

## Health Technology

Assessment (HTA) del vaccino coniugato 20-valente (PCV20) per la prevenzione delle infezioni causate da *Streptococcus pneumoniae* in età pediatrica in Italia

HEALTH TECHNOLOGY  
ASSESSMENT (HTA)  
DEL VACCINO  
CONIUGATO 20-VALENTE  
(PCV20)  
PER LA PREVENZIONE  
DELLE INFEZIONI  
CAUSATE DA STREPTOCOCCUS  
PNEUMONIAE IN ETÀ  
PEDIATRICA IN ITALIA

Basile M.<sup>1</sup>, Antonini D.<sup>1</sup>, Calosci E.<sup>1</sup>, Carsetti R.<sup>2</sup>, Di Brino E.<sup>1</sup>, Di Pippo S.<sup>1</sup>, Falasca G.<sup>1</sup>, Fortunato A.<sup>1</sup>, Refolo P.<sup>3</sup>, Rumi F.<sup>1</sup>,  
Russo R.<sup>4</sup>, Sciomenta I.<sup>1</sup>, Spagnolo A. G.<sup>3</sup>, Sacchini D.<sup>3</sup>

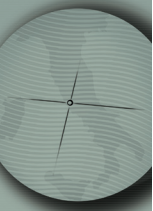
<sup>1</sup>Altems Advisory, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

<sup>2</sup>Diagnostica di Immunologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

<sup>3</sup>Dipartimento di Sicurezza e Bioetica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

<sup>4</sup>Unità Operativa Materno Infantile A.S.L. Benevento

Health Technology Assessment (HTA) della vaccinazione pediatrica con PREVENAR20 (PCV20) per la prevenzione delle malattie causate da *Streptococcus pneumoniae* in Italia



**AUTORI**

**Basile M.<sup>1</sup>, Antonini D.<sup>1</sup>, Calosci E.<sup>1</sup>, Carsetti R.<sup>2</sup>, Di Brino E.<sup>1</sup>, Di Pippo S.<sup>1</sup>, Falasca G.<sup>1</sup>, Fortunato A.<sup>1</sup>, Refolo P.<sup>3</sup>, Rumi F.<sup>1</sup>, Russo R.<sup>4</sup>, Sciomenta I.<sup>1</sup>, Spagnolo A. G.<sup>3</sup>, Sacchini D.<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Altems Advisory, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

<sup>2</sup>Diagnostica di Immunologia, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

<sup>3</sup>Dipartimento di Sicurezza e Bioetica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

<sup>4</sup>Unità Operativa Materno Infantile A.S.L. Benevento

Health Technology Assessment (HTA) della vaccinazione pediatrica con PREVENAR20 (PCV20) per la prevenzione delle malattie causate da *Streptococcus pneumoniae* in Italia

Disclosure

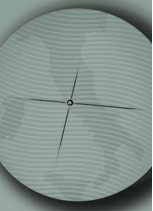
Questo lavoro è stato sponsorizzato da Pfizer.

AGS, DS, PR, RC e RR hanno ricevuto un contributo da parte di Pfizer in relazione allo sviluppo di questo manoscritto. I risultati riportati rappresentano il punto di vista degli autori e non necessariamente quello degli sponsor.



# Abbreviazioni

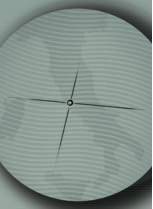
AAP	<i>American Academy of Pediatrics</i>
ACIP	<i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>
AE	Eventi avversi
AIC	Autorizzazione all'Immissione in Commercio
AIDS	Sindrome da immunodeficienza acquisita ( <i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i> )
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
ARI	Infezioni respiratorie acute
ARDS	Sindrome da distress respiratorio acuto ( <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i> )
ASL	Azienda Sanitaria Locale
ASO	Antistreptolisina O
BPCO	Broncopneumopatia cronica ostruttiva
CDC	Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie ( <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> )
CEA	Analisi di costo efficacia
CFR	<i>Case Fatality Rate</i>
CHMP	Comitato per i medicinali per uso umano ( <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> )
CNB	Comitato Nazionale per la Bioetica
CTS	Comitato Tecnico-Scientifico
CUR	Problema sanitario e uso attuale della tecnologia
CV	Copertura vaccinale
DOI	<i>Digital object identifier</i>
DSA	Analisi di sensibilità deterministica
ECO	Costi e valutazione economica
EFF	Efficacia clinica
EMA	Agenzia Europea per i Medicinali ( <i>European Medicine Agency</i> )
ETH	Analisi etica
EUnetHTA	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GMC	Concentrazioni medie geometriche ( <i>Geometric Mean Concentration</i> )
GMT	Media geometrica dei titoli anticorpali ( <i>Geometric Mean Titer</i> )
Hib	<i>Haemophilus influenzae tipo b</i>
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ICER	<i>Incremental Cost Effectiveness Ratio</i>
IDSA	<i>Infectious Diseases Society of America</i>
INHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
IPD	Malattia invasiva da pneumococco ( <i>Invasive Pneumococcal Disease</i> )
ISS	Istituto Superiore di Sanità
LEA	Livelli essenziali di assistenza
LY	Anni di vita ( <i>Life-year</i> )
LLOQ	Limite inferiore di quantificazione
MIB	Malattie batteriche invasive
MMG	Medici di Medicina Generale
NDCMC	Condizioni mediche croniche di nuova diagnosi
NI	Non Inferiorità



NITAG	Gruppo tecnico consultivo nazionale sulle vaccinazioni
OM	Otite media
OMA	Otite media acuta
OMS	Organizzazione Mondiale della Sanità
OPA	Attività opsonofagocitica ( <i>Opsonophagocytic activity</i> )
ORG	Aspetti organizzativi
PA	Province Autonome
PCR	Reazione a catena della polimerasi ( <i>Polymerase Chain Reaction</i> )
PCV	Vaccino pneumococcico coniugato
PCV7	Vaccino coniugato pneumococcico 7-valente
PCV10	Vaccino coniugato pneumococcico 10-valente
PCV13	Vaccino coniugato pneumococcico 13-valente
PCV15	Vaccino coniugato pneumococcico 15-valente
PCV20	Vaccino coniugato pneumococcico 20-valente
PLS	Pediatri di Libera Scelta
PNPV	Piano nazionale della prevenzione vaccinale
PPSV	Vaccino polisaccaride purificato non coniugato
PPSV23	Vaccino polisaccaride purificato non coniugato 23-valente
PSA	Analisi di sensibilità probabilistica
QALY	<i>Quality adjusted life years</i>
RADT	Test rapido per l'antigene streptococcico
<i>S. pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
SAE	Eventi avversi gravi
SAF	Sicurezza
SIIt	Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica
SoC	<i>Standard of Care</i>
SSN	Servizio Sanitario Nazionale
STMP	Perforazione spontanea della membrana timpanica
TC	Tomografia computerizzata
TEC	Descrizione e caratteristiche tecniche della tecnologia
UE	Unione Europea

# Sommario

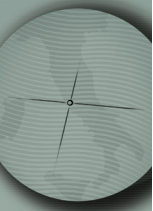
<b>PREFAZIONE</b> .....	1
<b>OBIETTIVO</b> .....	1
<b>REVISIONE DELLA LETTERATURA</b> .....	3
METODI .....	3
CRITERI DI INCLUSIONE ED ESCLUSIONE.....	3
RISULTATI DELLA REVISIONE DELLA LETTERATURA .....	5
<b>PROBLEMA DI SALUTE E USO ATTUALE DELLA TECNOLOGIA (CUR)</b> .....	8
POPOLAZIONE TARGET .....	8
A007 - QUAL È LA POPOLAZIONE TARGET DI QUESTA VALUTAZIONE?.....	8
A0023 - QUANTE PERSONE APPARTENGONO ALLA POPOLAZIONE TARGET? .....	8
CONDIZIONE TARGET.....	9
A0002 - QUAL È LA MALATTIA O LA CONDIZIONE DI SALUTE OGGETTO DI QUESTA VALUTAZIONE?.....	9
A0003 - QUALI SONO I FATTORI DI RISCHIO NOTI PER LA MALATTIA O LA CONDIZIONE DI SALUTE .....	9
A0004 - QUAL È IL DECORSO NATURALE DELLA MALATTIA O DELLA CONDIZIONE DI SALUTE? .....	10
A0005 - QUALI SONO I SINTOMI E LA GRAVITÀ DELLA MALATTIA O CONDIZIONE DI SALUTE PER IL PAZIENTE?.....	11
A0006 - QUALI SONO LE CONSEGUENZE DELLA MALATTIA O DELLA CONDIZIONE DI SALUTE PER LA SOCIETÀ? .....	12
A0009 - QUALI SONO GLI ASPETTI DELLE CONSEGUENZE E DEL CARICO DELLA MALATTIA CHE VENGONO PRESI IN CONSIDERAZIONE DALLA TECNOLOGIA?.....	13
A0011 - QUANTO VENGONO UTILIZZATE LE TECNOLOGIE? .....	14
GESTIONE ATTUALE DELLA PATOLOGIA .....	14
A0018 - QUALI SONO LE ALTRE TIPICHE O COMUNI ALTERNATIVE ALLA TECNOLOGIA CORRENTE? .....	14
A0024 - COME LA MALATTIA O CONDIZIONE DI SALUTE È DIAGNOSTICATA IN ACCORDO CON LE LINEE GUIDA?.....	16
A00025 - COME LA MALATTIA O CONDIZIONE DI SALUTE È GESTITA IN ACCORDO CON LE LINEE GUIDA.....	17
UTILIZZO.....	18
A0001 - PER QUALE SCOPO, CONDIZIONE DI SALUTE E POPOLAZIONE È UTILIZZATA LA TECNOLOGIA? .....	18
G0009 - CHI DECIDE QUALI PERSONE SONO IDONEE PER LA TECNOLOGIA E SU QUALI BASI? .....	18
<b>DESCRIZIONE DELLE CARATTERISTICHE TECNICHE DELLA TECNOLOGIA (TEC)</b> .....	20
CARATTERISTICHE DELLA TECNOLOGIA.....	20
B0001 - CHE TIPO DI TECNOLOGIA È E QUALI SONO I COMPARATORI? .....	20
B0002 - QUAL È IL BENEFICIO DICHIARATO DELLA TECNOLOGIA IN RELAZIONE AI COMPARATORI? .....	21
B0003 - DESCRIZIONE TEMPI DI SVILUPPO.....	21



