: nessun tasso di sconto applicato						

Pneumococco

Autore di riferimento	Anno	Fascia di età	Orizzonte temporale	Comparatori	Tasso di sconto	Outcome di salute	Validazione del modello epidemiologico	Fonte dati efficacia	Fonte dati epidemiologici	Caratteristiche della popolazione	Tipologia modello
Ansaldi et al [25]	2020	Bambini	5 anni	Vaccini alternativi	3.0%	QALYs, eventi evitati	N.A.	RWD Letteratura non sistematica	Letteratura non sistematica	N.A.	Statico
		Adolescenti									
		Adulti									
		Anziani									
Boccalini et al [26]	2013	Anziani	5 anni	Nessuna vaccinazione	3.0%	QALYs, LYs, eventi evitati	N.A.	Clinical trial	Clinical trial Letteratura non sistematica	N.A.	Dinamico

Castiglia et al [27]	2017	Bambini	18 anni	Vaccini alternativi	3.0%	QALYs, LYs	N.A.	Clinical trial	Revisioni sistematiche	N.A.	Dinamico	
				Nessuna vaccinazione					Clinical trial			
									RWD			
									Letteratura non sistematica			
Restivo et al [28]	2023	Adulti	Lifetime	Vaccini alternativi	3.0%	QALYs, LYs	N.A.	RWD	Letteratura non sistematica	N.A.	Dinamico	
		Anziani		Nessuna vaccinazione				Letteratura non sistematica				
												Letteratura non sistematica

Rotavirus

Autore di riferimento	Anno	Fascia di età	Orizzonte temporale	Comparatori	Tasso di sconto	Outcome di salute	Validazione del modello epidemiologico	Fonte dati efficacia	Fonte dati epidemiologici	Caratteristiche della popolazione	Tipologia modello
Panatto et al [29]	2009	Bambini	Lifetime	Nessuna vaccinazione	3 % costi e 1,5 % QALYs	QALYs	N.A.	Letteratura non sistematica	Letteratura non sistematica	N.A.	Dinamico
								RWD			
								Clinical trial			
Gualano et al [30]	2018	Bambini	5 anni	Nessuna vaccinazione	3.0%	QALYs, eventi evitati	N.A.	Clinical trial	RWD	N.A.	Statico
Capri et al [31]	2014	Bambini	Lifetime	Nessuna vaccinazione	3.0%	QALYs	Calibrazione	Letteratura non sistematica	Letteratura non sistematica	N.A.	Dinamico

				Vaccini alternativi							
Standadaert et al [32]	2008	Bambini	Lifetime	Nessuna vaccinazione	3 % costi e 1.5 % QALY	QALY, QALD (quality adjusted life-day)	Calibrazione	Clinical trial	Letteratura non sistematica	N.A	Dinamico
Varicella											
Autore di riferimento	Anno	Fascia di età	Orizzonte temporale	Comparatori	Tasso di sconto	Outcome di salute	Validazione del modello epidemiologico	Fonte dati efficacia	Fonte dati epidemiologici	Caratteristiche della popolazione	Tipologia modello
Azzari et al [33]	2020	Bambini	50 anni	Nessuna vaccinazione	3.0%	QALYs	Calibrazione	Letteratura non sistematica	Letteratura non sistematica	Modello MSEIRS	Dinamico
		Adolescenti						Meta-analisi			
		Adulti						Clinical trial			
		Anziani									
Melegaro et al [8]	2018	Bambini	25 anni ,50 anni e lifetime	Nessuna vaccinazione	3 % e 0 %	QALYs, eventi evitati	Calibrazione		RWD	N.A	Statico
		Anziani						Clinical trial	Letteratura non sistematica		

Herpes Zoster: sono stati identificati 2 studi di costo-efficacia condotti nel 2016 e nel 2018 sull'*Herpes Zoster* nella popolazione anziana. Le analisi hanno confrontato la vaccinazione anti-*Herpes Zoster* con la non vaccinazione. In particolare, il modello statico considerato nello studio condotto nel 2018 [8] ha incluso tre diversi orizzonti temporali (TH = 25, 50, 85 anni), assumendo tassi di sconto del 3% o 0% all'anno per benefici e costi. L'orizzonte temporale utilizzato, invece, nel modello dinamico considerato nello studio condotto nel 2016 [7] è stato *lifetime*, con un tasso di sconto del 3.5% nel caso base. Le misure adottate per esprimere i benefici clinici sono state, in entrambi i casi, QALYs (*Quality Adjusted Life Years*) ed eventi evitati. Le fonti dei dati epidemiologici includevano principalmente letteratura non sistematica (in minima parte anche Real World Data), mentre i dati di efficacia sono stati estratti dai clinical trial pubblicati in letteratura. Infine, solo uno studio su due ha previsto il processo di calibrazione (e successiva validazione) del modello epidemiologico.

HPV: sono stati individuati 6 studi di costo-efficacia condotti tra il 2009 e il 2017 prevalentemente su una popolazione adolescenziale. I confronti effettuati riguardavano specialmente screening e strategie alternative di vaccinazione, in alcuni casi condotti all'interno di coorti differenti (*i.e. universal vaccination vs female-only vaccination*). L'orizzonte temporale principalmente utilizzato nel caso base è stato *lifetime*, il tasso di sconto utilizzato nel caso base è stato prevalentemente del 3.0%, sia per i costi sia per i benefici. Solo in 1 studio su 6, è stato impiegato un tasso di sconto differente per costi e outcome (3.0% e 1.5% rispettivamente). La misura adottata per esprimere i benefici clinici, nella maggior parte degli studi, è stata quella dei QALYs. I dati epidemiologici impiegati all'interno dei modelli selezionati provenivano da revisione della letteratura non sistematica, mentre le fonti dei dati di efficacia includevano anche letteratura sistematica e, nel 55% dei casi, clinical trial pubblicati. Quanto alle caratteristiche della popolazione, invece, solo uno studio di costo-efficacia specificava l'utilizzo di un modello SIRS (*Susceptible-Infectious-Recovered-Susceptible*), ossia un modello dinamico che tiene conto della vaccinazione della popolazione sensibile all'infezione. Infine, si è potuto notare come siano stati impiegati sia modelli dinamici in grado di stimare gli effetti indiretti della vaccinazione anche sul resto della popolazione non vaccinata (*herd immunity*) sia modelli statici, laddove gli effetti indiretti non fossero di impatto rilevante o difficilmente rilevabili.

Influenza: è emerso che 9 studi di costo-efficacia condotti tra il 2015 e il 2023 erano relativi alla vaccinazione anti-influenzale con popolazione maggiormente interessata anziana. I confronti effettuati includevano tipologie alternative di vaccinazione o nessuna

vaccinazione e, in alcuni casi, venivano effettuati anche in coorti differenti (*i.e. classi di età differenti*). L'orizzonte temporale fissato nel caso base è stato sia *lifetime* che pari ad un anno. La scelta degli autori di fissare l'orizzonte temporale pari ad un anno nell'ambito della macroarea anti-influenzale è spesso giustificata dal fatto che la vaccinazione necessita di essere ripetuta prima dell'inizio di ogni stagione. Per tale motivo, in questi casi, non è stato applicato alcun tasso di sconto. Invece, negli studi in cui l'orizzonte temporale è stato fissato *lifetime*, il tasso di sconto utilizzato nel caso base è stato prevalentemente del 3.0%, sia per i costi sia per i benefici. In alcuni casi, il tasso di sconto del 3.0% è stato applicato solo sugli outcome. In particolare, la misura adottata per esprimere i benefici clinici, nella maggior parte degli studi, è stata quella dei QALYs, ma anche LYs (*Life Years*) e degli eventi evitati. I dati epidemiologici impiegati all'interno dei modelli selezionati provenivano principalmente da letteratura non sistematica (e.g. studi osservazionali e di real world), mentre le fonti dei dati di efficacia utilizzati includevano nel 70% dei casi letteratura sistematica (revisioni sistematiche e meta-analisi precedentemente condotte) e, in minima parte, anche clinical trial pubblicati e letteratura non sistematica. Quanto alle caratteristiche della popolazione, invece, solo due studi tra quelli selezionati in questa macroarea hanno esplicitato di seguire il modello SEIR (*Susceptible-Exposed-Infective-Recovered*). Infine, sono stati utilizzati sia modelli dinamici in grado di stimare gli effetti indiretti della vaccinazione anche sul resto della popolazione non vaccinata (*herd immunity*) che modelli statici in grado di quantificare esclusivamente gli effetti della vaccinazione diretta.

