

La valutazione dell'impatto clinico ed economico dell'introduzione del vaccino coniugato antipneumococcico 15-valente (PCV15) nel contesto italiano attraverso un modello a trasmissione dinamica

CATERINA RIZZO¹, FRANCESCA DI SERAFINO¹, KEVIN BAKKER², TUFAIL MOHAMMAD MALIK², OLUWASEUN SHAROMI², ANDREA PUGLIESE³

¹ Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Pisa, Pisa, Italia; ² Health Economic and Decision Sciences (HEDS), Biostatistics & Research Decision Sciences (BARDS), Merck Research Laboratories, West Point, Pennsylvania; ³ Dipartimento di Matematica, Università degli Studi di Trento, Trento, Italia

Introduzione

Lo *Streptococcus pneumoniae* (SP) è un batterio Gram-positivo responsabile di manifestazioni patologiche sia invasive come la Malattia Invasiva da Pneumococco (MIP) che non invasive come le otiti medie acute (*Acute Otitis Media*, OMA) e le Polmoniti Non Batteriemiche da pneumococco (*non-Bacteriemich Pneumococcal Pneumonia*, PNB). In Italia, le malattie da SP rappresentano un importante *burden* di sanità pubblica, pur con diversità inter-regionali nonostante l'incidenza della MIP, dopo il 2008, a seguito dell'introduzione della vaccinazione nei nuovi nati in tutta Italia, è andata diminuendo soprattutto nella fascia di età 0-5 anni [1].

In Italia secondo le raccomandazioni del Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019 [2] il vaccino anti-pneumococco è raccomandato all'età di 3, 5 e 11 mesi nei neonati sani, negli anziani di età superiore ai 65 anni e nei soggetti tra i 2 e i 64 anni con patologie ad alto rischio (come impianto cocleare; liquido cerebrospinale; anemia falciforme o altre emoglobinopatie; asplenia congenita o acquisita; stato di immunocompromissione). Il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente (PPSV23) somministrato in sequenza al PCV13 è consigliato a tutti gli adulti di età ≥ 65 anni e raccomandato per le persone di età compresa tra i 2 e i 64 anni con patologie ad alto rischio.

Il vaccino coniugato pneumococcico 15-valente (PCV15) contiene tutti i sierotipi PCV13 (sierotipi 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F) e due sierotipi aggiuntivi, 22F e 33F. I sierotipi 22F e 33F sono due dei più comuni sierotipi non-PCV13 che causano MIP nei bambini secondo la sorveglianza MaBI, essendo stati riscontrati nel 10,8% delle forme invasive tipizzate nel 2019 [3]. I sierotipi unici 22F e 33F contenuti nel PCV15 sono stati associati a morbosità e costi aggiuntivi di entità paragonabile a quella del sierotipo di tipo 3 nel contesto europeo quando si tiene conto anche del *replacement* sierotipico atteso nel tempo [4]. La Commissione Europea ha recentemente approvato l'estensione di indicazione per il vaccino PCV15 che include l'immunizzazione attiva e la prevenzione da malattie invasive, infezione polmonare e OMA causate da SP nei neonati, bambini e adolescenti

di età compresa tra 6 settimane e meno di 18 anni [5]. Il vaccino PCV15 è indicato in Italia anche per l'immunizzazione attiva per la prevenzione delle malattie invasive e dell'infezione polmonare causata da SP in soggetti di età pari o superiore a 18 anni.

Le valutazioni economiche dei nuovi vaccini sono una parte fondamentale delle valutazioni di *Health Technology Assessment* (HTA) in quanto rappresentano un'informazione cruciale per aiutare i decisori a valutare costi e benefici delle diverse strategie vaccinali nella popolazione generale così come in alcune particolari categorie [2, 6, 7].

Negli ultimi anni sono stati pubblicati in letteratura numerosi modelli di trasmissione dinamica dello SP che non includevano valutazioni di costo-efficacia dei diversi vaccini disponibili contro lo SP (Tab. I). Si va da modelli puramente deterministici a modelli stocastici o basati su agenti e che valutavano diverse strategie vaccinali per ridurre il carico di malattia, ma pochissimi sono i modelli dinamici inseriti in valutazioni di costo-efficacia [8-17]. Però, come evidenziato da Løchen [18], le valutazioni economiche non sono tipicamente basate su modelli dinamici di trasmissione, non considerando così gli effetti positivi dell'immunità di gregge, sottolineando la necessità di utilizzare sia i modelli dinamici di trasmissione sia le valutazioni economiche per supportare gli *stakeholders* a prendere decisioni sulla progettazione dei programmi di vaccinazione.

Al fine di valutare l'impatto dell'introduzione del vaccino 15-valente in età pediatrica in Italia è stato sviluppato un modello di trasmissione dinamica in Mathematica[®] 13.1 [19], stratificato per età, che incorpora la vaccinazione per età e sierotipo nella popolazione pediatrica e adulta al fine di stimare e confrontare i risultati sanitari ed economici nell'arco della vita della vaccinazione pediatrica di *routine* con PCV15 (rispetto a PCV13) da una prospettiva sia del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) che sociale.

Obiettivo principale dello studio

L'obiettivo primario del modello è quello di valutare l'impatto clinico ed economico dell'introduzione del

Tab. I. Modelli a trasmissione dinamica pubblicati per il pneumococco.

Struttura del modello	Studio	Obiettivo/i	Risultati principali
SIR	Bottomley 2013 [8]	Prevedere la prevalenza dei sierotipi VT e NVT in seguito all'introduzione del PCV7	La vaccinazione elimina i sierotipi a bassa e media prevalenza, ma la prevalenza complessiva del carriage si riduce leggermente a causa della sostituzione dei sierotipi
SIS	Melegaro 2010 [9]	Prevedere l'impatto del PCV7 sull'incidenza delle MIP	È importante includere la competizione VT-NVT in un modello
	Choi 2019 [10]	Valutare l'impatto dello schema di dosaggio da 2 + 1 a 1 + 1	L'abbandono di una dose di vaccino comporta una malattia da pneumococco estremamente lieve
	De Cao 2014 [11]	Valutare l'impatto del PCV13 sulle MIP	Il PCV13 riduce MIP a livelli superiori rispetto a quelli determinati in precedenza, se si considera l'immunità di gregge
	Cobey 2012 [13]	Studiare come una debole risposta immunitaria sierotipo-specifica possa supportare la coesistenza	L'interazione tra l'immunità acquisita specifica per il sierotipo e quella non specifica produce una coesistenza
	Colijn 2009 [14]	Indagare i meccanismi di coesistenza dei sierotipi sensibili agli antibiotici (AS) e resistenti agli antibiotici (AR)	La coesistenza è rara, tranne in caso di doppia trasmissione simultanea di ceppi AS e AR e autoimmunità più forte dell'immunità incrociata
	Lipsitch 1997 [16]	Analizzare la competizione in un trasporto a due sierotipi con co-colonizzazione. Prevedere i fattori e l'entità della sostituzione dei sierotipi	La presenza di una NVT sinergizza con il vaccino per ridurre la trasmissione della VT
	Lipsitch 1999 [17]	Evidenziare i vantaggi del replacement. Suggestire i fattori da considerare nella scelta della composizione sierotipica dei vaccini	Il replacement dipende da molti fattori, tra cui la prevalenza della VT prima del vaccino e la copertura vaccinale
SEIS	Sutton 2010 [10]	Studiare l'impatto a livello di popolazione delle strategie vaccinali sulla malattia pneumococcica	L'impatto maggiore è quello di colpire il carriage (rispetto all'infezione)

SIR: Model for Spread of Disease; SIS: Susceptible - Infected System; SEIS: susceptible, exposed, infectious, then susceptible.

nuovo vaccino pneumococcico PCV15 in età pediatrica in Italia rispetto al vaccino PCV13, tenendo conto dell'epidemiologia dei tipi circolanti di *S. pneumoniae* in Italia. Inoltre, essendo PCV15 già indicato nell'adulto, il modello valuterà anche l'impatto dell'adozione di PCV15 in età adulta.

L'outcome del modello

I risultati della valutazione economica saranno espressi come rapporto incrementale di costo-efficacia (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*, ICER) definito come €/QALY guadagnato, laddove € è Euro 2021 e QALY (*Quality-Adjusted Life Years*) sono gli anni di vita guadagnati e ponderati per la qualità.

Tenendo conto che fino a oggi non esiste un valore soglia della disponibilità a pagare (*Willingness-To-Pay*, WTP) definito da un'agenzia regolatoria in Italia, si assume un valore soglia di 40,000/QALY guadagnato d'accordo a una *consensus* italiana del 2013 [20]. I costi e gli effetti sono stati monitorati su un orizzonte temporale di 50 anni ed è stato adottato un tasso di sconto del 3% per costi e benefici.

Struttura analitica del modello

Il presente modello si struttura in due parti: (i) un "modello epidemiologico" e (ii) un "modello del burden".

Il modello epidemiologico è un modello matematico deterministico di tipo SEIR (*Suscettibile, Esposto, Infetto, Rimosso*) sviluppato al fine di stimare il numero di casi di infezione da pneumococco confermata in laboratorio, partendo da dati reali di sorveglianza disponibili nella letteratura scientifica internazionale e nell'ambito della Sorveglianza delle Malattie Batteriche Invasive (MaBI) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Il modello del *burden* è rappresentato da un albero decisionale e segue l'*output* del modello deterministico ed è volto a stimare le complicanze, le ospedalizzazioni, le morti, gli anni di vita ponderati per la qualità (QALY) e i costi associati alle diverse manifestazioni cliniche causate dallo *S. pneumoniae*.

Descrizione del modello epidemiologico

Essendo la storia naturale della malattia da *S. pneumoniae* (SP) molto complessa, il modello di trasmissione dinamica sviluppato è stato costruito dividendo la popolazione in compartimenti specifici per età in base allo stato di portatore (*carriage*) di SP (che corrisponde allo stadio infettivo del modello), alla condizione di malattia e alla protezione indotta dalla vaccinazione, descrivendo le dinamiche di trasmissione del *carriage* e la progressione della malattia in presenza di vaccini pneumococcici specifici per classe di età e sierotipo. Il modello estende molti dei modelli già pubblicati e incorpora funzionalità e caratteristiche aggiuntive. Ad esempio, il modello di Gaivao [21] considerava il *carriage* e la co-colonizzazione, ma non incor-

porava la vaccinazione. Il modello sviluppato nel presente lavoro permette di: valutare la co-colonizzazione con sierotipi diversi e di considerare il declino dell'immunità indotta dal vaccino nel corso del tempo che non viene considerato nella maggior parte dei modelli di vaccinazione contro lo pneumococco, a eccezione di Choi (2012) [22], Iannelli [23] e Melegaro [9].

Oltre a incorporare queste proprietà in un unico modello, il modello include anche le seguenti caratteristiche:

- **il modello considera la struttura per età e i diversi sierotipi di pneumococco.** Poiché tutte le fasce d'età della popolazione sono incluse simultaneamente, è possibile implementare una schedula vaccinale dipendente dall'età e valutarne l'impatto su qualsiasi classe di sierotipi di SP di interesse, permettendo così al modello di tenere conto dell'effetto dell'immunità di gregge attraverso la vaccinazione pediatrica. Inoltre, è possibile ottenere i risultati del modello per il *carriage* o per una manifestazione clinica della malattia per fascia di età, sierotipi e vaccini;
- **il modello consente di applicare vaccini diversi a gruppi di età diversi.** Questo aiuta a calibrare il modello sui dati di copertura vaccinale disponibili nelle diverse fasce d'età per ogni vaccino o combinazione di vaccini, ma soprattutto per la vaccinazione sequenziale;
- **la trasmissione per *carriage* è modellata in modo esplicito, potenzialmente in grado di portare alla progressione della malattia.** Lo stato di portatore di per sé non rappresenta un rischio di malattia ma, talvolta, può essere alla base delle infezioni [24]. Sebbene sia quasi sempre asintomatica, la colonizzazione pneumococcica rappresenta il primo passo nella via patogenetica del pneumococco fino alla malattia invasiva [25]. Con questa distinzione, abbiamo modellato un'efficacia vaccinale (VE) diversa per lo stato di portatore rispetto all'*outcome* malattia. Per tanto, la trasmissione dell'infezione è associata esclusivamente allo stato di portatore e non alla malattia;
- **la progressione dallo stato di portatore verso una malattia pneumococcica dipende dall'invasività di ciascun sierotipo, che varia in base all'età, e dalle condizioni di base dei singoli individui;**
- **il modello tiene traccia della storia della vaccinazione con vaccini specifici.** Questo permette anche di tenere conto del *carriage* e della malattia specifici per vaccino/i, classi di sierotipi e gruppi di età.

Il modello, quindi, presenta due componenti principali: una che considera gli aspetti demografici della popolazione e una rappresentata dal modello epidemiologico. La componente demografica ha lo scopo di simulare l'attuale struttura per età della popolazione italiana, come le nascite e i decessi, i contatti e l'invecchiamento nelle diverse fasce di età. Il modello epidemiologico descrive la trasmissione dello SP all'interno della popolazione sintetica, generata dal modello demografico. Come anticipato, il modello epidemiologico messo a punto ha tenuto conto di modelli simili, pubblicati in letteratura, relativamente alla valutazione di strategie

vaccinali contro lo pneumococco [8-17], incorporando la modellazione del *carriage* recentemente pubblicata da Malik et al. [26].

Popolazione di riferimento

La presente analisi ha considerato l'intera popolazione italiana potenzialmente eleggibile per la vaccinazione antipneumococcica a partire, quindi dai 2 mesi di vita. La popolazione totale, $P(t)$, è stata suddivisa in nA gruppi di età nelle fasce considerate ($A1: 0-1$, $A2: 1-5$, $A3: 5-15$, $A4: 15-65$, $A5: 65+$), $[(A2, A3), \dots, (A_n, \infty)]$. Le ipotesi sulla crescita della popolazione in funzione dell'età sono tratte da Hethcote (1997) [27] e da Elbasha (2008) [28] e presuppongono che la distribuzione della popolazione abbia raggiunto uno stato stazionario con crescita o decadimento esponenziale della forma eqt , dove q è il tasso di crescita annuale della popolazione. Per tenere conto dei modelli di prevalenza del *carriage* dello pneumococco, delle diverse manifestazioni cliniche della malattia da pneumococco, delle raccomandazioni vaccinali e della disponibilità dei dati sulla malattia in Italia, il modello attuale divide la popolazione in cinque fasce di età < 1 , $1-5$, $5-15$, $15-65$, $65+$. Le fasce d'età del modello sono state scelte in base alla disponibilità di dati del sistema di Sorveglianza delle MaBi che solo a partire dal 2017 distingue la popolazione infantile e quella anziana ($64+$). I parametri demografici utilizzati sono descritti in Tabella II.

I dati relativi all'aspettativa di vita sono stati ottenuti consultando le Tavole di mortalità di ISTAT [29], attraverso i quali sono stati stimati i rischi di mortalità (μ_a) per ogni gruppo di età del modello.

Utilizzando una popolazione totale nell'anno 2020, sempre provenienti dalla banca dati ISTAT, "popolazione" [30], e i rischi di mortalità e i tassi di invecchiamento, abbiamo stimato le nascite annuali utilizzando la formula pubblicata in Elbasha (2021) [31]. Il modello non tiene conto di caratteristiche particolari della popolazione, come l'immigrazione.

Invece, si stratifica ulteriormente la popolazione in base alla classe di rischio di contrarre una malattia da SP, come definito dal PNPV. Le proporzioni di bambini, adulti sani, a rischio e ad alto rischio per fascia d'età si basano sui dati Multiscopo 2019 [32] (Tab. A; *Materiale supplementare*).

Tab. II. Parametri demografici del modello.

Parametri	Descrizione
Λ	Tasso di nascita (reclutamento nel modello)
μ_a	Rischio di morte nel gruppo a
m_a	Tasso di invecchiamento dall'età del gruppo a ad $a + 1$
c_{ab}	Numero medio di contatti di un individuo che è nel gruppo di età a con individui del gruppo di età b per anno
f_a	Tasso di fertilità nel gruppo di età a
q	Tasso di crescita annuale della popolazione

Nella calibrazione e nelle proiezioni del modello, sono state mantenute costanti sia la popolazione complessiva dell'Italia, sia le dimensioni delle fasce d'età. Questo per garantire che i risultati siano dovuti all'impatto dei vaccini e non alle variazioni della popolazione. Questa semplificazione ha molteplici impatti sull'Italia, un Paese in cui la popolazione è notoriamente in calo. Con un numero inferiore di neonati, qualsiasi impatto del vaccino (sia esso PCV13 o PCV15) sui gruppi di età più giovani (in particolare 0-1 e 1-5) sarebbe ridotto. Con un numero inferiore di neonati, si ridurrebbe anche la protezione indiretta degli adulti derivante dalla vaccinazione infantile con PCV. Questo porterebbe a un aumento di MIP e PNB negli adulti. Inoltre, con l'invecchiamento della popolazione, aumenterebbe la dimensione dei gruppi di età più avanzata. Poiché la MIP è più comune negli anziani, è probabile che l'invecchiamento della popolazione aumenti ulteriormente i casi complessivi di MIP.

Nel complesso, la diminuzione dei tassi di natalità porterebbe probabilmente a un minor numero di casi infantili di tutti gli esiti (MIP, PNB e OMA), a una riduzione della protezione di comunità negli adulti e a un aumento dei casi di esiti adulti (MIP e PNB) a causa della ridotta protezione di comunità e dell'aumento del *pool* di adulti suscettibili.

Matrice dei contatti

La classica soglia di protezione di comunità indotta dal vaccino, ipotizzando una popolazione omogenea, può essere più alta della soglia in presenza di eterogeneità nelle popolazioni. Poiché il modello incorpora la struttura per età, è importante tenere conto dell'eterogeneità dovuta ai diversi modelli di contatto tra i vari gruppi di età. Per questo una componente fondamentale del modello è rappresentata dalla matrice di contatto, che ha un impatto diretto sulle dinamiche di trasmissione di una malattia infettiva. Le matrici di contatto tra fasce di età di una popolazione sono per lo più basate su dati raccolti attraverso indagini specifiche e diari. La principale complicazione nell'adattamento di questi modelli è dovuta alla mancata corrispondenza tra le fasce d'età della popolazione dello studio di partenza e le fasce d'età del modello in uso. Per il modello attuale, le stime della matrice di contatto sono derivate da Prem [33], in cui le stime giornaliere corrispondono a modelli di contatto tra gruppi di età di 5 anni. La matrice di contatto ottenuta per il presente modello, raggruppando le fasce d'età prescelte, è mostrata nella Tabella B del *materiale supplementare* del presente capitolo. Le voci della matrice di contatto rappresentano una stima del numero di contatti che un individuo di un gruppo di età rappresentato da una riga ha in media in un anno con un individuo di un gruppo di età elencato in una colonna.

Modello epidemiologico

Il modello epidemiologico distingue tra stato di portatore e malattia da SP. La maggior parte dei bambini

si presenta in uno stato di portatore, situazione in cui SP può risiedere in modo asintomatico nel rinofaringe per periodi di tempo prolungati. Lo stato di portatore non sempre si traduce in una malattia pneumococcica (OMA, MIP, ecc.). Quando si acquisisce un sierotipo ad alta invasività, un individuo può sviluppare una malattia pneumococcica. Secondo il Centro per il controllo e la prevenzione delle malattie statunitensi (CDC), il periodo di incubazione della malattia pneumococcica va da 1 a 3 giorni [34]. Inoltre, i bambini di età inferiore ai 2 anni e gli adulti di 65 anni o più sono a maggior rischio di malattia pneumococcica.

Il modello incorpora la possibilità che, all'acquisizione dello pneumococco, un individuo entri nello stato di portatore oppure sviluppi una malattia da SP, tra cui la MIP, l'OMA e la polmonite pneumococcica non invasiva. Tuttavia, possono essere analizzate anche altre manifestazioni (ad esempio la batteriemia o un'ulteriore classificazione dell'OMA, semplice o ricorrente) utilizzando questo schema, adattando i parametri relativi alle malattie in esame.

