

### 3. Prioritizzazione dell'offerta vaccinale, accordi di rimborso condizionato e politiche di acquisto sui vaccini

Il presente paragrafo analizza la prima tematica oggetto della ricerca, ovvero il tema della prioritizzazione dell'offerta vaccinale e di due politiche, una collegata al tema delle prioritizzazione (accordi di rimborso condizionato), una legata alle scelte a livello regionale e locale in caso di presenza di vaccini diversi per lo stesso *target* (politiche sugli acquisti).

Nello specifico, il paragrafo è strutturato in quattro parti:

- una sintetica disamina dei criteri di prioritizzazione previsti dal PNPV 2017-2019 e dalle regioni;
- una prima proposta di *framework* di riferimento per la prioritizzazione delle offerte vaccinali;
- la discussione delle *policy* di accordo di rimborso condizionato e degli acquisti;
- il risultato di interviste aperte a tre Regioni (Piemonte, Lombardia e Veneto) che si sono rilevate disponibili per (i) le integrazioni informative sulle politiche vaccinali regionali, (ii) una valutazione circa le prospettive sulle scelte di priorità in materia di vaccini, (iii) una valutazione circa le prospettive di applicazione degli accordi di rimborso condizionato e di revisione dei criteri di aggiudicazione delle offerte vaccinali a seguito dell'approvazione del nuovo Codice degli Appalti. Delle otto regioni interpellate (Piemonte, Liguria, Lombardia, Veneto, Emilia Romagna, Toscana, Basilicata e Sicilia), oltre a Piemonte, Lombardia e Veneto, Regione Liguria ha fornite indicazioni sugli effetti del nuovo Codice degli Appalti sui vaccini e sui *Management Entry Agreements*.

### **3.1 La prioritizzazione nel Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019 e nei Piani Regionali di Prevenzione**

L'introduzione e copertura pubblica delle nuove tecnologie sanitarie richiedono una valutazione del loro impatto, anche di tipo economico, ai fini di una corretta allocazione di risorse scarse e della gestione della loro sostenibilità finanziaria. È importante che anche per i programmi di prevenzione vaccinale vengano adottati criteri di prioritizzazione il più possibile razionali e trasparenti e condivisi a livello nazionale.

Il PNPV 2017-2019 ha previsto un allargamento dell'offerta vaccinale, in parte anticipato da alcune esperienze regionali. La Legge Finanziaria per il 2017 prevede un finanziamento di 100 milioni di euro nel 2017, 127 milioni di euro nel 2018 e 186 milioni di euro a decorrere dal 2019 a titolo di concorso al rimborso alle Regioni per l'acquisto dei nuovi vaccini inseriti in calendario. Lo stesso piano esplicita la possibilità di costituire un fondo per:

- cofinanziare le Regioni in difficoltà oggettive a garantire uniformità, equità e universalità dell'offerta su scala nazionale;
- moltiplicare i punti di accesso al sistema, con la collaborazione, ad esempio, delle associazioni di cittadini e di professionisti, delle amministrazioni scolastiche e della grande imprenditoria;
- garantire il progressivo inserimento della vaccinazione tra i compiti previsti nella struttura di convenzione nazionale della medicina convenzionata, sia generalistica che pediatrica di libera scelta, d'accordo con le organizzazioni sindacali del settore.

Il PNPV 2017-2019 richiama:

- in termini prospettici l'utilizzo dell'HTA come strumento di raccolta delle migliori evidenze a supporto delle decisioni di allargare ulteriormente l'offerta vaccinale;
- diversi elementi propri di un HTA applicata ai vaccini.

Con riferimento al secondo punto di cui *supra*, viene richiamata:

- la rilevanza delle evidenze non solo di efficacia, ma anche di qualità, incluso il profilo di sicurezza dei vaccini;
- la necessaria disponibilità di vaccini (evitando carenze di *stock*);
- l'opportunità di adottare nella valutazione di impatto del rischio evitato una prospettiva sociale (costi diretti sanitari, costi diretti non sanitari e costi collegati alla perdita di produttività dei pazienti), dato l'impatto che la patologia ha sul sistema economico nel suo complesso, includendo non

solo la perdita di produttività, ma gli effetti indiretti della stessa sulle entrate fiscali.

Sempre con riferimento all'HTA e nello specifico degli studi di impatto, pur sottolineando i limiti informativi relativi ai costi della mancata prevenzione (dati sulle coperture effettive - anagrafi vaccinali; effetti reali dell'immunità di gregge; difficoltà di stima della dimensione della perdita di produttività), vengono citati diversi esempi di studio sui costi evitati, e vengono proposte delle stime sui potenziali costi evitati dei vaccini per i quali è stata allargata l'offerta vaccinale.

Per quanto esistano diversi elementi propri dell'HTA richiamati dal PNPV:

- non risulta che il piano stesso offra un *framework* strutturato di valutazione ai fini della prioritizzazione delle nuove offerte vaccinali;
- presenta in alcune parti delle incompletezze informative che sono ovviamente comprensibili in un documento di programmazione nazionale, ma che non dovrebbero essere presenti nelle attività di HTA, finalizzate alla raccolta e sistematizzazione delle migliori evidenze disponibili.

A titolo esemplificativo, con riferimento all'estensione della copertura vaccinale HPV alla popolazione maschile:

- viene citato lo studio di Haeussler *et al*, 2015 che, utilizzando un approccio bayesiano, evidenzia valori di costo-efficacia favorevoli;
- non viene citata la revisione sistematica effettuata da Ben Hadj Yahia MB, 2015 che mostra come tale vaccino non sia tendenzialmente costo-efficace se offerto alla popolazione maschile, se si considerano le patologie cui il vaccino specificamente risponde.

Si ricorda poi che a livello nazionale è stato istituito, con Circolare 1048/2 del 3/4/2017 del Ministero della Salute, il nuovo Gruppo Tecnico Consultivo Nazionale sulle Vaccinazioni (NITAG, *National Immunization Technical Advisory Group*), composto da Paolo Biasci (FIMP), Americo Cicchetti (Univ. Cattolica), Michele Conversano (ASL Taranto), Fortunato D'Ancona (Ministero Salute), Patrizia Felicetti (AIFA), Lorenza Ferrara (Reg. Piemonte), Massimo Galli (Università di Milano), Sandro Giuffrida (Regione Calabria), Raniero Guerra (Ministero della Salute), Stefania Iannazzo (Ministero della Salute), Tommasa Maio (FIMMG), Lorenzo Montrasio (AIFA), Carlo Pini (ISS), Giovanni Rezza (ISS), Alessandro Rossi (SIMG), Carlo Signorelli (Università di Parma), Antonietta Spadea (Regione Lazio), Paola Stefanelli (ISS), Elena Bozzola (Ospedale Bambino Gesù). Le informazioni sulle attività di tale

gruppo sono ancora limitate, ma non sembra che tale Gruppo Tecnico abbia un ruolo nel supportare la valutazione delle nuove offerte vaccinali. Nella prima riunione del 25/9/2017 sono state affrontate alcune questioni amministrative e la discussione su un documento per il recupero degli inadempimenti alle vaccinazioni obbligatorie.

A livello regionale, nei Piani Regionali di Prevenzione (PRP), analizzati per le 8 Regioni coinvolte nel progetto “Valore in Prevenzione” (Piemonte, Liguria, Lombardia, Veneto, Emilia R, Toscana, Basilicata, Sicilia), non sono citati interventi strutturati di valutazione. L'applicazione di una semplice ‘*Content Analysis*’ evidenzia come raramente si trovino esplicitamente citati HTA e costo-efficacia ed il tema delle priorità è espressamente riferito al Piano Nazionale di Prevenzione (PNP) e non ad interventi regionali sul tema.