Meningococco: è stato identificato un singolo studio, datato 2013, che valuta la costo-efficacia della vaccinazione anti-meningococco B nei bambini. Questo studio ha implementato un'analisi comparativa, considerando vari scenari di tasso di sconto e utilizzando come metriche QALYs, LYs ed eventi evitati, avvalendosi di un modello dinamico per esaminare anche gli effetti indiretti di herd immunity.

Pneumococco: in questo caso sono stati rilevati 4 studi focalizzati su diverse fasce d'età, condotti tra il 2013 e il 2023. Tali studi hanno adottato un orizzonte temporale quinquennale con un uniforme tasso di sconto del 3.0%, confrontando vari tipi di vaccini e utilizzando modelli dinamici basati principalmente su dati di Real World e risultati di clinical trial.

Rotavirus: sono stati inclusi 4 studi di costo-efficacia condotti tra il 2008 e il 2018 sulla popolazione pediatrica. I confronti erano effettuati prevalentemente tra strategie specifiche di vaccinazione anti-rotavirus e la non vaccinazione: solo uno studio su 4 ha confrontato due strategie differenti di vaccinazione anti-rotavirus. L'orizzonte temporale principalmente utilizzato nel caso base è stato *lifetime*, mentre i tassi di sconto applicati

sono risultati estremamente variabili: alcuni studi applicavano un tasso di sconto del 3.0% sia sui costi che sui benefici, mentre altri applicavano un tasso di sconto del 3.0% e dell'1.5% su costi e benefici, rispettivamente. Gli outcome di salute sono stati espressi principalmente in termini di QALYs. In particolare, lo studio di Standaert et al del 2008 [32] ha incluso l'introduzione dei QALd (quality adjusted life-days). I dati epidemiologici impiegati all'interno dei modelli selezionati provenivano principalmente da letteratura non sistematica, mentre le fonti dei dati di efficacia utilizzati includevano anche clinical trial precedentemente pubblicati. Infine, è emerso come siano stati impiegati perlopiù modelli dinamici al fine di quantificare, anche in questo caso, gli effetti indiretti della vaccinazione sul resto della popolazione non vaccinata.

Varicella: sono stati identificati 2 studi di costo-efficacia condotti nel 2018 e nel 2020 prevalentemente su bambini e anziani, seppur lo studio di Azzari et al [33] del 2020 prenda in considerazione tutte le fasce di età. In particolare, in questo studio, è stato implementato un modello le cui caratteristiche della popolazione seguono la struttura MSEIRS (*Maternal/Passive Immunity-Susceptible-Exposed-Infectious-Recovered-Susceptible*). Le analisi hanno confrontato la vaccinazione anti-varicella con la non vaccinazione. Il modello dinamico considerato nello studio condotto nel 2020 ha considerato un orizzonte temporale di 50 anni, assumendo un tasso di sconto del 3% per costi e outcome. L'orizzonte temporale utilizzato nel modello statico dello studio condotto nel 2018 ha incluso tre diversi TH = 25, 50, 85 anni, assumendo tassi di sconto del 3% o 0% all'anno per benefici e costi. La principale misura adottata per esprimere i benefici clinici è stata quella dei QALYs. Le fonti dei dati epidemiologici includevano principalmente letteratura non sistematica (in minima parte anche Real World Data), mentre i dati di efficacia sono stati estratti dai clinical trial pubblicati in letteratura, ma anche da letteratura sistematica e non sistematica. Entrambi i modelli epidemiologici sono stati sottoposti a un processo di calibrazione.

Consensus

La votazione ha visto, in totale, il raggiungimento del consenso positivo per l'88% degli item. Si è deciso di non sottoporre a ulteriore votazione gli item che non hanno raggiunto un consenso positivo o negativo (7%) ritenendo che tale risultato riflettesse, nella maggior parte dei casi, una criticità legata all'interpretazione dello statement.

Nella tabella 2 sono riportati tutti gli item e le relative percentuali di voto, di seguito vengono sintetizzati i risultati, raggruppati per macroarea.

Tabella 2 - Risultati Consensus

Statement	Non accordo (1-2)	Accordo (3-5)
Ritengo che le fonti dei dati da considerare nelle analisi di costo-efficacia debbano essere rappresentate da revisioni sistematiche della letteratura e metanalisi	0%	100%
Ritengo che le fonti dei dati da considerare nelle analisi di costo-efficacia debbano essere rappresentate da studi clinici controllati randomizzati	0%	100%
Ritengo che le fonti dei dati da considerare nelle analisi di costo-efficacia debbano essere rappresentate da studi clinici non controllati (a singolo braccio)	38%	62%
Ritengo che le fonti dei dati da considerare nelle analisi di costo-efficacia debbano essere rappresentate da studi osservazionali prospettici - Real World	8%	92%
Ritengo che le fonti dei dati da considerare nelle analisi di costo-efficacia debbano essere rappresentate da studi osservazionali retrospettivi - Real World	23%	77%
Ritengo che le fonti dei dati da considerare nelle analisi di costo-efficacia debbano essere rappresentate da case study/case report	85%	15%
Ritengo che le fonti dei dati da considerare nelle analisi di costo-efficacia debbano essere rappresentate da Expert opinion/revisioni non sistematiche della letteratura	67%	33%
Sempre in riferimento alle fonti relative ai dati di efficacia da utilizzare nello sviluppo di un modello di costo-efficacia nell'ambito specifico delle vaccinazioni, ritengo che in caso di più evidenze a supporto dei comparatori in analisi, e qualora non disponibile una sintesi sistematica della letteratura recente, si deve condurre una revisione sistematica della letteratura (e ove possibile una metanalisi, seguendo le linee guida di riferimento) ad hoc dal gruppo di ricerca che sviluppa il modello di costo-efficacia e pubblicare tutte le evidenze (revisione sistematica della letteratura e modello di costo-efficacia) in un unico paper	8%	92%
Sempre in riferimento alle fonti relative ai dati di efficacia da utilizzare nello sviluppo di un modello di costo-efficacia nell'ambito specifico delle vaccinazioni, ritengo che in caso di più evidenze a supporto dei comparatori in analisi, e qualora non disponibile una sintesi sistematica della letteratura recente, si deve condurre una revisione sistematica della letteratura (e ove possibile una metanalisi, seguendo le linee guida di riferimento) ad hoc dal gruppo di ricerca che sviluppa il modello di costo-efficacia e pubblicare i risultati in due paper separati: uno con la revisione sistematica della letteratura e l'altro con il modello di costo-efficacia	0%	100%