Data la mancanza di dati per parametrizzare il modello per tutti i sierotipi rilevanti e per semplicità, i sierotipi sono stati raggruppati in 7 categorie ed è stato assunto che i valori dei parametri (competizione, probabilità di trasmissione, durata dello stato di portatore e invasività) non cambino all'interno di una classe di sierotipi.

La categoria 1 è costituita dai sierotipi del vaccino PCV7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), la categoria 2 è costituita dai sierotipi del vaccino PCV13 aggiuntivi (1, 5, 6A, 7F, 19A), escluso il sierotipo 3 (ST3). La categoria 3 è rappresentata dal solo ST3, in quanto presenta delle peculiarità epidemiologiche in Italia, essendo il sierotipo più frequentemente isolato nell'ambito del sistema di sorveglianza MaBI dell'ISS dopo il sierotipo 8 e in seguito all'evidenza di una minore efficacia del PCV13 contro la malattia da ST3. La categoria 4 è rappresentata dai sierotipi aggiuntivi contenuti nel vaccino PCV15 (22F e 33F). La categoria 5 contiene i sierotipi aggiuntivi di PCV20 (8, 10A, 11A, 12F, 15B) e la categoria 6 contiene i sierotipi aggiuntivi di PPSV23, non inclusi in nessuno dei PCV precedenti (9N, 17F, 20). La categoria 7 include tutti i sierotipi rimanenti non inclusi in nessuna delle 6 classi di sierotipi di cui sopra (Tab. III). Va sottolineato che non è stato inserito il sottotipo 6A contenuto nei vaccini PCV13, 15 e 20, e che lo stesso non è un sottotipo bersaglio del PPSV23.

La distribuzione percentuale di ciascun sierotipo è quella riportata nei Rapporti MaBI dei diversi anni: Rapporto MaBI 2007-2010 [35], Rapporto MaBI 2011-2017 [36], Rapporto MaBI 2004-2016 [37] e in particolare, il Rapporto MaBI consolidato per il triennio 2017-2019 [3]. Essendo noti solo i sierotipi responsabili di MIP, la medesima distribuzione sierotipica viene applicata anche alle OMA e alle PNB (*assumption* di uguale frequenza dei sierotipi).

Il modello di trasmissione deterministico per SP, strutturato per età e multi-sierotipo, è costruito dividendo la popolazione in compartimenti specifici per età in base allo stato di portatore sano di SP, allo stato di malattia

Tab. III. Aggregazioni di sierotipi (gruppi) considerati nel modello.

Gruppi di sierotipi	Sierotipi contenuti	Descrizione
1	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	Sierotipi vaccinali unici di PCV7
2	1, 5, 6A, 7F, 19A	Sierotipi aggiuntivi contenuti in PCV13 (escluso il ST3)
3	3	Sierotipo 3
4	22F, 33F	Sierotipi aggiuntivi contenuti in PCV15
5	8, 10A, 11A, 12F, 15B	Sierotipi aggiuntivi contenuti in PCV20
6	9N, 17F, 20	Sierotipi aggiuntivi contenuti in PCV23
7	NVT bucket	Sierotipi NON vaccinali

e allo stato di protezione vaccinale, descrivendo le dinamiche di trasmissione del portatore e la progressione della malattia in presenza di vaccini pneumococcici specifici per età e sierotipo.

Gli indici, le variabili e i parametri epidemiologici del modello sono riassunti di seguito:

- Gli indici considerano:
 - le categorie di sierotipi i, j vanno da 1 a 7, dove 7 è il numero totale di categorie dei sierotipi incluse nel modello;
 - il gruppo di età a va da 1 a 5, dove 5 è il numero totale di gruppi di età;
 - lo stato vaccinale viene indicato con $\sigma = u$: non vaccinato, $\sigma = v$: PCV-vaccinato, $\sigma = vw$: PCV-PPSV-vaccinato.
- Le variabili considerano:
 - $N_{u,a}$ individui non vaccinati non colonizzati nella fascia di età a ;
 - $N_{v,a}$ individui non colonizzati nella fascia di età a che hanno ricevuto PCV;
 - $N_{vw,a}$ individui non colonizzati nella fascia di età a che hanno ricevuto PCV e PPSV;
 - $C_{u,a,i}$ individui di età a che non sono stati vaccinati e sono colonizzati con sierotipo di classe i ;
 - $C_{v,a,i}$ individui di età a che hanno ricevuto PCV e sono colonizzati con sierotipo di classe i ;
 - $C_{vw,a,i}$ individui di età a che hanno ricevuto PCV e PPSV e sono colonizzati con sierotipo di classe i ;
 - $CC_{u,a,i,j}$ individui non vaccinati di età a co-colonizzati con sierotipi di classe i e j ;
 - $CC_{v,a,i,j}$ individui di età a , vaccinati con PCV, co-colonizzati con sierotipi di classe i e j ;
 - $CC_{vw,a,i,j}$ individui di età a , vaccinati con PCV e PPSV, co-colonizzati con sierotipi di classe i e j ;
 - $D_{u,a,i}$ individui non vaccinati di età a con malattia pneumococcica da gruppi di sierotipi i ;
 - $D_{v,a,i}$ individui di età a , vaccinati con PCV, con malattia pneumococcica da gruppi di sierotipi i ;
 - $D_{vw,a,i}$ individui di età a , vaccinati con PCV e PPSV, con malattia pneumococcica da gruppi di sierotipi i ;
 - $M_{(v,a)}$ individui non colonizzati di età a , precedentemente vaccinati ma con protezione vaccinale declinata;
 - $Q_{u,a,i}$ individui di età a , precedentemente vaccinati ma con protezione vaccinale declinata, colonizzati da sierotipi di classe i ;

- $QQ_{a,i,j}$ individui di età a , precedentemente vaccinati ma con protezione vaccinale declinata, co-colonizzati con le classi di sierotipo i e j ;
- P_a popolazione totale nella fascia di età a .
- I parametri epidemiologici considerano:
 - $\beta_{a,i}$ probabilità per un *carrier* di età a di trasmettere l'infezione da gruppi di sierotipi i per contatto;
 - $\gamma_{\sigma,a,i}$ tasso di *clearance* del gruppo di sierotipi i di individui di età a con classe di vaccino σ ;
 - $\theta_{i,j}$ probabilità di essere co-colonizzati dal gruppo di sierotipi j se attualmente colonizzato col gruppo di sierotipi i (riduzione del rischio della seconda colonizzazione con j);
 - $\rho_{a,i}$ probabilità di sviluppare una malattia pneumococcica in seguito all'acquisizione di un sierotipo del gruppo i nella fascia di età a ;
 - $\epsilon_{\sigma,a,i}$ efficacia del vaccino σ contro l'acquisizione del gruppo di sierotipi i nella fascia di età a ;
 - $\epsilon_{D,\sigma,a,i}$ efficacia del vaccino σ contro lo sviluppo di malattia pneumococcica se infettati col gruppo di sierotipi i nella fascia di età a ;
 - $\omega_{\sigma,a}$ tasso di riduzione dell'efficacia del vaccino σ nella fascia di età a ;
 - copertura vaccinale della coorte;
 - $\psi_{\sigma,a}$ Tasso di vaccinazione con σ degli individui non vaccinati nella fascia di età a .

La Figura 1 descrive i compartimenti degli individui non vaccinati stratificati per fasce d'età e stato di portatore sano. Invece, le dinamiche di trasmissione dello stato portatore e di progressione della malattia negli individui vaccinati sono rappresentate rispettivamente nella Figura 2 e nella Figura 3.

Efficacia vaccinale e ruolo del *carriage*

Il modello incorpora la trasmissione del *carriage* e la progressione della malattia dopo il *carriage* come fenomeni separati, anche se non indipendenti. L'acquisizione del *carriage* dello pneumococco è un precursore della malattia, mentre la malattia non partecipa alla trasmissione. Si presume che la trasmissione sia associata solo al *carriage* nasofaringeo e, una volta che un individuo progredisce verso la malattia, si presume che non la trasmetta. Di conseguenza, il modello distingue tra l'efficacia di un vaccino contro il *carriage* e l'efficacia contro lo sviluppo della malattia data l'acquisizione del *carriage*.

Fig. 1. Modello di diagramma di flusso che descrive le transizioni tra i compartimenti degli individui non vaccinati.

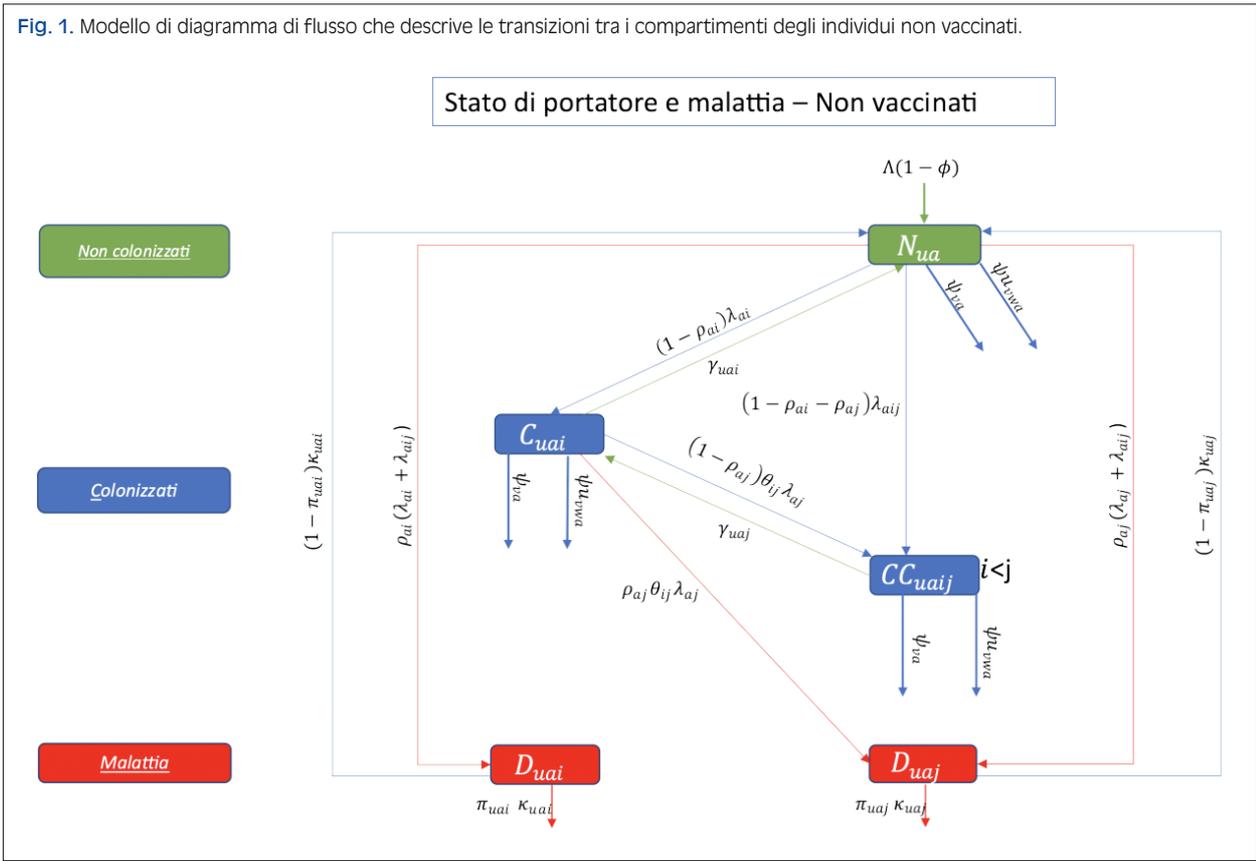


Fig. 2. Modello di diagramma di flusso che descrive le transizioni tra i compartimenti dei soggetti vaccinati con carriage nasofaringeo.

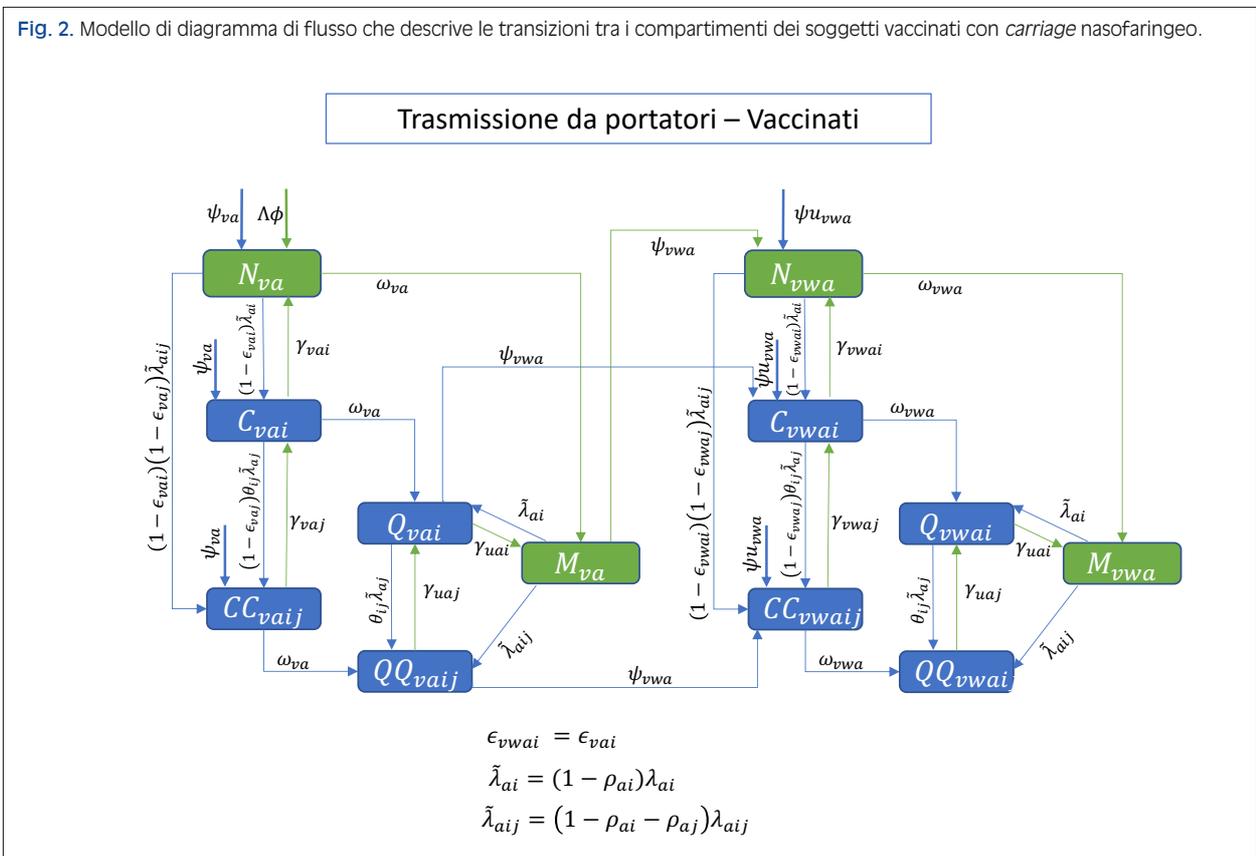
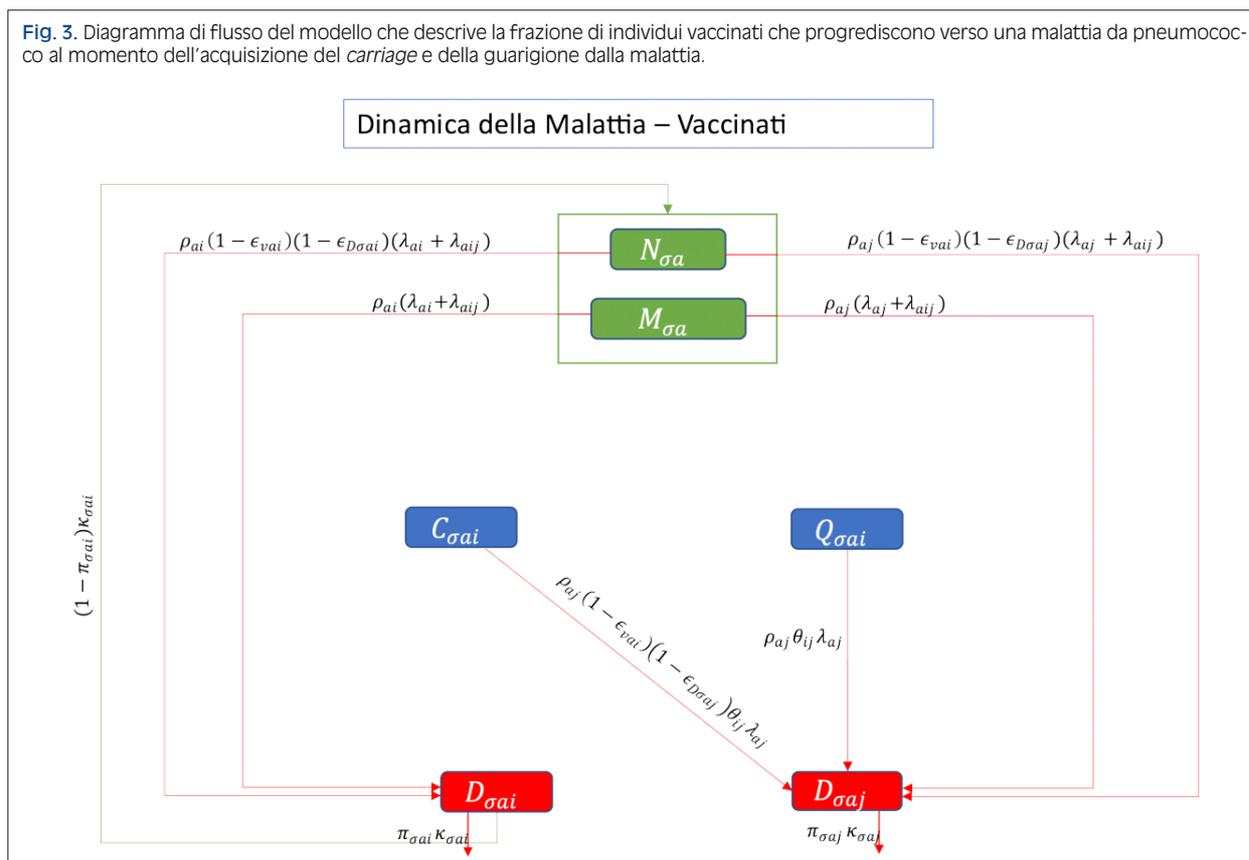


Fig. 3. Diagramma di flusso del modello che descrive la frazione di individui vaccinati che progrediscono verso una malattia da pneumococco al momento dell'acquisizione del *carriage* e della guarigione dalla malattia.



L'efficacia del vaccino dipende dall'età, varia da una classe di sierotipi all'altra e l'efficacia contro una specifica manifestazione clinica è rappresentata dall'efficacia residua dopo l'acquisizione dello stato di portatore (cioè l'efficacia contro la malattia dato il *carriage*).

I dati di efficacia vaccinale (VE) sul campo dei vaccini disponibili contro la malattia pneumococcica nei bambini sono riportati nella Tabella IV e sono tratte dalla letteratura scientifica internazionale [38-41]. La VE di PCV15 è stimata a partire dal rapporto fra i valori delle concentrazioni medie geometriche (GMC) di IgG sierotipo-specifiche dei bracci degli studi clinici di PCV15 vs il *comparator* PCV13, d'accordo con quanto proposto da Ryman et al. [42, 43]. Gli stessi rapporti GMT sono utilizzati per modulare la VE verso l'acquisizione del *carriage* (Tab. V).