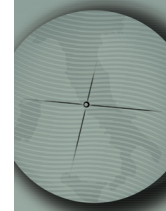
B0004 - CHI PUÒ DECIDERE ED UTILIZZARE LA NUOVA TECNOLOGIA? .....	22
STATO REGOLATORIO .....	22
A0020 - PER QUALI INDICAZIONI LA NUOVA TECNOLOGIA HA RICEVUTO L'AUTORIZZAZIONE O IL MARCHIO CE?.....	22
A0021- QUAL È LO STATO DI RIMBORSO DELLA TECNOLOGIA? .....	23
B0008 - CHE TIPO DI LOCALI SPECIALI SONO NECESSARI PER UTILIZZARE LA TECNOLOGIA E IL/I COMPARATORE/I? .....	23
B0009 - QUALI SONO LE ATTREZZATURE E I MATERIALI NECESSARI PER UTILIZZARE LA TECNOLOGIA E IL/I COMPARATORE/I? .....	24
B0010 - CHE TIPO DI DATI/REGISTRI E/O REGISTRI SONO NECESSARI PER MONITORARE L'USO DELLA TECNOLOGIA E DEL/I COMPARATORE/I?.....	24
ALTRO.....	25
A0022 - CHI PRODUCE LA TECNOLOGIA? .....	25
<b>SICUREZZA (SAF)</b> .....	26
SICUREZZA DEL PAZIENTE.....	26
C0008 - QUANTO È SICURA LA TECNOLOGIA RISPETTO AL/I COMPARATORE/I? .....	26
C0007 - LA TECNOLOGIA E IL/I COMPARATORE/I SONO ASSOCIATI A DANNI DIPENDENTI DALL'UTENTE? .....	29
<b>EFFICACIA CLINICA (EFF)</b> .....	30
MORTALITÀ .....	30
D0001 - QUAL È L'EFFETTO BENEFICO ATTESO DELLA TECNOLOGIA SULLA MORTALITÀ? .....	30
MORBILITÀ.....	31
D0005 - IN CHE MODO LA TECNOLOGIA INFLUISCE SUI SINTOMI E SUI RISULTATI (GRAVITÀ, FREQUENZA) DELLA MALATTIA O DELLA CONDIZIONE DI SALUTE?.....	31
QUALITÀ DI VITA CORRELATA ALLA SALUTE.....	34
D0012 - QUAL È L'EFFETTO DELLA TECNOLOGIA SULLA QUALITÀ DI VITA GENERICA CORRELATA ALLA SALUTE?.....	34
D0013 - QUAL È L'EFFETTO DELLA TECNOLOGIA SULLA QUALITÀ DI VITA SPECIFICA DELLA MALATTIA? .....	35
BILANCIO BENEFICI-DANNI.....	35
D0029 - QUALI SONO I BENEFICI E I DANNI COMPLESSIVI DELLA TECNOLOGIA SUGLI ESITI DI SALUTE?.....	35
<b>COSTI E VALUTAZIONE ECONOMICA (ECO)</b> .....	36
UTILIZZO DELLE RISORSE .....	36
E0001 - QUALI TIPI DI RISORSE VENGONO UTILIZZATE DURANTE LA FORNITURA DELLA TECNOLOGIA VALUTATA E DEI SUOI COMPARATORI (IDENTIFICAZIONE DELL'USO DELLE RISORSE)?.....	36
E0002 - QUALI QUANTITÀ DI RISORSE VENGONO UTILIZZATE DURANTE LA FORNITURA DELLA TECNOLOGIA VALUTATA E DEI SUOI COMPARATORI (MISURAZIONE DELL'USO DELLE RISORSE)?.....	37
E0009 - QUALI SONO STATI I COSTI MISURATI E/O STIMATI DELLA TECNOLOGIA VALUTATA E DEI SUOI COMPARATORI (VALUTAZIONE DELL'USO DELLE RISORSE)?.....	37
MISURAZIONE E STIMA DEI RISULTATI.....	37
E0005 - QUAL È/QUALI SONO RISULTATO/I MISURATO/I E/O STIMATO/I IN TERMINI DI SALUTE DELLA TECNOLOGIA VALUTATA E DEL/I SUO/I COMPARATORE/I. (IDENTIFICAZIONE, MISURAZIONE E VALUTAZIONE DEGLI ESITI)?.....	37
ESAME DEI COSTI E DEI RISULTATI .....	46

E0006 - QUALI SONO LE DIFFERENZE STIMATE NEI COSTI E NEI RISULTATI TRA LA CARATTERIZZAZIONE DELL'INCERTEZZA.....	46
E0010 - QUALI SONO LE INCERTEZZE CHE CIRCONDANO I COSTI E LE VALUTAZIONI ECONOMICHE DELLA TECNOLOGIA E DEI SUOI COMPARATORI? .....	50
VALIDITÀ DEL MODELLO.....	53
E0013 - QUALI ASSUNZIONI METODOLOGICHE SONO STATE FATTE IN RELAZIONE ALLA TECNOLOGIA E AI SUOI COMPARATORE/I?.....	53
<b>ASPETTI ORGANIZZATIVI (ORG) .....</b>	<b>55</b>
SVILUPPO DEL PROCESSO DI CURA.....	55
G0001 - COME LA TECNOLOGIA INFLUISCE SUGLI ATTUALI PROCESSI LAVORATIVI?..	55
G0100 - QUALE TIPO DI FLUSSO PAZIENTE/PARTICIPANTE È ASSOCIATO CON LA NUOVA TECNOLOGIA? .....	56
G0012 - IN CHE MODO È ORGANIZZATO IL SISTEMA DI GARANZIA DELLA QUALITÀ E DI MONITORAGGIO DELLA NUOVA TECNOLOGIA? .....	56
STRUTTURA DEL SISTEMA SANITARIO.....	58
G0005 - IN CHE MODO I REQUISITI DI DECENTRALIZZAZIONE O DI CENTRALIZZAZIONE INFLUENZANO L'IMPLEMENTAZIONE DELLA TECNOLOGIA?.....	58
G0101 - QUALI SONO I PROCESSI CHE GARANTISCONO L'ACCESSO ALLA NUOVA TECNOLOGIA PER I PAZIENTI/ PARTECIPANTI?.....	58
G0004 - QUALI TIPI DI COOPERAZIONE E COMUNICAZIONE DELLE ATTIVITÀ DEVONO ESSERE MOBILITATI? .....	59
MANAGEMENT.....	60
G0008 - QUALI SONO I PROBLEMI DI GESTIONE E LE OPPORTUNITÀ LEGATE ALLA TECNOLOGIA? .....	60
<b>ASPETTI ETICI (ETH).....</b>	<b>61</b>
RAPPORTO RISCHI BENEFICI.....	62
F0010 - QUALI SONO I BENEFICI E I DANNI CONOSCIUTI E STIMATI PER I PAZIENTI ALLORCHÉ LA TECNOLOGIA VENGA IMPLEMENTATA/NON IMPLEMENTATA?.....	62
F0011 - QUALI SONO I BENEFICI E I RISCHI COLLEGATI ALL'USO DELLA TECNOLOGIA PER I FAMILIARI, ALTRI PAZIENTI, ORGANIZZAZIONI, ENTITÀ COMMERCIALI, LA SOCIETÀ, ECC.? .....	63
AUTONOMIA.....	63
F0005 - LA TECNOLOGIA È IMPIEGATA SU SOGGETTI CHE SONO PARTICOLARMENTE VULNERABILI?.....	63
F0006 - SONO NECESSARI INTERVENTI SPECIFICI O AZIONI DI SUPPORTO RIGUARDANTI L'INFORMATIVA AL FINE DI RISPETTARE L'AUTONOMIA DEL PAZIENTE ALLORCHÉ LA TECNOLOGIA VIENE UTILIZZATA?.....	64
RISPETTO PER LE PERSONE.....	64
F0101 - L'USO DELLA TECNOLOGIA INVADE LA SFERA DELLA PRIVACY DEL PAZIENTE/ UTILIZZATORE? .....	64
GIUSTIZIA ED EQUITÀ.....	65
F0012 - IN CHE MODO L'IMPLEMENTAZIONE DELLA TECNOLOGIA PRODUCE EFFETTI SULLA DISTRIBUZIONE DELLE RISORSE?.....	65
<b>ASPETTI LEGALI (LEG) .....</b>	<b>66</b>
AUTONOMIA DEL PAZIENTE.....	67
I0002 - CHE TIPO DI REQUISITI LEGALI ESISTONO PER FORNIRE INFORMAZIONI ADEGUATE ALL'UTENTE O AL PAZIENTE E COME DEVONO ESSERE AFFRONTATI NELL'IMPLEMENTAZIONE DELLA TECNOLOGIA? .....	67
I0034 - CHI PUÒ DARE IL CONSENSO PER I MINORI E GLI INCAPACI? .....	69