<i>Sempre in riferimento alle fonti relative ai dati di efficacia da utilizzare nello sviluppo di un modello di costo-efficacia nell'ambito specifico delle vaccinazioni, ritengo che debbano essere considerate revisioni sistematiche e metanalisi il più recenti possibile solo se pubblicate su riviste peer-reviewed</i>	8%	92%
<i>Sempre in riferimento alle fonti relative ai dati di efficacia da utilizzare nello sviluppo di un modello di costo-efficacia nell'ambito specifico delle vaccinazioni, ritengo che debbano essere escluse revisioni della letteratura e metanalisi che non sono state condotte secondo le linee guida di riferimento e/o che non seguano criteri di selezione trasparenti</i>	0%	100%
<i>In relazione ai dati di efficacia dei modelli di valutazione economica per la vaccinazione, ritengo che sia fondamentale garantire il miglior input possibile in termini di trasparenza, validità e scientificità dell'analisi</i>	0%	100%
<i>In relazione ai dati di efficacia dei modelli di valutazione economica per la vaccinazione, ritengo che le indicazioni e le raccomandazioni fornite dalla metodologia GRADE per la valutazione del grado delle evidenze rappresentino uno standard valutativo che dovrebbe essere applicato nei modelli previsionali delle vaccinazioni</i>	15%	85%
<i>Ritengo che nell'ambito delle vaccinazioni i modelli negli studi di costo-efficacia dovrebbero tener conto delle specifiche caratteristiche della patologia target e del vaccino di interesse</i>	0%	100%
<i>Ritengo che nell'ambito delle vaccinazioni i modelli negli studi di costo-efficacia dovrebbero seguire un modello SIS (susceptible-infectious-susceptible), qualora disponibile</i>	18%	72%
<i>Ritengo che nell'ambito delle vaccinazioni i modelli negli studi di costo-efficacia dovrebbero seguire un modello SIR (susceptible-infectious-recovered), qualora disponibile</i>	18%	72%
<i>Ritengo che nell'ambito delle vaccinazioni i modelli negli studi di costo-efficacia dovrebbero seguire un modello SIRS (susceptible-infectious-recoveredsusceptible), qualora disponibile</i>	9%	91%
<i>Ritengo che nell'ambito delle vaccinazioni i modelli negli studi di costo-efficacia dovrebbero seguire una struttura SEIRS (susceptible-exposed-infectious-recoveredsusceptible), qualora disponibile</i>	0%	100%
<i>Per la misura e la durata della protezione del vaccino ritengo che sia preferibile utilizzare i dati riferiti alla popolazione ITT (intention to treat)</i>	15%	85%
<i>Per la misura e la durata della protezione del vaccino ritengo che sia preferibile utilizzare in maniera prioritaria i dati riferiti alla popolazione PP (per protocol)</i>	25%	75%
<i>Per la misura e la durata della protezione del vaccino ritengo che laddove la durata della copertura non sia certa si debbano considerare diversi scenari e valutare l'impatto per ognuno di essi</i>	0%	100%
<i>Per la misura e la durata della protezione del vaccino ritengo che sia di primaria importanza avere dati su misura e durata della copertura provenienti da studi clinici per garantire la maggiore affidabilità delle valutazioni economiche</i>	0%	100%
<i>Nell'ambito specifico della vaccinazione anti influenzale ritengo di primaria importanza considerare nell'analisi un modello dinamico, in grado di stimare gli effetti indiretti della vaccinazione anche sul resto della popolazione non vaccinata.</i>	0%	100%
<i>Nell'ambito specifico della vaccinazione anti influenzale ritengo di primaria importanza considerare nell'analisi qualora gli effetti indiretti non siano di impatto rilevante (o difficilmente quantificabili), può essere sufficiente un modello di coorte statico per quantificare gli effetti della vaccinazione diretta sui soggetti simulati</i>	18%	82%
<i>Nell'ambito specifico della vaccinazione anti influenzale ritengo di primaria importanza considerare nell'analisi in una analisi di costo-efficacia, è sempre preferibile considerare costi ed outcome cumulati sulla popolazione totale considerando una trasmissione epidemiologica dinamica</i>	0%	100%
<i>Nell'ambito specifico della vaccinazione anti influenzale ritengo di primaria importanza considerare nell'analisi in una analisi di costo-efficacia basata una coorte di soggetti è preferibile che la stima dei costi e degli effetti cumulati sia di tipo dinamico</i>	11%	89%
<i>Il modello più corretto da utilizzare nella stima dei costi e degli effetti di una vaccinazione [HPV] è rappresentato da un modello dinamico in grado di stimare gli effetti indiretti della vaccinazione anche sul resto della popolazione non vaccinata</i>	0%	100%
<i>Nella stima dei costi e degli effetti di una vaccinazione [HPV] qualora gli effetti indiretti non siano di impatto rilevante (o difficilmente quantificabili), può essere sufficiente un modello di coorte statico per quantificare gli effetti della vaccinazione diretta sui soggetti simulati</i>	27%	73%
<i>Nella stima dei costi e degli effetti di una vaccinazione [HPV] in una analisi di costo-efficacia, è preferibile considerare costi ed outcome cumulati sulla popolazione totale considerando una trasmissione epidemiologica dinamica</i>	10%	90%
<i>Nella stima dei costi e degli effetti di una vaccinazione [HPV] in una analisi di costo-efficacia basata una coorte di soggetti è preferibile che la stima dei costi e degli effetti cumulati sia di tipo dinamico</i>	20%	80%
<i>Il modello più corretto da utilizzare nella stima dei costi e degli effetti di una vaccinazione [herpes zoster-varicella] è rappresentato da un modello dinamico in grado di stimare gli effetti indiretti della vaccinazione anche sul resto della popolazione non vaccinata</i>	55%	45%
<i>Nella stima dei costi e degli effetti di una vaccinazione [herpes zoster-varicella] qualora gli effetti indiretti non siano di impatto rilevante (o difficilmente quantificabili), può essere sufficiente un modello di coorte statico per quantificare gli effetti della vaccinazione diretta sui soggetti simulati</i>	9%	91%

Nella stima dei costi e degli effetti di una vaccinazione [herpes zoster-varicella] in una analisi di costo-efficacia, è preferibile considerare costi ed outcome cumulati sulla popolazione totale considerando una trasmissione epidemiologica dinamica	50%	50%
Nella stima dei costi e degli effetti di una vaccinazione [herpes zoster-varicella] in una analisi di costo-efficacia basata una coorte di soggetti è preferibile che la stima dei costi e degli effetti cumulati sia di tipo dinamico	40%	60%
Il modello più corretto da utilizzare nella stima dei costi e degli effetti di una vaccinazione [meningococco B, pneumococco, rotavirus] è rappresentato da un modello dinamico in grado di stimare gli effetti indiretti della vaccinazione anche sul resto della popolazione non vaccinata	9%	91%
Nella stima dei costi e degli effetti di una vaccinazione [meningococco B, pneumococco, rotavirus] qualora gli effetti indiretti non siano di impatto rilevante (o difficilmente quantificabili), può essere sufficiente un modello di coorte statico per quantificare gli effetti della vaccinazione diretta sui soggetti simulati	18%	82%
Nella stima dei costi e degli effetti di una vaccinazione [meningococco B, pneumococco, rotavirus] in una analisi di costo-efficacia, è preferibile considerare costi ed outcome cumulati sulla popolazione totale considerando una trasmissione epidemiologica dinamica	10%	90%
Nella stima dei costi e degli effetti di una vaccinazione [meningococco B, pneumococco, rotavirus] in una analisi di costo-efficacia basata una coorte di soggetti è preferibile che la stima dei costi e degli effetti cumulati sia di tipo dinamico	20%	80%
Per quanto attiene all'orizzonte temporale da considerare nelle valutazioni economiche ritengo che in una analisi di coorte, l'orizzonte temporale debba essere sufficientemente lungo da poter catturare gli effetti diretti ed indiretti dell'efficacia vaccinale	0%	100%
Per quanto attiene all'orizzonte temporale da considerare nelle valutazioni economiche ritengo che se si considerano anche gli effetti sulla mortalità andrà considerato un orizzonte temporale lifetime	10%	90%
Per quanto attiene all'orizzonte temporale da considerare nelle valutazioni economiche ritengo che non dovrebbe mai essere definito a priori	10%	90%
Per quanto attiene all'orizzonte temporale da considerare nelle valutazioni economiche ritengo che nei modelli che considerano l'intera popolazione, bisognerà considerare un orizzonte temporale sufficientemente lungo da includere il momento in cui gli effetti della vaccinazione diventino stabili	0%	100%
Ritengo che i comparatori da considerare nelle valutazioni economiche debbano sempre includere le attuali strategie di prevenzione primaria o secondaria considerando i tassi di copertura ad oggi raggiunti	0%	100%
Ritengo che i comparatori da considerare nelle valutazioni economiche debbano includere anche eventuali altre strategie di prevenzione disponibili anche se non ancora approvate all'interno del contesto e della prospettiva dell'analisi	30%	70%
Ritengo che i comparatori da considerare nelle valutazioni economiche debbano includere anche eventuali altre strategie di prevenzione disponibili anche se non ancora approvate all'interno del contesto e della prospettiva dell'analisi	0%	100%
In merito al tasso di sconto in un'analisi di valutazione economica ritengo che qualora l'orizzonte temporale dell'analisi sia superiore ad un anno, ritengo sia ragionevole che il tasso di sconto da utilizzare nel caso-base sia del 3%	10%	90%
In merito al tasso di sconto in un'analisi di valutazione economica ritengo che qualora l'orizzonte temporale dell'analisi sia superiore ad un anno, ritengo che sia ragionevole considerare il tasso di sconto del 3% come caso-base ma effettuando necessariamente un'analisi di sensibilità con un range tra 0 e 5%	10%	90%
In merito al tasso di sconto in un'analisi di valutazione economica ritengo che qualora l'orizzonte temporale dell'analisi sia superiore ad un anno, ritengo che per il tasso di sconto si debba considerare un valore del 1,5% come caso-base	90%	10%
Rispetto all'utilizzo dei QALY come misura dell'outcome di salute ritengo che sia adeguato e debbano essere richiesti in ogni caso	0%	100%
Rispetto all'utilizzo dei QALY come misura dell'outcome di salute ritengo che altre misure di efficacia siano preferibili in alcune circostanze (life year gained - anni di vita guadagnati, conseguenze cliniche specifiche o casi evitati)	0%	100%
Rispetto all'utilizzo dei QALY come misura dell'outcome di salute ritengo che debbano essere sempre presentati insieme ad altre misure di outcome, tra cui gli anni di vita guadagnati	0%	100%
Riguardo le analisi di sensibilità credo sia necessario condurre molteplici analisi di sensibilità sui principali parametri del modello che testino gli effetti sia sugli outcome di salute che sui valori di ICER (incremental cost-effectiveness ratio)	0%	100%
Riguardo le analisi di sensibilità è importante testare gli effetti del modello epidemiologico con analisi di scenario in grado di garantire la coerenza dei principali parametri	0%	100%
Riguardo le analisi di sensibilità ritengo fondamentale presentare sempre una analisi di sensibilità probabilistica e graficare una CEAC (Cost Efficacy Acceptability Curve)	0%	100%
In merito alla validazione del modello epidemiologico ritengo che sia importante che esperti epidemiologi ed igienisti validino le principali curve epidemiologiche	0%	100%
In merito alla validazione del modello epidemiologico ritengo che sia necessario testare sempre la validità interna del modello utilizzato attraverso un secondo modellista che revisioni la parte tecnica sul software utilizzato per lo sviluppo delle proiezioni	20%	80%