Per la stima della VE sul campo negli adulti sono state utilizzate le stime della letteratura scientifica internazionale (Tab. VI) [44-46]. In particolare, per il vaccino PPSV23 è stata considerata l'efficacia sul campo nei confronti della malattia pneumococcica, ma non per lo stato di portatore. Inoltre, la durata media della protezione di PCV o PPSV23, nello scenario base, è stata stimata in linea con la letteratura scientifica e prevede una durata media di 10 anni di protezione a livello di popolazione per il vaccino coniugato [45, 47]. Si è ipotizzato che la protezione del PPSV23 abbia, invece, una durata media della protezione di 7,5 anni a livello di popolazione [48].

La *carriage* segue due parametri principali: la probabilità di acquisirlo in base all'età e al gruppo di sierotipi e la VE contro l'acquisizione. Le VE dei vaccini PCV7 e PCV13 sono state ottenute tramite calibrazione del modello rispetto ai dati disponibili e riportate nella Tabella V in cui è descritto il caso base: PCV15 avrà la stessa VE di PCV13 (pari a -5,72% nei 5 ST aggiuntivi non PCV7 e pari a 1,39% verso il ST 3) e una VE contro l'acquisizione dei due sierotipi aggiuntivi (ST 22F e 33F) pari alla media fra le VE di PCV7 e PCV13 contro i sierotipi diversi da ST3.

La probabilità di divenire portatore e la durata media in giorni dello stato di portatore sono presentate nelle Tabelle C e D del *materiale supplementare* del presente capitolo.

Il modello di *burden*

Il modello del *burden* simula la storia naturale della malattia ed è schematicamente rappresentato nella Figura 4. In breve, ogni soggetto dallo stato di portatore (*carriage*) può sviluppare una malattia con una certa probabilità più o meno severa: dall'OMA alla PNB, fino alla MIP. Il paziente con MIP (IPD in inglese) può andare incontro con una certa probabilità verso una forma di meningite o sepsi batteriemica che può dare luogo a sequele post-meningite (PMS); il soggetto con PNB, invece, può necessitare di ospedalizzazione, qualora non gestibile a

Tab. IV. Valori di efficacia di campo dei vaccini pediatrici per gruppi di sierotipi.

Vaccino	Malattia pneumococcica									
	PCV7 ST	MIP			PCV15 non PCV13 (22F/33F)	PNB Tutti sierotipi	PCV7 ST	OMA		
		Sierotipi PCV13 nonPCV7		PCV15 non PCV13 (22F/33F)				Sierotipi PCV13 nonPCV7		PCV15 non PCV13 (22F/33F)
		ST1, 5, 6A, 7F, 19A	ST3 (1a)					ST1, 5, 6A, 7F, 19A	ST3	
PCV7	93%	na	na	na	87,2%	57%	na	na	na	
PCV13	93%	86,3%	44%	na	87,2%	57%	87%	15%	na	
PCV15	91%	78,4%	81%	93%	87,2%	57%	87%	15%	78%	

Tab. V. Dati di efficacia contro lo stato di portatore per tipo di vaccino ed età.

VE Against Carriage Acquisition		
	Pediatrico	Adulto
PCV7	7,16%	6,74%
PCV13 (1,5,7A,6F,19A)	5,72%	2,68%
PCV13 (ST3)	1,39%	0,87%
<i>Non risultato di calibrazione, ma utilizzati nella proiezione (media valori PCV7 e PCV13, non ST3)</i>		
PCV15 (22F/33F)	6,44%	4,71%

Tab. VI. Efficacia sul campo dei vaccini contro lo pneumococco negli adulti.

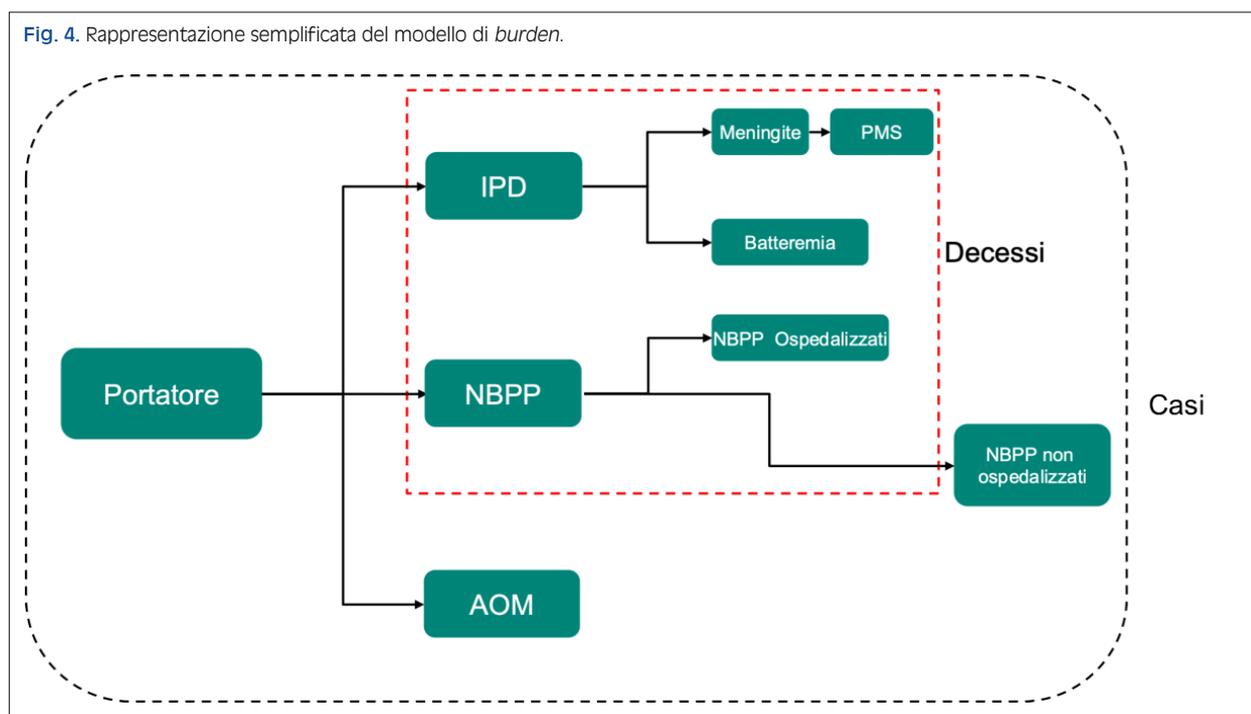
	VE against MIP	VE against PNB
PCV13	75% (41,4-90,8)	45% (14,2-65,3)
PPSV23	73% (10-92)	33,5% (5,6-53,1)

domicilio. In seguito a una MIP o una PNB complicata, indipendentemente dal ricorso alle cure, il paziente potrebbe andare incontro *ad exitus*. Le OMA considerate sono solo quelle in età pediatrica (< 15 anni) e solo una frazione di OMA va incontro a ospedalizzazione.

Dati epidemiologici

COPERTURE VACCINALI

I dati di copertura vaccinale nei bambini con PCV sono disponibili sul sito del Ministero della Salute a partire dall'anno 2013 e per gli anni precedenti sono stati tratti da una pubblicazione dell'ISS del 2013 [49, 50]. I dati sulla copertura vaccinale con PCV e con PPSV23 non sono disponibili in Italia, gli unici dati sono accessibili attraverso stime locali e regionali pubblicate sui siti istituzionali [50] o a partire da stime sulle DDD di vaccino polisaccaridico e coniugato rilevate da parte di



AIFA nell'ambito del Rapporto sull'Uso dei Farmaci, OSMED [51]. In Tabella VII sono descritti i dati utilizzati per il nostro modello. Le coperture vaccinali nei soggetti a rischio sono state stimate sulla base di *assumption* di maggior *compliance* a questa vaccinazione.

DATI DI INCIDENZA DELLE MALATTIE PNEUMOCOCCICHE E UTILIZZO DI RISORSE SANITARIE

L'incidenza della patologia invasiva (meningite e batteriemia) per la popolazione italiana è stata estrapolata dai Report di sorveglianza MaBI, nei vari anni. A partire dai report più recenti (Rapporto consolidato 2017-2019) [3], si è stimato anche la preponderanza dei quadri clinici di meningite (70% delle MIP). L'incidenza della MIP per gli anni antecedenti al 2017 (anno in cui la Sorveglianza MaBI introduce l'analisi dei dati per fasce d'età), sono stati estrapolati da D'Ancona et al. 2015 [52]. L'incidenza delle polmoniti non batteriemiche è stata stimata per l'infanzia a partire da un recente studio di Barbieri et al. 2022 [53] che riporta le ospedalizzazioni per polmoniti per tutte le cause, mentre per l'adulto è stato utilizzato lo studio di Astengo et al. 2021 [54] che ha riportato i tassi di ospedalizzazione per fasce d'età puntuali per le polmoniti per tutte le cause. A entrambe le fonti è stato applicato un 27.3% di frazione attribuibile a *S. pneumoniae*, ottenuto dalla metanalisi di Said et al. 2013 [55] e, successivamente, una proporzione di ospedalizzazione distinta per età per stimare l'incidenza complessiva anche delle forme che non hanno necessitato di ricovero. In assenza di dati per gli anni successivi al 2017, si è assunto un *trend* stabile. Sia i dati delle MPI che delle PNB riflettono un *trend* ben documentato anche in Italia, ovvero la diminuzione del *burden* in età pediatrica e l'aumento dell'incidenza in età adulta (Tab. VIII). La casistica così definita è stata suddivisa nei 7 sierogruppi vaccinali, fra loro complementari, al fine di ef-

fettuare la calibrazione del modello e prevedere l'andamento della malattia pneumococcica nell'orizzonte della simulazione.

Per ciascuna delle malattie da pneumococco incluse nel modello si descrivono di seguito le probabilità di transizione che ne definiscono l'utilizzo di risorse sanitarie. Per quanto riguarda le MIP, essendo rilevate dalla sorveglianza MaBI è implicito che il 100% vada incontro a ospedalizzazione. L'occorrenza di sequele post-meningite (PMS) è pari al 99% dei casi di meningite ed è caratterizzata dall'accesso a 2 visite specialistiche post-dimissione (una otorinolaringoiatra e l'altra neurologica) per ogni anno di vita residuo del paziente che non va incontro a decesso. Le polmoniti pneumococciche non batteriemiche (PNB) vanno incontro a ospedalizzazione nel 21-45% dei casi a seconda della fascia d'età [56, 57]. In età pediatrica, i pazienti con PNB accedono al Pediatra di Libera Scelta (PLS) 1,14 volte per episodio, mentre fra gli adulti è stimato un solo accesso al Medico di Medicina Generale (MMG) per episodio. Nel *setting ambulatoriale*, a ogni PNB corrisponde una prescrizione medica per terapia antibiotica, e il 30% di esse richiede esami diagnostici di approfondimento, per i quali una radiografia del torace è assunta come *proxy*. I dati di utilizzo di risorse sanitarie associati a OMA e PNB nei bambini sono tratti dalle pubblicazioni recenti di Amicizia et al. 2022 [58] e Barbieri et al. 2022 [59], quest'ultima basata sui dati registrati dalla pediatria di famiglia nel *Database Pedianet*, un *software* gestionale che consente di valorizzare l'attività *outpatient*. I dati di consumo di risorse sanitarie da parte degli adulti provengono anch'esse da diverse fonti di letteratura specifiche per il contesto italiano, in particolare da Astengo et al. 2022 [60]. La Tabella IX riporta i principali parametri epidemiologici per ciascuna malattia pneumococcica considerata.

Tab. VII. Dati e stime di copertura vaccinale in Italia, 2007-2020 (valori %).

Anno	Coperture a 36 mesi nei bambini sani [49, 50]		Coperture PCV nei bambini a rischio* (<i>assumption</i>)	Coperture PCV negli adulti sani (65+) [50]		Coperture PCV + PPSV23 nei soggetti a rischio 5* (<i>assumption</i>)
	PCV7	PCV13		PPSV23 Pre PCV13	PCV13 + PPSV23 Passaggio a sequenziale	PCV13 + PPSV23
2007	50,80%			6%		
2008	61,10%			8%		
2009	72,60%			10%		
2010	44,60%			12%		
2011		81,10%		14%		
2012		82%		16%		
2013		82,90%		18%		
2014		88,10%		20%		
2015		88,30%		22%		
2016		88,70%		24%		
2017*		90,40%	95%		26%	40%
2018		91,70%	95%		28%	50%
2019		92,40%	95%		30%	50%
2020		91,70%	95%		32%	50%

* Introduzione del PNPV 2017-2019. * Assunzione di maggior adesione nelle popolazioni a rischio, pediatriche a adulto.

Tab. VIII. Incidenza delle malattie pneumococciche considerate (tutti i sierotipi).

Incidenza MIP * 100.000							
	Fasce d'età						
	< 1	1-4	5-9	10-14	15-24	25-64	> 64
2020	6,39	1,76	0,48	0,31	0,42	1,71	7,26
2019	6,39	1,76	0,48	0,31	0,42	1,71	7,26
2018	5,04	2,23	0,61	0,31	0,29	1,6	6,67
2017	5,77	2,21	0,46	0,49	0,42	1,82	7,37
2016	5	2,2	0,81	0,56	0,3	1,43	6,43
2015	5,03	1,72	0,7	0,42	0,35	1,25	5,43
2014	5,9	2,5	1,2	0,7	0,3	1,7	7,5
2013	5,2	3,3	2,5	0,6	0,4	2,1	8,5
2012	7,7	3,4	1,6	0,4	0,2	1,5	7,9
2011	8,6	5,1	1,5	0,1	0,2	1,3	6,5
2010	9,3	5,1	1,4	0,5	0,3	1,8	7
2009	10,5	4,7	1,2	0,5	0,4	1,7	6,1
2008	12	5,9	1,4	0,6	0,4	1,2	5,3
Incidenza polmoniti pneumococciche non batteriemiche (PNB) * 100.000							
	Fasce d'età						
	< 1	1-4	5-9	10-14	15-24	25-64	> 64
2020	189	310,5	81	81	78	140	1311
2019	189	310,5	81	81	78	140	1311
2018	189	310,5	81	81	78	140	1311
2017	189	310,5	81	81	66	121	1216
2016	216	378	135	135	60	113	1089
2015	216	398,25	108	108	58	120	1119
2014	243	567	324	324	82	124	963
2013	189	432	216	216	73	113	947
2012	216	378	108	108	68	112	918
2011	243	465,75	216	216			
2010	243	526,5	297	297			
Incidenza otiti medie acute (OMA) * 100.000							
	Fasce d'età						
	< 1	1-4	5-9	10-14	15-24	25-64	> 64
2020	186	180	38	38	Non incluse nel modello	Non incluse nel modello	Non incluse nel modello
2019	186	180	38	38			
2018	186	180	38	38			
2017	186	180	38	38			
2016	184	193	42	42			
2015	183	185	43	43			
2014	187	189	44	44			
2013	178	192	54	54			
2012	175	203	55	55			
2011	173	211	58	58			
2010	179	205	60	60			
2009	195	195					
2008	195	195					
2007	176	176					

Calibrazione del modello

Per il modello epidemiologico per lo *S. pneumoniae* (SP) abbiamo considerato come punto di partenza i dati epidemiologici della Sorveglianza MaBI coordinato dall'ISS, in Italia, dal 2007 al 2019 [3], aggiustando, attraverso specifiche analisi di sensibilità, alcuni parametri del modello che non erano facilmente reperibili in letteratura. Inoltre, il modello è stato anche calibrato sui dati di copertura vaccinale per garantire la rappresentazione

dell'implementazione delle strategie vaccinali nel periodo di calibrazione, assicurando a sua volta la corretta considerazione del loro impatto sui trend di incidenza della MIP in ogni gruppo di età e in ogni categoria di sierotipi. In questo modo si garantisce che il modello sia calibrato con l'incidenza complessiva delle MIP in presenza di vaccini specifici per sierotipo e per età, insieme alle variazioni delle raccomandazioni durante il periodo di calibrazione.

Tab. IX. Principali parametri epidemiologici per ciascuna malattia pneumococcica considerata.

	< 1	1-4	5-9	10-14	15-24	25-64	> 64	Fonte*
MIP								
% Sepsis batteriemiche	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	[3]
% Meningiti	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	[3]
Mortalità per MIP	1,49%	2,75%	1,37%	5,45%	5,25%	8,84%	12,02%	[61]
MIP ospedalizzate	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	*
MIP che accedono a DEA	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	*
Visita PLS/MMG post-osp	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	*
% Follow-up spec. meningiti (1 neurologo + 1 otorino) post-osp	99%	99%	99%	99%	99%	99%	99%	[62]
Polmoniti pneumococciche non batteriemiche (PNB)								
Eziologia da <i>S. pneumoniae</i>	27,3%	27,3%	27,3%	27,3%	27,3%	27,3%	27,3%	[55]
% PNB ospedalizzate	21%	21%	21%	21%	21%	24%	45%	[56, 57, 59]
% PNB <i>outpatient</i>	79%	79%	79%	79%	79%	76%	55%	[56, 57, 59]
Mortalità per PNB	0,26%	0,26%	0,21%	0,83%	1,78%	5,07%	12,10%	[56]
% PNB che accedono a DEA (1,38 di quelle che saranno ricoverate)	29%	29%	29%	29%	29%	33%	62%	[59]
Visita PLS/MMG (qualsiasi PNB)	114%	114%	114%	114%	100%	100%	100%	[59]
% Prescrizione farmacologica da PLS o MMG	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	*
% esami diagnostici (X-ray come proxy)	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	[62]
Otiti medie acute (OMA)								
% OMA ospedalizzate	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	nd	nd	nd	[58]
% OMA che accedono a DEA (1,3 di quelle ospedalizzate)	1,3%	1,3%	1,3%	1,3%	nd	nd	nd	[58]
% OMA che accedono al PLS	104%	104%	104%	104%	nd	nd	nd	[59]

* Assunzione di maggior adesione nelle popolazioni a rischio, pediatriche ad adulto.

Abbiamo adattato il tasso di incidenza di MIP, in ciascuna delle cinque fasce di età considerate con ciascuna delle sette categorie di sierotipi ottenute dal modello, all'incidenza di MIP per 100.000 abitanti in Italia secondo i dati del Sistema di Sorveglianza MaBI. A causa della presenza di un dato *outlier* per il 2017 è stato applicato ai dati un modello di *smoothing* per permettere di calibrare il modello in maniera adeguata.

Questi valori di incidenza di MIP sono stati utilizzati come valori iniziali per il modello, che successivamente è stato calibrato nel tempo nel primo periodo di vaccinazione (T1) a partire dal 2007. Qui i parametri del vaccino, in particolare l'efficacia contro la MIP dovuta alla prima classe di sierotipi e il tasso di riduzione dell'efficacia sul campo, sono stati aggiustati per riflettere l'implementazione del PCV7 nella fascia di età pediatrica. Oltre ai parametri non vaccinali sopra citati, anche l'efficacia del vaccino contro la *carriage* per ogni classe di sierotipi è stata aggiustata in modo che l'incidenza di MIP nel periodo 2007-2010 (periodo di utilizzo di PCV7) fosse strettamente corrispondente. Questi parametri vengono nuovamente aggiustati nel 2010 per riflettere il passaggio dal PCV7 al PCV13. In questo secondo periodo di calibrazione (T2), viene attuata anche la vaccinazione sequenziale PCV13 + PPSV23 secondo l'andamento delle coperture vaccinali sopra descritto.

Per la calibrazione del modello è stato utilizzato il metodo dei minimi quadrati implementato in Mathematica® 13.1 (Wolfram Research). Regolando la probabilità di trasmissione del *carriage* per contatto ($\beta_{a,i}$), la competizione ($\theta_{i,j}$) e la probabilità di sviluppare la malattia pneumococcica al momento dell'acquisizione dell'infezione ($\rho_{a,i}$) è stato possibile stimare la probabilità di acquisire la condizione

di *carriage* per contatto e la conseguente probabilità di sviluppare la malattia (Tabb. E-G; *materiale supplementare*). In Figura 5 è rappresentata la calibrazione del modello riferita alle MIP dal 2012 al 2019 per i diversi sierogruppi considerati nel presente studio, per fasce di età.