L'unica Regione ad avere citato esplicitamente nel proprio piano un *framework* di valutazione, integrato con un modello decisionale, delle nuove offerte vaccinali (non inserite formalmente nei LEA) è stata Regione Lombardia, in coerenza con l'approccio:

- GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) nella valutazione della qualità delle prove e decisione basate sull'evidenza;
- DECIDE (*Developing and Evaluating Communication Strategies to Support Informed Decisions and Practice Based on Evidence*) nella formulazione di raccomandazioni.

Il modello lombardo prevede tre fasi:

1. prioritizzazione da parte della Regione Lombardia di quesiti rilevanti a partire anche da segnalazioni del territorio (aziende sanitarie, società scientifiche, ecc.);

2. istruttoria, qualora non esista un *dossier* completo dell'Istituto Superiore Sanità o indicazioni ministeriali sul tema, affidata, attraverso bando, ad un soggetto terzo (“Organo tecnico-scientifico vaccini) avente competenze di tipo metodologico, statistico epidemiologico ed economico e che deve garantire indipendenza da possibili conflitti di interesse rispetto al vaccino considerato (tale attività è stata affidata all'Università degli Studi di Milano per il 2017). Nello specifico l'istruttoria si riferisce a sei domini, cui corrispondono diversi indicatori individuati attraverso una consultazione mediante metodica Delphi (Gonzalez-Lorenzo *et al.* 2015 - cfr. *infra*):

- impatto della malattia;
- caratteristiche del vaccino;

- valori e preferenze;
- uso delle risorse;
- equità;
- fattibilità.

3. valutazione dell'istruttoria da parte di un *panel* multidisciplinare, comprendente rappresentanti del mondo dell'Università, delle Società scientifiche, delle Associazioni dei Pazienti, della Sanità Pubblica e degli enti del Servizio Sanitario Regionale. Il *panel*, attraverso un processo di condivisione coordinato dall'Organo tecnico-scientifico vaccini, ha il compito di sviluppare il *grading* delle prove di efficacia e la loro valutazione di qualità utilizzando il metodo GRADE e formulare le raccomandazioni utilizzando il metodo DECIDE (parere favorevole, sfavorevole o condizionale alla nuova strategia).

Esistono tuttavia diversi documenti regionali, normalmente associati ad autonome decisioni di allargare o prioritizzare l'offerta vaccinale rispetto alla programmazione nazionale, che non sono stati sistematicamente analizzati, se non a seguito di quanto emerso dalle interviste (cfr. *infra*) in quanto non sempre facilmente individuabili, raramente pubblicati sui relativi siti, in genere non riferiti espressamente ad un processo strutturato di valutazione delle evidenze ai fini dell'espansione (o prioritizzazione) dell'offerta vaccinale a livello nazionale. Un esempio è rappresentato dal Decreto Assessorile 38/2015 di Regione Sicilia, con cui viene prevista l'offerta gratuita del vaccino anti-meningococco di tipo B e l'estensione del vaccino anti-HPV alla popolazione maschile, supportata da una serie di evidenze citate nel documento, ma non riferite ad un *framework* strutturato.

Le interviste regionali (cfr. *infra*) hanno però fatto emergere come la mancata formalizzazione di un *framework* non sia necessariamente sintomo dell'assenza di tale *framework*. Un esempio è quello della Regione Veneto, che di fatto, pur non avendo formalizzato un *framework* nel PRP, presenta un approccio e processo strutturato alla valutazione delle nuove offerte vaccinali (cfr. *infra*).

---

### 3.2. Quale possibile *framework* per la prioritizzazione in futuro

È evidente che esistono diversi casi in cui le nostre istituzioni hanno implicitamente utilizzato un approccio strutturato alla valutazione delle nuove offerte di vaccini ed alla relativa adozione, ma ad oggi non sembra

esistere un *framework* di riferimento a livello nazionale.

Una revisione non sistematica di letteratura è stata effettuata attraverso Medline (via *Web of Science*), Pubmed e Embase, dal 2000 al 2016, utilizzando i termini:

“TI = (*immuniz\** OR *immunis\** OR *vaccin\**) AND TS=(*strateg\** OR *polic\** OR *program\** OR *plan\**) AND TS=(*priorit\** OR *priority* NEAR/2 *setting* OR *recommendation\** OR *guideline\** OR *criteria\** OR *decision* NEAR/2 *making*)”

Per coprire studi pubblicati in italiano sono state considerate anche le riviste *Politiche Sanitarie*; *Epidemiology Biostatistics and Public Health* (*past Italian Journal of Public Health*); *GRHTA*; *Mecosan*; *Pharmacoeconomics Italian Research Articles* dal 2011 al 2016.

Sono stati anche consultati i siti delle principali organizzazioni internazionali che si occupano di attività di HTA (*INAHTA*; *International Network of Agencies for Health Technology Assessment*; *EUnetHTA*, *European network for Health Technology Assessment*; *ISPOR*, *International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research*).

Con riferimento alla letteratura scientifica, avendo escluso le duplicazioni, sono stati individuati 5969 titoli e, tra questi, 24 studi sono stati selezionati come studi di alta priorità per l'analisi. Di questi:

- 7 si riferiscono a contesti nazionali (Canada, USA, Paesi Bassi, Giappone e Italia);
- 3 sono studi di analisi comparativa tra Paesi;
- 10 studi forniscono *framework* metodologici / teorici sul tema della prioritizzazione dei vaccini;
- 4 studi sono revisioni di letteratura.

Gli studi di revisione tracciati coprono di fatto l'obiettivo originale dell'analisi e l'ultima revisione effettuata (Gonzalez-Lorenzo *et al*, 2015) include le evidenze delle revisioni precedenti ed è stato quindi considerato un primo importante riferimento per l'identificazione di un *framework* di prioritizzazione (cfr. *infra*).

Con riferimento ai contributi teorici sull'uso dell'HTA, un recente *paper* pubblicato su *GRHTA* (Gasparini *et al*, 2014) evidenzia come i domini fondamentali dell'HTA applicati ai vaccini non siano sostanzialmente diversi da altre tecnologie, ma presentino alcuni peculiarità specifiche. Tali domini possono essere ricondotti:

- alla patologia *target* (non solo incidenza, prevalenza, mortalità, qualità della vita, costo sociale e sua composizione, ma anche popolazione a rischio e modalità di contagio della patologia);

- alle evidenze su sicurezza, efficacia e tollerabilità, indagate attraverso studi sperimentali integrati da studi in *real life* ed eventualmente sintetizzate in revisioni sistematiche e metanalisi;
- ai modelli epidemiologici, finalizzati a simulare l'impatto delle vaccinazioni (modelli di coorte, modelli dinamici e modelli ibridi);
- agli studi di costo-efficacia, finalizzati ad evidenziare la coerenza tra costi e benefici incrementali derivanti da un determinato programma vaccinale;
- alla valutazione di impatto sulla spesa, ovvero una stima della spesa incrementale netta (o decrementale) generata dall'introduzione del vaccino, che risente però dell'orizzonte temporale tipicamente breve delle valutazioni di impatto sul *budget*;
- alle questioni etiche, quali la dimensione dell'obbligo vaccinale, le esternalità positive - ovvero i vantaggi del vaccino sull'immunità di altre persone, l'equità di accesso;
- all'impatto organizzativo, per il quale assume rilevanza, tra gli altri aspetti, l'informazione alla popolazione.

In letteratura “grigia” si sono rintracciati due importanti punti di riferimento. Il primo è rappresentato dall'HTA *Core Model* di EUnetHTA. Tale *framework* non ha però investigato nello specifico le peculiarità applicative dell'HTA ai vaccini. Non esistono poi, a nostra conoscenza, studi pilota completi sui vaccini (esiste solo un pilota di una valutazione rapida di efficacia comparativa per Zostavax® per la prevenzione di Herpes Zoster).