In merito alla validazione del modello epidemiologico ritengo che quando possibile, sia importante testare la validità del modello attraverso le tecniche di calibrazione	0%	100%
---	----	------

1. *Qualità e fonti dei dati (statement 1,2,3). In riferimento alle fonti da utilizzare per i dati da includere nelle analisi economiche il panel ha definito un “ranking” delle fonti, evidenziando come revisioni sistematiche della letteratura e metanalisi (condotte in modo metodologicamente corretto) siano da ritenersi quali fonti più affidabili cui far riferimento. Nei casi in cui non siano disponibili tali fonti, si farà ricorso a quelle disponibili, dichiarandone i limiti e coinvolgendo esperti in epidemiologia, sanità pubblica e vaccinologia che possano validare i dati da utilizzare. Dovranno essere invece escluse revisioni e metanalisi non condotte secondo le Linee Guida di riferimento [4], [34] con criteri di inclusione/esclusione non trasparenti, o, se recenti, non pubblicate su riviste peer-reviewed. In caso di più evidenze a supporto dei comparatori in analisi e in assenza di una sintesi sistematica della letteratura recente, il gruppo di ricerca dovrà condurre una revisione sistematica della letteratura (RSL) secondo le linee guida (LG) di riferimento e pubblicarne i risultati unitamente al modello di costo efficacia (in uno o due articoli distinti a seconda del livello di complessità). Per la valutazione delle evidenze si raccomanda inoltre l'utilizzo della metodologia GRADE, laddove applicabile, in linea con quanto promosso dallo European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).*
2. *Tipologia di modello per specifica vaccinazione (statement 4,6,7,8,9). Il panel ha condiviso all'unanimità (item 4.1) la necessità che i modelli di costo efficacia sviluppati nell'ambito delle vaccinazioni tengano conto delle specifiche caratteristiche della patologia target e del vaccino di interesse. Rispetto alla struttura da seguire, ove possibile si converge (100% consenso positivo) sul modello SEIRS (susceptible-exposed-infectious-recovered-susceptible) (item 4.5) o, in seconda battuta (item 4.4, 91% consenso positivo), su quello SIRS (susceptible-infectious-recovered-susceptible). Nell'ambito della vaccinazione anti-influenzale, il modello da utilizzare dovrà essere dinamico e considerare la stima di costi e outcome cumulati sulla popolazione totale facendo riferimento a una trasmissione epidemiologica dinamica che sia in grado di catturare gli effetti indiretti della vaccinazione come la herd immunity e la cross protection (item 6.1 e 6.4, consenso positivo 100%). Tuttavia, qualora gli effetti indiretti non siano di impatto rilevante (o difficilmente quantificabili), potrà essere sufficiente un modello di coorte statico per quantificare gli effetti della vaccinazione diretta sui soggetti simulati. Si ritiene inoltre corretto (statement 7,9) utilizzare un modello dinamico per la stima dei costi e degli outcome anche per le*

vaccinazioni per HPV, meningococco B, pneumococco, rotavirus. Sullo statement 8 il panel si è diviso, non raggiungendo il consenso per 3 dei 4 item proposti. Nell'analisi dei risultati il gruppo di lavoro si è trovato concorde nel ritenere che tale spaccatura sia dovuta a una non corretta interpretazione dello statement.

3. *Efficacia e durata della protezione (statement 5). Per la misura e la durata della protezione indotta dal vaccino c'è ampio consenso positivo nel ritenere corretto utilizzare i dati riferiti alla popolazione ITT (intention to treat - che rappresentano in maniera più realistica la popolazione che usufruirà dell'immunizzazione) e, secondariamente, quelli riferiti alla popolazione PP (per protocol – che rappresentano i soli pazienti con efficacia ottimale). Laddove la durata della copertura non sia certa andranno considerati diversi scenari, valutando, per ognuno, l'impatto. In funzione della possibilità di garantire la maggiore accuratezza possibile si ritiene di primaria importanza utilizzare dati da studi clinici (item 5.4, consenso positivo 100%).*
4. *Struttura del modello (statement 10,11). L'orizzonte temporale dell'analisi non dovrebbe mai essere definito a priori (10.3) e dovrà essere sufficientemente lungo da poter catturare gli effetti indiretti sull'efficacia vaccinale; si concorda nel considerare corretto un O.T. lifetime nel caso in cui si vogliono valutare gli effetti sulla mortalità. Per quanto concerne i comparatori dovranno sempre essere incluse le attuali strategie di prevenzione primaria o secondaria, considerando i tassi di copertura raggiunti al momento dell'analisi, oltre a eventuali altre strategie di prevenzione disponibili anche se non ancora approvate all'interno del contesto e della prospettiva dell'analisi.*
5. *Valutazione del modello (statement 12,13,14,15). Qualora l'orizzonte temporale dell'analisi sia superiore ad un anno, sarà necessario considerare il tasso di sconto del 3% come caso-base ma effettuando necessariamente un'analisi di sensibilità con un range tra 0 e 5%. Tra le misure di valutazione degli outcome di salute si ritiene corretto l'utilizzo dei QALYs, pur ritenendo che altre misure di efficacia siano preferibili in alcune circostanze (life year gained - anni di vita guadagnati, conseguenze cliniche specifiche o casi evitati). Nel modello dovranno essere incluse molteplici analisi di sensibilità sui principali parametri che testino gli effetti sia sugli outcome di salute che sui valori di ICER (incremental cost-effectiveness ratio) e dovrà essere presentata un'analisi di sensibilità probabilistica e una CEAC (Cost Efficacy Acceptability Curve). La validità interna del modello utilizzato dovrà essere testata attraverso un secondo modellista che revisioni la parte tecnica sul software utilizzato*

per lo sviluppo delle proiezioni, importante, inoltre, che esperti epidemiologi ed igienisti validino le principali curve epidemiologiche considerate.

Nella tabella 3 in sintesi, le proposte del gruppo di lavoro sulla base dei risultati della consensus (secondo il grado di accordo – consenso positivo ottenuto).