EQUITÀ.....	70
I0011 - CHE COSA RICHIEDONO LE LEGGI/LE NORME PER QUANTO RIGUARDA I PROCESSI O LE RISORSE APPROPRIATE CHE GARANTIREBBERO UN ACCESSO PARITARIO ALLA TECNOLOGIA? .....	70
ASPETTI ETICI .....	71
F0014 - L'IMPLEMENTAZIONE O L'USO DELLA TECNOLOGIA INFLUISCE SULLA REALIZZAZIONE DEI DIRITTI UMANI FONDAMENTALI? .....	71
AUTORIZZAZIONE E SICUREZZA.....	72
I0015 - DI QUALI AUTORIZZAZIONI E REGISTRAZIONI DISPONE LA TECNOLOGIA? .....	72
I0017 - CHE COSA RICHIEDONO LE LEGGI/LE NORME VINCOLANTI IN MERITO ALLA SICUREZZA DELLA TECNOLOGIA E COME SI DEVE AFFRONTARE QUESTO ASPETTO QUANDO SI IMPLEMENTA LA TECNOLOGIA? .....	72
<b>ASPETTI SOCIALI (SOC) .....</b>	<b>74</b>
AREA PROSPETTIVA PAZIENTE .....	75
H0100 - QUALI LE ASPETTATIVE E I DESIDERI DEI PAZIENTI RIGUARDO ALLA TECNOLOGIA E COSA SI ATTENDONO DI OTTENERE DA ESSA? .....	75
H0002 - QUALE CARICO PER I CAREGIVER?.....	75
QUESTIONI LEGATE ALLA COMUNICAZIONE .....	76
H0203 - QUALI SPECIFICI ASPETTI POSSONO NECESSITARE DI ESSERE COMUNICATI AI PAZIENTI PER MIGLIORARNE LA ADHERENCE? .....	76
ASPETTI RELATIVI AI GRUPPI SOCIALI .....	77
H0201 - ESISTONO PAZIENTI CHE ALLO STATO NON HANNO ADEGUATO ACCESSO ALLE TERAPIE DISPONIBILI?.....	77
BIBLIOGRAFIA .....	80
MATERIALI SUPPLEMENTARI.....	89



## PREFAZIONE

Il gruppo di ricerca di ALTEMS Advisory, *spin-off* dell'Università Cattolica del Sacro Cuore - Sede di Roma, ha realizzato il seguente rapporto di Health Technology Assessment (HTA) del vaccino coniugato 20-valente (PCV20) per la prevenzione delle infezioni causate da *Streptococcus pneumoniae* in età pediatrica in Italia.

L'obiettivo è quello di fornire una panoramica del potenziale impatto dell'introduzione di questa alternativa vaccinale sulla salute della popolazione pediatrica e sul Servizio Sanitario Nazionale

## OBBIETTIVO

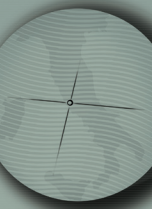
Il presente documento mira ad elaborare un rapporto di Health Technology Assessment (HTA) del vaccino coniugato 20-valente (PCV20) per la prevenzione delle infezioni causate da *Streptococcus pneumoniae* in età pediatrica in Italia. Il documento si compone dei seguenti capitoli, coerentemente con l'HTA Core Model® 3.0 di EUnetHTA:

(SSN) in termini organizzativi ed economici.

A tal fine, è stata effettuata una revisione della letteratura esistente. Le evidenze sono state selezionate in base a criteri di inclusione prestabiliti e organizzate sulla base dei principali domini di HTA seguendo il *framework dell'European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA) Core Model®* (versione 3.0). Durante lo sviluppo di questo documento, è stata condotta, da parte di un gruppo multidisciplinare di esperti clinici, una valutazione approfondita delle evidenze raccolte, al fine di perfezionare e organizzare i risultati dello studio precedentemente analizzati da due ricercatori in cieco.

- Problema sanitario e uso attuale della tecnologia (CUR);
- Descrizione e caratteristiche tecniche della tecnologia (TEC);
- Sicurezza (SAF);
- Efficacia Clinica (EFF);
- Costi e valutazione economica (ECO);
- Aspetti organizzativi (ORG);
- Analisi etica (ETH);
- Analisi sociale (SOC);
- Analisi legale (LEG).





QIIPH - 2025, Volume 13, Number 1

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

## REVISIONE DELLA LETTERATURA

È stata effettuata una revisione della letteratura scientifica attualmente disponibile, i cui risultati sono stati successivamente integrati con fonti di letteratura grigia e con evidenze scientifiche individuate tramite una ricerca manuale.

### Metodi

La domanda di ricerca è stata formulata utilizzando la metodologia PICO (Popolazione, Intervento, Comparatore e Outcome) per la formulazione delle domande di ricerca.

La Tabella 1 descrive il modello PICO alla base della ricerca di letteratura realizzata. Il quesito di ricerca mirava a indagare gli aspetti di sicurezza, efficacia, nonché dell'impatto organizzativo ed economico del vaccino coniugato 20-valente (PCV20).

Al fine di raccogliere le evidenze utili per una completa valutazione della tecnologia oggetto della presente indagine, sui principali database scientifici sono state lanciate, a gennaio 2024, le diverse stringhe di ricerca definite sulla base del modello PICO indicato in Tabella 1. In Tabella 2 sono riportate nel dettaglio le stringhe di ricerca definite per ciascuno dei database scientifici consultati (Pubmed, Web of Science, Scopus, International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA),

Cochrane).

### Criteri di inclusione ed esclusione

I criteri di inclusione sono stati definiti sulla base del modello PICO riportato in Tabella 1. Coerentemente con i criteri di inclusione, le evidenze scientifiche identificate attraverso la strategia di ricerca sono state considerate non idonee sulla base dei seguenti criteri di esclusione:

- Tecnologia non oggetto di indagine;
- Condizioni di salute non oggetto di indagine;
- Popolazione non oggetto di indagine;
- Outcome non oggetto di indagine;
- Tipologia di studio non rilevante ai fini dell'analisi (editoriale, studio preclinico);
- *Abstract e/full text* non disponibile;
- Studio non disponibile in lingua inglese o italiana.

Gli studi identificati sono stati classificati utilizzando un foglio di calcolo Excel® contenente, per ogni studio:

- il primo autore;
- l'anno di pubblicazione;
- il titolo;
- il *Digital object identifier* (DOI).

All'interno del foglio di calcolo Excel® sono stati, inoltre, indicati: il nome del primo revisore, le ragioni dell'esclusione e le note utili ai fini della ricerca.