Il secondo è rappresentato da gruppi di interesse sull'HTA applicato ai vaccini. Nello specifico, sono stati creati due gruppi di lavoro in sede di:

- HTAi (HTAi *Interest Group on Assessment of Vaccination Programs*), che non ha prodotto ad oggi documenti specifici essendo stato costituito da poco tempo;<sup>1</sup>
- ISPOR (*Economic Evaluation of Vaccines Designed to Prevent Infectious Disease: Good Practices Task Force*), finalizzato a produrre raccomandazioni sulla valutazione economica dei vaccini, componente di una valutazione HTA. Il *draft* del documento oggi disponibile<sup>2</sup>:

---

1. [https://www.htai.org/fileadmin/HTAi\\_Files/ISG/Vaccines/HTAi\\_Vaccines\\_IG\\_ToR\\_final\\_231116.pdf](https://www.htai.org/fileadmin/HTAi_Files/ISG/Vaccines/HTAi_Vaccines_IG_ToR_final_231116.pdf) (data ultimo accesso: 31 Ottobre 2017).

2. [https://www.ispor.org/TaskForces/Economic\\_Analysis\\_of\\_Vaccines\\_to\\_Prevent\\_Infectious\\_Disease\\_DRAFT-9-19-17.pdf](https://www.ispor.org/TaskForces/Economic_Analysis_of_Vaccines_to_Prevent_Infectious_Disease_DRAFT-9-19-17.pdf) (data ultimo accesso: 31 Ottobre 2017).

- richiama le problematiche attuali delle analisi costo-efficacia applicate ai vaccini (ad esempio: prevalenza di metodi indiretti di valutazione della qualità della vita che non catturano i benefici sotto il profilo psicologico della mancata esposizione al rischio; assenza di valutazioni sugli effetti differenziali che il guadagno di salute e di riduzione del rischio hanno su famiglie con diverso reddito), che hanno portato:
  - anche in Paesi in cui la costo-efficacia è utilizzata in modo sistematico come criterio di prioritizzazione, a utilizzare approcci più semplici di valutazione delle implicazioni economiche dei vaccini (ad esempio, l'uso del costo per caso di malattia evitato, criterio adottato dalla *Joint Committee on Vaccination and Immunisation in UK*);
  - i ricercatori (i) a sviluppare sistemi più avanzati di analisi di costo-efficacia, quali la *Extended Cost-Effectiveness Analysis* che incorpora gli effetti differenziali dei vaccini sulle famiglie caratterizzate da diverso reddito, (ii) a utilizzare l'analisi di costo-beneficio in cui anche i benefici vengono monetizzati;
- richiama l'opportunità di integrare i diversi approcci adottati/adoptabili nella valutazione di impatto economico dei vaccini:
  - analisi tradizionale di costo-efficacia con eventuali valori-soglia al rapporto incrementale di costo-efficacia;
  - modelli di ottimizzazione sotto vincoli;
  - modelli di valutazione del ritorno dell'investimento pubblico (con inclusione delle entrate fiscali generate da una maggiore produttività);
- fornisce delle raccomandazioni sulle tre tipologie di analisi sopra specificate.

Alle evidenze di letteratura scientifica ed alle iniziative di *network* di esperti in seno alle organizzazioni internazionali di HTA, si aggiungono le esperienze concrete di applicazione di HTA ai vaccini. A questo proposito sono ben sette gli studi di HTA su vaccini condotti (e/o coordinati) dall'Istituto di Igiene dell'Università Cattolica e pubblicati come Quaderni sul sito dell'*Italian Journal of Public Health*<sup>3</sup>.

I contributi sopra esplicitati hanno il merito di adottare approcci rigorosi nella produzione e/o raccolta di evidenze a supporto delle scelte e di

---

3. <http://www.ijph.it/hta.php> (ultimo accesso, 30 Ottobre 2017).

discutere in modo costruttivo le problematiche di applicazione dell'HTA (o di sue dimensioni come la valutazione economica) ai vaccini, ma:

- non rendono operativi i domini definiti a supporto delle scelte;
- non propongono dei sistemi di *ranking* di tali domini (quali sono i fattori più rilevanti per le decisioni?) e di eventuali sistemi di composizione dei domini stessi;
- non risolvono, per loro natura, la questione della *governance* dei processi decisionali.

Da alcuni anni, a questo proposito è emerso un tentativo di strutturare il processo decisionale basato su criteri multipli attraverso l'approccio MCDA (*Multiple Criteria Decision Analysis*). L'interesse crescente è testimoniato dalla recente pubblicazione di due documenti della "MCDA ISPOR *Emerging Good Practices Task Force*" (Marsh *et al*, 2016; Thokala *et al*, 2016). Nonostante l'interesse per tale approccio il suo uso è ancora molto limitato, in generale e nello specifico con riferimento ai vaccini (Timmis *et al*, 2017):

- per la difficoltà intrinseca di adottare approcci totalmente trasparenti nei processi decisionali che hanno come obiettivo quello di raccomandare/rimborsare le tecnologie sanitarie;
- per le problematiche connesse alla associazione a MCDA di approcci quantitativi (ad esempio, peso da attribuire ai criteri di valutazione);
- per la dipendenza dei risultati sulla valutazione dal *panel* di esperti coinvolti nel processo di valutazione.

Considerando quanto sopra specificato, potrebbe essere utile:

- strutturare un *framework* di valutazione nazionale delle nuove offerte vaccinali (incluse le estensioni di copertura) basato su quanto specificato nel modello proposto da Gonzalez-Lorenzo (Gonzalez-Lorenzo *et al* 2015), che riflette di fatto i principali domini dell'HTA resi operativi da alcuni elementi specifici di analisi (*questions/criteria*). Tali domini fanno riferimento (*tabella 1*):

- all'impatto della malattia;
- alle caratteristiche del vaccino;
- ai valori ed alle preferenze dei pazienti;
- all'uso delle risorse;
- all'equità;
- alla fattibilità;
- approfondire ulteriormente alcuni requisiti minimi per le evidenze a supporto delle analisi di tipo economico, in considerazione anche dell'esi-

**Tabella 1 - Modello di *framework* proposto per la prioritizzazione dei vaccini**

Dimensions	Description	Questions
<b>Burden of disease</b>	Description of epidemiology, clinical features and sequelae of the disease/condition in terms of public health consequences.	Is the disease/condition severe? Is the disease/condition frequent? Is the vaccination a priority?
<b>Vaccine characteristics and impact of immunization program</b>	Description of the effects and adverse events of the vaccine. Overall quality of the available evidence of effects across all of the outcomes, which are critical to making a decision.	Are the desirable anticipated effects large? / Are the undesirable anticipated effects small? / What is the net benefit of the vaccination? / What is the overall certainty of this evidence (e.g., how confident we are about the net benefit of the vaccination)?
<b>Values and preferences</b>	Consideration of values and preferences of patients/care givers about the balance between desirable and undesirable effects of the vaccine.	How certain is the relative importance of the desirable and undesirable outcomes? / Would patients/caregivers feel that the benefits outweigh the harms and burden? / What is the appreciation and value of the vaccination in the population?
<b>Resource use</b>	All the information about costs, use of resources and health outcomes gained.	Is the incremental cost small relative to the net benefits? / Is the total cost (impact on budget) small? / What are the costs of the vaccination and are they limited compared to the benefits?
<b>Equity</b>	Impact on health inequities and ethical considerations.	What would be the impact on health inequities? / Would some part of the population taking advantage from the vaccination compared to other groups?
<b>Feasibility</b>	Information on applicability and possible barriers, acceptability, organizational impact, alternative scenarios, control system.	Is the option feasible to adoption in the actual setting? Which vaccination barriers or facilitators act at the system level?

to finale della *Task Force* dell'ISPOR "*Economic Evaluation of Vaccines Designed to Prevent Infectious Disease: Good Practices Task Force*": ad esempio, adozione della prospettiva sociale nelle valutazioni di costo-efficacia, ma con l'evidenziazione, come "Caso di riferimento secondario", dell'analisi nella prospettiva del sistema sanitario; valutazione degli effetti economici dei vaccini utilizzando metodi integrativi alla costo-efficacia, sopra richiamati;