Tabella 3 - Le best practices

Qualità e fonti dei dati	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Utilizzare sempre fonti accurate: preferire revisioni sistematiche della letteratura e metanalisi condotte in modo metodologicamente appropriato; studi clinici randomizzati, studi osservazionali, prospettici o retrospettivi, Real World.</i> 2. <i>In caso di più evidenze a supporto dei comparatori in analisi e in assenza di una sintesi sistematica della letteratura recente il gruppo di ricerca dovrà condurre una RSL secondo le LG di riferimento e pubblicarne i risultati unitamente al modello di costo efficacia (in uno o due articoli distinti a seconda del livello di complessità).</i> 3. <i>Per la valutazione delle evidenze si raccomanda inoltre l'utilizzo della metodologia GRADE, laddove applicabile.</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Ove non siano disponibili RSL (pubblicate) o metanalisi e vengano utilizzati altre fonti di dati è necessario dichiararne i limiti e associarle ad un processo di validazione da parte di esperti in epidemiologia, sanità pubblica e vaccinologia.</i> • <i>Escludere revisioni e metanalisi non condotte secondo le Linee Guida di riferimento, con criteri di inclusione/esclusione non trasparenti, o, se recenti, non pubblicate su riviste peer-reviewed.</i>
Tipologia di modello per specifica vaccinazione	<ol style="list-style-type: none"> 4. <i>I modelli di costo efficacia sviluppati nell'ambito delle vaccinazioni devono tener conto delle specifiche caratteristiche della patologia target e del vaccino di interesse.</i> 5. <i>Se possibile seguire il modello SEIRS.</i> 6. <i>Nell'ambito della vaccinazione antiinfluenzale il modello da utilizzare dovrà essere dinamico e considerare la stima costi ed outcome cumulati sulla popolazione totale facendo riferimento a una trasmissione epidemiologica dinamica.</i> 7. <i>Utilizzare un modello dinamico per la stima dei costi e degli outcome anche per le vaccinazioni per HPV, meningococco B, pneumococco, rotavirus.</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Qualora gli effetti indiretti non siano di impatto rilevante (o difficilmente quantificabili), potrà essere sufficiente un modello di coorte statico per quantificare gli effetti della vaccinazione diretta sui soggetti simulati.</i>
Efficacia e durata della protezione	<ol style="list-style-type: none"> 8. <i>Per la misura e la durata della protezione indotta dal vaccino utilizzare i dati riferiti alla popolazione ITT (intention to treat) e, secondariamente, quelli riferiti alla popolazione PP (per protocol).</i> 9. <i>Al fine di garantire la maggiore accuratezza possibile si ritiene di primaria importanza utilizzare dati da studi clinici.</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Laddove la durata della copertura non sia certa andranno considerati diversi scenari, valutando, per ognuno, l'impatto.</i>
Struttura del modello	<ol style="list-style-type: none"> 1. <i>L'orizzonte temporale dell'analisi non dovrebbe mai essere definito a priori e dovrà essere sufficientemente lungo da poter catturare gli effetti indiretti sull'efficacia vaccinale.</i> 2. <i>Per quanto concerne i comparatori dovranno sempre essere incluse le attuali strategie di prevenzione primaria o secondaria, considerando i tassi di copertura raggiunti al momento dell'analisi, oltre a eventuali altre strategie di prevenzione disponibili anche se non ancora approvate all'interno del contesto e della prospettiva dell'analisi.</i>

	<ul style="list-style-type: none"> • Se si vogliono considerare anche gli effetti sulla mortalità utilizzare un orizzonte temporale lifetime.
Valutazione del modello	<ol style="list-style-type: none"> 1. Se l'orizzonte temporale dell'analisi è superiore ad un anno, considerare il tasso di sconto del 3% come caso-base ma effettuando necessariamente un'analisi di sensibilità con un range tra 0 e 5%. 2. Per la valutazione degli outcome di salute utilizzare i QAL Ys. 3. Nel modello dovranno essere incluse molteplici analisi di sensibilità sui principali parametri che testino gli effetti sia sugli outcome di salute che sui valori di ICER (incremental cost-effectiveness ratio) e dovrà essere presentata un'analisi di sensibilità probabilistica e una CEAC (Cost Efficacy Acceptability Curve). 4. La validità interna del modello utilizzato dovrà essere testata attraverso un secondo modellista che revisioni la parte tecnica sul software utilizzato per lo sviluppo delle proiezioni. 5. Validare le principali curve epidemiologiche considerate ricorrendo a un panel di epidemiologi/igienisti sanitari.
	<ul style="list-style-type: none"> • Considerare anche l'utilizzo di altre misure di efficacia laddove necessario (life year gained - anni di vita guadagnati, conseguenze cliniche specifiche o casi evitati).

Discussione

Nella Tabella 4, le pubblicazioni che si occupano delle vaccinazioni oggetto della presente analisi sono state esaminate e valutate alla luce delle buone pratiche identificate attraverso il processo di consenso. Questo esame ha permesso di delineare il grado di aderenza di tali studi alle prassi ottimali riconosciute a livello internazionale, offrendo un'importante panoramica sulle modalità con cui viene attualmente condotta la ricerca nel campo delle analisi di costo-efficacia delle vaccinazioni in Italia.

Tabella 4 - Confronto buone pratiche – pubblicazioni da RSL

Qualità e fonti dei dati	Best practice GdL: Utilizzare sempre fonti accurate: preferire revisioni sistematiche della letteratura e metanalisi condotte in modo metodologicamente appropriato; studi clinici randomizzati, studi osservazionali, prospettici o retrospettivi, Real World.
	Fonte dati epidemiologici da RSL 8 (alcuni studi hanno utilizzato più fonti)
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Revisione sistematica della letteratura (2/27)</i> [23], [27] ▪ <i>Clinical trial (2/27)</i> [26], [27] ▪ <i>RWD (4/27)</i> [8], [24], [27], [30] ▪ <i>Letteratura non sistematica (26/27)</i> [7], [8], [9], [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21], [22], [23], [24], [25], [26], [27], [28], [29], [30], [31], [32], [33]

Tipologia di modello per specifica vaccinazione	<p>Best Practice GdL: I modelli devono tener conto delle specifiche caratteristiche della patologia target e del vaccino di interesse. Se possibile seguire il modello SEIRS. Nell'ambito della vaccinazione antiinfluenzale il modello da utilizzare dovrà essere dinamico e considerare la stima costi ed outcome cumulati sulla popolazione totale facendo riferimento a una trasmissione epidemiologica dinamica. Utilizzare un modello dinamico per la stima dei costi e degli outcome anche per le vaccinazioni per HPV, meningococco B, pneumococco, rotavirus. Qualora gli effetti indiretti non siano di impatto rilevante (o difficilmente quantificabili), potrà essere sufficiente un modello di coorte statico per quantificare gli effetti della vaccinazione diretta sui soggetti simulati.</p>	
	Modelli utilizzati da studi RSL	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Dinamico (16/27)</i> [7], [10], [11], [12], [16], [18], [21], [22], [24], [26], [27], [28], [29], [31], [32], [33] ▪ <i>Statico (11/27)</i> [8], [9], [13], [14], [15], [17], [19], [20], [23], [25], [30] 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>SEIRS (1/27)</i> [33] ▪ <i>SEIR (2/27)</i> [21], [22] ▪ <i>SIRS (1/27)</i> [10] ▪ <i>NA (23/27)</i>
Efficacia e durata della protezione	<p>Best practice GdL: Per la misura e la durata della protezione indotta dal vaccino utilizzare i dati riferiti alla popolazione ITT (intention to treat) e, secondariamente, quelli riferiti alla popolazione PP (per protocol). Al fine di garantire la maggiore accuratezza possibile si ritiene di primaria importanza utilizzare dati da studi clinici.</p>	
	Fonte dati di efficacia da RSL (alcuni studi hanno utilizzato più fonti)	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Revisione sistematica della letteratura (7/27)</i> [12], [17], [18], [21], [22], [23], [24] ▪ <i>Metanalisi (10/27)</i> [12], [16], [18], [19], [20], [21], [22], [23], [24], [33] ▪ <i>Clinical trial (17/27)</i> [7], [8], [9], [10], [11], [12], [13], [14], [15], [18], [23], [26], [27], [29], [30], [32], [33] ▪ <i>RWD (3/27)</i> [25], [28], [29] ▪ <i>Letteratura non sistematica (10/27)</i> [10], [11], [14], [20], [21], [25], [28], [29], [31], [33] 	
Struttura del modello	<p>Best practice GdL: L'orizzonte temporale dell'analisi non dovrebbe mai essere definito a priori e dovrà essere sufficientemente lungo da poter catturare gli effetti indiretti sull'efficacia vaccinale. Per quanto concerne i comparatori dovranno sempre essere incluse le attuali strategie di prevenzione primaria o secondaria, considerando i tassi di copertura raggiunti al momento dell'analisi, oltre a eventuali altre strategie di prevenzione disponibili anche se non ancora approvate all'interno del contesto e della prospettiva dell'analisi. Se si vogliono considerare anche gli effetti sulla mortalità utilizzare un orizzonte temporale lifetime.</p>	
	<i>Orizzonte temporale da RSL</i>	<i>Comparatori da RSL</i>
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>1 anno (5/27)</i> [16], [20], [21], [22], [23] ▪ <i>>5 anni (6/27)</i> [8], [25], [26], [27], [30], [33] 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Nessuna vaccinazione (8/27)</i> [7], [8], [24], [26], [29], [30], [32], [33] ▪ <i>Vaccini alternativi (10/27)</i> [10], [13], [15], [17], [18], [19], [21], [22], [23], [25]