Il primo *screening*, condotto da due ricercatori *junior* e basato essenzialmente sulla valutazione del titolo e dell'abstract, è

TABELLA 1

PICO MODEL	
Popolazione	Pazienti pediatrici eleggibili ad immunizzazione attiva per la prevenzione da malattie invasive e non invasive (polmonite e otite media acuta) da <i>S. pneumoniae</i> in età pediatrica
Intervento	20-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV20)
Comparatori	15-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV15)
	13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13)
Outcome	sicurezza
	efficacia
	impatto economico
	impatto organizzativo
	impatto etico-sociale

TABELLA 2

STRINGHE DI RICERCA			
Database	Stringa	Filtri di ricerca	Risultati (n)
Pubmed	(((((((("Streptococcus pneumoniae"[Mesh]) OR ("Pneumococcus") OR ("Diplococcus pneumoniae")) OR ("Streptococcus pneumoniae")) OR ("Pneumococcal Infections"[Mesh])) OR ("Pneumococcal Diseases*")) OR ("Pneumococcal Infection*")) OR ("Streptococcus pneumoniae Infection*")) OR ("S pneumoniae") AND (((("20-valent pneumococcal conjugate vaccine") OR ("PCV20")) OR ("PREVENAR20®")) OR ("Apexxnar®") AND (((("15-valent pneumococcal conjugate vaccine") OR ("PCV15")) OR ("Vaxneuvance™")) OR ("13-valent pneumococcal conjugate vaccine")) OR (PCV13)) OR ("PREVENAR13")	-	129
Web of Science	((((((ALL=(Streptococcus pneumoniae) OR ALL=(Pneumococcus) OR ALL=(Diplococcus pneumoniae) OR ALL=(Pneumococcal Diseases*)) OR ALL=(Pneumococcal Infection*)) OR ALL=(Streptococcus pneumoniae Infection*)) OR ALL=(S pneumoniae) AND (((ALL=(20-valent pneumococcal conjugate vaccine) OR ALL=(PCV20)) OR ALL=(Prevenar20®)) OR ALL=(Apexxnar®) AND (((ALL=(15-valent pneumococcal conjugate vaccine) OR ALL=(PCV15)) OR ALL=(Vaxneuvance™)) OR ALL=(13-valent pneumococcal conjugate vaccine)) OR ALL=(PCV13)) OR ALL=(PREVENAR13)	-	98
Scopus	TITLE-ABS-KEY ( ( "Streptococcus pneumoniae" OR pneumococcus OR "Diplococcus pneumoniae" OR "Pneumococcal Diseases*" OR "Pneumococcal Infection*" OR "Streptococcus pneumoniae Infection*" OR "S pneumoniae" ) AND ( "20-valent pneumococcal conjugate vaccine" OR pcv20 OR "PREVENAR20;" OR "Apexxnar;" ) AND ( "15-valent pneumococcal conjugate vaccine" OR pcv15 OR "Vaxneuvance;" OR "13-valent pneumococcal conjugate vaccine" OR pcv13 OR "PREVENAR13" ) ) AND ( LIMIT-TO ( LANGUAGE , "English" ) )	-	98
International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHTA)	("20-valent pneumococcal conjugate vaccine") OR (PCV20) OR ("PREVENAR20") OR (Apexxnar)	-	1
Cochrane	#1 MeSH descriptor: [Streptococcus pneumoniae] this term only #2 MeSH descriptor: [Pneumococcal Infections] explode all trees #3 (Pneumococcal NEXT (Diseas* OR Infection*)):ti,ab,kw #4 #1 OR #2 OR #3 #5 ("20-valent pneumococcal conjugate vaccine" OR "pcv20" OR "PREVENAR20"):ti,ab,kw #6 ("15-valent pneumococcal conjugate vaccine" OR "pcv15" OR "Vaxneuvance" OR "13-valent pneumococcal conjugate vaccine" OR "pcv13" OR "PREVENAR13"):ti,ab,kw #7 #4 AND #3 AND #6	-	295

stato completato da una seconda valutazione dei testi completi condotta da due ricercatori *junior* in doppio cieco. I conflitti sono stati risolti da un ricercatore *senior*.

I domini considerati per lo sviluppo di questo *Full-HTA report* sono:

- problema di salute e uso attuale della tecnologia (CUR);
- descrizione e caratteristiche tecniche (TEC);
- sicurezza (SAF);

- efficacia clinica (EFF);
- costo ed efficacia economica (ECO);
- aspetti organizzativi (ORG);
- analisi etica (ETH),
- aspetti sociali e del paziente (SOC)
- aspetti legali (LEG).

I risultati di questa revisione della letteratura, sulla base della loro coerenza con gli argomenti e le questioni definite dal Core Model® 3.0 di EuNetHTA, sono stati discussi e suddivisi nei domini più appropriati.

## Risultati della revisione della letteratura

La strategia di ricerca ha consentito l'individuazione, in data 17 gennaio 2024, un totale di 621 *records*. In base ai criteri di esclusione esplicitati, sono stati esclusi dalla prima valutazione un totale di 382 *records*. Nel secondo *screening*, secondo gli stessi criteri di esclusione, sono stati esclusi

un totale di ulteriori 8 studi, per i seguenti criteri di esclusione:

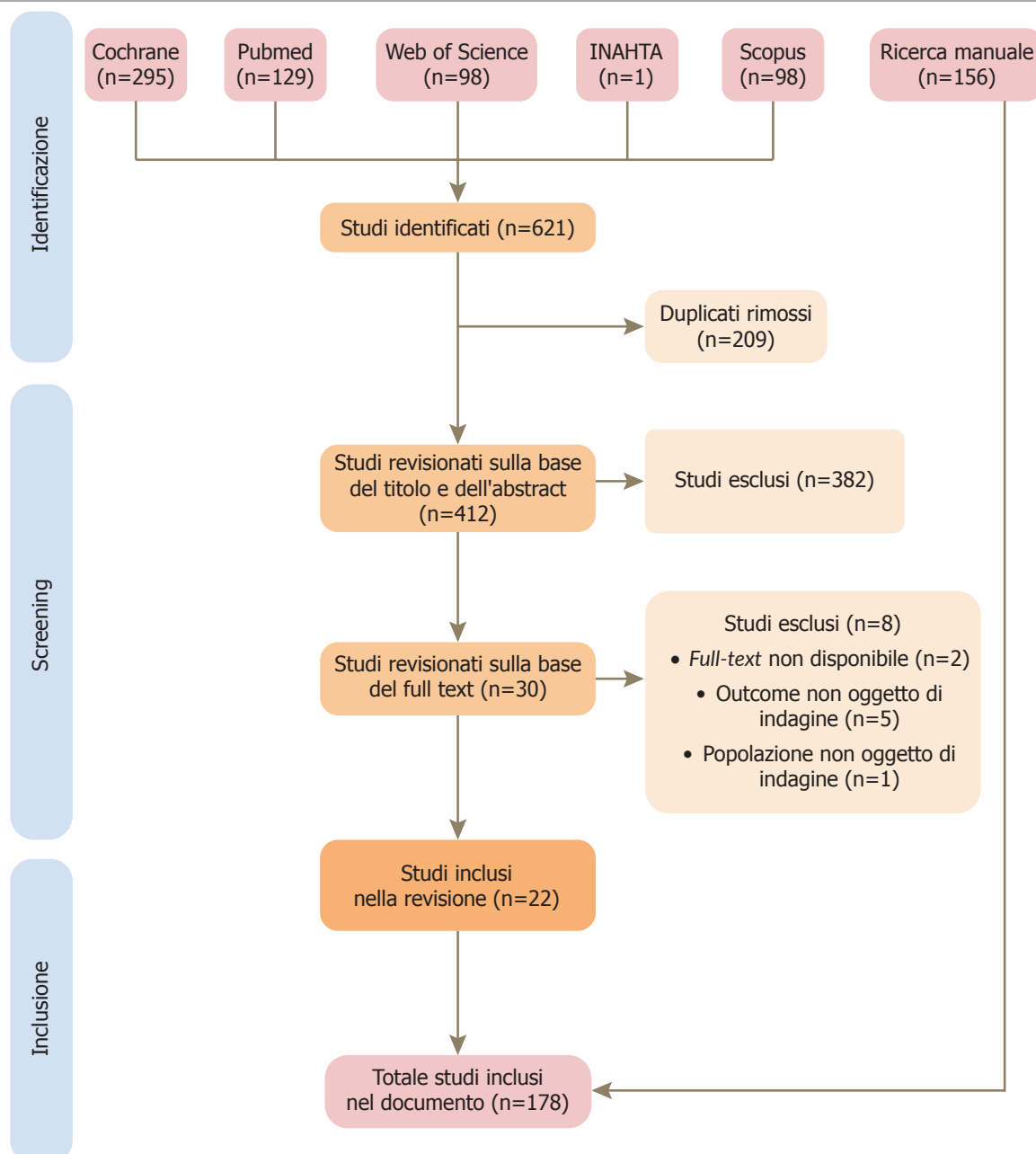
- *full-text* non disponibile (2);
- *outcome* non oggetto di indagine (5);
- popolazione non oggetto di indagine (1).

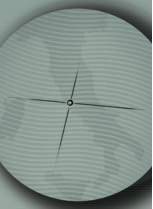
In conclusione, sono stati inclusi nella revisione un totale di 22 studi [1–22] (Figura 1).

In aggiunta agli studi emersi dalla revisione

FIGURA 1

### PRISMA MODEL - SCHEMA ILLUSTRATIVO DEL PROCESSO DI REVISIONE DELLA LETTERATURA





sistematica della letteratura, per la stesura di tale documento, è stata successivamente condotta una ricerca manuale specifica

per ciascun dominio indagato, la quale ha comportato l'inclusione di ulteriori 156 evidenze scientifiche.