- prevedere, mediante ricorso a *panel* di esperti, una definizione del *ranking* di priorità dei singoli domini o, comunque, una valutazione qualitativa di quali dovrebbero essere gli elementi più rilevanti da considerare (imprescindibili rispetto all'adozione dell'offerta vaccinale), finaliz-

## Criteria

- Frequency of the disease/condition (e.g., incidence, prevalence, secular trends).
- Severity of the disease/condition (e.g., mortality, morbidity).
- Social impact of the disease/condition (e.g., hospitalization rate, sickness absenteeism, high-risk groups, clinical features, perception of importance, other preventive measures).
- Vaccine characteristics or properties (e.g., components, types, target population, posology) / Efficacy (e.g., immunogenicity, strain coverage, capacity to reduce the disease incidence, capacity to disrupt carriage, duration of protection, serotype replacements) / Safety (e.g., reactogenicity, adverse events, interaction with other vaccines).
- Values and preferences of citizens about the balance between desirable and undesirable effects of the vaccine.
- Perspectives and perceptions of the citizens and health professionals about the disease and the vaccine.
- Vaccination costs (e.g., costs of the vaccine, administration costs, costs arising from potential adverse effects) / Budget impact / Cost-benefit analysis / Direct and indirect costs.
- Ethical considerations / Equity (e.g., accessibility; equal distribution of resources, benefits risks, costs, ecc. related to the vaccination program).
- Acceptability of the Vaccination among the population and health care professionals / Feasibility of the implementation of the program (e.g., vaccination coverage, ability to reach the population target, vaccine availability and supply, recommendation) / Alternative interventions (e.g., effectiveness and cost-effectiveness of alternatives) / Surveillance system.

zato a supportare i *decision-maker* (adotto o non adottato un vaccino e con quali modalità).

Con riferimento alla *governance* complessiva del sistema di prioritizzazione, pur non volendo entrare nel merito specifico di tale tema, sarebbe opportuno che:

- le decisioni sulle priorità venissero adottate a livello centrale, con la partecipazione al processo valutativo/decisionale di rappresentanti delle Regioni;
- le evidenze, indipendentemente dal fatto che siano prodotte/raccolte/sintetizzate dall'industria o da soggetti terzi per conto dell'industria, prevedessero una qualche revisione da parte di un gruppo di ricerca esper-

to e che non abbia conflitti di interesse specifici sulla valutazione oggetto di revisione critica;

- i rapporti di sintesi di valutazione siano pubblici ai fini di una maggiore trasparenza del sistema.

---

### 3.3. Ulteriori elementi: accordi di rimborso condizionato e nuovo Codice Appalti

La prioritizzazione dipende non solo dai benefici attesi, ma anche dal loro livello di incertezza e dalle condizioni contrattuali di accesso che ne determinano l'effettivo impatto economico.

In campo farmaceutico (e, in parte, delle altre tecnologie sanitarie) vi sono un interesse ed uso crescenti di accordi di rimborso (e prezzo) condizionati alla risposta dei pazienti (accordi *outcome-based*) ed agli effetti sulla spesa (accordi *financial-based*) (MEA, *Managed Entry Agreement*).

La letteratura sui MEA è molto ampia (si veda la bibliografia di riferimento) e non è questa la sede per una disamina della stessa. Un recente studio (Carlson *et al*, 2017) presenta una revisione su tutti gli accordi “pubblici” stipulati tra il 1993 ed il 2016, ma nessun accordo sui vaccini viene citato. Solo uno studio in letteratura presentato ad ISPOR e pubblicato come *abstract* (Terlinden *et al*, 2014) ha affrontato in termini teorici le potenziali applicazioni dei MEA ai vaccini.

Il PNPV prevede, come opzione applicabile ai vaccini, accordi di tipo finanziario nella direzione di una diminuzione del costo unitario del vaccino in proporzione al raggiungimento di tassi di copertura progressivamente più elevati, secondo modalità che debbano essere concordate tra livello centrale di governo, Regioni ed imprese (costi di acquisto, possibile logistica e meccanismi attuativi).

Con riferimento al tema degli acquisti il Nuovo Codice degli Appalti (D.lgs. n. 50/2016) prevede:

- che l'offerta economicamente vantaggiosa sia il criterio di elezione per l'aggiudicazione delle gare (“fatte salve le disposizioni legislative, regolamentari o amministrative relative al prezzo di determinate forniture o alla remunerazione di servizi specifici, le stazioni appaltanti, nel rispetto dei principi di trasparenza, di non discriminazione e di parità di trattamento, procedono all'aggiudicazione degli appalti e all'affidamento dei concorsi di progettazione e dei concorsi di idee, sulla base del crite-

rio dell'offerta economicamente più vantaggiosa individuata sulla base del miglior rapporto qualità/prezzo o sulla base dell'elemento prezzo o del costo, seguendo un criterio di comparazione costo/efficacia...”);

- che possa essere utilizzato il criterio del minor prezzo ... per i servizi e le forniture con caratteristiche standardizzate o le cui condizioni sono definite dal mercato;

- che (considerando quanto previsto dal D.lgs. 50/2017), con riferimento agli elementi qualitativi dell'offerta, vengano individuati criteri tali da garantire un confronto concorrenziale effettivo sui profili tecnici e che il punteggio economico non possa superare il 30% (attribuendo quindi alla qualità un peso minimo del 70%).

Nell'area dei farmaci è stato costituito un gruppo di lavoro SIFO-FARE per la declinazione dei criteri con cui definire la componente “qualità” dei farmaci (data l'assoluta prevalenza dell'aggiudicazione al prezzo più basso), che riguarda non solo le caratteristiche dei farmaci ed il profilo di tossicità, ma anche aspetti logistici e di servizi di assistenza.

È quindi interessante indagare quale impatto il nuovo Codice degli Appalti avrà nella gestione delle eventuali gare su vaccini e quanto l'erogazione di servizi (oltre ovviamente alle garanzie di requisiti di qualità di prodotto e continuità dell'offerta) possa rappresentare un elemento di valutazione.

---

### 3.4. La valutazione da parte delle Regioni

I referenti della prevenzione vaccinale di 8 regioni (Piemonte, Liguria, Lombardia, Veneto, Emilia-Romagna, Toscana, Basilicata e Sicilia) (*tabella 2*) sono stati invitati a rispondere ad un'intervista aperta finalizzata a:

- individuare i criteri e processi decisionali regionali sull'offerta vaccinale adottati prima del nuovo PNPV;

- raccogliere un'opinione sull'opportunità di definire un *framework* strutturato di valutazione dei nuovi vaccini a livello nazionale;

- valutare la percezione circa l'opportunità / praticabilità di MEA in campo vaccinale;

- analizzare le conseguenze attese del nuovo Codice degli Appalti e gli spazi per un inserimento nelle gare della componente di qualità, inclusi eventuali servizi forniti dalle imprese.

**Tabella 2 - Referenti regionali contattati per l'intervista**

Regione	Nome	Unità operativa
Piemonte	Lorenza Ferrara	Servizio di riferimento regionale di Epidemiologia per la sorveglianza, la prevenzione e il controllo delle malattie infettive (SEREMI)
Liguria	Roberto Carloni Francesco Quaglia Giorgio Sacco	Area dipartimentale sanitaria, Epidemiologia e prevenzione Centrale regionale d'acquisto (CRA)
Lombardia	Danilo Cereda Maria Gramegna	Unità Organizzativa Prevenzione
Veneto	Francesca Russo Giuseppina Napoletano	Direzione Prevenzione, sicurezza alimentare, veterinaria
Emilia R	Maria Grazia Pascucci	Servizio Prevenzione Collettiva e Sanità Pubblica
Toscana	Emanuela Balocchi	Prevenzione e sicurezza in ambienti di vita e di lavoro, alimenti e veterinaria
Basilicata	Flavia Franconi	Vice Presidente e Assessore alla Salute e Sicurezza
Sicilia	Baldassare Gucciardi Mario Palermo	Igiene pubblica

Ai referenti contattati è stato esplicitato che l'intervista sarebbe stata registrata ed il testo della registrazione sarebbe stato sottoposto a verifica da parte dei rispondenti. Nello specifico, le domande rivolte alle singole Regioni sono state le seguenti:

1. Nella sua Regione esiste un processo (soggetti coinvolti, tempistica, criteri) di valutazione delle nuove offerte vaccinali o di prioritizzazione (selezione, compartecipazioni alla spesa, ...) di quelle previste nel calendario nazionale? Se sì, ce lo può descrivere o fornirci la relativa documentazione?