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Lifetime (15/27)</i> [7], [9], [11], [12], [13], [14], [15], [17], [19], [24], [28], [29], [31], [32] ▪ <i>NA (1/27)</i> [18] 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Nessuna vaccinazione/vaccini alternativi (5/27)</i> [16], [20], [27], [28], [31] ▪ <i>Screening (4/27)</i> [9], [11], [12], [14] 	
Valutazione del modello	<p>Best practice GdL: Se l'orizzonte temporale dell'analisi è superiore ad un anno, considerare il tasso di sconto del 3% come caso-base ma effettuando necessariamente un'analisi di sensibilità con un range tra 0 e 5%. Per la valutazione degli outcome di salute utilizzare i QALYs.</p> <p>Nel modello dovranno essere incluse molteplici analisi di sensibilità sui principali parametri che testino gli effetti sia sugli outcome di salute che sui valori di ICER (incremental cost-effectiveness ratio) e dovrà essere presentata un'analisi di sensibilità probabilistica e una CEAC (Cost Efficacy Acceptability Curve).</p> <p>La validità interna del modello utilizzato dovrà essere testata attraverso un secondo modellista che revisioni la parte tecnica sul software utilizzato per lo sviluppo delle proiezioni. Validare le principali curve epidemiologiche considerate ricorrendo a un panel di epidemiologi/igienisti sanitari. Considerare anche l'utilizzo di altre misure di efficacia laddove necessario (life year gained - anni di vita guadagnati, conseguenze cliniche specifiche o casi evitati).</p>		
	Tasso di sconto da RSL	Valutazione outcome	Analisi di sensibilità
	3% - (18/27) [9], [10], [11], [12], [13], [15], [17], [18], [19], [22], [23], [25], [26], [27], [28], [30], [31], [33] 3,5% - (1/27) [7] 3 % costi e 1,5 % QALYs (3/27) [14], [29], [32] Scenari alternativi (3/27) [16], [20], [21] Nessuno (1/27) [24]	QALYs (8/27) [10], [12], [16], [20], [21], [29], [31], [33] QALYs, eventi evitati (6/27) [7], [8], [13], [19], [25], [30] QALYs, LYs (7/27) [9], [14], [15], [18], [23], [27], [28] QALYs, LYs, eventi evitati (3/27) [17], [24], [26] QALY persi, eventi evitati (1/27) [22] QALY, QALD (1/27) [32] QALE (1/27) [11]	DSA (8/27) [9], [10], [11], [14], [24], [26], [31], [32] PSA (2/27) [8], [12] DSA&PSA (16/27) [7], [13], [15], [16], [17], [18], [19], [20], [21], [22], [23], [25], [27], [28], [29], [33] NA (1/27) [30]

Nell'ambito della metodologia degli studi di costo-efficacia in materia di vaccinazioni, la selezione delle fonti riferite ai dati di efficacia clinica rappresenta un aspetto cruciale per garantire la validità e l'affidabilità delle analisi condotte. In linea con le raccomandazioni ISPOR, che enfatizzano l'importanza di avvalersi delle fonti più rigorose e affidabili disponibili, emerge una netta preferenza per l'impiego di revisioni sistematiche e metanalisi realizzate seguendo criteri metodologici stringenti. Queste fonti dovrebbero rappresentare il punto di partenza principale nella raccolta dei dati, prima di considerare alternative quali

studi singoli o altre tipologie di pubblicazioni, escludendo esplicitamente la letteratura grigia o i lavori non sottoposti a peer review.

Tuttavia, dall'analisi della letteratura condotta in questo lavoro si evince che solamente una minoranza degli studi analizzati (8 su 27) ha effettivamente fatto affidamento su metanalisi o revisioni sistematiche della letteratura (RSL), escludendo la letteratura non sistematica nell'acquisizione dei dati relativi all'efficacia delle vaccinazioni [12], [16], [17], [18], [19], [22], [23], [24]. Per quanto riguarda i dati epidemiologici, la situazione appare ancora più critica, con soltanto due studi su ventisette che hanno utilizzato tali tipologie di fonti [23], [27]. Al contrario, la maggior parte degli studi (20 su 27) ha ricavato i dati epidemiologici esclusivamente da letteratura non sistematica e selezionando specifici lavori, mentre nella maggior parte dei dati sull'efficacia sono stati considerati trial clinici (17 su 27).

Risulta inoltre critico come l'uso di fonti considerate meno affidabili, quali la letteratura non sistematica, non sia stato adeguatamente evidenziato come una potenziale limitazione nei lavori analizzati. Questo mancato riconoscimento si verifica in una minoranza degli studi per quanto concerne i dati di efficacia (2 su 5) [10], [25] e i dati epidemiologici (4 su 20) [7], [10], [18], [25], suggerendo una sottovalutazione della necessità di trasparenza e critica riguardo alle fonti dati impiegate.

Queste osservazioni sottolineano l'importanza di aderire rigorosamente alle best practice raccomandate per la selezione delle fonti dati negli studi di costo-efficacia, al fine di migliorare la qualità e la robustezza delle evidenze prodotte. Inoltre, va evidenziata la necessità di una maggiore consapevolezza e trasparenza da parte dei ricercatori nell'indicare le fonti dei dati utilizzati e le relative limitazioni, aspetti fondamentali per garantire l'integrità e la credibilità della ricerca scientifica nel campo delle valutazioni economiche in sanità.

Le Linee Guida dell'ISPOR assieme alle raccomandazioni europee enfatizzano l'importanza di adottare modelli dinamici nelle analisi di costo-efficacia, evidenziando la necessità di giustificare esplicitamente l'uso di modelli statici (ad esempio, nelle applicazioni in cui la popolazione target è anziana). Questa preferenza è stata altresì ratificata dal panel di esperti consultati per validare le buone pratiche nel settore. Nonostante ciò, l'esame della letteratura sottoposta a revisione sistematica mostra che un considerevole numero di studi (11 su 27) ha impiegato modelli statici nelle analisi di costo-efficacia. Sorprendentemente, solo in una singola istanza è stato adottato il modello SEIRS, raccomandato dalle Linee Guida e dalle buone pratiche, mentre in venti casi su ventisette non è stata fornita alcuna indicazione riguardo al tipo di modello utilizzato per la popolazione analizzata.

Per quanto riguarda la valutazione dell'efficacia, gli studi hanno integrato dati provenienti da trial clinici (17 su 27) [7], [8], [9], [10], [11], [12], [13], [14], [15], [18], [23], [26], [27], [29], [30], [32], [33], in linea con quanto suggerito dalle Linee Guida, ma anche da fonti di letteratura non sistematica (10 su 27) [10], [11], [14], [20], [21], [25], [28], [29], [31], [33], revisioni sistematiche e metanalisi (11 su 27) [12], [16], [17], [18], [19], [20], [21], [22], [23], [24], [33], e in tre circostanze da Real World Data [25], [28], [29]. Le Linee Guida ISPOR raccomandano l'uso di dati secondo l'approccio *Intention To Treat* (ITT) per l'analisi principale e di dati *Per Protocol* (PP) per le analisi di sensibilità, concedendo la possibilità di utilizzare dati PP anche nell'analisi principale qualora le differenze tra i dati ITT e PP derivino da variazioni nelle proporzioni di individui suscettibili all'interno della popolazione studiata. Dalla revisione non è stato possibile determinare se gli studi analizzati si basassero su popolazioni ITT o PP.