## DOMINIO

## PROBLEMA DI SALUTE E USO ATTUALE DELLA TECNOLOGIA

TABELLA 3

TOPIC & ISSUES PROBLEMA CLINICO E GESTIONE CORRENTE DELLA TECNOLOGIA (CUR)		
Topic	Issue	Assessment element ID
Popolazione Target	Qual è la popolazione target di questa valutazione?	A0007
	Quante persone appartengono alla popolazione target?	A0023
Condizione Target	Qual è la malattia o la condizione di salute oggetto di questa valutazione?	A0002
	Quali sono i fattori di rischio noti per la malattia o la condizione di salute?	A0003
	Qual è il decorso naturale della malattia o della condizione di salute?	A0004
	Quali sono i sintomi e il peso della malattia o della condizione di salute per il paziente?	A0005
	Quali sono le conseguenze della malattia o della condizione di salute per la società?	A0006
	Quali sono gli aspetti delle conseguenze e del carico della malattia che vengono presi in considerazione dalla tecnologia?	A0009
Gestione attuale della patologia	Quali sono le altre alternative tipiche o comuni alla tecnologia attuale?	A0018
	Come viene attualmente diagnosticata la malattia o la condizione di salute secondo le linee guida pubblicate e nella pratica?	A0024
	Come viene gestita attualmente la malattia o la condizione di salute secondo le linee guida pubblicate e nella pratica?	A0025
Utilizzo	Per quali condizioni di salute e popolazioni e per quali scopi viene utilizzata la tecnologia?	A0001
	Quanto sono utilizzate le tecnologie?	A0011
	Chi decide quali persone sono idonee per la tecnologia e su quali basi?	G0009



## TOPIC & ISSUE DEL DOMINIO

### PROBLEMA DI SALUTE E USO ATTUALE DELLA TECNOLOGIA (CUR)

#### POPOLAZIONE TARGET

##### **A007 – Qual è la popolazione target di questa valutazione?**

Il vaccino coniugato pneumococcico 20-valente (PCV20) è indicato per la protezione contro le infezioni causate da 20 sierotipi di *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), un batterio responsabile di malattie come la polmonite, la meningite e altre infezioni invasive e non invasive (polmonite e otite media acuta). La popolazione target considerata all'interno della presente analisi è quella dei pazienti pediatrici di età compresa tra 6 settimane e 17 anni [23].

Tuttavia, è utile riportare che sono eleggibili alla somministrazione di PCV20 ulteriori categorie di soggetti che sono maggiormente esposti al rischio di contrarre le infezioni pneumococciche. Si riportano di seguito nel dettaglio le principali categorie di popolazioni eleggibili alla vaccinazione [24]:

- **gli anziani:** le persone di età superiore ai 65 anni sono soggetti esposti maggiormente alle infezioni pneumococciche gravi a causa del declino del sistema immunitario associato all'invecchiamento. La vaccinazione con PCV20 può fornire una protezione ampliata contro i sierotipi che causano polmonite e altre infezioni invasive in questa fascia di età;
- **gli adulti con condizioni mediche sottostanti:** alcune condizioni mediche, come le malattie croniche polmonari (ad esempio, la broncopneumopatia cronica ostruttiva - BPCO), malattie cardiache, diabete, malattie epatiche, ed altre condizioni che compromettono il sistema immunitario, aumentano il rischio di infezioni pneumococciche. Gli adulti con queste condizioni sono un'importante popolazione target per il vaccino PCV20;
- **gli adulti fumatori:** il fumo di sigaretta, danneggiando il sistema respiratorio, aumenta il rischio di infezioni polmonari, rendendo i fumatori una popolazione target per la vaccinazione pneumococcica.

- **i soggetti con asplenia o disfunzione splenica:** la milza gioca un ruolo cruciale nella protezione contro le infezioni batteriche, e le persone senza milza (aspleniche) o con una milza non funzionante sono particolarmente vulnerabili alle infezioni pneumococciche. La vaccinazione con PCV20 è raccomandata per fornire una protezione estesa in questa popolazione.

In generale, il vaccino PCV20 è indicato per coloro che hanno un più alto rischio di contrarre malattie pneumococciche invasive (*Invasive pneumococcal disease* - IPD), a causa di predisposizioni legate all'età, comorbidità o ad altri fattori di rischio modificabili e non modificabili.

##### **A0023 – Quante persone appartengono alla popolazione target?**

Secondo le stime dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), nel 2023 l'incidenza della malattia pneumococcica nei bambini di età inferiore ad un anno è stata di 10,41 casi per 100.000 abitanti [25]. Nel 2021 e 2020 era stato registrato un numero di casi notevolmente più basso, rispettivamente pari a 489 e 501. L'incidenza nell'anno 2022 rispetto al biennio 2020-2021, quindi, è aumentata da 0,8 casi (ogni 100.000 abitanti) a 1,74 casi (ogni 100.000 abitanti) nel 2022. Tra le possibili spiegazioni, l'ISS riporta l'allentamento delle misure restrittive precedentemente applicate per contenere la diffusione di COVID-19 e da una più efficiente notifica dei casi.

Nel 2022 l'incidenza di IPD nei bambini di età inferiore ad 1 anno è stata di 6,24 casi ogni 100.000 abitanti, in netto aumento rispetto a quella del 2021 (2,47 casi ogni 100.000 abitanti) e del 2020 (2,65 casi ogni 100.000 abitanti). È inoltre interessante riportare come nel 2022 la percentuale di casi da sierotipi inclusi nel vaccino coniugato pneumococcico 10-valente (PCV10) si è attestata al 17%, nel vaccino coniugato pneumococcico 13-valente (PCV13) al 41%, nel vaccino coniugato pneumococcico 15-valente (PCV15) al 45% e quelli inclusi nel PCV20 al 59% [26]. L'ultimo rapporto sulle malattie batteriche invasive pubblicato dall'ISS [27] ha rivelato che in Italia, nei primi 6 mesi dell'anno 2023 si è registrata un'incidenza di IPD pari a 1,58 casi ogni 100.000 abitanti (930 casi considerando una popolazione totale di

58.850.717).

Per quanto concerne, in particolare, la popolazione pediatrica, è si è registrata la seguente distribuzione di IPD per età [27]:

- 15 casi nei soggetti di anni 0;
- 24 casi nei soggetti di età 1-4 anni;
- 23 casi nei soggetti di età 5-9 anni;
- 9 casi nei soggetti di età 10-14.

Il sierotipo prevalente associato all'infezione è stato il 3, con 5 casi riscontrati nei soggetti di età compresa tra 1 e 4 anni e altrettanti (5 casi) in quelli di età compresa tra 5 e 9 anni.

## Condizione target

### A0002 – Qual è la malattia o la condizione di salute oggetto di questa valutazione?

Il vaccino PCV20 è sviluppato per prevenire le infezioni causate dal *S. pneumoniae*, fornendo protezione contro 20 diversi sierotipi derivanti da questo batterio, tra i più comuni e virulenti, responsabili di un'ampia gamma di infezioni pneumococciche invasive e non invasive. Le principali condizioni di salute che il vaccino PCV20 mira a prevenire includono:

- **la polmonite pneumococcica:** un'infezione dei polmoni che può essere grave, soprattutto nei bambini piccoli, negli anziani nei soggetti con condizioni di salute preesistenti;
- **la meningite pneumococcica:** un'infiammazione delle membrane che coprono il cervello e il midollo spinale. La meningite può essere potenzialmente letale o causare gravi complicazioni, come danni neurologici permanenti;
- **la batteriemia e la sepsi:** un'infezione del sangue che può portare a sepsi, una condizione potenzialmente fatale caratterizzata da una risposta infiammatoria sistemica e disfunzione degli organi;
- **l'otite media acuta:** un'infezione dell'orecchio medio, comune nei bambini, che può causare dolore e, in alcuni casi, perdita dell'udito temporanea o permanente se non trattata adeguatamente;
- **la sinusite:** un'infezione dei seni paranasali che può causare dolore facciale, congestione nasale, e altri sintomi respiratori.

Le fasce di età più colpite sono quelle dei

bambini al di sotto dei 5 anni e gli anziani [28]. Lo pneumococco, prima dell'introduzione del vaccino, era responsabile di oltre l'80% delle infezioni del bambino, causando infezioni spesso gravi [29]. In assenza di vaccinazione, lo pneumococco nel bambino è infatti il principale responsabile delle otiti acute, ed è la prima causa di meningite e di polmonite [30]. L'OMS stima che nel mondo ogni anno ci siano 14,5 milioni di casi di *S. pneumoniae* e che le morti fra i bambini sotto i 5 anni di età siano circa 735.000 [31].

La trasmissione dell'infezione avviene per via aerea, tramite le goccioline emesse nell'aria con starnuti, colpi di tosse, o semplicemente parlando, o per contatto indiretto con materiale contaminato [32].