2. Condivide l'idea di definire un *framework* più strutturato di valutazione delle nuove offerte vaccinali a livello centrale? Quali sono i vantaggi ed i rischi? Come potrebbe contribuire la sua Regione? Sarebbe in grado di fornire un *ranking* ai domini del *framework* suggerito da Gonzalez-Lorenzo (Gonzalez-Lorenzo *et al*, 2015) o questo dipende dal tipo di vaccino/patologia?

3. Ritiene utile la proposta contenuta nel PNPV 2017-19 di prevedere un abbattimento dei costi unitari dei vaccini in relazione al raggiungimento di determinati livelli di copertura? Se sì, quali problematiche operative intravede?

4. Ci saranno conseguenze sugli acquisti dei vaccini dalla approvazione del nuovo Codice degli Appalti, con riferimento in particolare all'uso dell'offerta economicamente più vantaggiosa come fattore primario nei criteri di

aggiudicazione. Quali sono gli aspetti più rilevanti in cui si declina la “qualità” dell'offerta vaccinale? Ritiene che l'offerta di servizi dalle imprese (ad esempio co-finanziamento della campagna di comunicazione) possa rappresentare un fattore qualificante la qualità dell'offerta vaccinale?

Le Regioni che hanno risposto all'invito sono state Piemonte, Liguria, Lombardia e Veneto. Le Regioni per le quali si è chiusa l'intervista sono Piemonte, Lombardia, Veneto. Regione Liguria ha dato una risposta preliminare per iscritto sulle tematiche dei MEA e del nuovo Codice degli Appalti, che sostanzialmente coincide con la visione delle altre tre Regioni (cfr. *infra*).

Con riferimento alla prima domanda (criteri e processi di definizione delle priorità vaccinali) **Regione Piemonte** ha specificato come:

- gli organi tecnici regionali principali in materia siano:
  - il Gruppo Tecnico regionale per le Vaccinazioni (GTV), che definisce le priorità regionali in ambito vaccinale e, nello specifico, ha il compito di (i) fornire proposte di modifiche o integrazioni delle strategie vaccinali nazionali e di periodico aggiornamento del PPPV (Piano Piemontese di Prevenzione Vaccinale); (ii) predisporre documenti attuativi tecnico-scientifici quali indicatori per la valutazione, schede vaccinazione, offerta vaccinale ai gruppi a rischio, ecc; (iii) formulare indicazioni e raccomandazioni in risposta a specifici quesiti e richieste, comprese le proposte tecniche per la predisposizione dei capitolati di gara per l'acquisto dei vaccini;
  - il Coordinamento regionale dei RAV (Referenti per le Attività Vaccinali), istituito nel 2013 con il PPPV 2013-2015, con l'obiettivo di (i) armonizzazione su scala regionale le attività vaccinali svolte dalle diverse ASL; (ii) esprimere pareri su documenti attuativi quali il documento sulla qualità dei servizi vaccinali e gli indirizzi per il funzionamento dei servizi.
- non esista un *framework* di valutazione strutturato e formalizzato sulla base del quale il GTV ha definito nel passato le priorità regionali in ambito vaccinale ed il gruppo stesso non è stato più convocato dal 2015;
- in termini prospettici, dato il PNPV e la tendenziale centralizzazione a livello nazionale delle scelte di prioritizzazione, (i) il GTV stia perdendo di significato e (ii) diventando più rilevanti gli aspetti di implementazione del piano definito a livello nazionale, assumerà più rilievo il Coordinamento dei RAV.

Nell'intervista con **Regione Lombardia** è stato ripercorso il processo che ha portato alla definizione del *framework*:

- di valutazione delle nuove offerte vaccinali (non inserite formalmente nei LEA), in coerenza con l'approccio GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) nella valutazione della qualità delle prove;

- di decisione basate sull'evidenza, basate sull'approccio DECIDE (*Developing and Evaluating Communication Strategies to Support Informed Decisions and Practice Based on Evidence*) nella formulazione di raccomandazioni.

È stato poi specificato come il modello lombardo preveda tre fasi:

- prioritizzazione da parte della Regione Lombardia di quesiti rilevanti a partire anche da segnalazioni del territorio (aziende sanitarie, società scientifiche, ecc.);

- eventuale affidamento dell'istruttoria, qualora non esista un *dossier* completo dell'Istituto Superiore Sanità o indicazioni Ministeriali, attraverso bando, ad un soggetto terzo (organo tecnico-scientifico vaccini), avente competenze di tipo metodologico, statistico epidemiologico ed economico e che deve garantire indipendenza da possibili conflitti di interesse rispetto al vaccino considerato (tale attività è stata affidata con bando all'Università degli Studi di Milano per il 2017). Nello specifico, l'istruttoria si riferisce ai sei domini, cui corrispondono i diversi indicatori individuati attraverso una consultazione mediante metodica Delphi (Gonzalez-Lorenzo *et al*, 2015) (cfr. *supra*);

- valutazione dell'istruttoria da parte di un *panel* multidisciplinare, comprendente rappresentanti del mondo dell'Università, delle Società scientifiche, delle Associazioni dei Pazienti, della Sanità Pubblica e degli enti del Servizio Sanitario Regionale. Il *panel* è stato costituito a marzo 2016 come Commissione Vaccini. Il *panel*, attraverso un processo di condivisione coordinato dall'organo tecnico-scientifico vaccini, ha il compito di esprimere le raccomandazioni utilizzando il metodo DECIDE (parere favorevole, sfavorevole o condizionale alla nuova strategia).

- L'obiettivo originario del *framework* lombardo era fornire una valutazione strutturata a supporto delle decisioni di eventuale allargamento dell'offerta vaccinale rispetto a quanto previsto nel Piano Nazionale Vaccini 2012-2014, anche a fronte di decisioni di allargamento adottate da altre Regioni. Il *framework* è stato testato con riferimento alla varicella, mentre non è stato utilizzato per scelte più recenti a livello regionale (offerta meningococco B in copagamento).

La Regione Lombardia ha osservato come:

- nella sostanza l'approvazione del PNPV riduca in modo sostanziale l'ambito di applicazione del *framework* come strumento di decisione di allargamento dell'offerta vaccinale a livello regionale, in quanto:

- l'inclusione dei nuovi vaccini previsti dal PNPV nei LEA rende necessario per le Regioni erogare la nuova offerta vaccinale;
- l'offerta vaccinale è molto ampia e nel breve/medio periodo non ci sono le condizioni per un'ulteriore allargamento di tale offerta;

- sia previsto che il *framework*, per quanto applicabile ed utile, venga utilizzato a supporto della gestione delle gare (definizione dei capitolati), con la finalità di aumentare l'efficienza nell'offerta;

- un altro potenziale utilizzo del *framework* sia rappresentato dalle scelte di prioritizzazione su popolazione a rischio, mentre non si prevede il suo utilizzo per le valutazioni di impatto organizzativo, almeno a breve termine.

Ai fini della definizione del Calendario Vaccinale Regionale (2005, 2008; 2014 - ultimo aggiornamento pre PNPV avvenuto con DGR 1564/2014) (*tabella 3*), la **Regione Veneto** si è basata su un approccio e percorso decisionale strutturato, che risponde alla volontà di prioritizzare l'offerta sulla base della necessità, ad individuare i vaccini da offrire e a valutare l'impatto economico ed organizzativo (risorse necessarie, comunicazione alla popolazione, formazione degli operatori sanitari).