In accordo con le LG e le Raccomandazioni internazionali il gruppo di lavoro ha indicato, tra le buone pratiche, l'utilizzo di un orizzonte temporale sufficientemente lungo da consentire di valutare gli effetti indiretti dell'efficacia vaccinale. Negli studi considerati è stato utilizzato, la maggior parte delle volte, un orizzonte *lifetime* (15/27).

Se ci focalizziamo sugli aspetti prettamente economici e modellistici, la letteratura analizzata mostra una interessante discrepanza di aderenza alle LG e alle raccomandazioni proposte. Infatti, da una parte, si osserva una notevole conformità nelle pratiche più strettamente legate agli aspetti economici delle valutazioni, come l'impiego di tutti i comparatori rilevanti, l'applicazione di tassi di sconto appropriati, la conduzione di analisi di sensibilità e la valutazione degli outcome. Questa coerenza dimostra che, per quanto concerne la struttura economica delle analisi, gli studi tendono a seguire le direttive proposte dalle LG in modo efficace, riflettendo un solido allineamento con le best practice del campo.

Tuttavia, le principali divergenze emergono in relazione alle fonti dei dati utilizzati e all'adozione, in quasi metà degli studi, di modelli statici anziché dinamici. La preferenza per l'uso di modelli statici, nonostante le raccomandazioni favoriscano quelli dinamici per la loro capacità di riflettere più accuratamente le complessità delle interazioni all'interno delle popolazioni vaccinate e non vaccinate, suggerisce una serie di sfide intrinseche. Questa scelta potrebbe essere attribuita a diversi fattori, tra cui la maggiore semplicità e minori esigenze di dati dei modelli statici, che li rendono più accessibili in contesti dove le informazioni sono limitate o la comprensione delle dinamiche di trasmissione è meno definita.

Inoltre, l'utilizzo di dati non sistematici pone interrogativi sulla robustezza e l'affidabilità delle analisi condotte. Sebbene i trial clinici rimangano una fonte privilegiata per i dati di efficacia,

la dipendenza da letteratura non sistematica e da Real World Data, in assenza di metanalisi o revisioni sistematiche, può introdurre bias e limitare la generalizzabilità dei risultati. Questa pratica non solo allontana gli studi dalla rigosità metodologica richiesta dalle LG, ma può anche compromettere la trasparenza e la riproducibilità delle valutazioni economiche.

L'adozione di modelli statici, pur essendo talvolta giustificata dalla natura specifica dell'intervento vaccinale o dalla disponibilità di dati, sottrae alle analisi la capacità di catturare gli effetti indiretti come l'immunità di gregge, essenziali per una valutazione completa dell'impatto vaccinale. Questo limite può portare a una sottostima del rapporto costo-efficacia dei programmi vaccinali, influenzando potenzialmente le decisioni politiche e di programmazione sanitaria.

Focalizzandosi specificatamente sull'ambito della vaccinazione anti-influenzale, si osserva un utilizzo bilanciato tra modelli dinamici e statici nei nove studi analizzati. Quattro di questi hanno impiegato modelli dinamici, capaci di valutare gli effetti indiretti (herd immunity) che la vaccinazione esercita sull'intera popolazione, inclusi gli individui non vaccinati. Al contrario, cinque studi hanno preferito modelli statici, finalizzati esclusivamente a misurare gli effetti diretti della vaccinazione. Tale distinzione metodologica evidenzia un approccio differenziato alla valutazione dell'impatto vaccinale, riflettendo le diverse esigenze analitiche specifiche per l'area di studio.

Particolarmente rilevante è il modo in cui è stata affrontata la valutazione dell'efficacia vaccinale. Conformemente alle Linee Guida e alle best practice, solo in due pubblicazioni, entrambe di Rumi et al. (2021, 2023), si è fatto riferimento a dati di efficacia derivanti da trial clinici. Questa pratica è stata evidenziata come la più affidabile e raccomandata, sottolineando l'importanza di basare le valutazioni su evidenze solide e rigorosamente controllate. Altre analisi, come quelle di Rizzo et al. (2021) hanno utilizzato un mix di dati di letteratura con approccio non sistematico che potrebbe creare bias di riproducibilità dell'analisi.

Nel setting della vaccinazione per il papilloma virus emerge che l'insieme delle pubblicazioni esaminate precede l'adozione delle Linee Guida ISPOR e, con l'eccezione dello studio condotto da Mennini et al. (2017), anche la consensus europea. Specificamente, l'impiego di fonti di letteratura non sistematica per i dati di efficacia è identificabile in due delle sei analisi esaminate, risalenti al 2009 e al 2011. Al contrario, le valutazioni economiche più aggiornate hanno optato per l'utilizzo di dati derivanti da clinical trial o da revisioni sistematiche della letteratura (RSL). Nonostante ciò, tutte le pubblicazioni hanno fatto

ricorso a letteratura non sistematica per i dati epidemiologici, sebbene solo lo studio più recente abbia riconosciuto tale scelta come un limite metodologico.

Per quanto concerne la scelta del tipo di modello economico, un'altra dimensione in cui gli studi appaiono non allineati alle attuali buone pratiche e alle Linee Guida, si osserva una tendenza verso l'adozione di modelli dinamici negli studi più recenti. In tale ambito, l'analisi effettuata da Mennini et al. nel 2017 si distingue per aver esplicitato l'uso di un modello SIRS, in funzione delle caratteristiche peculiari della popolazione oggetto di studio.

L'intento principale di questo manoscritto era, come precedentemente sottolineato, quello di identificare e promuovere buone pratiche che potessero contribuire a standardizzare l'approccio allo sviluppo dei modelli economici nel panorama italiano, in linea con le direttive delle Linee Guida internazionali. Le buone pratiche delineate dal gruppo di lavoro si collocano in perfetta armonia con le raccomandazioni espresse dalle Linee Guida dell'ISPOR e dalla Consensus Europea relative alle analisi economiche nel settore delle vaccinazioni.

Nonostante ciò, lo studio presenta delle limitazioni intrinseche, tra cui spicca il numero contenuto di componenti del gruppo di lavoro e la parziale incompletezza delle risposte fornite da alcuni partecipanti. In aggiunta, è stato adottato un approccio metodologico basato su una versione modificata del metodo Delphi, anziché sulla sua forma standard [6]. Nonostante queste limitazioni, riteniamo che i risultati emersi da questa analisi possano costituire un valido punto di partenza verso l'obiettivo di armonizzazione desiderato, segnando un passo importante verso l'allineamento con gli standard internazionali nel campo delle valutazioni economiche vaccinali.

Disclosures

Conflict of interest: The authors declare they have no conflict of interest related to the article.