I risultati completi della calibrazione del modello e il *fitting* dei dati per le PNB e OMA sono presentati nel materiale supplementare del presente capitolo (Figg. I, II, *materiale supplementare*).

Costi diretti e indiretti

I costi inclusi nel modello sono prevalentemente diretti sanitari e provengono, nella maggior parte dei casi, dalle stesse pubblicazioni utilizzate per definire l'utilizzo di risorse [58-60] e sono riportati nella Tabella X.

I costi indiretti considerati si riferiscono solo alla perdita di produttività del *caregiver* (per soggetti con età inferiore a 15 anni) e agli adulti in età lavorativa (< 65 anni). I valori reperiti in letteratura si applicano a ciascun episodio di MIP e OMA, mentre non è stato rinvenuto un dato per le PNB [4, 66]. I costi indiretti così stimati sono estremamente conservativi ma consentiranno di apprezzare la prospettiva sociale oltreché quella del SSN.

Parametri di Qualità di vita

All'interno del modello, gli individui vanno incontro a una perdita di QALY in funzione dell'età e dello sviluppo delle malattie pneumococciche considerate. La perdita di QALY

Tab. X. Parametri di costo.

Parametri di costo	Età pediatrica	Età adulta	Fonte
Costo delle alternative vaccinali			
PVC13	43,90	43,90	[51]
PCV15	43,90	43,90	Aggiudiche regionali
PPSV23	19,13	19,13	[51]
Costo di somministrazione (per dose)	6,80	6,80	[63]
Costi diretti per la gestione delle malattie da <i>S. pneumoniae</i>			
MIP - Meningiti			
Costo ospedalizzazione	12.903	9.927	[60, 64]
Costo accesso al Pronto Soccorso	61,89	110,31	[59,60]
Costo farmaci prescritti post-dimissione ospedaliera	14,70	36,74	[59,62]
Costo visita al MMG o PLS	28,33	20,00	[59,63]
Costo di sequele post-meningiti: 2 visite specialistiche (neurologa + otorinolaringoiatrica)*anno	32,40	32,40	[63]
MIP - Batteriemia			
Costo ospedalizzazione	5.705	8.395	[58,60]
Costo accesso al Pronto Soccorso	61,89	110,31	[58,60]
Costo farmaci prescritti post-dimissione ospedaliera	14,70	36,74	[58,62]
Costo visita al MMG o PLS	28,33	20,00	[58,63]
PNB ospedalizzate			
Costo ospedalizzazione	3.323	4.463	[58,60]
Costo visita al Pronto Soccorso	61,89	110,31	[58,60]
Costo farmaci prescritti post-dimissione ospedaliera	14,70	36,74	[58,62]
Costo visita al MMG o PLS	28,33	20,00	[58,63]
PNB non-ospedalizzate			
Costo visita al Pronto Soccorso	61,89	110,31	[58,60]
Costo farmaci prescritti da MMG o PLS	14,70	36,74	[58,62]
Costo visita al MMG o PLS	28,33	20,00	[58,63]
Costo radiografia del torace	15,49	15,49	[63]
OMA - Otite media acuta			
Costo singola ospedalizzazione	662	-	[65]
Costo accesso al Pronto Soccorso	61,89	-	[58]
Costo farmaci prescritti da MMG o PLS	12,48	-	[58]
Costo visita al MMG o PLS	26,88	-	[58]
Costi indiretti associati a perdita di produttività per singolo episodio (caregiver o adulto affetto da PD)			
Meningite	971	971	[4]
Batteriemia	571	571	[4]
OMA	351,65	351,65	[66]

è definita come *disutility* (tratte da Szende (2014) [67]) applicata per una certa durata alle *utilities* base raggruppate per età. In caso di malattia pneumococcica, si applicano invece valori di *disutility* specifici per la malattia pneumococcica come definiti in un recente studio del *Centre for Health Economics Research and Modelling Infectious Diseases* belga [68]. Nelle Tabelle H e I del materiale supplementare del presente capitolo sono presentati i valori di *utilities* e le *disutilities* applicate a seconda della fascia d'età e classe di rischio. Tali *disutilities* si applicano a ciascun evento per una durata di tempo che varia da 8,5 giorni per le PNB *outpatient* sino a vita per le sequele da post meningite. Alle OMA non si associa perdita di qualità della vita.

Scenari valutati nel modello e nell'analisi di costo-efficacia

Il modello parte dalla raccomandazione presente nel PNPV 2017-19 [2] e definisce come “intervento” la so-

stituzione di PCV15 al PCV13, tanto nell'età pediatrica (oggetto del presente report di HTA) quanto in età adulta valutando quindi due distinti scenari:

- **scenario base:** PCV13 nel pediatrico e PCV13 + PPSV negli adulti e nei soggetti a rischio;
- **scenario 1:** PCV15 nel pediatrico e PCV13 + PPSV negli adulti e nei soggetti a rischio;
- **scenario 2:** PCV15 nel pediatrico e PCV15 + PPSV negli adulti e nei soggetti a rischio.

In base al modello epidemiologico e di *burden* precedentemente descritti, i risultati restituiranno il numero di casi di MIP, PNB e OMA evitati con l'intervento vs il caso base e il rapporto di costo-efficacia incrementale associato all'introduzione di PCV15 in un orizzonte temporale di 50 anni.

Risultati

Utilizzando le assunzioni e i parametri sinora descritti si ottengono stime puntuali, per fascia d'età e gruppi di sie-

rotipi, per le tre malattie da pneumococco considerate: MIP, PNB e OMA. A seguito del periodo di calibrazione, nel 2020 il modello proietta l'impatto dell'introduzione di PCV15.

Come si evince dai grafici di Figura 6, le MIP attese per anno vedono una crescita in parte contenuta dall'introduzione di PCV15 che, grazie alla sua efficacia sul campo ipotizzata verso i 2 sierotipi (22F e 33F) e altri sierogruppi, in particolare il ST3, eviterebbe sino a 200 casi anno di MIP.

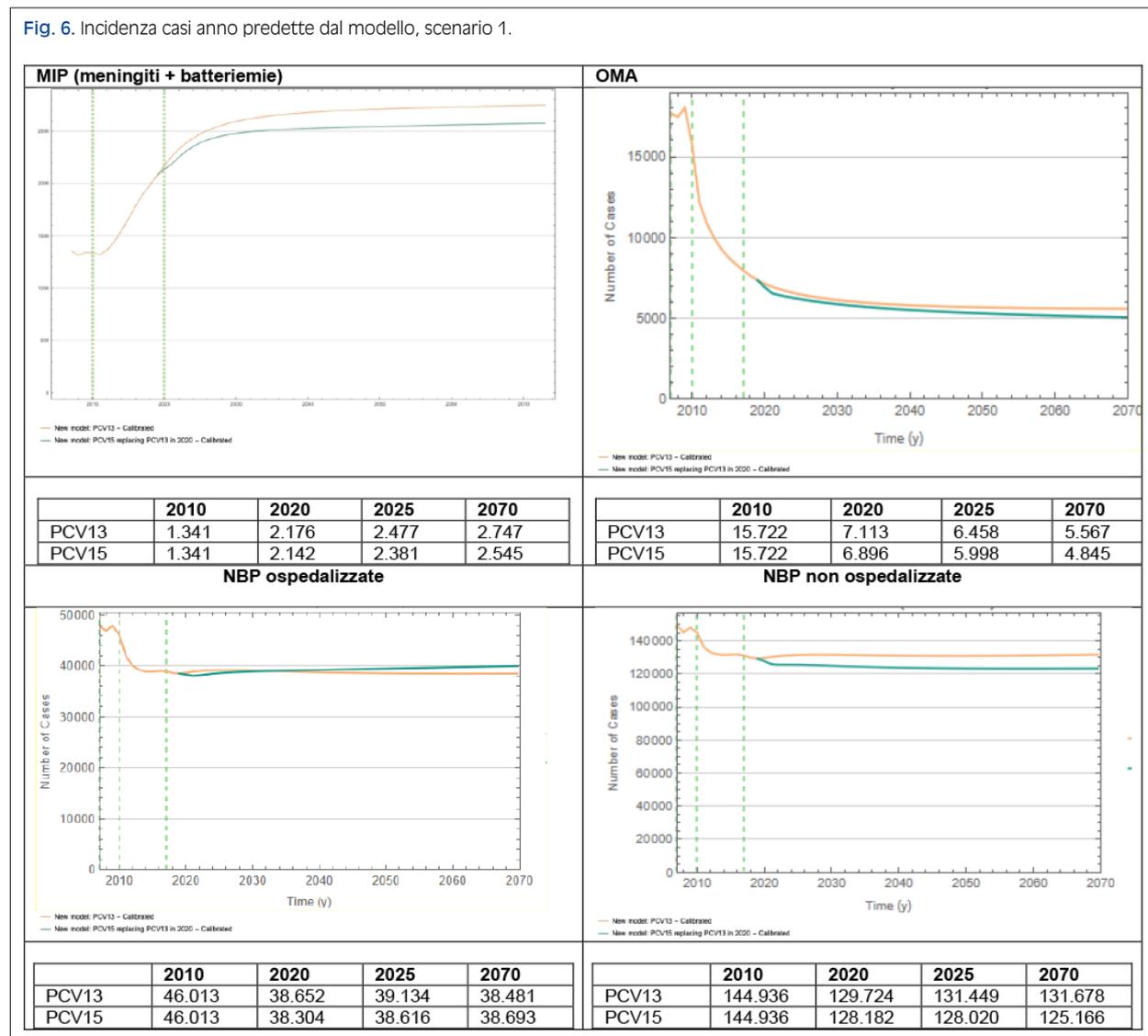
Le PNB prevenute sono stimate in 6.300 casi anno, mentre le OMA in 800 episodi per anno evitati rispetto allo scenario che mantiene il PCV13 in età pediatrica. I grafici della Figura 6 illustrano i casi incidenti per anno proiettati dal modello, tenendo conto del periodo di calibrazione, antecedente al 2020, e dell'orizzonte temporale prescelto di 50 anni (sino al 2070).

In base a queste proiezioni, il modello restituisce i risultati epidemiologici ed economici mostrati nelle Tabelle XI e XII. I casi di malattia diminuiscono in maniera

consistente e così i costi associati. Considerando tutte le età, l'introduzione di PCV15 preverrebbe sino a 5.745 morti e si assocerebbe a 15.811 QALY guadagnati e 301 milioni di euro risparmiati a valori scontati, mostrandosi una strategia dominante. Il dettaglio per fascia d'età è riportato nel materiale supplementare del presente capitolo [Fig. III; Tab. L (1-6), *Materiale supplementare*]. Dalle Tabelle XI e XII si osserva che lo scenario che prevede l'introduzione di PCV15 anche negli adulti, migliora sensibilmente i risultati del modello associandosi a più casi di malattia pneumococcica prevenuti e a 19,3 milioni di euro di *saving* ulteriore nella prospettiva della società.

I risultati del modello dinamico sono apprezzabili osservando la distribuzione dei casi per fascia d'età [Tab. L (1-6)], da cui si osserva come l'introduzione di PCV15 in età pediatrica, potrebbe prevenire 5.286 morti per malattie pneumococciche negli over 65enni, 332 mila casi di PNB e 4.664 MIP.

Fig. 6. Incidenza casi anno predette dal modello, scenario 1.



Tab. XI. Risultati epidemiologici per tutte le età.

	PCV13 nei bambini	Risultati epidemiologici caso base		Δ vs Caso base	
		PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 anche negli adulti (PCV15 + PPSV23)	PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 anche negli adulti (PCV15 + PPSV23)
MIP	140.591	128.118	127.070	-12.549	-13.351
Batteriemia	98.413	89.682	88.949	-8.784	-9.346
Meningiti	42.177	38.435	38.121	-3.765	-4.005
PMS	41.755	38.051	37.740	-3.727	-3.965
PNB	8.770.953	8.275.355	8.232.048	-457.778	-490.937
OMA	333.586	306.798	306.799	-24.283	-24.282
Decesso	102.285	96.633	96.083	-5.328	-5.745

Tab. XII. Risultati economici in Euro per tutte le età.

	PCV13 nei bambini	Risultati caso base		Δ vs Caso base	
		PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 anche negli adulti (PCV15 + PPSV23)	PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 negli adulti (PCV15 + PPSV23)
Costo vaccino	3.231.865.231	3.231.867.771	3.231.867.788	2.540	2.557
Costo MIP	694.872.618	640.611.235	636.082.259	-54.261.384	-58.790.359
Costo Batteriemia	441.426.402	408.411.208	405.430.297	-33.015.195	-35.996.105
Costo Meningiti	253.446.216	232.200.027	230.651.961	-21.246.189	-22.794.254
Costo PMS	27.754.718	25.217.519	25.041.010	-2.537.199	-2.713.707
Costo PNB	4.464.473.612	4.249.424.570	4.230.046.289	-215.049.042	-234.427.323
Costo OMA	69.599.185	64.286.778	64.286.874	-5.312.407	-5.312.311
LYs (Disc.)	1.548.755.540	1.548.758.084	1.548.758.328	2.544	2.788
LYs (Undisc.)	2.990.356.088	2.990.361.735	2.990.362.283	5.647	6.195
Costo totale	8.488.565.364	8.211.407.872	8.187.324.220	-277.157.492	-301.241.143
QALYs guadagnati	1.375.560.594	1.375.575.302	1.375.576.405	14.708	15.811
ICERs per PCV15 Dominante					

Considerata l'incertezza di alcuni parametri, si è deciso di ripetere la simulazione secondo due scenari alternativi:

- **scenario VE contro il carriage adattato ai rapporti GMT:** in questo scenario i valori di Tabella VI sono aggiustati, al pari della VE di campo, applicando i valori di immunogenicità da studio registrativo, d'accordo all'approccio proposto da Ryman et al. (2022) [42];
- **scenario 75% di coperture vaccinali nell'adulto:** nel secondo scenario si è ipotizzato che le coperture vaccinali nell'adulto raggiungano il target del 75% previsto dal PNPV. Il secondo scenario è particolarmente rilevante per il contesto italiano considerando che il *burden* delle malattie pneumococciche si concentra in età adulta per via del contesto demografico proprio dell'Italia ma anche per merito delle elevate coperture vaccinali in età pediatrica. Con questo secondo scenario si è quindi inteso valutare anche l'impatto della vaccinazione sequenziale con PCV15 + PPSV23 a coperture target.

I risultati per i due scenari esplorativi sono mostrati nel *Materiale supplementare* del presente capitolo e confermano i risultati del caso base, a eccezione dello scenario in cui l'efficacia verso l'acquisizione del *carriage* varia e si osserva un lieve aumento dei casi di malattia non

invasiva (PNB e OMA) a fronte però di una riduzione molto più marcata rispetto al caso base delle forme invasive (23.064 casi di MIP vs scenario base).

Dal punto di vista della costo-efficacia, tutte le strategie che prevedono l'inclusione di PCV15 risultano dominanti; solo nel caso appena descritto in cui diminuisce la protezione verso i sierogruppi coperti da PCV7 e PCV13, l'impatto di PCV15 nei sierotipi aggiuntivi e nel sierotipo 3 non compenserebbe del tutto l'aumento di incidenza della malattia non invasiva stimato. Dal punto di vista economico, questo scenario è comunque altamente costo-efficace per il SSN e la società avendo un ICER di 716 euro nello scenario dell'introduzione di PCV15 in età pediatrica.

Discussione

Il modello epidemiologico utilizzato è particolarmente specifico per la realtà italiana in quanto ha utilizzato i dati di sorveglianza delle MIP in Italia, nonché dati di PNB e OMA recenti.

I risultati suggeriscono che la vaccinazione con PCV15 sia una strategia dominante o costo-efficace rispetto al PCV13, offrendo inoltre migliori esiti clinici e QALYs.

Pur non esistendo in Italia un valore soglia di WTP standardizzato, in base alla letteratura i valori soglia di 30.000 €/QALY e di 50.000 €/QALY sono quelli più frequentemente utilizzati. Una *consensus* italiana del 2013 [20], inoltre, ha proposto un valore soglia di 40.000/QALY guadagnato. Le linee guida dell'OMS, invece, definiscono il valore soglia di WTP sulla base del prodotto interno lordo (PIL) pro capite [69]. Nel 2021 il PIL in Italia era di circa € 30.000 per abitante. Secondo l'OMS, un intervento è definito altamente costo-efficace quando l'ICER è inferiore al PIL pro capite, mentre è costo-efficace quando è inferiore a tre valori PIL (90.000 €/QALY per l'Italia). I nostri risultati dimostrano che l'introduzione di PCV15 in Italia è altamente costo efficace indipendentemente dal valore soglia WTP considerato.

Fino a oggi in letteratura le analisi di HTA sono state implementate tramite modelli statici, che non tengono in considerazione negli scenari analizzati dell'effetto indiretto dell'immunità di gregge conferita dalla vaccinazione, sottostimando i benefici economici di quest'ultima. Il modello dinamico implementato, invece, in questa analisi ha predetto correttamente, oltre all'*herd immunity*, anche le differenze di incidenza sierotipo-specifiche a seconda della fascia d'età. Secondo il modello, grazie all'introduzione del vaccino PCV15 in Italia, i casi di malattia diminuirebbero in maniera consistente e con essi i costi associati. Considerando tutte le età, l'introduzione di PCV15 preverrebbe sino a 5.745 morti e si assocerebbe a 15.811 QALY guadagnati e 301 milioni di euro risparmiati, mostrandosi una strategia dominante.

Nello specifico si assisterebbe a una diminuzione di casi di MIP in tutte le fasce d'età, con un significativo decremento nei casi di MIP infantili correlati ai sierotipi 3 e 22F/33F, sierotipi aggiuntivi del PCV15 rispetto al PCV13. Interessante notare, inoltre, come lo stato di portatore si riduca per i sierotipi 22F/33F e per gli anziani anche per il ST3. Risultati speculari si apprezzano anche per le PNB che evidenziano una riduzione per i STs 3, 22F e 33F, soprattutto nei ricoverati in età pediatrica e in tutte le fasce d'età tra i non ricoverati.

Benché per le OMA la riduzione dei casi è evidente sia con il vaccino PCV13 che PCV15, la riduzione dei casi con il PCV15 è più evidente, con particolare riferimento ai ST 3, 22F e 33F.

Nell'orizzonte del modello, l'introduzione del PCV15 in Italia si configura come un investimento prevenendo fra i 12.251 e i 23.064 casi di MIP, di cui 8.576-16.145 casi di batteriemia e 3.675-6.919 casi di meningiti, circa mezzo milione di PNB e 24.280 casi di OMA a seconda dello scenario considerato. Le morti prevenute si stimano nel range di 4.788 e 5.745.

I risultati del nostro modello dinamico sono l'esito non solo del *replacement* sierotipico che viene simulato nell'orizzonte temporale del modello, ma anche dell'efficacia sul campo ipotizzata per il nuovo vaccino PCV15 sia verso l'acquisizione dello stato di portatore che contro la malattia pneumococcica. A oggi solo PCV13 e PPSV23 dispongono di dati efficacia sul campo, ma ai fini della presente valutazione si è reso necessario ipo-

tizzare valori specifici di efficacia vaccinale di PCV15 in ciascun gruppo di sierotipi e popolazione. In accordo con un approccio metodologico che si va sempre più affermando nelle valutazioni farmaco-economiche per questa classe di vaccini, la *vaccine efficacy* per PCV15 nel nostro studio è stata calcolata sulla base dei valori di immunogenicità presenti negli studi clinici (rapporto fra GMC, concentrazione media geometrica) [42, 43, 68]. Seguendo tale approccio, la VE del PCV15 contro le MIP nella popolazione pediatrica è stata stimata lievemente inferiore a quella di PCV13 nei sierotipi PCV13, ma quasi doppia per il sierotipo ST3 e massima nei sierotipi aggiuntivi (Tab. II dell'RCP) [5].