Nel processo decisionale sono coinvolti:

- all'interno della Regione la Direzione Prevenzione, Sicurezza Alimentare, Veterinaria, l'U.O. Prevenzione e Sanità Pubblica, l'Area Sanità e Sociale, il Centro di riferimento per le malattie batteriche invasive, la Commissione Regionale Vaccini., costituita con DGR 985/2014<sup>4</sup>;

- il Comitato tecnico scientifico in materia di "Sospensione dell'obbligo vaccinale"<sup>5</sup>, costituito con DGR 569/2011, la cui composizione è stata modificata con DGR 985/2014, facendola coincidere con la Commissione Regionale Vaccini, con la presenza del Ministero della Salute e dell'Istituto Superiore di Sanità;

- i Dipartimenti di Prevenzione nonché le Unità Territoriali / Distretti delle Aziende ULSS coinvolti nei gruppi di lavoro di cui *infra* e nella Commissione Regionale Vaccini di cui *supra*;

---

4. La Commissione Regionale Vaccini è un organo di consulenza per l'aggiornamento del calendario vaccinale e con il compito di esaminare i problemi legati ai tassi di copertura derivanti dall'adesione all'offerta vaccinale, nonché di valutare l'andamento epidemiologico delle malattie prevenibili con vaccinazione. La Commissione è composta da 14 membri, referenti della Regione, delle Aziende ULSS, dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona, dell'Università degli Studi di Padova, di FIMMG e dei Pediatri di Libera Scelta.

5. Si ricorda che dal 2008 è stato sospeso nella Regione Veneto l'obbligo vaccinale, con un contemporaneo monitoraggio semestrale dei tassi di copertura vaccinale regionale e l'attivazione di diversi strumenti a supporto di tale scelta e, in generale, delle politiche vaccinali regionali: Anagrafe vaccinale unica regionale; Attivazione di un Canale Verde per la sorveglianza delle reazioni avverse a vaccini; Attività sistematica di formazione, a partire dal 2006 ed in FAD - Formazione a Distanza dal 2010, per gli operatori dei servizi vaccinali, pediatri di libera scelta e personale sanitario ospedaliero e territoriale coinvolto nelle attività di prevenzione delle malattie infettive; Materiale informativo sui vaccini rivolto ai genitori; Indagini *ad hoc* di natura percettiva ("Indagine sui determinanti del rifiuto vaccinale nella Regione Veneto", effettuato nel Periodo: 1 giugno 2009 - 31 maggio 2011).

- l'Università degli Studi di Padova (Scuola di Medicina e Chirurgia), che svolge, tra gli altri aspetti, un'azione di sorveglianza dei ceppi prevalenti, finalizzata ad istruire le scelte regionali.

### Tabella 3 - Calendario vaccinale della Regione Veneto. Anno 2014

Si ricorda che le principali novità introdotte con il Nuovo Calendario Regione Veneto del 2014 sono rappresentate da (con modulazione su offerta gratuita/offerta con tariffa agevolata ed offerta a tariffa piena, specificata nella delibera stessa):

- introduzione del nuovo vaccino contro la meningite da meningococco gruppo B per i nuovi nati dalla coorte dei nati 2005 (al 7°, 9° e 15° mese di vita);
- sostituzione del vaccino coniugato anti-meningococcico C con la formulazione tetravalente (Men ACWY coniugato), offerta a nuovi nati al 13° mese di vita oltre che agli adolescenti (14-15enni) non vaccinati in precedenza, sospensione dell'offerta al 6° anno per il ricongiungimento delle coorti;
- inserimento del vaccino difterite-tetano-pertosse-polio in sostituzione del vaccino difterite-tetano-pertosse per i 14-15enni;
- somministrazione della vaccinazione morbillo-parotite-rosolia al 14° mese di vita sia con vaccino quadrivalente, che con il trivalente morbillo-parotite-rosolia + varicella; utilizzo in via prioritaria per la seconda dose a 5-6 anni in assenza di condizioni di rischio prioritariamente del vaccino quadrivalente (MPRV);
- estensione dell'offerta attiva del vaccino anti-papilloma virus ai dodicenni di sesso maschile a partire dalla coorte dei nati 2004; offerta gratuita dello stesso vaccino delle coorti dal 2001 al 2003;
- offerta del vaccino difterite-tetano invece dell'antitetanico ai soggetti 65enni con anamnesi negativa per vaccinazione antitetanica e antidifterica (ciclo completo); somministrazione di una dose di richiamo, se sono trascorsi 10 anni dall'ultima dose;
- sostituzione del vaccino anti-pneumococcico polisaccaridico 23 valente con il vaccino pneumococcico coniugato 13 valente e offerta alla coorte dei nuovi 65enni;
- offerta del Rotavirus a: bambini immunodepressi, con l'eccezione dell'immunodeficienza severa combinata (SCID) prematuri, posto che il periodo di gestazione sia stato della durata di almeno 25 settimane; bambini con patologie rilevanti per i quali un'infezione può rappresentare un rischio di complicanze gravi (cardiopatie, nefropatie);
- offerta dell'Herpes Zoster a pazienti tra i 50-59 anni che hanno già avuto la varicella o sono stati precedentemente vaccinati che (i) devono sottoporsi a trapianto di midollo o di organi solidi (più di un mese prima del trapianto) e che non siano in condizioni di immunosoppressione; (ii) sono affetti da malattie infiammatorie croniche in trattamento con basse dosi di farmaci immunosoppressivi;
- offerta gratuita del vaccino per epatite A a contatti stretti di casi di malattia e ai bambini e agli adolescenti fino ai 16 anni originari da Paesi ad alta endemia che rientrano nei Paesi di origine dei genitori.

Ai fini delle scelte, sono stati costituiti gruppi di lavoro, finalizzati, con riferimento agli aspetti di prioritizzazione, alla disamina delle evidenze disponibili a sostegno dell'estensione e dell'introduzione dei vaccini del calendario. I gruppi di lavoro si sono occupati anche di valutare la dotazione organica dedicata alle attività dei servizi vaccinali oltre che valutare ed individuare le modalità comunicative e di offerta rivolte alla popolazione *target* per favorire la *compliance* e di stendere un piano formativo per tutti gli operatori coinvolti. L'attività dei gruppi di lavoro è stata approvata dalla Commissione Regionale Vaccini.

Le valutazioni effettuate includono diversi domini tipici di un HTA, richiamati, anche se in modo non organico, dalla DGR 1564/2014 (Allegato B), includendo come sopra specificato la valutazione di fattibilità / impatto organizzativo.

La Regione Veneto, peraltro, nel settembre 2015, ha partecipato, insieme alla Regione Lombardia e all'Università di Milano, ai lavori per la stesura del *framework* sulla valutazione dei nuovi vaccini (cfr. *supra*). Il modello tuttavia, pur essendo stato condiviso, non è stato applicato a livello regionale essendo stato da poco (un anno) approvato il nuovo calendario vaccinale che aveva introdotto nuovi vaccini compreso quello per la varicella.

L'interesse per la valutazione di impatto economico-finanziario ed organizzativo è ulteriormente dimostrato dal fatto che la DGR 1564/2014 ha previsto in modo esplicito (i) che le sedi vaccinali debbano essere in numero adeguato a garantire un corretto rapporto tra la superficie territoriale servita e il numero di residenti, assicurando la presenza di personale dedicato necessario a garantire l'attività di profilassi delle malattie infettive; (ii) uno stanziamento *ad hoc* per l'implementazione del nuovo calendario vaccinale da destinare in via prioritaria al personale.