Financial support: this study was supported by an unconditional grant from Sanofi

Bibliografia

- [1] F. E. Andre *et al.*, "Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide," *Bulletin of the World Health Organization*, vol. 86, no. 2, 2008. doi: 10.2471/BLT.07.040089.
- [2] J. Mauskopf *et al.*, "Economic Analysis of Vaccination Programs: An ISPOR Good Practices for Outcomes Research Task Force Report," *Value in Health*, vol. 21, no. 10, 2018, doi: 10.1016/j.jval.2018.08.005.
- [3] B. Ultsch *et al.*, "Methods for Health Economic Evaluation of Vaccines and Immunization Decision Frameworks: A Consensus Framework from a European Vaccine Economics Community," *Pharmacoeconomics*, vol. 34, no. 3, 2016, doi: 10.1007/s40273-015-0335-2.
- [4] D. Moher *et al.*, "Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement," *PLoS Medicine*, vol. 6, no. 7. Public Library of Science, 2009. doi: 10.1371/journal.pmed.1000097.
- [5] F. Hasson, S. Keeney, and H. McKenna, "Research guidelines for the Delphi survey technique," *J Adv Nurs*, vol. 32, no. 4, 2000, doi: 10.1046/j.1365-2648.2000.t01-1-01567.x.
- [6] R. L. Custer, J. A. Scarcella, and B. R. Stewart, "The Modified Delphi Technique - A Rotational Modification," *Journal of Career and Technical Education*, vol. 15, no. 2, 1999, doi: 10.21061/jcte.v15i2.702.
- [7] S. Coretti, P. Codella, F. Romano, M. Ruggeri, and A. Cicchetti, "COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS of HERPES ZOSTER VACCINATION in Italian ELDERLY PERSONS," *Int J Technol Assess Health Care*, vol. 32, no. 4, pp. 233–240, 2016, doi: 10.1017/S0266462316000337.
- [8] A. Melegaro *et al.*, "The impact of demographic changes, exogenous boosting and new vaccination policies on varicella and herpes zoster in Italy: A modelling and cost-effectiveness study," *BMC Med*, vol. 16, no. 1, 2018, doi: 10.1186/s12916-018-1094-7.
- [9] G. La Torre, C. de Waure, G. Chiaradia, A. Mannocci, S. Capri, and W. Ricciardi, "The Health Technology Assessment of bivalent HPV vaccine Cervarix® in Italy," *Vaccine*, vol. 28, no. 19, pp. 3379–3384, 2010, doi: 10.1016/j.vaccine.2010.02.080.
- [10] F. S. Mennini *et al.*, "Cost-effectiveness analysis of the nine-valent HPV vaccine in Italy," *Cost Effectiveness and Resource Allocation*, vol. 15, no. 1, 2017, doi: 10.1186/s12962-017-0073-8.
- [11] G. Accetta *et al.*, "Is human papillomavirus screening preferable to current policies in vaccinated and unvaccinated women? A cost-effectiveness analysis," *J Med Screen*, vol. 17, no. 4, pp. 181–189, 2010, doi: 10.1258/jms.2010.010019.
- [12] K. Haeussler *et al.*, "Cost-Effectiveness Analysis of Universal Human Papillomavirus Vaccination Using a Dynamic Bayesian Methodology: The BEST II Study," *Value in Health*, vol. 18, no. 8, pp. 956–968, 2015, doi: 10.1016/j.jval.2015.08.010.

- [13] C. Favaretti *et al.*, “Rivalutazione della vaccinazione anti-HPV a 5 anni dalla sua introduzione. HTA 2.0,” 2014.
- [14] F. S. Mennini, P. Giorgi Rossi, F. Palazzo, and N. Langeron, “Health and economic impact associated with a quadrivalent HPV vaccine in Italy,” *Gynecol Oncol*, vol. 112, no. 2, pp. 370–376, 2009, doi: 10.1016/j.ygyno.2008.09.031.
- [15] F. Rumi, M. Basile, A. Cicchetti, F. P. Alvarez, M. V. Azzi, and B. Muzii, “Cost-effectiveness for high dose quadrivalent versus the adjuvanted quadrivalent influenza vaccine in the Italian older adult population,” *Front Public Health*, vol. 11, 2023, doi: 10.3389/fpubh.2023.1200116.
- [16] S. Capri, M. Barbieri, C. de Waure, S. Boccalini, and D. Panatto, “Cost-effectiveness analysis of different seasonal influenza vaccines in the elderly Italian population,” *Hum Vaccin Immunother*, vol. 14, no. 6, pp. 1331–1341, 2018, doi: 10.1080/21645515.2018.1438792.
- [17] F. S. Mennini, C. Bini, A. Marcellusi, A. Rinaldi, and E. Franco, “Cost-effectiveness of switching from trivalent to quadrivalent inactivated influenza vaccines for the at-risk population in Italy,” *Hum Vaccin Immunother*, vol. 14, no. 8, pp. 1867–1873, 2018, doi: 10.1080/21645515.2018.1469368.
- [18] S. Aballéa *et al.*, “The cost-effectiveness of influenza vaccination for people aged 50 to 64 years: An international model,” *Value in Health*, vol. 10, no. 2, pp. 98–116, 2007, doi: 10.1111/j.1524-4733.2006.00157.x.
- [19] F. Kheiraoui *et al.*, “Health Technology Assessment del vaccino antinfluenzale quadrivalente FLU-QIV (Fluarix Tetra®),” 2015.
- [20] D. P. M. Luisa *et al.*, “VALUTAZIONE DI HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT (HTA) DEL VACCINO ANTINFLUENZALE ADIUVATO NELLA POPOLAZIONE ANZIANA ITALIANA,” 2017.
- [21] G. E. Calabrò *et al.*, “VALUTAZIONE DI HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT (HTA) DEL VACCINO ANTINFLUENZALE QUADRIVALENTE DA COLTURA CELLULARE: FLUCELVAX TETRA,” 2019.
- [22] G. E. Calabrò *et al.*, “Valutazione di Health Technology Assessment (HTA) del vaccino antinfluenzale quadrivalente adiuvato: Fluad Tetra,” 2021.
- [23] F. Rumi, M. Basile, and A. Cicchetti, “Cost-effectiveness and budget impact analysis for high dose quadrivalent influenza vaccine in the Italian elderly population,” *Global and Regional Health Technology Assessment*, vol. 8, pp. 105–113, 2021, doi: 10.33393/GRHTA.2021.2247.
- [24] M. Luisa Di Pietro *et al.*, “HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT DELLA VACCINAZIONE CONTRO MENINGOCOCCO B,” 2013.
- [25] F. Ansaldi *et al.*, “Estimating the clinical and economic impact of switching from the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) to the 10-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV10) in Italy,” *Pathogens*, vol. 9, no. 2, 2020, doi: 10.3390/pathogens9020076.

- [26] S. Boccalini, A. Bechini, M. Levi, E. Tiscione, R. Gasparini, and P. Bonanni, “Cost-effectiveness of new adult pneumococcal vaccination strategies in Italy,” in *Human Vaccines and Immunotherapeutics*, Landes Bioscience, 2013, pp. 699–706. doi: 10.4161/hv.23268.
- [27] P. Castiglia, L. Pradelli, S. Castagna, V. Freguglia, G. Palù, and S. Esposito, “Overall effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines: An economic analysis of PHiD-CV and PCV-13 in the immunization of infants in Italy,” *Hum Vaccin Immunother*, vol. 13, no. 10, pp. 2307–2315, 2017, doi: 10.1080/21645515.2017.1343773.
- [28] V. Restivo *et al.*, “Cost-Effectiveness of Pneumococcal Vaccination in Adults in Italy: Comparing New Alternatives and Exploring the Role of GMT Ratios in Informing Vaccine Effectiveness,” *Vaccines (Basel)*, vol. 11, no. 7, 2023, doi: 10.3390/vaccines11071253.
- [29] D. Panatto *et al.*, “Burden of rotavirus disease and cost-effectiveness of universal vaccination in the Province of Genoa (Northern Italy),” *Vaccine*, vol. 27, no. 25–26, pp. 3450–3453, 2009, doi: 10.1016/j.vaccine.2009.01.054.
- [30] M. R. Gualano, R. Thomas, R. Gili, G. Scaioli, G. Voglino, and C. Zotti, “Cost-effectiveness estimates of vaccination against rotavirus in Piedmont, Italy,” *J Infect Public Health*, vol. 11, no. 6, pp. 867–872, 2018, doi: 10.1016/j.jiph.2018.07.008.
- [31] C. Favaretti *et al.*, “Health Technology Assessment della vaccinazione anti-rotavirus con il vaccino Rotarix,” 2014.
- [32] B. Standaert *et al.*, “Cost-effectiveness of universal rotavirus vaccination with Rix4414 in Italy,” *Pharmacoeconomics - Italian Research Articles*, vol. 10, no. 1, pp. 23–35, 2008, doi: 10.1007/bf03320638.
- [33] C. Azzari *et al.*, “The cost-effectiveness of universal varicella vaccination in Italy: A model-based assessment of vaccination strategies,” *ClinicoEconomics and Outcomes Research*, vol. 12, pp. 273–283, 2020, doi: 10.2147/CEOR.S229685.
- [34] M. Hultcrantz *et al.*, “The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence,” *J Clin Epidemiol*, vol. 87, 2017, doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.05.006.