Il modello presenta alcuni limiti, che sono intrinseci ai parametri stimati, in particolare piccole variazioni dell'efficacia del vaccino nei confronti dello stato di *carrier* (VEc) potrebbero avere un impatto diverso sui vari esiti della malattia. Infatti, moltiplicando per i valori di immunogenicità ottenuti dalla letteratura [42, 43, 70] la VEc per i sierotipi PCV7 (SG1) è scesa dal 7,16 al 7,00% e quella dei sierotipi PCV13-non ST3 dal 5,72 al 5,19%; mentre per i sierotipi ST3 (SG3) è aumentata dall'1,39 al 2,56%. L'analisi di questo scenario alternativo mostra che si otterrebbe una diminuzione dei casi di MIP ma un aumento dei casi di OMA e PNB. L'aumento dei casi di OMA e PNB è dovuto principalmente alla diminuzione della VEc contro i sierotipi appartenenti ai gruppi SG 1 e 2, che ha portato a un aumento dell'acquisizione di questi due sierotipi, con conseguenti casi aggiuntivi di OMA e PNB da questi sierotipi. Tuttavia, l'aumento della VEc per il SG3 è stato più rilevante della diminuzione della VEc per i SG 1 e 2, portando a una diminuzione dei casi di MIP. È importante notare che la VEc protegge da tutti gli esiti, mentre l'efficacia del vaccino contro la malattia (VEd) protegge solo dalle forme di MIP. Nonostante una diminuzione dei casi di MIP a causa dell'aumento del VEc per SG3, l'impatto su OMA o PNB è stato molto limitato, poiché i valori di VEd che proteggono gli individui con *carriage* dallo sviluppo di malattie invasive erano ancora piuttosto alti. L'impatto rilevante dei cambiamenti della VEc sull'*output* del modello emerge anche da altri modelli dinamici pubblicati in letteratura che hanno dimostrato come piccole variazioni sulla VEc hanno un impatto maggiore per qualsiasi strategia vaccinale considerata da Sutton et al. (2010) [10]. Un altro modello stima come un vaccino che sia in grado di ridurre il rischio di colonizzazione per un sierotipo anche solo del 10% (riducendo al contempo del 45% il rischio di MIP in caso di colonizzazione), si prevede che possa ridurre il rischio di malattia invasiva di circa il 40% in meno di 10 anni [71]. Ulteriore limite della presente analisi è legato alla disponibilità di dati consistenti sulla sorveglianza delle malattie batteriche invasive in Italia. Questo fenomeno risulta dalla sottotitica dei casi, evidente soprattutto per i casi di MIP. La presente analisi ha, però, considerato l'intera popolazione italiana potenzialmente eleggibile per la vaccinazione antipneumococcica a partire, quindi, dai 2 mesi di vita, ipotizzando la crescita della popolazione in funzione dell'età come da letteratura.

Va da sé che questo approccio è utile ai fini della modellazione dell'impatto del nuovo intervento sanitario, ma andrebbe rivalutato non appena esisteranno sufficienti evidenze di *real world* sull'efficacia sul campo delle nuove vaccinazioni anti-pneumococciche sia nel prevenire le forme cliniche che nel prevenire lo stato di portatore.

Il modello dinamico nelle proiezioni a 50 anni dell'incidenza e dello stato di *carriage* slatentizza un effetto paradossale per i STs non 3 e non 22F/33F dovuto in parte ai limiti del modello stesso ma soprattutto al fenomeno di *replacement* dovuto all'introduzione di una nuova vaccinazione.

Si presume, infatti, che la trasmissione sia associata solo al *carriage* nasofaringeo e che, una volta che un individuo progredisce verso la malattia, non la trasmetta. Di conseguenza, il modello distingue tra l'efficacia di un vaccino contro il *carriage* e l'efficacia contro lo sviluppo della malattia data l'acquisizione del *carriage*.

Conclusione

Il modello a trasmissione dinamica qui presentato permette di stimare che l'introduzione di PCV15 rappresenta una strategia dominante e quindi *cost-saving* per il SSN e la società. Negli scenari analizzati, l'introduzione di PCV15 si associa, su un orizzonte temporale di 50 anni, a un risparmio di circa 282,5 milioni di euro, nonostante il costo aggiuntivo derivante dall'introduzione di PCV15. Tale fenomeno è la risultante del numero di

anni di vita guadagnati e della diminuzione di 62 milioni di euro sui costi delle MIP – di cui 38 milioni di euro sui costi delle batteriemie e 24 milioni sui costi delle meningiti – 2,6 milioni sui costi delle PMS, 209 milioni sui costi delle PNB e 9 milioni di euro sui costi della gestione delle OMA.

L'introduzione del nuovo PCV15 nel PNPV, d'accordo alla posologia corrente (2 + 1 dosi entro gli 11 mesi di vita) risulterebbe in un miglioramento significativo della qualità di vita della popolazione di ogni età con un guadagno di 15.811 QALY, 2.788 anni di vita scontati e 6.195 anni di vita a valori non scontati.

Questo modello, grazie alle sue assunzioni effettuate e agli scenari valutati, consente di apprezzare le importanti ricadute di una nuova strategia vaccinale rispetto alle raccomandazioni attuali, tenendo conto del potenziale impatto di PCV15 rispetto al PCV13 nel contesto epidemiologico e demografico italiano.

Grazie anche all'inclusione della strategia vaccinale sequenziale PCV15 + PPSV23 nell'adulto, il modello conferma l'importanza di disporre di nuovi vaccini ma allo stesso tempo di mantenere lo schema sequenziale per garantire una copertura sempre maggiore per le popolazioni a rischio e adulte nel contesto italiano.

La prossima generazione di vaccini pediatrici contro lo pneumococco dovrebbe continuare a mantenere i sierotipi altamente prevalenti e invasivi prima dell'introduzione dei vaccini coniugati della precedente generazione, estendendo al contempo la copertura ai sierotipi non contenuti in nessuno dei vaccini disponibili e che attualmente sono responsabili di malattia.

Materiale supplementare

Tab. A. Stratificazione della popolazione in classi di rischio da Multiscopo 2019.

Input demografici	Valore	Fonte
Bambini eleggibili a vaccinazione nell'anno base (2019)	431.007	Pop. 0 anni, ISTAT, Dataset: Popolazione residente al 1° gennaio
% Bambini a rischio (immunocompromessi) 0-14 anni	1,90%	ISTAT Multiscopo 2019
% Adulti con condizioni di rischio		
15-24	6,18%	ISTAT Multiscopo 2019, (% pesate per fascia d'età estesa)
25-64	16,86%	ISTAT Multiscopo 2019, (% pesate per fascia d'età estesa)
64+	58,60%	ISTAT Multiscopo 2019, (% pesate per fascia d'età estesa)
Tasso di fecondità (*100.000)	3,5 (17 anni) - 91,5 (32 anni)	Tassi di fecondità a partire dai 17 anni, ISTAT
Tassi di mortalità	valori età specifici	ISTAT, Tavole di mortalità 2019

Tab. B. Matrice di contatto utilizzata nel modello: media del numero di contatti per diverse fasce di età per anno, adattato da Prem 2017.

	0-2	2-5	5-15	15-65	65+
0-2	534.8867	854.8603	554.5810	1889.4456	98.5123
2-5	534.8867	854.8603	554.5810	1889.4456	98.5123
5-15	91.3465	145.9904	2660.8609	1722.1355	82.2857
15-65	58.9221	94.1695	470.5333	4237.2653	106.6241
65+	27.8431	44.4991	245.1839	1302.1783	553.1419

Tab. C. Numero giorni sino a *clearance* del *carriage* nasofaringeo da letteratura per aggregazione di sierotipi.

	SG	Fascia d'età				
		< 1	1-4	5-14	15-65	65+
4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	SG1	70.24127852	46.33247	24.81455	25.99959	26.82687
1, 5, 6A, 7F, 19A	SG2	54.17242757	43.88487	21.98629	16.3721	16.3721
3	SG3	24.6	49.80647	22.95287	45.5	45.5
22F, 33F	SG4	87.5625	45.08496	59.65959	43.09969	43.09969
8, 10A, 11A, 12F, 15B	SG5	41.2366495	40.39964	26.48797	22.19854	25.85273
9N, 17F, 20	SG6	34.73258232	35.42394	23.80358	16.58422	16.58422
Altri	SG7	36.4831746	32.32393	31.79151	31.79151	31.79151

Tab. D. Numero giorni (anno) sino a *clearance* del *carriage* nasofaringeo da letteratura per aggregazione di sierotipi.

Sierotipi in ciascun gruppo	SG	Fascia d'età				
		< 1	1-4	5-14	15-65	65+
4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	SG1	5.199933824	7.883241	14.71919	14.0483	13.61508
1, 5, 6A, 7F, 19A	SG2	6.742359838	8.322914	16.61263	22.3093	22.3093
3	SG3	14.84756098	7.333385	15.91304	8.027473	8.027473
22F, 33F	SG4	4.17130621	8.101371	6.122234	8.47454	8.47454
8, 10A, 11A, 12F, 15B	SG5	8.857412142	9.040923	13.78928	16.45379	14.1281
9N, 17F, 20	SG6	10.51606231	10.31082	15.34433	22.02395	22.02395
Altri	SG7	10.0114643	11.29968	11.48892	11.48892	11.48892

Risultati della calibrazione

Tab. E. *Carriage Acquisition per contact (Beta)*.

		Sierogruppo						
		1	2	3	4	5	6	7
Fascia d'età	1	0.013751858	0.014309343	0.021538738	0.011834197	0.017678164	0.026776901	0.01756162
	2	0.000981401	0.001591962	0.002250783	0.000927062	0.00208901	0.00087131	0.002719342
	3	2.65293E-05	0.000129116	5.93836E-05	5.72711E-05	4.81948E-05	0.000118194	6.33196E-05
	4	8.29104E-05	0.000146681	0.000641833	0.000171825	0.000198696	0.000189858	0.000196055
	5	0.001300654	0.00046565	0.003428752	0.001414268	0.001446921	0.001217138	0.005821394

Tab. F. Probability of disease upon carriage acquisition (Rho).

		Sierogruppo						
		1	2	3	4	5	6	7
Fascia d'età	1	5.742E-05	0.000103955	2.52844E-05	2.73341E-05	7.08675E-05	1.01677E-05	9.553997312686399* ^{^-6}
	2	2.1348E-05	5.06617E-05	1.76131E-05	2.10707E-05	6.48842E-05	8.42207742314559* ^{^-6}	1.3627E-05
	3	2.14272E-05	7.26301E-05	5.25093E-05	3.33253E-05	0.00012719	2.5029E-05	4.374576814393649* ^{^-6}
	4	5.11504E-05	0.000202812	7.4973E-05	6.84899E-05	0.000237561	5.04085E-05	7.357113800975357* ^{^-6}
	5	0.000682076	0.003101595	0.000702026	0.000911594	0.003563592	0.000660269	4.81083E-05

Tab. G. Serotype competition (Theta).

		Sierogruppo						
		1	2	3	4	5	6	7
Sierogruppo	1	0	0.439811297	0.190821883	0.211919635	0.119131783	0.393784789	0.315526774
	2	1	0	0.540341504	0.448752974	0.205788626	0.403206133	0.66614812
	3	1	1	0	1	1	1	1
	4	1	1	1	1	0	1	1
	5	1	1	1	1	1	0	1
	6	1	1	1	1	1	1	0
	7	1	1	1	1	1	1	0

Fig. I. Calibrazione del modello epidemiologico effettuata sulle MIP, anni 2008-2018, per sierogruppo e fascia d'età (casi anno). Confronto dati provenienti dalla Sorveglianza e dati del modello.

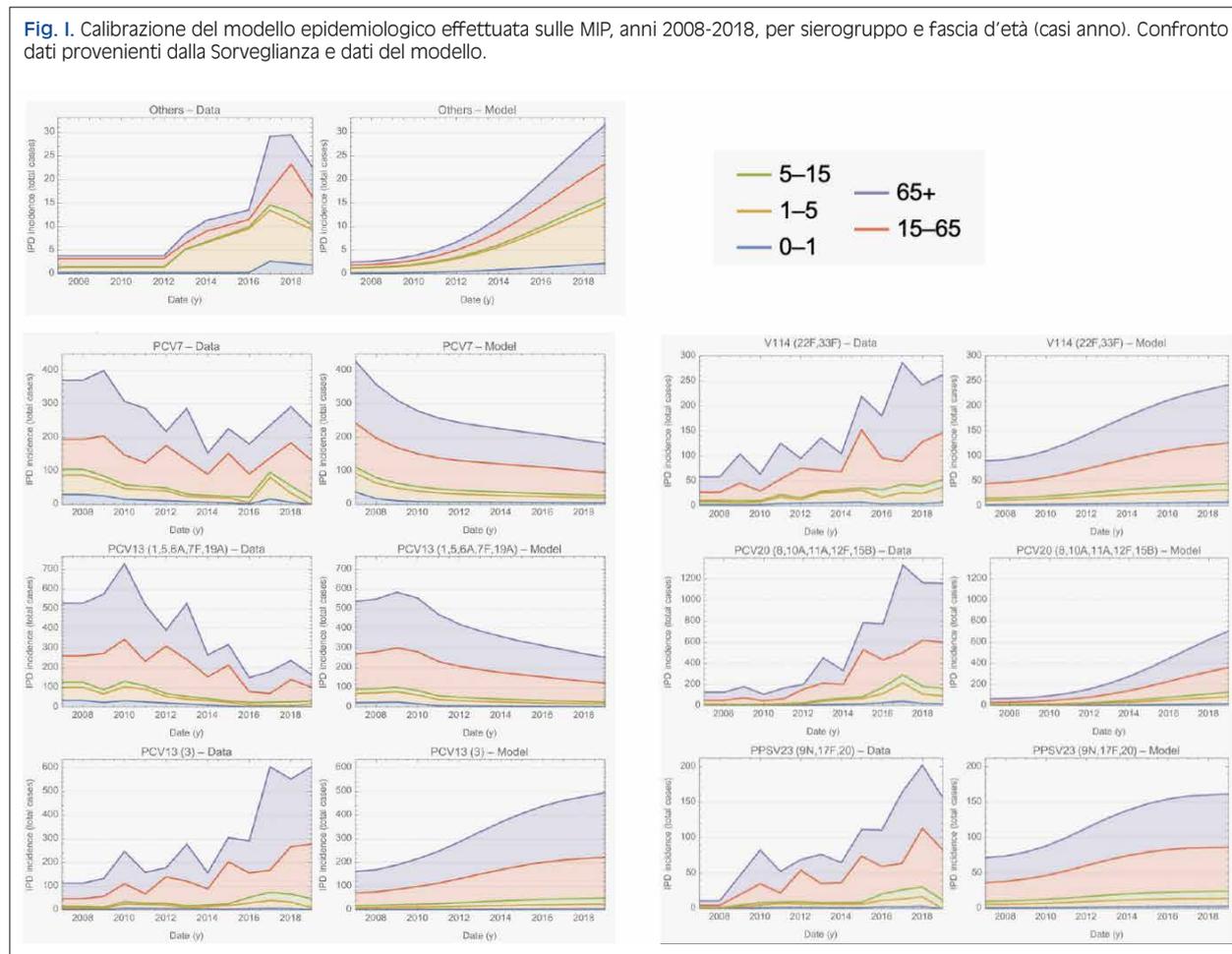
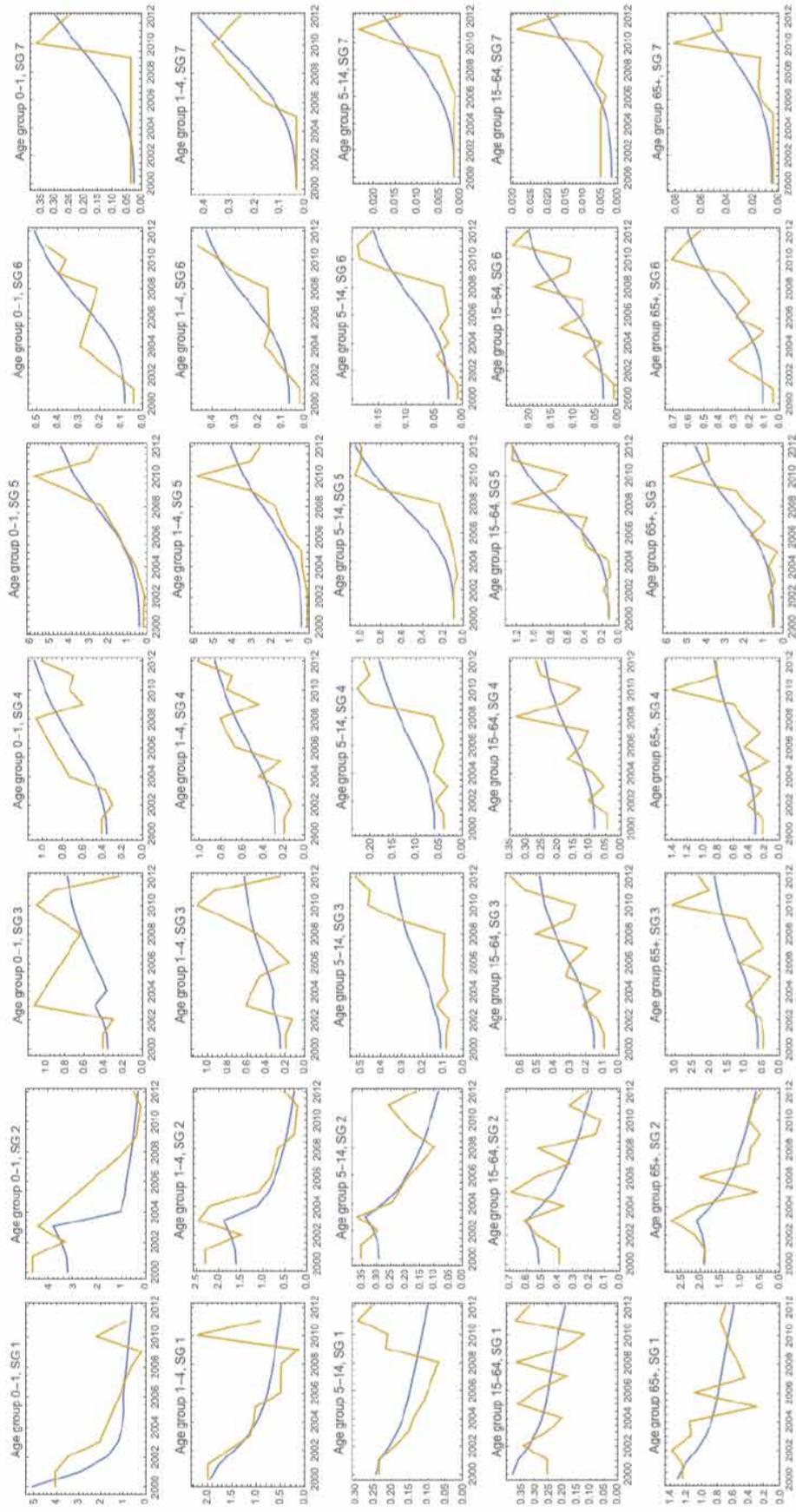
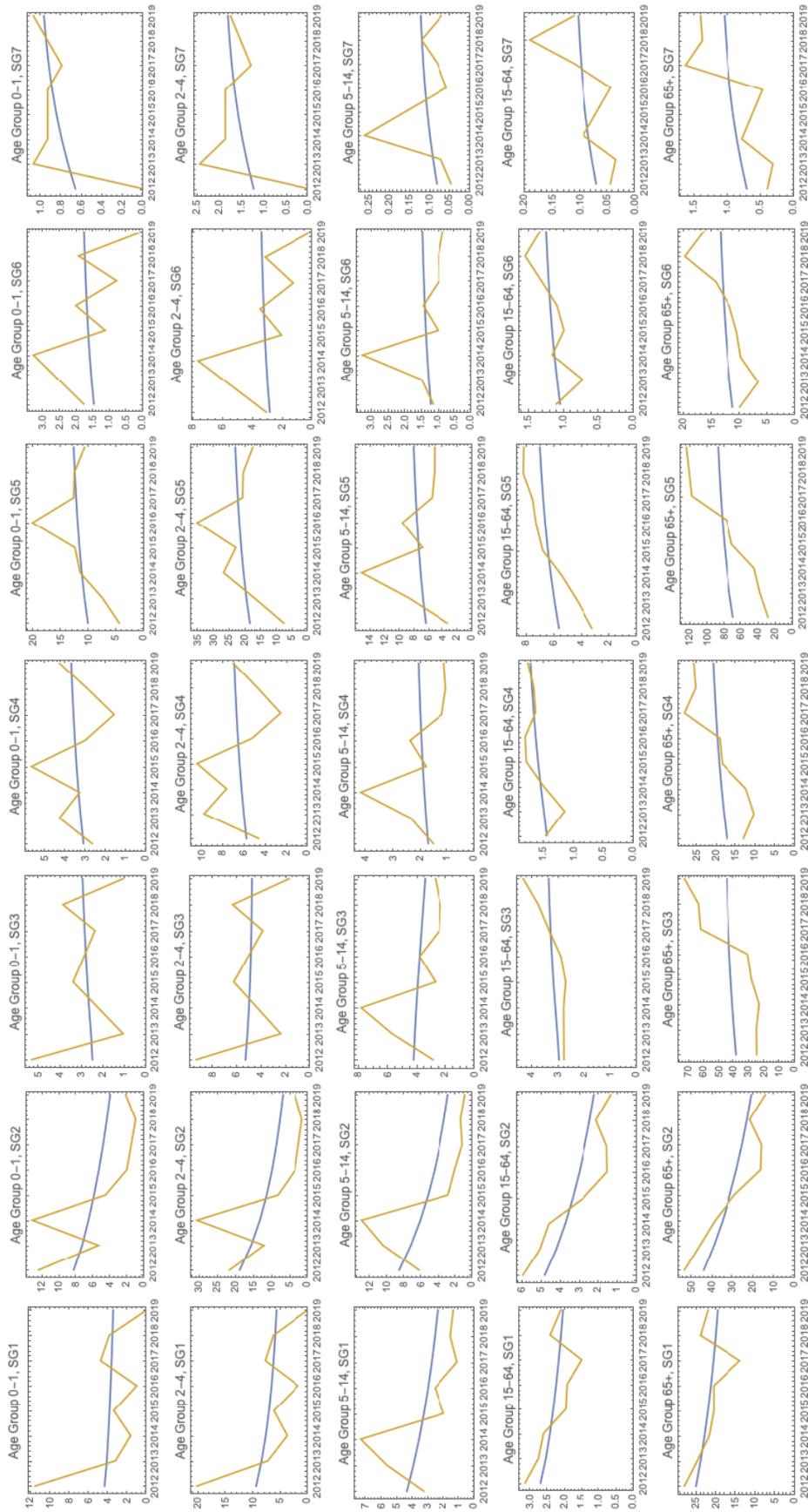