Tra le evidenze a supporto delle decisioni della Regione Veneto, oltre a quelle scientifiche di letteratura, vengono utilizzati i dati epidemiologici regionali (ad esempio, sistema di sorveglianza delle meningiti), i dati provenienti dalle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) (ad esempio, analisi dei dati SDO su casi di polmonite - polmonite come prima diagnosi di dimissione; meningite, setticemia o empiema in prima diagnosi di dimissione associata a polmonite in uno degli altri 5 campi; analisi dei ricoveri per patologie HPV-correlate), studi di valutazione di impatto economico (ad esempio, valutazione del costo associato ai ricoveri per condilomatosi).

Tutte e tre le Regioni hanno convenuto che avere un *framework* strutturato di prioritizzazione a livello nazionale sia importante e sia rilevante

chiarire quale sia il potenziale ruolo in tale senso del neonato Gruppo Tecnico Consultivo Nazionale sulle Vaccinazioni (NITAG) (cfr. *supra*).

Tuttavia, le regioni intervistate hanno considerato come più rilevante un supporto sulla sostenibilità dell'allargamento dell'offerta vaccinale (anche se Regione Veneto è stata in gran parte anticipatoria di tale estensione e si è già posta il problema dell'impatto organizzativo ed economico-finanziario) in un momento storico complesso e caratterizzato dal problema della riduzione della copertura vaccinale e dall'implementazione dell'obbligo vaccinale per la frequentazione scolastica.

È stato anche segnalato come le valutazioni sui nuovi vaccini a livello nazionale dovrebbero essere rapide, basate sui dati epidemiologici, efficacia ed efficienza dei vaccini stessi e si debba tenere in giusta considerazione la dimensione della fattibilità organizzativa (anche per questo il coinvolgimento delle Regioni è molto rilevante).

È stata anche osservata la necessità di una coerenza tra valutazione per l'aggiornamento dell'offerta vaccinale e politiche di prezzo in sede AIFA, nel caso di classificazione in fasce di rimborsabilità (A/H) con conseguente negoziazione del prezzo (ad esempio, non si rintraccia tale coerenza nei prezzi negoziati per i vaccini anti-influenzali).

La proposta del PNPV 2017-19 di prevedere un abbattimento dei costi unitari dei vaccini in relazione al raggiungimento di determinati livelli di copertura vaccinale è stata giudicata interessante da tutte e tre le Regioni, ma è stato sottolineato come:

- sia molto difficile da attuare;
- l'accordo dovrebbe essere gestito centralmente, anche se gli acquisti sono gestiti poi a livello regionale e si dovrebbero evitare problematiche di gestione avute sull'area farmaci (ad esempio, accordi prezzo/volume per i farmaci per l'epatite C);
- sia necessario comprendere quale possa essere l'effetto rispetto a dinamiche di gara a livello regionale (o interregionale come è avvenuto in Lombardia e Veneto), volte ad aumentare il potere contrattuale (aumento dei volumi richiesti) o a generare meccanismi competitivi tra diverse imprese.

La visione su accordi *outcome-based* è più critica, in quanto giudicata difficilmente applicabile ai vaccini, in relazione:

- all'efficacia tendenzialmente elevata, con un livello di incertezza sull'esito più basso rispetto ai farmaci;
- alla dipendenza degli effetti dal grado di copertura vaccinale;
- alla difficoltà di individuare delle misure di esito;

- alla possibile sottostima degli eventi (es. notifiche episodi influenzali).

Con riferimento agli acquisti, la valutazione generale delle due Regioni è che:

- il nuovo Codice degli Appalti non modificherà in modo sostanziale le modalità di acquisto dei vaccini;
- laddove possibile, verrà applicato il criterio di aggiudicazione per beni ad alta standardizzazione (prezzo);
- l'applicazione del criterio prezzo-qualità, con l'attribuzione alla qualità del 70% minimo del peso, avrà problematiche (anche per beni diversi dai vaccini), con alto rischio di ricorsi di partecipanti ai bandi;
- l'erogazione di servizi da parte delle imprese difficilmente verrà presa in considerazione come criterio determinante dell'aggiudicazione della gara, in quanto vi è una chiara preferenza di gestione in economia della campagna vaccinale (Regione Piemonte ha specificato di non avere accettato la proposta di un'impresa di fornire come servizio una campagna di *recall*).

In particolare, Regione Piemonte (con Valle d'Aosta), per tramite SCR (Società di Committenza Piemonte) e con il supporto del Settore Assistenza Farmaceutica Integrativa e Protesica, rispetto alle gare ha adottato ed adotterà il seguente approccio:

- se esistono indirizzi nazionali vincolanti sulla copertura con vaccini a maggiore copertura di ceppi, tali indirizzi verranno seguiti;
- se non ci sono tali indirizzi e non vi sono differenze significative sul profilo di impatto sul *target* più rilevante, si utilizzeranno gare a prezzo;
- se tali differenze esistono (ad esempio vaccino influenza) verranno effettuate gare a lotti separati.

---

### 3.4. Quali le possibili riflessioni conclusive?

Considerando le evidenze emerse dalla letteratura e le indicazioni regionali è possibile delineare alcune possibili conclusioni in forma di raccomandazione per la futura gestione dell'ingresso di nuovi vaccini.

Superate le fasi più critiche di implementazione del nuovo PNPV, è importante strutturare un *framework* di valutazione nazionale delle nuove offerte vaccinali ed il modello proposto da Gonzalez-Lorenzo (Gonzalez-Lorenzo *et al*, 2015), che riflette di fatto i principali domini dell'HTA resi operativi da alcuni elementi specifici di analisi, potrebbe essere un riferimento a livello nazionale. È comunque necessario,

nell'ambito del *framework* (cfr. *supra*):

- strutturare le evidenze di costo-efficacia (e di impatto sulla spesa) in modo che le problematiche di applicazione di tale analisi ai vaccini vengano da subito affrontate;
- prevedere, mediante ricorso a *panel* di esperti, una definizione del *ranking* di priorità dei singoli domini o, comunque, una valutazione qualitativa di quali dovrebbero essere gli elementi più rilevanti da considerare (imprescindibili rispetto all'adozione dell'offerta vaccinale), valutazione finalizzata a supportare i *decision-maker* (adotto/non adottato/adotto in modo condizionato un vaccino e con quali modalità);
- prevedere una *governance* complessiva del sistema di prioritizzazione, secondo quanto già specificato (centralizzazione e supporto di soggetti terzi nella valutazione).

Il sistema non sembra ancora abbastanza maturo per una diffusione di MEA. Qualora dei modelli di abbattimento dei costi per livello di raggiungimento della copertura vaccinale venissero implementati è importante che: 1) tali accordi siano pienamente trasparenti, per evitare comportamenti regionali opportunistici di “attesa” nella vaccinazione per poter sfruttare gli sconti ottenuti ed in modo che le Regioni possano fare una ragionevole pianificazione finanziaria; 2) sia previsto un sistema di verifica sistematica del raggiungimento del livello di copertura vaccinale.

Non si prevedono (e si ritengono utili in questa fase complessa) accordi MEA *outcome-based*, in quanto deve essere considerata prioritaria la definizione di un *framework* di riferimento per la valutazione delle nuove offerte vaccinali. Per gli acquisti, sarebbe importante che, nonostante dubbi e perplessità delle Regioni, (i) i servizi finanziati dalle imprese possano rappresentare uno dei criteri di aggiudicazione, anche se non con peso rilevante; (ii) si faccia ogni sforzo per applicare, laddove possibile, il criterio dell'offerta economicamente vantaggiosa, anche se questo è reso critico dal peso del 70% attribuito alla qualità.

---

### 3.5. Riferimenti bibliografici

#### *Revisione non sistematica sulla letteratura relativa alla prioritizzazione dei vaccini*

- Ahmed F, et al. ACIP Evidence Based Recommendations Work Group (EBRWG). Methods for developing evidence-based recommendations by the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) of the U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Vaccine* 2011; 29:9171-6.
- Andreae MC, et al. Basis for immunization recommendations among countries of the World Health Organization European region. *Hum Vaccin* 2009; 5: 754-60.