### A0003 – Quali sono i fattori di rischio noti per la malattia o la condizione di salute?

Le infezioni causate da *S. pneumoniae*, che i programmi vaccinali mirano a prevenire, possono colpire varie persone con diverse caratteristiche e condizioni di salute. Di fatto, sono numerosi i fattori di rischio che aumentano la probabilità di contrarre queste infezioni.

Uno dei fattori di rischio principali è l'età. I bambini piccoli, soprattutto quelli sotto i cinque anni, sono particolarmente vulnerabili perché il loro sistema immunitario non è ancora completamente sviluppato. Similmente, anche gli anziani, in particolare quelli sopra i 65 anni, sono a rischio elevato a causa del declino naturale del sistema immunitario che avviene con l'invecchiamento [33].

Le condizioni mediche croniche rappresentano un altro gruppo significativo di fattori di rischio. Di fatto, persone con malattie cardiache, come l'insufficienza cardiaca congestizia o la malattia coronarica, e con malattie polmonari, come la BPCO e l'asma, hanno un rischio maggiore di sviluppare le infezioni pneumococciche. Il diabete, che compromette la risposta immunitaria, e le malattie epatiche, che riducono l'efficacia del sistema immunitario, sono anch'essi fattori di rischio importanti. Infine, anche l'insufficienza renale è una condizione che può aumentare la suscettibilità alle infezioni.

Tra le persone particolarmente a rischio emergono coloro che vivono con la sindrome da immunodeficienza acquisita (*Acquired Immune Deficiency syndrome - AIDS*), che hanno subito un trapianto di organi e devono

assumere farmaci immunosoppressori, e quelli che sono sottoposti a trattamenti oncologici come la chemioterapia e la radioterapia, che possono indebolire il sistema immunitario [34].

Anche i comportamenti e gli stili di vita possono influenzare il rischio di infezioni pneumococciche. Ad esempio, i fumatori di sigaretta sono più suscettibili alle infezioni da *S. pneumoniae*, in quanto il fumo danneggia le vie respiratorie, rendendole più vulnerabili alle infezioni. Inoltre, anche l'abuso di alcol, che può compromettere la funzione immunitaria, è un comportamento che aumenta il rischio [35].

Anche i fattori ambientali giocano un ruolo significativo. Di fatto, vivere in ambienti affollati, come case di riposo, dormitori o prigioni, aumenta la probabilità di trasmissione del batterio. L'esposizione a inquinanti atmosferici può inoltre incrementare il rischio di infezioni respiratorie [35].

Infine, la mancata vaccinazione è un fattore di rischio cruciale. Le persone che non sono vaccinate contro *S. pneumoniae* sono a maggiore rischio di contrarre infezioni pneumococciche. Anche una storia pregressa di infezioni pneumococciche può indicare una predisposizione a queste infezioni, aumentando il rischio di reinfezione.

Gestire questi fattori di rischio è essenziale per prevenire le infezioni pneumococciche. Le vaccinazioni rappresentano approcci volti a ridurre l'incidenza di queste malattie, proteggendo in particolare le popolazioni più vulnerabili come bambini, anziani e persone con condizioni mediche preesistenti. Conoscere e comprendere questi fattori di rischio può aiutare a prendere decisioni informate sulla salute e adottare misure preventive adeguate [36].

#### **A0004 – Qual è il decorso naturale della malattia o della condizione di salute?**

Il decorso naturale della malattia pneumococcica varia notevolmente a seconda della specifica manifestazione clinica causata dall'infezione da *S. pneumoniae*.

Di fatto, l'esposizione a questo agente può determinare un ampio spettro di malattie: le IPD includono condizioni invasive e gravi che si verificano quando il batterio è isolato da siti normalmente sterili come il sangue, il liquor cerebrospinale e le sierose. Le IPD possono portare a una serie di complicazioni, le più

gravi a carico del sistema nervoso centrale. Altre possibili complicazioni includono paralisi, perdita dell'udito (mono o bilaterale) e ritardi nello sviluppo motorio. Inoltre, le IPD più gravi, come la meningite, la setticemia e la polmonite batteriemiche [37] possono portare alla morte del soggetto affetto [38]. In assenza di trattamento, i sintomi delle polmoniti batteriemiche possono peggiorare rapidamente, portando a difficoltà respiratorie e, nei casi più gravi, a insufficienza respiratoria. Le complicazioni delle IPD possono includere empiema, sepsi e sindrome da distress respiratorio acuto (*Acute Respiratory Distress Syndrome* – ARDS). Tuttavia, nella maggior parte dei casi, con un trattamento antibiotico adeguato, i sintomi migliorano entro pochi giorni, anche se il recupero completo può richiedere settimane, soprattutto nei pazienti anziani o con altre malattie croniche.

Un'altra possibile conseguenza dell'infezione è costituita dalla meningite pneumococcica, che tipicamente esordisce con febbre alta, mal di testa severo, rigidità del collo, nausea e vomito. Questa condizione può progredire rapidamente, causando convulsioni, coma e danni neurologici potenzialmente permanenti se non gestiti tempestivamente. Anche se gestita con idonei approcci terapeutici, la meningite pneumococcica è caratterizzata da un'alta mortalità e può comportare sequele neurologiche significative [39].

La batteriemia e la sepsi pneumococcica sono altre manifestazioni pericolose dell'infezione da *S. pneumoniae*. Queste condizioni esordiscono generalmente con febbre, brividi e sintomi sistemici come tachicardia e ipotensione. Senza un trattamento immediato, la batteriemia può evolvere in sepsi grave e shock settico, con insufficienza multiorgano e alta letalità. Anche in presenza di un trattamento aggressivo con antibiotici e supporto medico, la sepsi rimane una condizione associata ad elevata letalità.

Le infezioni localizzate più lievi ma anche più comuni, definite non-IPD, comprendono invece sinusite, otite media acuta (OMA) e polmonite non batterica.

Le principali complicanze connesse alle polmoniti riguardano: versamento pleurico, sequela risolvibile con il trattamento farmacologico; empiema, associato più comunemente a *S. pneumoniae* sierotipo 1 ed ascesso polmonare, che si verifica più frequentemente nei bambini ed è in particolare causato dal sierotipo 3.

L'OMA è molto frequente nelle popolazioni

pediatriche [37]: nei primi 3 anni di vita, quasi tutti i bambini sperimentano almeno un episodio di questa malattia e fino al 50% presenta episodi ricorrenti (almeno 4 episodi di OMA all'anno o almeno 3 episodi di OMA ogni 6 mesi). Questa si manifesta con dolore auricolare, febbre e irritabilità, soprattutto nei bambini. In assenza di trattamento l'infezione può peggiorare e causare la perforazione del timpano. Inoltre, anche in caso di buona risposta al trattamento antibiotico, episodi ricorrenti possono portare a complicazioni come la mastoidite e, raramente, la meningite. Nella maggior parte dei casi, anche quelli più gravi, a seguito di un episodio di OMA la membrana timpanica, pur presentando importanti segni di flogosi, rimane integra. Tuttavia, in un numero non trascurabile di bambini si può verificare la perforazione spontanea della membrana timpanica (*Spontaneous tympanic membrane perforation* - STMP), complicando il decorso della malattia. Nella maggior parte dei casi, la perforazione è di dimensioni limitate e interessa esclusivamente la pars tensa nel quadrante antero-inferiore della membrana e consente il libero drenaggio del pus. La causa dell'STMP può risiedere nell'accumulo di una grande quantità di pus nella cavità dell'orecchio medio durante la prima fase della malattia che esercita una pressione sui vasi sanguigni della membrana timpanica, causando ischemia e necrosi del timpano che portano alla perforazione [40]. La risoluzione della malattia e la riparazione della membrana timpanica sono generalmente rapide senza ulteriori problemi, motivo per cui è considerata una complicanza lieve dell'OMA. Le complicanze suppurative, ovvero con formazione di pus, dell'OMA consistono nella mastoidite acuta, nella meningite e negli ascessi cerebrali [41].

Infine, la sinusite pneumococcica si presenta con congestione nasale, dolore facciale, mal di testa, febbre e secrezione nasale purulenta. Se non trattata, può diventare cronica e causare infezioni gravi come l'osteomielite del seno frontale o l'ascesso orbitale. Il trattamento antibiotico è generalmente efficace, ma la sinusite cronica può richiedere interventi prolungati e complessi [42].

Le malattie pneumococciche, soprattutto se invasive, dunque, comportano un rischio significativo di letalità e disabilità permanente, in particolare a carico del sistema nervoso centrale. Le infezioni invasive possono portare a conseguenze debilitanti come la paralisi e

deficit neurologici permanenti, che incidono profondamente sulla qualità della vita del paziente e richiedono interventi medici e supporto a lungo termine. La perdita dell'udito, che può essere bilaterale e permanente, rappresenta una delle disabilità più comuni associate alle infezioni pneumococciche, influenzando negativamente lo sviluppo del linguaggio e le capacità di apprendimento dei bambini colpiti. Ritardi nello sviluppo motorio possono altresì derivare da danni neurologici estesi, compromettendo la capacità del bambino di acquisire e perfezionare abilità motorie essenziali. La meningite pneumococcica, in particolare, è associata a un alto tasso di mortalità e a un significativo rischio di deficit neurologici permanenti, come disabilità cognitive, problemi comportamentali e disturbi della coordinazione motoria. La setticemia e la polmonite batteriemiche, se non trattate tempestivamente, possono evolvere rapidamente verso uno stato critico, aumentando il rischio di decesso. Le complicanze delle polmoniti, come l'empima e l'ascesso polmonare, richiedono spesso interventi chirurgici e trattamenti prolungati, comportando un ulteriore rischio di morbidità e disabilità a lungo termine.