Fig. II (a-d). Data fitting ai fini della calibrazione del modello, anni 2012-2019. NB: il fitting dei dati è stato effettuato solo per le MIP, la condizione per la quale è stata fatta la calibrazione del modello. Per PNB e OMA, noto il trend temporale di incidenza, si comparerà questo con il modello.

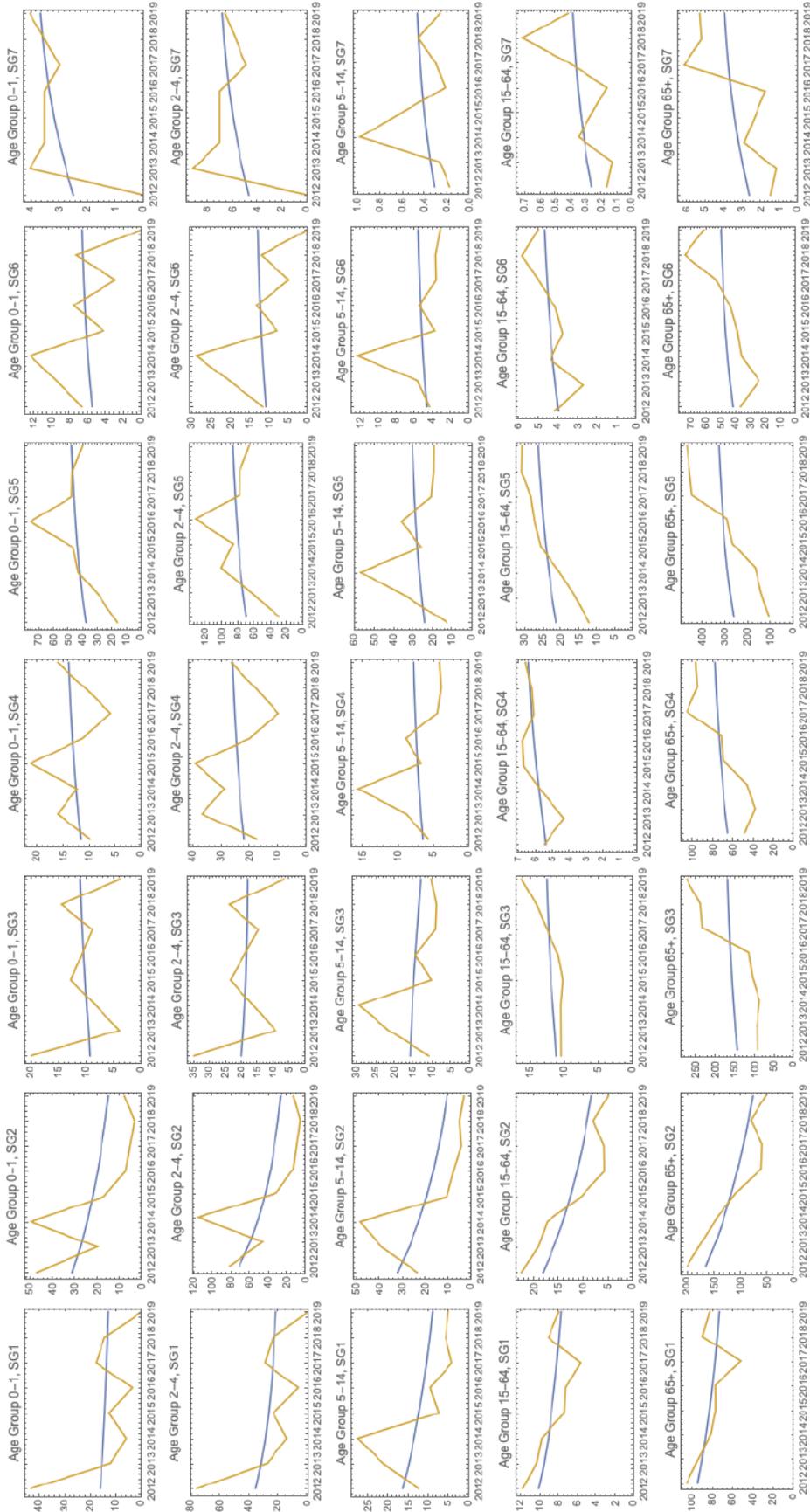
a) Fitting dell'incidenza delle MIP per fasce d'età e sierogruppo, 2012-



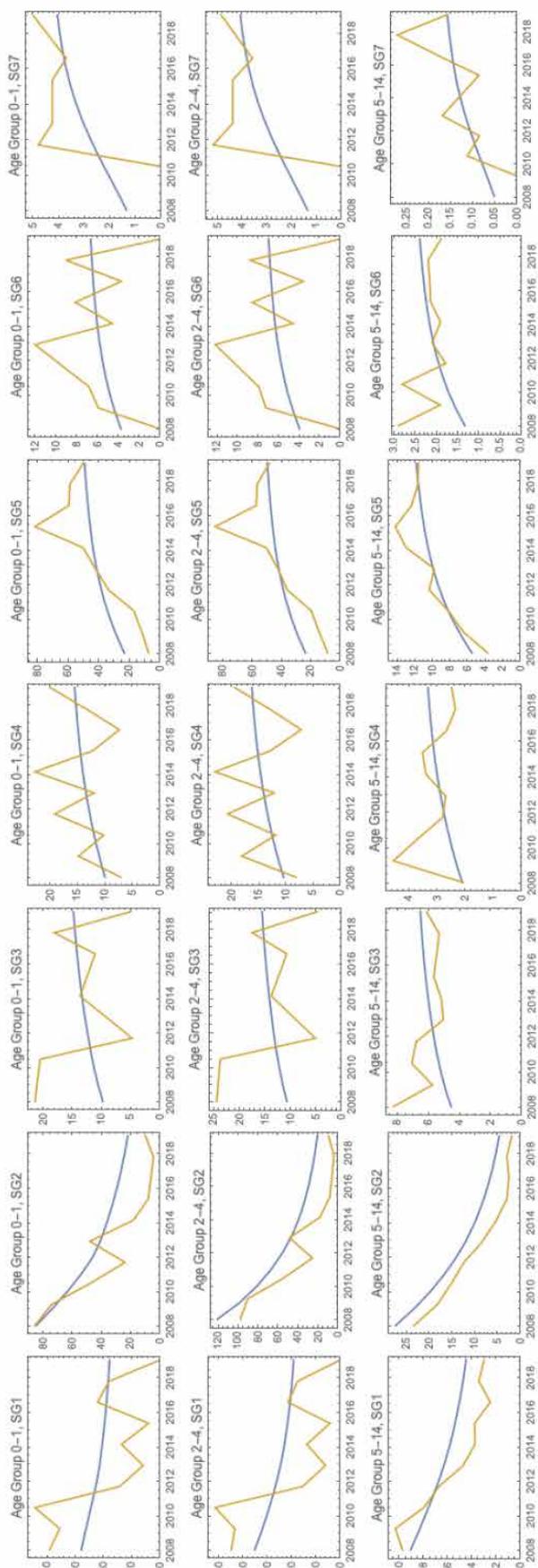
b) *Fitting dei dati di incidenza delle PNB INPATIENT per fasce d'età e sierogruppo, 2012-2019*



c) Fitting dei dati di incidenza delle PNB OUTPATIENT per fasce d'età e sierogruppo, 2012-2019



c) *Fitting* dei dati di incidenza delle OMA per fasce d'età (solo pediatriche) e sierogrupo, 2012-2019



Tab. H. *Utilities* al baseline da Szende et al. 2014.

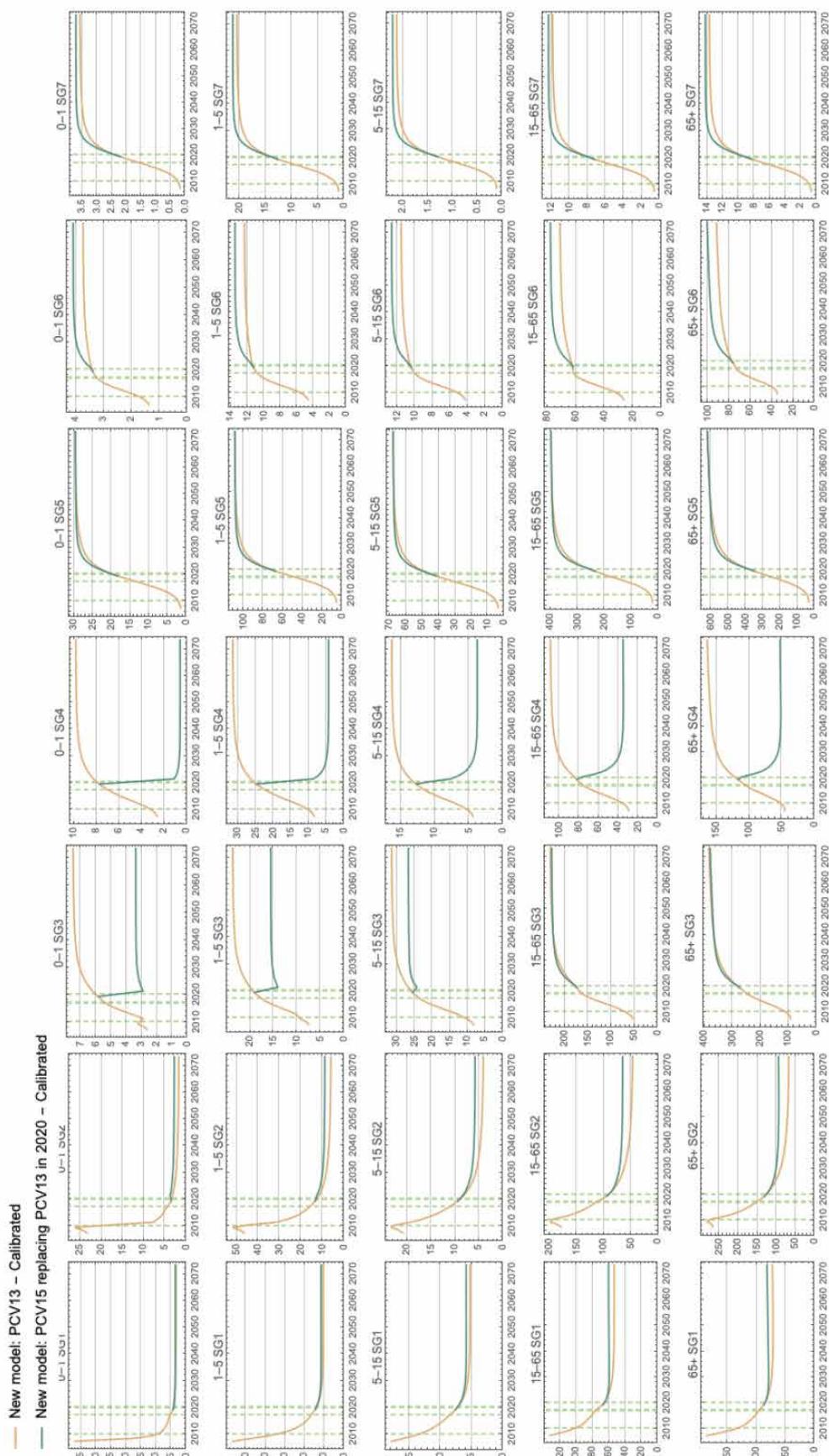
Fascia d'età	Baseline utility (mean)
0-1	0.948
1-5	0.948
5-15	0.9486
15-65	0.9163
65+	0.773922

Tab. I. *Disutilities* applicate in base all'età e alla malattia pneumococcica (da Beutels et al. 2017).

Evento	Sottopopolazione	Età	Valore disutilità	Durata
MIP (meningite o batteriemia)	Bambini + adulti a basso rischio	0-65 a	0,0203	Valore medio applicato per 1 a
		> 65 a	0,1741	
	Adulti a rischio	18-65 a	0,0310	
		> 65 a	0,0988	
	Sequela-post meningiti PMS (any risk)	Qualsiasi	0,477	Sino a morte
PNB ospedalizzate	Bambini + adulti a basso rischio	0-65 a	0,0491	Valore medio applicato per 1 a
		> 65 a	0,0679	
	Adulti a rischio	18-65 a	0,0708	
		> 65 a	0,0985	
PNB <i>outpatient</i>	Tutte	Tutte	0,196	8,5 gg
OMA	Bambini	0-14 a	0	N/A

a: anno; gg: giorni.

Fig. III. Proiezioni del Modello 2020-2070. Incidenza MIP per fascia d'età e sierogruppo (SG1-SG7), si noti come le *assumptions* di VE e di *carriage* si traducono in un impatto di PCV15 prevalentemente nei SG3 (sierotipo 3) e nel SG4 (sierotipi aggiuntivi di PCV15: 22F e 33F). Le scale denotano la diversa incidenza di ciascun sierogruppo e delle MIP per fasce d'età. Linea arancio: incidenza della MIP predetta dal modello (calibrata) con l'introduzione di PCV15 a partire dal 2020.



Tab. L (1-6). Risultati del modello a seconda dello scenario considerato. A 50 anni il modello restituisce i risultati epidemiologici ed economici mostrati nelle tabelle seguenti. I casi di malattia diminuiscono in maniera consistente e così i costi associati. Considerando tutte le fasce d'età, l'introduzione di PCV15 in età pediatrica e in età adulta preverrebbe 5.745 morti e si assocerebbe a 14.817 QALY guadagnati e a -282.547.545 € risparmiati a valori scontati, mostrandosi una strategia dominante.

1) Risultati epidemiologici del caso base a 50 anni (2070), tutte le età, prospettiva della società

	Risultati epidemiologici caso base			Δ vs Caso base	
	PCV13 nei bambini	PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 anche negli adulti (PCV15 + PPSV23)	PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 anche negli adulti (PCV15 + PPSV23)
MIP	140.591	128.118	127.070	-12.549	-13.351
Batteriemia	98.413	89.682	88.949	-8.784	-9.346
Meningiti	42.177	38.435	38.121	-3.765	-4.005
PMS	41.755	38.051	37.740	-3.727	-3.965
PNB	8.770.953	8.275.355	8.232.048	-457.778	-490.937
OMA	333.586	306.798	306.799	-24.283	-24.282
Decesso	102.285	96.633	96.083	-5.328	-5.745

2) Risultati economici del caso base a 50 anni (2070), tutte le età, prospettiva della società

	Risultati caso base			Δ vs Caso base	
	PCV13 nei bambini	PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 anche negli adulti (PCV15 + PPSV23)	PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 negli adulti (PCV15 + PPSV23)
Costo vaccino	3.231.865.231 €	3.231.867.771 €	3.231.867.788 €	2.540 €	2.557 €
Costo MIP	694.872.618 €	640.611.235 €	636.082.259 €	-54.261.384 €	-58.790.359 €
Costo batteriemie	441.426.402 €	408.411.208 €	405.430.297 €	-33.015.195 €	-35.996.105 €
Costo meningiti	253.446.216 €	232.200.027 €	230.651.961 €	-21.246.189 €	-22.794.254 €
Costo PMS	27.754.718 €	25.217.519 €	25.041.010 €	-2.537.199 €	-2.713.707 €
Costo PNB	4.464.473.612 €	4.249.424.570 €	4.230.046.289 €	-215.049.042 €	-234.427.323 €
Costo OMA	69.599.185 €	64.286.778 €	64.286.874 €	-5.312.407 €	-5.312.311 €
LYs (discounted)	1.548.755.540	1.548.758.084	1.548.758.328	2.544	2.788
LYs (undiscounted)	2.990.356.088	2.990.361.735	2.990.362.283	5.647	6.195
Costo totale	8.488.565.364 €	8.211.407.872 €	8.187.324.220 €	-277.157.492 €	-301.241.143 €
QALYs guadagnati	1.375.560.594	1.375.575.302	1.375.576.405	14.708	15.811

3) Risultati epidemiologici ed economici a 50 anni (2070), per fascia d'età e per tutti gli scenari considerati, prospettiva della società