- Akazawa M, et al. Considering economic analyses in the revision of the preventive vaccination law: a new direction for health policy-making in Japan? *Health Policy Amst Neth* 2014; 118: 127-34.
- Barnighausen T, et al. Rethinking the benefits and costs of childhood vaccination: The example of the Haemophilus influenzae type b vaccine. *Vaccine* 2011; 29: 2371-80.
- Beutels P, et al. Methodological issues and new developments in the economic evaluation of vaccines. *Exp Rev Vaccines* 2003; 2: 649-60.
- Black S. The role of health economic analyses in vaccine decision making. *Vaccine* 2013; 31: 6046-9.
- Blau J, et al. Indicators to assess National Immunization Technical Advisory Groups (NITAGs). *Vaccine* 2013; 31: 2653-7.
- Blecher MS, Meheus F, et al. Financing vaccinations - the South African experience. *Vaccine* 2012; 30 Suppl 3: C79-86.
- Bryson M, et al. A systematic review of national immunization policy making processes. *Vaccine* 2010; 28 Suppl 1: A6-12.
- Burchett HED, et al. National decision-making on adopting new vaccines: a systematic review. *Health Policy Plan* 2012; 27 Suppl 2: ii62-76.
- Curto A, et al. Vaccination planning and vaccine prices in a decentralizing country - Italy. *Exp Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2014; 14: 195-202.
- Duclos P, et al. Developing evidence-based immunization recommendations and GRADE. *Vaccine* 2012; 31: 12-9.
- Erickson LJ, et al. An analytical framework for immunization programs in Canada. *Vaccine* 2005; 23: 2470-6.
- Gasparini R, et al. Health Technology Assessment e vaccinazioni in Italia. *Global & Regional Health Technology Assessment* 2014; 1: 16-24.
- Gilca V, et al. Setting priorities for new vaccination programs by using public health officers and immunization managers opinions. *Vaccine* 2008; 26: 4204-9.
- González-Lorenzo M, et al. Conceptual frameworks and key dimensions to support coverage decisions for vaccines. *Vaccine* 2015; 33: 1206-17.
- Grabenstein JD, Nevin RL. Mass immunization programs: principles and standards. *Curr Top Microbiol Immunol* 2006; 304: 31-51.
- Houweling H, National Immunisation Programme Review Committee of the Health Council of the Netherlands. Criteria for inclusion of vaccinations in public programmes. *Vaccine* 2010; 28: 2924-31.
- Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI). Code of Practice June 2013. London: Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI), National Health Service, 2013. Available at: [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/224864/JCVI\\_Code\\_of\\_Practice\\_revision\\_2013\\_-\\_final.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/224864/JCVI_Code_of_Practice_revision_2013_-_final.pdf).
- Ismail SJ, et al. Canada's National Advisory Committee on Immunization (NACI): evidence-based decision-making on vaccines and immunization. *Vaccine* 2010; 28 Suppl 1: A58-63.
- Madhavan G, et al. Bridging the gap: need for a data repository to support vaccine prioritization efforts. *Vaccine* 2015; 33 Suppl 2: B34-9.
- Ranking Vaccines: A Prioritization Framework - Phase I: Demonstration of Concept and a Software Blueprint. Available at: <http://www.nationalacademies.org/hmd/Reports/2012/ Ranking-Vaccines-A-Prioritization-Framework-Phase-I.aspx>. Washington, DC: Institute of Medicine, National Academies Press; 2012
- Marsh K, et al. Estimating cost-effectiveness in public health: a summary of modelling and valuation methods. *Health Econ Rev* 2012; 2: 17.
- McDaid D, Needle J. Economic evaluation and public health: Mapping the literature. Cardiff, UK: Health Promotion Division, Welsh Assembly Government; 2006.
- Nohynek H, et al. VENICE National Gatekeepers. National Advisory Groups and their role in immunization policy-making processes in European countries. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis* 2013; 19: 1096-105.
- Opel DJ, et al. A critique of criteria for evaluating vaccines for inclusion in mandatory school immunization programs. *Pediatrics* 2008; 122: e504-10.
- Phelps CE, Madhavan G. Strategic priority setting for vaccines policy and global health education. *Lancet Glob Health* 2015; 3: S17.
- B Piso CW. Decision support in vaccination policies. *Vaccine* 2009; 27: 5923-8.

- Revicki DA, Lenderking WR. Methods and issues associated with the use of quality-adjusted life-years. *Exp Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2012; 12: 105-14.
- Smith JC, et al. Advisory Committee on Immunization Practices. Immunization policy development in the United States: the role of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Ann Intern Med* 2009; 150: 45-9.
- Takla A, et al. Characteristics and practices of National Immunisation Technical Advisory Groups in Europe and potential for collaboration, April 2014. *Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull* 2015; 20(9).
- Verguet S, et al. Universal public finance of tuberculosis treatment in India: An extended cost-effectiveness analysis. *Health Economics* 2015; 24: 318-32.
- Verguet S, et al. Health gains and financial risk protection afforded by public financing of selected interventions in Ethiopia: an extended cost-effectiveness analysis. *Lancet Global Health* 2015; 3: e288-96.
- Wailoo A, et al. The incorporation of health benefits in cost utility analysis using the EQ-5D: Report by the Decision Support Unit. Sheffield, UK: School of Health and Related Research, University of Sheffield, 2010.
- WHO | Principles and considerations for adding a vaccine to a national immunization programme. WHO.

#### **Managed Entry Agreements**

- Adamski J, et al. Risk sharing arrangements for pharmaceuticals: potential considerations and recommendations for European payers. *BMC Health Serv Res* 2010; 10: 153.
- Baron-Papillon F, et al. Managed-Entry Agreements: Possible Options for Vaccines in Europe? (<http://www.ispor.org/ScientificPresentationsDatabase/Presentation/52578>).
- Carlson JJ, et al. Performance-Based Risk-Sharing Arrangements: An Updated International Review. *Pharmacoeconomics* 2017; 35: 1063-72.
- Carlson et al. Current status and trends in performance-based risk-sharing arrangements between healthcare payers and medical product manufacturers. *Appl Health Econ Health Policy* 2014; 12: 231-8.
- Carlson JJ, et al. Linking payment to health outcomes: A taxonomy and examination of performance-based reimbursement schemes between healthcare payers and manufacturers. *Health Policy* 2010; 96: 179-90.
- Garrison Jr. et al. Performance-based risk-sharing arrangements - Good practices for design, implementation, and evaluation: Report of the ISPOR good practices for performance-based risk-sharing arrangements task force. *Value Health* 2013; 16: 703-19.
- Jommi C (2018). Managed Entry Agreements and High Cost Medicines (European Perspective), in Zaheer-Ud-Din Babar (ed.). *Equitable Access to High-Cost Pharmaceuticals*, Springer, London, 2018.
- Terlinden A, et al. Potential risk-sharing agreements for vaccines. *Value Health* 2014; 17: 7 (A669-A670).

#### **MCDA**

- Marsh K, et al. Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making--Emerging Good Practices: Report 2 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. *Value Health* 2016; 19: 125-37.
- Thokala P, et al. Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making--An Introduction: Report 1 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. *Value Health* 2016; 19: 1-13.
- Timmis JK, et al. Improving accountability in vaccine decision-making. *Exp Rev Vaccines* 2017; 16: 1057-1066.

#### **Altro**

- Ben Hadj Yahia MB, et al. Extending the Human Papillomavirus Vaccination Programme to Include Males in High-Income Countries: A Systematic Review of the Cost-Effectiveness Studies. *Clin Drug Investig* 2015; 35: 471-85.
- Haeussler, K, et al. Cost-Effectiveness Analysis of Universal Human Papillomavirus Vaccination Using a Dynamic Bayesian Methodology: The BEST II Study. *Value in Health* 2015; 18: 956-68.