In generale, dunque, il decorso naturale dell'infezione da pneumococco può variare notevolmente a seconda della localizzazione dell'infezione e della risposta immunitaria del paziente.

#### **A0005 – Quali sono i sintomi e la gravità della malattia o condizione di salute per il paziente?**

Il quadro clinico causato dalle infezioni da *S. pneumoniae* varia a seconda che il paziente sia un portatore asintomatico o abbia sviluppato la patologia. La condizione asintomatica dipende da diversi fattori, tra cui età, ambiente, presenza di infezioni virali concomitanti o malattie che compromettono l'integrità della mucosa respiratoria e riducono l'efficienza del sistema immunitario. In caso di sviluppo di una condizione clinica patologica, il paziente può riportare sintomi aspecifici come stanchezza, tachicardia, dispnea e febbre, oltre a sintomi localizzati come faringite, otite media e congiuntivite. Vi sono casi in cui il batterio invade il torrente ematico (batteriemia), o siti normalmente sterili, evolvendo in quadri clinici gravi (sepsi, meningite, polmonite).

In generale, le manifestazioni

cliniche possono essere classificate in due macrocategorie:

- **malattie invasive:** colpiscono organi vitali o il sangue, con conseguenze molto gravi quali meningite, sepsi, polmoniti, batteriemie da pneumococco, e setticemia. Più nel dettaglio, la polmonite rappresenta la manifestazione clinica grave più comune dell'infezione da *S. pneumoniae*. Si caratterizza come un'inflammatione acuta che coinvolge uno o più lobi polmonari che vengono colonizzati dai batteri e riempiti di liquido infiammatorio. Tale accumulo di liquido compromette la normale funzione polmonare, impedendo il normale ciclo di inspirazione ed espirazione nei polmoni. Sintomi ulteriori possono consistere in brividi e febbre elevata. La maggior parte dei pazienti riporta, inoltre, tosse produttiva con, talvolta, un espettorato striato di sangue e dolore toracico associato all'inflammatione pleurica. Le complicanze possono includere pitorace, empiema, ascessi, fibrosi e sepsi. Questa condizione costituisce un'emergenza clinica, richiedendo pertanto un intervento tempestivo con un trattamento antibiotico adeguato [27]. Di particolare importanza risulta essere la meningite, una malattia infettiva acuta, caratterizzata dall'inflammatione delle meningi. Essa colpisce maggiormente la fascia d'età pediatrica, in particolare i bambini sotto l'anno di età. I sintomi con cui può presentarsi sono numerosi; tra i più frequenti si annoverano: irritabilità, inappetenza, febbre alta, dolore o rigidità del collo, mal di testa, vomito, sonnolenza, convulsioni e rigonfiamento della fontanella anteriore nei lattanti [37]. La meningite spesso si sviluppa in modo estremamente rapido e con effetti severi, come morte o conseguenze gravi ed invalidanti [43].
- **malattie non invasive:** queste condizioni sono considerate tali in quanto cui l'infezione rimane localizzata e non si diffonde in altre parti del corpo. Tra queste condizioni si annoverano l'OMA, che è un'inflammatione e infezione dell'orecchio medio comune nei bambini, e la sinusite, che consiste nell'inflammatione e infezione dei seni paranasali. Più nel dettaglio,

i sintomi principali, solitamente non specifici, associati alla diagnosi di OMA comprendono febbre, otalgia, irritabilità, tosse e rinite. Generalmente l'insorgenza di tali sintomi è rapida, nel corso di 48 ore, con o senza anoressia, nausea o vomito. Episodi ricorrenti di OMA causano nei bambini dolore acuto all'orecchio, febbre e malessere generale. Ulteriore condizione non invasiva è la bronchite, caratterizzata da inflammatione ed infezione dei bronchi con sintomi come tosse e produzione di muco. Anche la congiuntivite, che comporta inflammatione e infezione della congiuntiva dell'occhio, rientra tra queste condizioni. Tra le malattie non invasive si ha inoltre la faringite, la rinite, e la tonsillite. La faringite provoca inflammatione della faringe, risultando in mal di gola e difficoltà a deglutire. La rinite causa inflammatione delle mucose nasali, portando a naso che cola e congestione nasale. Infine, la tonsillite, che è l'inflammatione delle tonsille, può manifestarsi con mal di gola e difficoltà a deglutire [44].

#### A0006 – Quali sono le conseguenze della malattia o della condizione di salute per la società?

Le malattie pneumococciche, causate da *S. pneumoniae*, in considerazione della loro diffusione, hanno significative conseguenze, che vanno oltre la salute individuale. Queste, di fatto, si estendono all'intera società, impattando vari aspetti della salute pubblica, dell'economia e del benessere generale. Tali effetti possono essere di tipo sanitario, economico e sociale. Più nel dettaglio, le infezioni pneumococciche possono causare malattie gravi come polmonite, meningite, sepsi, otite e sinusite. Queste condizioni comportano un alto tasso di morbilità e mortalità, specialmente tra i bambini, gli anziani e le persone con patologie croniche o immunocompromesse. Le conseguenze dirette sulla salute includono: ospedalizzazioni frequenti, necessità di cure intensive e, in alcuni casi, la morte della persona affetta. Inoltre, le complicazioni a lungo termine, come i danni neurologici permanenti dovuti alla meningite o la perdita dell'udito causata dall'otite media ricorrente, limitando le opportunità educative e lavorative degli individui colpiti, possono

influenzare negativamente la qualità della vita dei pazienti e delle loro famiglie [45].

Queste malattie gravi richiedono spesso lunghi periodi di cura e di recupero, imponendo un notevole stress emotivo e finanziario alle famiglie, oltre a causare una perdita di produttività significativa per i pazienti ed i loro *caregiver*. Le malattie pneumococciche, di fatto, possono causare assenze scolastiche e lavorative prolungate, riducendo la produttività e influenzando negativamente l'economia di uno specifico setting assistenziale: i genitori potrebbero dover rinunciare a parte del loro tempo libero per poter accudire i bambini malati, mentre gli adulti affetti dalla malattia potrebbero sperimentare una riduzione della loro capacità lavorativa con un impatto diretto sul reddito familiare. La gestione di tali condizioni può, inoltre, comportare ulteriori costi indiretti legati alla perdita di produttività [46].

Pertanto, sulla base di tali osservazioni, appare chiaro come le famiglie e i *caregiver* possano sperimentare un carico emotivo e finanziario significativo nella presa in carico di membri della famiglia con disabilità.

Il trattamento delle infezioni pneumococciche comporta costi sanitari elevati. Questi includono spese mediche per visite ambulatoriali, ospedalizzazioni, terapie antibiotiche, interventi chirurgici per complicanze (es.: drenaggi per empiemi o mastoiditi) e costi per la gestione delle sequele a lungo termine (es.: trattamenti riabilitativi a seguito di danni neurologici). A livello di sistema sanitario, l'elevata incidenza di queste malattie può sovraccaricare le risorse, aumentando la pressione sulle strutture sanitarie e sul personale medico, rischiando di ridurre la capacità di gestione di altre patologie [47].

#### **A0009 – Quali sono gli aspetti delle conseguenze e del carico della malattia che vengono presi in considerazione dalla tecnologia?**

Le vaccinazioni con PCV rappresentano una delle strategie più efficaci per prevenire le infezioni pneumococciche e ridurre le loro conseguenze sulla società. L'implementazione di programmi di vaccinazione di massa può diminuire l'incidenza di queste malattie, ridurre le ospedalizzazioni e le complicanze associate, e migliorare la qualità della vita della popolazione. Anche le campagne di educazione e sensibilizzazione sulla prevenzione delle

infezioni pneumococciche e sull'importanza della vaccinazione sono cruciali per migliorare i tassi di copertura vaccinale e ridurre l'incidenza delle malattie [48]. La riduzione delle infezioni grazie alla vaccinazione contribuisce anche a diminuire l'uso di antibiotici, riducendo il rischio di sviluppo di resistenze batteriche, complicando ulteriormente il trattamento di queste infezioni e aumentando in modo significativo i costi sanitari necessari. I dati provenienti da Portogallo, Grecia e, in certa misura, dall'Italia sono limitati, evidenziando la necessità di migliorare la sorveglianza delle malattie pneumococciche in questi Paesi [49].