	Risultati caso base			Delta Caso base		Delta Scenario 1 (VE St 3)		Delta Scenario 2 (VCRs = 75% negli adulti)		
	PCV13 nei bambini	PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 anche negli adulti (PCV15 + PPSV23)	PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 negli adulti (PCV15 + PPSV23)	PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 negli adulti (PCV15 + PPSV23)	Casi attesi scenario PCV13 VCR 75%	Casi attesi scenario PCV15 VCR 75%	PCV15 negli adulti (PCV15 + PPSV23)
Fascia d'età 0-1										
MIP	3.704	2.997	2.997	-698	-698	-920	-920	3.705	2.997	-708
Batteriemia	2.593	2.098	2.098	-489	-489	-644	-644	2.593	2.098	-495
Meningiti	1.111	899	899	-209	-209	-276	-276	1.111	899	-212
PMS	1.100	890	890	-207	-207	-273	-273	1.100	890	-210
PNB	47.846	42.666	42.667	-4.859	-4.858	1.740	1.741	47.846	42.667	-5.179
OMA	43.686	40.241	40.241	-3.087	-3.087	5.912	5.913	43.686	40.241	-3.445
Decesso	55	45	45	-11	-11	-14	-14	55	45	-11
Fascia d'età 1-4										
MIP	13.051	10.828	10.828	-2.202	-2.202	-3.152	-3.152	13.051	10.829	-2.222
Batteriemia	9.135	7.580	7.580	-1.541	-1.541	-2.207	-2.207	9.136	7.580	-1.556
Meningiti	3.915	3.248	3.248	-660	-660	-946	-946	3.915	3.249	-667
PMS	3.876	3.216	3.216	-654	-654	-936	-936	3.876	3.216	-660
PNB	341.114	300.376	300.378	-38.375	-38.373	4.390	4.397	341.119	300.383	-40.736
OMA	178.644	163.668	163.668	-13.622	-13.621	17.385	17.389	178.644	163.669	-14.975
Decesso	359	298	298	-61	-61	-85	-85	359	298	-61
Fascia d'età 5-14										
MIP	8.404	6.906	6.906	-1.446	-1.447	-2.140	-2.140	8.404	6.906	-1.498
Batteriemia	5.883	4.834	4.834	-1.013	-1.013	-1.498	-1.498	5.883	4.834	-1.049
Meningiti	2.521	2.072	2.072	-434	-434	-642	-642	2.521	2.072	-449
PMS	2.496	2.051	2.051	-430	-430	-635	-635	2.496	2.051	-445
PNB	287.016	255.269	255.268	-28.819	-28.819	-9.915	-9.913	287.013	255.264	-31.749
OMA	111.256	102.890	102.890	-7.573	-7.574	-1.894	-1.894	111.250	102.884	-8.366

	Risultati caso base			Delta Caso base		Delta Scenario 1 (VE St 3)		Delta Scenario 2 (VCRs = 75% negli adulti)		
	PCV13 nei bambini	PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 anche negli adulti (PCV15 + PPSV23)	PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 negli adulti (PCV15 + PPSV23)	PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 negli adulti (PCV15 + PPSV23)	Casi attesi scenario PCV13 VCR 75%	Casi attesi scenario PCV15 VCR 75%	PCV15 negli adulti (PCV15 + PPSV23)
Decesso	115	95	95	-21	-21	-29	-29	115	95	-21
Fascia d'età 15-64										
MIP	48.526	45.076	44.517	-3.539	-3.980	-6.787	-7.263	48.525	44.515	-4.010
Batteriemia	33.968	31.553	31.162	-2.477	-2.786	-4.751	-5.084	33.967	31.161	-2.807
Meningiti	14.558	13.523	13.355	-1.062	-1.194	-2.036	-2.179	14.558	13.355	-1.203
PMS	14.412	13.387	13.222	-1.051	-1.182	-2.016	-2.157	14.412	13.221	-1.191
PNB	1.353.045	1.291.978	1.282.395	-53.771	-61.355	107.021	98.868	1.352.974	1.282.318	-70.656
OMA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Decesso	4.281	4.008	3.964	-274	-308	-348	-396	4.281	3.963	-318
Fascia d'età 65+										
MIP	66.905	62.311	61.822	-4.664	-5.025	-9.202	-9.588	45.655	41.841	-3.813
Batteriemia	46.834	43.618	43.275	-3.265	-3.517	-6.442	-6.712	31.958	29.289	-2.669
Meningiti	20.072	18.693	18.547	-1.399	-1.507	-2.761	-2.876	13.696	12.552	-1.144
PMS	19.871	18.506	18.361	-1.385	-1.492	-2.733	-2.848	13.559	12.427	-1.133
PNB	6.741.932	6.385.066	6.351.341	-331.954	-357.532	132.218	104.827	5.811.195	5.440.245	-370.950
OMA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Decesso	97.474	92.188	91.682	-5.286	-5.347	-642	-1.191	82.574	77.195	-5.379
Tutte le età										
MIP	140.591	128.118	127.070	-12.549	-13.351	-22.202	-23.064	119.339	107.088	-12.251
Batteriemia	98.413	89.682	88.949	-8.784	-9.346	-15.541	-16.145	83.537	74.962	-8.576
Meningiti	42.177	38.435	38.121	-3.765	-4.005	-6.660	-6.919	35.802	32.126	-3.675
PMS	41.755	38.051	37.740	-3.727	-3.965	-6.594	-6.850	35.444	31.805	-3.639
PNB	8.770.953	8.275.355	8.232.048	-457.778	-490.937	235.454	199.920	7.840.147	7.320.877	-519.270
OMA	333.586	306.798	306.799	-24.283	-24.282	21.402	21.408	333.580	306.794	-26.786
Decesso	102.285	96.633	96.083	-5.328	-5.745	-1.118	-269	87.384	81.595	-5.789

4) Impatto scenario 1: carriage acquisition % distinte per PCV13 e PCV15

VE Against Carriage Acquisition		
	PCV13	PCV15
PCV7	7,16%	7,01%
PCV13 (1, 5, 7A, 6F, 19A)	5,72%	5,20%
PCV13 (ST3)	1,39%	2,56%
22F, 33F	0%	6,1%

D'accordo a Ryman et al. 2022, applicando le GMT ratio ai valori iniziali di VE verso l'acquisizione del carriage, la VE di PCV7 passa a 7%, quella di PCV13 verso sierotipi non ST3 anch'essa diminuisce, mentre la protezione verso il ST3 aumenta passando da 1,39 a 2,56% per PCV15. Nuovamente, la VE di PCV15 verso i due sierotipi aggiuntivi è il risultato della media dei valori di PCV7 e PCV13.

- Rispetto al caso base, lo scenario 1 ipotizza una distinta protezione di PCV15 rispetto a PCV13 verso il carriage.
- Applicando questi valori di carriage acquisition, il modello proietta meno casi di malattia invasiva in età pediatrica rispetto al caso base, in quanto la maggiore VE nella prevenzione delle MIP da sierotipo 3 compensa l'aumento relativo dei casi attesi associati ai sierogruppi 1 e 2.
- In questo scenario, tuttavia, il maggior beneficio della protezione indiretta della vaccinazione pediatrica non riesce a contrastare l'aumento dei casi di PNB associati ai sierogruppi vaccinali 1 e 2 che hanno una prevalenza distinta nell'adulto. L'aumento della mortalità è dovuto ai casi di PNB con esito fatale in età 65+.

5) Impatto scenario 2: vaccinazione dell'adulto a coperture target (75%) in tutte le categorie di rischio

- Il modello ha correttamente incorporato nella calibrazione l'aumento delle coperture vaccinali in età pediatrica a cui si è assistito fra il 2013 e il 2020 e, nel corso della proiezione, prevede che le coperture in età pediatrica continuino ad aumentare. Poiché il modello nel caso base prevede un elevato burden di malattia nella popolazione adulta (15+) per via dell'aumento dell'incidenza delle patologie pneumococciche e dell'elevata proporzione di persone adulte e anziane nella popolazione italiana, un secondo scenario ha inteso valutare l'impatto dell'aumento della protezione diretta dell'adulto ipotizzando coperture al 75%.
- Come si osserva dai risultati epidemiologici, l'aumento delle coperture impatta la popolazione anziana e non quella pediatrica e prevede meno casi di PNB.

I risultati economici per fascia d'età e scenario considerato confermano che l'introduzione di PCV15 è una strategia dominante in ciascuna fascia d'età nel caso base in quanto si associa a minori costi per la gestione delle patologie pneumococciche non prevenute e a migliori esiti sanitari misurati in QALY e anni di vita guadagnati.

6) Risultati economici a 50 anni (2070), per fascia d'età e per tutti gli scenari considerati, prospettiva della società

	Risultati caso base		Delta Caso base		ICERS	Delta Scenario 1 (scaled VE vs St 3)		ICERS	Delta Scenario 2 (ICRs = 75% negli adulti)		ICERS
	PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 anche negli adulti (PCV15 + PPSV23)	PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 negli adulti (PCV15 + PPSV23)		PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 negli adulti (PCV15 + PPSV23)		PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 negli adulti (PCV15 + PPSV23)	
Fascia d'età 0-1											
Costo vaccino	2.733.622.990 €	2.733.622.990 €	0 €	0 €		0 €	0 €		0 €	0 €	
Costo MIP	16.470.553 €	13.407.517 €	-3.062.977 €	-3.063.036 €		-3.815.469 €	-3.815.614 €		-3.062.845 €	-3.062.932 €	
Costo batteriemie	8.495.178 €	6.915.326 €	-1.579.821 €	-1.579.852 €		-1.967.941 €	-1.968.016 €		-1.579.754 €	-1.579.798 €	
Costo meningiti	7.975.375 €	6.492.220 €	-1.483.155 €	-1.483.184 €		-1.847.527 €	-1.847.598 €		-1.483.091 €	-1.483.133 €	
Costo PMS	1.136.308 €	924.988 €	-211.316 €	-211.320 €		-263.230 €	-263.240 €		-211.307 €	-211.313 €	
Costo PNB	18.615.002 €	16.659.096 €	-1.955.906 €	-1.955.773 €		-44.419 €	-44.031 €		-1.955.920 €	-1.955.733 €	
Costo OMA	9.118.018 €	8.424.383 €	-693.635 €	-693.586 €		703.119 €	703.351 €		-693.608 €	-693.537 €	
LYs (discounted)	18.893.597	18.893.602	5.252	5.252		7	7		5	5	
LYs (undiscounted)	36.480.236	36.480.246	10.532	10.532		13	13		10	10	
Costo totale	2.778.962.871 €	2.773.059.058 €	-5.923.835 €	-5.923.714 €	PCV15 dominante	-3.419.999 €	-3.419.534 €	PCV15 dominante	-5.923.679 €	-5.923.513 €	PCV15 dominante
QALYs guadagnati	17.906.696	17.907.486	790	790		921	921		790	790	
Fascia d'età 1-4											
Costo vaccino	0 €	0 €	0 €	0 €		0 €	0 €		0 €	0 €	
Costo MIP	58.010.373 €	48.441.760 €	-9.568.342 €	-9.568.613 €		-12.768.160 €	-12.768.812 €		-9.568.152 €	-9.568.541 €	
Costo batteriemie	29.920.578 €	24.985.420 €	-4.935.158 €	-4.935.297 €		-6.585.559 €	-6.585.896 €		-4.935.059 €	-4.935.259 €	
Costo meningiti	28.089.795 €	23.456.610 €	-4.633.185 €	-4.633.316 €		-6.182.601 €	-6.182.917 €		-4.633.093 €	-4.633.281 €	
Costo PMS	4.047.385 €	3.379.802 €	-667.583 €	-667.602 €		-890.835 €	-890.880 €		-667.570 €	-667.597 €	
Costo PNB	132.956.376 €	117.627.941 €	-15.328.435 €	-15.327.744 €		-2.952.420 €	-2.950.130 €		-15.328.690 €	-15.327.717 €	
Costo OMA	37.281.283 €	34.269.863 €	-3.011.420 €	-3.011.280 €		1.778.812 €	1.779.567 €		-3.011.362 €	-3.011.159 €	
LYs (discounted)	75.445.865	75.445.895	30.365	30.366		40	40		30	30	
LYs (undiscounted)	145.672.762	145.672.823	61.197	61.200		86	86		61	61	
Costo totale	232.295.416 €	203.719.636 €	-28.575.780 €	-28.575.239 €	PCV15 dominante	-14.832.601 €	-14.830.255 €	PCV15 dominante	-28.575.775 €	-28.575.015 €	PCV15 dominante
QALYs guadagnati	71.505.455	71.508.151	2.697	2.697		3.138	3.138		2.697	2.697	
Fascia d'età 5-14											
Costo vaccino	0 €	0 €	0 €	0 €		0 €	0 €		0 €	0 €	
Costo MIP	37.453.752 €	31.128.303 €	-6.325.449 €	-6.325.731 €		-8.688.617 €	-8.689.167 €		-6.324.767 €	-6.325.170 €	
Costo batteriemie	19.317.888 €	16.055.349 €	-3.262.539 €	-3.262.684 €		-4.481.413 €	-4.481.696 €		-3.262.187 €	-3.262.394 €	

	Risultati caso base		Delta Caso base		ICERS	Delta Scenario 1 (scaled VE vs 3)		ICERS	Delta Scenario 2 (VCRs = 75% negli adulti)		ICERS
	PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 anche negli adulti (PCV15 + PPSV23)	PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 negli adulti (PCV15 + PPSV23)		PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 negli adulti (PCV15 + PPSV23)		PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 negli adulti (PCV15 + PPSV23)	
Costo meningiti	18.135.864 €	15.072.953 €	-3.062.910 €	-3.063.047 €		-4.207.204 €	-4.207.471 €		-3.062.580 €	-3.062.775 €	
Costo PMS	2.585.206 €	2.148.598 €	-436.608 €	-436.627 €		-599.723 €	-599.761 €		-436.561 €	-436.589 €	
Costo PNB	113.601.810 €	102.127.713 €	-11.474.097 €	-11.474.249 €		-6.895.542 €	-6.895.064 €		-11.474.397 €	-11.474.609 €	
Costo OMA	23.199.884 €	21.592.532 €	-1.607.353 €	-1.607.445 €		-952.623 €	-952.601 €		-1.607.369 €	-1.607.494 €	
LYs (discounted)	188.412.617	188.412.627	10.566	10.581		13	15		10	10	
LYs (undiscounted)	363.791.659	363.791.679	20.594	20.595		29	29		20	20	
Costo totale	176.840.652 €	156.997.146 €	-19.843.506 €	-19.844.053 €		-17.136.504 €	-17.136.593 €		-19.843.093 €	-19.843.860 €	
QALYs guadagnati	178.603.762	178.605.494	1.732	1.732	PCV15 dominante	2.147	2.147	PCV15 dominante	1.732	1.732	PCV15 dominante
Fascia d'età 15-64											
Costo vaccino	243.675.053 €	243.675.484 €	430 €	443 €		737 €	751 €		431 €	444 €	
Costo MIP	246.230.674 €	230.989.183 €	-15.241.491 €	-17.772.554 €		-27.731.991 €	-30.527.107 €		-15.242.132 €	-17.775.932 €	
Costo batteriemie	162.070.299 €	152.038.274 €	-10.032.025 €	-11.697.985 €		-18.253.339 €	-20.093.098 €		-10.032.448 €	-11.700.211 €	
Costo meningiti	84.160.375 €	78.950.910 €	-5.209.466 €	-6.074.569 €		-9.478.652 €	-10.454.008 €		-5.209.684 €	-6.075.721 €	
Costo PMS	13.321.380 €	12.496.797 €	-824.583 €	-961.517 €		-1.500.334 €	-1.651.554 €		-824.618 €	-961.700 €	
Costo PNB	706.177.908 €	679.085.872 €	-27.092.036 €	-31.588.577 €		31.765.484 €	26.809.410 €		-27.090.386 €	-31.592.613 €	
Costo OMA	0 €	0 €	0 €	0 €		0 €	0 €		0 €	0 €	
LYs (discounted)	902.619.264	902.619.389	125	146		155	178		125	146	
LYs (undiscounted)	1.742.792.424	1.742.792.695	271	314		347	395		271	314	
Costo totale	1.209.405.016 €	1.166.247.336 €	-43.157.679 €	-50.322.204 €		2.533.895 €	-5.368.500 €		-43.156.705 €	-50.329.801 €	
QALYs guadagnati	826.748.865	826.751.757	2.892	3.373	PCV15 dominante	3.540	4.070	PCV15 costo- efficace a 7/16	2.892	3.373	PCV15 dominante
Fascia d'età 65+											
Costo vaccino	254.567.187 €	254.569.297 €	2.110 €	2.114 €		3.904 €	3.909 €		368 €	369 €	
Costo MIP	356.707.266 €	316.644.141 €	-20.063.124 €	-22.060.425 €		-37.790.398 €	-39.985.829 €		-14.028.289 €	-16.098.757 €	
Costo batteriemie	221.622.459 €	208.416.807 €	-13.205.652 €	-14.520.286 €		-24.873.835 €	-26.318.879 €		-9.233.494 €	-10.596.286 €	
Costo meningiti	115.084.807 €	108.227.334 €	-6.857.473 €	-7.540.139 €		-12.916.564 €	-13.666.950 €		-4.794.796 €	-5.502.471 €	
Costo PMS	6.664.439 €	6.267.330 €	-397.109 €	-436.641 €		-747.985 €	-791.439 €		-277.661 €	-318.642 €	

	Risultati caso base		Delta Caso base		ICERS	Delta Scenario 1 (scaled VE vs St 3)		ICERS	Delta Scenario 2 (VCRs = 75% negli adulti)		ICERS
	PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 anche negli adulti (PCV15 + PPSV23)	PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 negli adulti (PCV15 + PPSV23)		PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 negli adulti (PCV15 + PPSV23)		PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 negli adulti (PCV15 + PPSV23)	
Costo PNB	3.493.122.516 €	3.333.923.947 €	3.319.041.536 €	-174.080.980 €		6.674.754 €	-9.679.973 €		-145.403.776 €	-166.177.634 €	
Costo OMA	0 €	0 €	0 €	0 €		0 €	0 €		0 €	0 €	
LYs (discounted)	363.384.198	363.386.570	363.386.794	2.596		378	622		2116	2418	
LYs (undiscounted)	701.619.008	701.624.291	701.624.796	5.789		636	1.186		4731	5373	
Costo totale	4.091.061.408 €	3.911.404.716 €	3.894.485.476 €	-196.575.933 €		-31.859.725 €	-50.453.332 €		-159.709.359 €	-182.594.665 €	
QALYs guadagnati	280.795.816	280.802.413	280.803.036	7.220	PCV15 dominante	1.703	2.388	PCV15 dominante	5.805	6.638	PCV15 dominante
Tutte le età											
Costo vaccino	3.231.865.231 €	3.231.867.771 €	3.231.867.788 €	2.557 €		4.640 €	4.659 €		799 €	813 €	
Costo MIP	694.872.618 €	640.611.235 €	636.082.259 €	-58.790.359 €		-90.794.635 €	-95.786.529 €		-48.226.185 €	-52.831.330 €	
Costo batteriemie	441.426.402 €	408.411.208 €	405.430.297 €	-35.996.105 €		-56.162.087 €	-59.447.586 €		-29.042.942 €	-32.073.948 €	
Costo meningiti	253.446.216 €	232.200.027 €	230.651.961 €	-22.794.254 €		-34.632.548 €	-36.338.944 €		-19.183.244 €	-20.757.382 €	
Costo PMS	27.754.718 €	25.217.519 €	25.041.010 €	-2.713.707 €		-4.002.107 €	-4.196.874 €		-2.417.717 €	-2.595.840 €	
Costo PNB	4.464.473.612 €	4.249.424.570 €	4.230.046.289 €	-234.427.323 €		28.547.856 €	7.240.212 €		-201.253.168 €	-226.528.306 €	
Costo OMA	69.599.185 €	64.286.778 €	64.286.874 €	-5.312.407 €		1.529.309 €	1.530.317 €		-5.312.339 €	-5.312.190 €	
LYs (discounted)	1.548.755.540	1.548.758.084	1.548.758.328	2.788		594	863		2287	2610	
LYs (undiscounted)	2.990.356.088	2.990.361.735	2.990.362.283	6.195		1112	1.710		5095	5780	
Costo totale	8.488.565.364 €	8.211.407.872 €	8.187.324.220 €	-301.241.143 €		-64.714.936 €	-91.208.216 €		-257.208.611 €	-287.266.854 €	
QALYs guadagnati	1.375.560.594	1.375.575.302	1.375.576.405	15.811	PCV15 dominante	11.449	12.664	PCV15 dominante	13.916	15.230	PCV15 dominante

Bibliografia

- [1] Istituto Superiore di Sanità. Epicentro. Available at: <https://www.epicentro.iss.it/ meningite/epidemiologia-italia> (Accessed on: 24/02/2023).
- [2] Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019. Available at: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_2571_allegato.pdf (Accessed on: 24/02/2023).
- [3] Dipartimento Malattie Infettive - Istituto Superiore Di Sanità. Sorveglianza delle Malattie Batteriche Invasive in Italia. Rapporto consolidato 2019. Novembre 2020. Available at: <https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+consolidato+MIB+2019.pdf/1faeb457-9859-f800-b9aa-bf8aea405093?t=1612517562338> (Accessed on: 24/02/2023).
- [4] Hu T, Weiss T, Bencina G, Owusu-Edusei K, Petigara T. Health and economic burden of invasive pneumococcal disease associated with 15-valent pneumococcal conjugate vaccine serotypes in children across eight European countries. *J Med Econ* 2021;24:1098-107. <https://doi.org/10.1080/13696998.2021.1970975>
- [5] EMA. CHMP di Vaxneuvance, 29/11/2022. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxneuvance> (Accessed on: 15/03/2023).
- [6] Pan American Health Organization (PAHO), World Health Organization (WHO). Health Technology Assessment. Available at: <https://www.paho.org/en/topics/health-technology-assessment> (Accessed on: 15/03/2023).
- [7] Gasparini R, Amicizia D, Lai P.G., Lucioni C, Panatto D. Health Technology Assessment and vaccinations in Italy. *Global & Regional Health Technology Assessment* 2014;1(1). <https://doi.org/10.5301/GRHTA.2014.12360>
- [8] Bottomley C, Roca A, Hill PC, Greenwood B, Isham V. A mathematical model of serotype replacement in pneumococcal carriage following vaccination. *J R Soc Interface* 2013;10:20130786. <https://doi.org/10.1098/rsif.2013.0786>
- [9] Melegaro A, Choi YH, George R, Edmunds WJ, Miller E, Gay NJ. Dynamic models of pneumococcal carriage and the impact of the Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine on invasive pneumococcal disease. *BMC Infect Dis* 2010;10:90. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-90>
- [10] Sutton KL, Banks HT, Castillo-Chavez C. Public vaccination policy using an age-structured model of pneumococcal infection dynamics. *J Biol Dyn* 2010;4:176-95. <https://doi.org/10.1080/17513750903203715>
- [11] De Cao E, Melegaro A, Klok R, Postma M. Optimising assessments of the epidemiological impact in The Netherlands of paediatric immunisation with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine using dynamic transmission modelling. *PLoS One* 2014;9:e89415. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089415>
- [12] Choi YH, Andrews N, Miller E. Estimated impact of revising the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine schedule from 2+1 to 1+1 in England and Wales: A modelling study. *PLoS Med* 2019;16:e1002845. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002845>
- [13] Cobey S, Lipsitch M. Niche and neutral effects of acquired immunity permit coexistence of pneumococcal serotypes. *Science* 2012;335:1376-80. <https://doi.org/10.1126/science.1215947>
- [14] Colijn C, Cohen T, Fraser C, Hanage W, Goldstein E, Givon-Lavi N, Dagan R, Lipsitch M. What is the mechanism for persistent coexistence of drug-susceptible and drug-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae*? *J R Soc Interface* 2010;7:905-19. <https://doi.org/10.1098/rsif.2009.0400>
- [15] Flasche S, Edmunds WJ, Miller E, Goldblatt D, Robertson C, Choi YH. The impact of specific and non-specific immunity on the ecology of *Streptococcus pneumoniae* and the implications for vaccination. *Proc Biol Sci* 2013;280:20131939. <https://doi.org/10.1098/rspb.2013.1939>
- [16] Lipsitch M. Vaccination against colonizing bacteria with multiple serotypes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:6571-6. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.12.6571>
- [17] Lipsitch M. Bacterial vaccines and serotype replacement: lessons from *Haemophilus influenzae* and prospects for *Streptococcus pneumoniae*. *Emerg Infect Dis* 1999;5:336-45. <https://doi.org/10.3201/eid0503.990304>
- [18] Løchen A, Anderson RM. Dynamic transmission models and economic evaluations of pneumococcal conjugate vaccines: a quality appraisal and limitations. *Clin Microbiol Infect* 2020;26:60-70. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.04.026>
- [19] Mathematica, Wolfram Research Company Background, 2023. Available at: <https://www.wolfram.com/mathematica/?source=nav> (Accessed on: 22/03/2023).
- [20] Fattore, G. Proposta di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari in Italia. *Pharmacoeconomics-Ital-Res-Articles* 2009;11:83-93. <https://doi.org/10.1007/BF03320660>
- [21] Gaivão M, Dionisio F, Gjini E. Transmission Fitness in Co-colonization and the Persistence of Bacterial Pathogens. *Bull Math Biol* 2017;79:2068-87. <https://doi.org/10.1007/s11538-017-0320-3>
- [22] Choi YH, Jit M, Flasche S, Gay N, Miller E. Mathematical modelling long-term effects of replacing Prevnar7 with Prevnar13 on invasive pneumococcal diseases in England and Wales. *PLoS One* 2012;7:e39927. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039927>
- [23] Iannelli M, Martcheva M, Li XZ. Strain replacement in an epidemic model with super-infection and perfect vaccination. *Math Biosci* 2005;195:23-46. <https://doi.org/10.1016/j.mbs.2005.01.004>
- [24] Brueggemann AB, Peto TE, Crook DW, Butler JC, Kristinsson KG, Spratt BG. Temporal and geographic stability of the serogroup-specific invasive disease potential of *Streptococcus pneumoniae* in children. *J Infect Dis* 2004;190:1203-11. <https://doi.org/10.1086/423820>
- [25] Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis* 2004;4:144-54. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(04\)00938-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(04)00938-7)
- [26] Malik TM, Mohammed-Awel J, Gumel AB, Elbasha EH. Mathematical assessment of the impact of cohort vaccination on pneumococcal carriage and serotype replacement. *J Biol Dyn* 2021;15(Suppl 1):S214-47. <https://doi.org/10.1080/17513758.2021.1884760>
- [27] Hethcote HW. An age-structured model for pertussis transmission. *Math Biosci* 1997;145:89-136. [https://doi.org/10.1016/s0025-5564\(97\)00014-x](https://doi.org/10.1016/s0025-5564(97)00014-x)
- [28] Elbasha EH. Global stability of equilibria in a two-sex HPV vaccination model. *Bull Math Biol* 2008;70:894-909. <https://doi.org/10.1007/s11538-007-9283-0>
- [29] ISTAT. Tavole di mortalità. Available at: http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCIS_MORTALITA1 (Accessed on: 24/02/2023).
- [30] ISTAT. Popolazione. Available at: <https://www.istat.it/it/archivio/indicatori+demografici#:~:text=A1%201%C2%B0%20gennaio%202022,in%20meno%20in%20un%20anno> (Accessed on: 24/02/2023).
- [31] Elbasha EH, Gumel AB. Vaccination and herd immunity thresholds in heterogeneous populations. *J Math Biol* 2021;83:73. <https://doi.org/10.1007/s00285-021-01686-z>
- [32] ISTAT. Salute. Indagine Multiscopo. Available at: <https://www.istat.it/it/archivio/237448> (Accessed on: 24/02/2023).
- [33] Prem K, Cook AR, Jit M. Projecting social contact matrices in 152 countries using contact surveys and demographic data. *PLoS Comput Biol* 2017;13:e1005697. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005697>
- [34] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Epidemiol-

- ogy and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book: Course Textbook. 14th ed. 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/pneumo.pdf> (Accessed on: 24/02/2023).
- [35] ISS. Sorveglianza delle Malattie Batteriche Invasive. Rapporto Mabi 2007-2010. 2013 Available at: <https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+MIB+2007-2010.pdf/82561414-9560-52da-f6b9-7dcb251fb07?t=1616753347537> (Accessed on: 24/02/2023).
- [36] ISS. Sorveglianza delle Malattie Batteriche Invasive. Rapporto Mabi 2011-2011, 2017. Available at: <https://www.iss.it/en/-/rapporto-mib-2011-2017> (Accessed on: 24/02/2023).
- [37] ISS. Sorveglianza delle Malattie Batteriche Invasive, Rapporto Mabi 1994-2006. Available at: <https://www.iss.it/en/-/rapporti-iss-1> (Accessed on: 24/02/2023).
- [38] Savulescu C, Krizova P, Valentiner-Branth P, Ladhani S, Rinta-Kokko H, Levy C, Mereckiene J, Knol M, Winje BA, Ciruela P, de Miguel S, Guevara M, MacDonald L, Kozakova J, Slotved HC, Fry NK, Pekka Nuorti J, Danis K, Corcoran M, van der Ende A, Vestheim DF, Munoz-Almagro C, Sanz JC, Castilla J, Smith A, Colzani E, Pastore Celentano L, Hanquet G; SpIDnet VE study group. Effectiveness of 10 and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines against invasive pneumococcal disease in European children: SpIDnet observational multicentre study. *Vaccine* 2022;40:3963-74. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.05.011>
- [39] Lewnard JA, Bruxvoort KJ, Fischer H, Hong VX, Grant LR, Jódar L, Cané A, Gessner BD, Tartof SY. Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Medically Attended Lower Respiratory Tract Infection and Pneumonia Among Older Adults. *Clin Infect Dis* 2022;75:832-41. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab1051>
- [40] Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herava E, Takala A, Käyhty H, Karma P, Kohberger R, Siber G, Mäkelä PH; Finnish Otitis Media Study Group. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001;344:403-9. <https://doi.org/10.1056/NEJM200102083440602>
- [41] Pichichero M, Kaur R, Scott DA, Gruber WC, Trammel J, Almudevar A, Center KJ. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination for protection against acute otitis media caused by *Streptococcus pneumoniae* in healthy young children: a prospective observational study. *Lancet Child Adolesc Health* 2018;2:561-8. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30168-8](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30168-8)
- [42] Ryman J, Weaver J, Hu T, Weinberger DM, Yee KL, Sachs JR. Predicting vaccine effectiveness against invasive pneumococcal disease in children using immunogenicity data. *NPJ Vaccines* 2022;7:140. <https://doi.org/10.1038/s41541-022-00538-1>
- [43] Ryman J, Weaver J, Yee KL, Sachs JR. Predicting effectiveness of the V114 vaccine against invasive pneumococcal disease in children. *Expert Rev Vaccines* 2022;21:1515-21. <https://doi.org/10.1080/14760584.2022.2112179>
- [44] Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, van Werkhoven CH, van Deursen AM, Sanders EA, Verheij TJ, Patton M, McDonough A, Moradoghli-Haftvani A, Smith H, Mellelieu T, Pride MW, Crowther G, Schmoele-Thoma B, Scott DA, Jansen KU, Lobatto R, Oosterman B, Visser N, Caspers E, Smorenburg A, Emini EA, Gruber WC, Grobbee DE. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015;372:1114-25. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408544>
- [45] Suzuki M, Dhoubhadel BG, Ishifuji T, Yasunami M, Yaegashi M, Asoh N, Ishida M, Hamaguchi S, Aoshima M, Ariyoshi K, Morimoto K; Adult Pneumonia Study Group-Japan (APSG-J). Serotype-specific effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumococcal pneumonia in adults aged 65 years or older: a multicentre, prospective, test-negative design study. *Lancet Infect Dis* 2017;17:313-21. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30049-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30049-X)
- [46] Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, Hummers-Pradier E, Wichmann O, Bogdan C. Effectiveness of the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPV23) against Pneumococcal Disease in the Elderly: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2017;12:e0169368. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169368>
- [47] Leidner AJ. Summary of three economic models assessing pneumococcal vaccines in US adults. ACIP meeting Pneumococcal Vaccines. September 29, 2021. Available at: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/110717> (Accessed on: 24/02/2023).
- [48] Lawrence H, Pick H, Baskaran V, Daniel P, Rodrigo C, Ashton D, Edwards-Pritchard RC, Sheppard C, Eletu SD, Litt D, Fry NK, Rose S, Trotter C, McKeever TM, Lim WS. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against vaccine serotype pneumococcal pneumonia in adults: A case-control test-negative design study. *PLoS Med* 2020;17:e1003326. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003326>
- [49] Ministero della Salute. Coperture vaccinali nell'infanzia e nell'adolescenza, vari anni. Available at: <https://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/dettaglioContenutiVaccinazioni.jsp?lingua=italiano&id=811&area=vaccinazioni&menu=vuoto> (Accessed on: 24/02/2023).
- [50] ISS. Gruppo di Lavoro del CNESPS. Dati e evidenze disponibili per l'utilizzo dei vaccini anti-pneumococci nei soggetti a rischio di qualsiasi età e per l'eventuale ampliamento dell'offerta ai soggetti anziani. 2013. Available at: <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/pdf/Dati%20e%20evidenze%20vaccini%20anti-pneumococci.pdf> (Accessed on: 24/02/2023).
- [51] AIFA. Rapporto sull'uso dei farmaci in Italia, OSMED, vari anni. Available at: <https://www.aifa.gov.it/rapporti-osmed> (Accessed on: 24/02/2023).
- [52] D'Ancona F, Caporali MG, Del Manso M, Giambi C, Camilli R, D'Ambrosio F, Del Grosso M, Iannazzo S, Rizzuto E, Pantosti A. Invasive pneumococcal disease in children and adults in seven Italian regions after the introduction of the conjugate vaccine, 2008-2014. *Epidemiol Prev* 2015;39(4 Suppl 1):134-8.
- [53] Barbieri E, Porcu G, Hu T, Petigara T, Senese F, Prandi GM, Scamarcia A, Cantarutti L, Cantarutti A, Giaquinto C. A Retrospective Analysis to Estimate the Burden of Invasive Pneumococcal Disease and Non-Invasive Pneumonia in Children < 15 Years of Age in the Veneto Region, Italy. *Children (Basel)* 2022;9:657. <https://doi.org/10.3390/children9050657>
- [54] Astengo M, Paganino C, Amicizia D, Sticchi L, Orsi A, Icardi G, Piazza MF, Mohanty S, Senese F, Prandi GM, Ansaldo F. Incidence of Hospitalisation and Emergency Department Visits for Pneumococcal Disease in Children, Adolescents, and Adults in Liguria, Italy: A Retrospective Analysis from 2012-2018. *Vaccines (Basel)* 2022;10:1375. <https://doi.org/10.3390/vaccines10091375>
- [55] Said MA, Johnson HL, Nonyane BA, Deloria-Knoll M, O'Brien KL; AGEDD Adult Pneumococcal Burden Study Team; Andreo F, Beovic B, Blanco S, Boersma WG, Boulware DR, Butler JC, Carratalà J, Chang FY, Charles PG, Diaz AA, Domínguez J, Ehara N, Endeman H, Falcó V, Falguera M, Fukushima K, Garcia-Vidal C, Genne D, Guchev IA, Gutierrez F, Hernes SS, Hoepelman AI, Hohenthal U, Johansson N, Kolek V, Kozlov RS, Lauderdale TL, Mareković I, Masiá M, Matta MA, Miró O, Murdoch DR, Nueremberger E, Paolini R, Perelló R, Sniijders D, Plečko V, Sordé R, Strålin K, van der Eerden MM, Vila-Corcoles A, Watt JP. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. *PLoS One* 2013;8:e60273. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060273>
- [56] Sterrantino C, Trifirò G, Lapi F, Pasqua A, Mazzaglia G, Piccinni C, Cricelli C, Rossi A, Blasi F. Burden of community-acquired pneumonia in Italian general practice. *Eur Respir J* 2013;42:1739-42. <https://doi.org/10.1183/09031936.00128713>
- [57] Crea Sanità. Analisi attività di ricovero ospedaliero per diagnosi di polmonite 2010-2019. 2021. Available at: https://www.creasanita.it/images/publicazioni/Report_attivita_di_ricovero_per_polmonite.pdf (Accessed on: 24/02/2023).

- [58] Amicizia D, Astengo M, Paganino C, Piazza MF, Sticchi C, Orsi A, Varlese F, Hu T, Petigara T, Senese F, Prandi GM, Icardi G, Ansaldi F. Economic burden of pneumococcal disease in children in Liguria, Italy. *Hum Vaccin Immunother* 2022;18:2082205. <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2082205>
- [59] Barbieri E, Porcu G, Petigara T, Senese F, Prandi GM, Scarmacia A, Cantarutti L, Cantarutti A, Giaquinto C. The Economic Burden of Pneumococcal Disease in Children: A Population-Based Investigation in the Veneto Region of Italy. *Children (Basel)* 2022;9:1347. <https://doi.org/10.3390/children9091347>
- [60] Astengo M, Paganino C, Amicizia D, Trucchi C, Tassinari F, Sticchi C, Sticchi L, Orsi A, Icardi G, Piazza MF, Di Silverio B, Deb A, Senese F, Prandi GM, Ansaldi F. Economic Burden of Pneumococcal Disease in Individuals Aged 15 Years and Older in the Liguria Region of Italy. *Vaccines (Basel)* 2021;9:1380. <https://doi.org/10.3390/vaccines9121380>
- [61] Baldovin T, Furlan P, Lazzari R, Cocchio S, Baldo V. MIB Sistema di Sorveglianza basato sui Laboratori di Microbiologia delle infezioni batteriche invasive della Regione del Veneto. Report 2007-2018. Available at: https://www.vaccinarsi.org/assets/uploads/news/report_situazione_meningiti_veneto/report_%202007_2012_ssm-simi-mib.pdf (Accessed on: 24/02/2023).
- [62] Mennini F.S, Marcellusi A, Giannantoni P, Valente S, Rinaldi A, Franco E. Budget impact of pneumococcal vaccination in adults and elderly in Italy. *Global & Regional Health Technology Assessment* 2015;2:43-52. <https://doi.org/10.5301/GRHTA.5000193>
- [63] Ministero della Salute. Nomenclatore tariffario dell'assistenza specialistica ambulatoriale, 2013. Available at: https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=1767&area=programmazioneSanitariaLea&menu=lea (Accessed on: 24/02/2023).
- [64] Lucioni C, Alliata E, Mazzi S, Lizzioli A. I costi della meningite pneumococcica in età pediatrica. *Pharmacoeconomics-Ital-Res-Articles* 2005;7:177-86. <https://doi.org/10.1007/BF03320548>
- [65] Ministero della Salute. Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti (sistema DRG), 2013. Available at: https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=null&id=918 (Accessed on: 24/02/2023).
- [66] Wolleswinkel-van den Bosch JH, Stolk EA, Francois M, Gasparini R, Brosa M. The health care burden and societal impact of acute otitis media in seven European countries: results of an Internet survey. *Vaccine* 2010;28(Suppl 6):G39-52. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.06.014>
- [67] Szende A, Janssen B, Cabases J, editors. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D. Dordrecht, NL: Springer 2014.
- [68] Beutels F, Blommaert P, Willem L. HCSP. Etude médico-économique de vaccins: Vaccination antipneumococcique des adultes. 2017. Available at: https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20170310_infectpneumo-coquerecomadultesua.pdf (Accessed on: 24/02/2023).
- [69] ISTAT. Conti Economici Territoriali. Anni 2019-2021. Available at: <https://www.istat.it/it/archivio/279214> (Accessed on: 24/02/2023).
- [70] Mt-Isa S, Abderhalden LA, Musey L, Weiss T. Matching-adjusted indirect comparison of pneumococcal vaccines V114 and PCV20. *Expert Rev Vaccines* 2022;21:115-23. <https://doi.org/10.1080/14760584.2021.1994858>
- [71] Van Effelterre T, Moore MR, Fierens F, Whitney CG, White L, Pelton SI, Hausdorff WP. A dynamic model of pneumococcal infection in the United States: implications for prevention through vaccination. *Vaccine* 2010;28:3650-60. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.03.030>