Queste statistiche sottolineano l'importanza di continuare gli sforzi per migliorare la copertura vaccinale contro *S. pneumoniae*, al fine di ridurre l'incidenza di queste infezioni e alleviare l'onere sanitario associato.

I dati epidemiologici disponibili evidenziano come i programmi di vaccinazione possano influenzare significativamente l'epidemiologia delle malattie pneumococciche. Dopo l'introduzione dei vaccini coniugati, nei vari contesti nazionali si è registrata una diminuzione delle IPD derivanti dalle vaccinazioni ed un aumento delle IPD causate da sierotipi non inclusi nei vaccini, sottolineando l'importanza di monitorare continuamente l'efficacia dei vaccini e aggiornare le strategie di vaccinazione [49].

Il PCV20 è stato progettato per colmare un sostanziale fabbisogno insoddisfatto a causa dei sierotipi non coperti dai PCV precedentemente autorizzati [50] e per ottimizzare la gestione delle conseguenze e minimizzare il carico della malattia pneumococcica. Come i suoi predecessori, il PCV20 mira a ridurre l'incidenza delle infezioni pneumococciche gravi come polmonite, meningite e sepsi, che sono associate a tassi elevati di morbilità e mortalità, ampliando lo spettro di sierotipi coperti. La prevenzione di queste malattie non solo diminuisce il tasso di incidenza e mortalità ad esse correlati, ma riduce anche il tasso di complicazioni nel lungo termine. L'ampliamento della copertura sierotipica è significativo nella prevenzione delle malattie correlate ad infezione da *S. pneumoniae* poiché la prevalenza di alcuni di questi sierotipi aggiuntivi è aumentata e si è associata all'insorgere di patologie gravi.

I vaccini offrono, dunque, benefici diretti alle persone vaccinate prevenendo l'insorgenza di infezioni gravi. Inoltre, contribuiscono al raggiungimento di benefici indiretti (immunità

di comunità) riducendo la trasmissione del batterio *S. pneumoniae* nell'intera popolazione. Questo effetto indiretto della vaccinazione è particolarmente importante nella protezione di specifiche popolazioni a rischio che non possono essere vaccinate.

Riducendo l'incidenza delle malattie pneumococciche, i vaccini contribuiscono alla riduzione dei costi diretti associati al trattamento di queste infezioni, come i costi per le ospedalizzazioni, le visite ambulatoriali, le terapie antibiotiche e gli interventi chirurgici necessari per la gestione di complicazioni, nonché i costi indiretti dovuti alla perdita di produttività per assenze dal lavoro.

Inoltre, prevenendo le infezioni pneumococciche, i programmi vaccinali possono contribuire a ridurre il ricorso a terapie antibiotiche. Questo aspetto è importante nell'ottica di contrastare il crescente problema della resistenza agli antibiotici, in quanto il ricorso eccessivo alle terapie farmacologiche può portare allo sviluppo di resistenza batterica [51,52].

Complessivamente, l'introduzione di vaccini che offrono la copertura ad un numero maggiore di sierotipi può migliorare la salute pubblica riducendo il carico della malattia pneumococcica.

#### **A0011 – Quanto vengono utilizzate le tecnologie?**

La vaccinazione anti-pneumococco è stata inserita e raccomandata nel calendario vaccinale dai nati nel 2012 e ad oggi la copertura vaccinale (CV) oscilla tra l'80% ed il 97% nella gran parte del territorio italiano [53]. Consultando i dati relativi alla CV nell'infanzia e nell'adolescenza del 2022, si rileva un aumento delle coperture a 24 mesi nei confronti della vaccinazione anti-pneumococcica (91,73%) rispetto al 2021 ed al 2020 seppure con una significativa differenza tra le regioni italiane: l'Emilia-Romagna risulta essere la regione con la CV più alta (94,98%), mentre la Provincia Autonoma di Bolzano è quella associata alla percentuale più bassa (73,19%), seguita dalla Campania (87,69%) [54].

È opportuno sottolineare che, grazie all'introduzione dei vaccini pneumococcici coniugati, l'incidenza delle IPD è notevolmente diminuita a livello globale. Quindi, la strategia di immunizzazione su larga scala rimane fondamentale nel contrastare l'impatto delle malattie da pneumococco, contribuendo in

modo rilevante a ridurre le conseguenze derivanti dall'infezione. Prevenire l'insorgenza di IPD è importante per la promozione della salute all'interno della popolazione, in quanto aiuta a combattere la resistenza agli antibiotici e ad abbattere i costi associati alle ospedalizzazioni necessarie per la gestione di queste condizioni [55].

In Tabella 4 è riportato il trend della CV in età pediatrica negli anni 2019-2022 nelle varie regioni italiane [54].

### **Gestione attuale della patologia**

#### **A0018 – Quali sono le altre tipiche o comuni alternative alla tecnologia corrente?**

Il primo vaccino coniugato pneumococcico è stato introdotto negli Stati Uniti nel 2000 ed includeva nella sua composizione polisaccaridi purificati della capsula di 7 sierotipi di *S. pneumoniae* coniugati con la proteina CRM197, una variante non tossica della tossina difterica che usa una tecnologia simile a quella utilizzata nel vaccino *anti-Haemophilus influenzae* di tipo B e nel vaccino coniugato antimeningococcico. Il vaccino coniugato pneumococcico 7-valente (PCV7) copriva 7 sierotipi di *S. pneumoniae* (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, e 23F) responsabili di una larga parte delle infezioni invasive nei bambini. L'introduzione di PCV7 ha portato a una significativa riduzione delle IPD causate dai sierotipi coperti dal vaccino. Tuttavia, l'uso diffuso di PCV7 ha anche portato a un aumento delle infezioni causate da sierotipi non inclusi nel vaccino, fenomeno noto come *replacement*.

Nel 2009, il vaccino PCV10 è stato introdotto in Europa, estendendo la copertura a tre sierotipi aggiuntivi (1, 5, 7F) oltre ai sette inclusi in PCV7. Questo vaccino ha mostrato efficacia non solo contro le infezioni invasive, ma anche contro le OMA causate da pneumococco. PCV10 è stato utilizzato principalmente in Europa, contribuendo a una ulteriore riduzione delle IPD.

Lanciato nel 2010, il PCV13 ha ampliato ulteriormente il fattore protettivo includendo 6 nuovi sierotipi (3, 6A, 19A, 1, 5, 7F) oltre ai 7 già coperti da PCV7. Il PCV13 ha avuto un impatto significativo sulla riduzione delle IPD e delle infezioni non invasive nei bambini. Studi epidemiologici hanno dimostrato che l'introduzione del PCV13 ha portato a una riduzione dei casi di IPD causati dai sierotipi

TABELLA 4

RIELABORAZIONE TABELLA "VACCINAZIONI DELL'ETÀ PEDIATRICA NELL'ANNO 2022, 2021 E 2020 (COORTE 2020, 2019 E 2018) - COPERTURE VACCINALI A 24 MESI (PER 100 ABITANTI) [54]				
Regione/P.A.	2022	2021	2020	2019
Piemonte	91,24	91,11	90,56	92,71
Valle d'Aosta	89,63	86,51	90,56	88,50
Lombardia	94,32	94,07	92,43	95,89
Prov. Aut. Bolzano	73,19	71,71	76,21	76,44
Prv. Aut. Trento	91,22	92,12	92,18	91,39
Veneto	93,96	94,45	93,82	89,67
Friuli-Venezia Giulia	89,36	91,21	87,52	87,59
Liguria	90,66	91,28	90,68	93,03
Emilia-Romagna	94,98	94,06	92,91	93,38
Toscana	91,93	91,87	91,48	92,34
Umbria	94,28	94,51	93,66	93,87
Marche	91,49	90,69	89,78	90,87
Lazio	90,74	91,42	86,62	92,08
Abruzzo	90,61	89,32	88,53	93,01
Molise	94,69	94,51	96,14	96,60
Campania	87,69	89,52	88,99	89,97
Puglia	90,94	90,35	91,48	91,88
Basilicata	94,57	94,15	91,31	95,82
Calabria	94,58	92,46	90,81	94,32
Sicilia	87,34	83,49	85,50	87,92
Sardegna	90,58	89,77	94,37	93,57
<b>Italia</b>	<b>91,73</b>	<b>91,25</b>	<b>90,58</b>	<b>92,00</b>

aggiuntivi inclusi nel vaccino. Tuttavia, come con il PCV7, è stato osservato un aumento delle infezioni da sierotipi non inclusi nel vaccino. Il PCV13 è un vaccino coniugato pneumococcico che protegge contro 13 sierotipi di *S. pneumoniae*: i sierotipi 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F. È stato approvato per l'uso nei bambini a partire dalle 6 settimane di età e negli adulti e si è dimostrato altamente efficace nella prevenzione delle IPD causate dai sierotipi coperti dal vaccino. Le sperimentazioni cliniche hanno dimostrato che il PCV13 induce una robusta risposta immunitaria contro tutti i 13 sierotipi sia nella popolazione pediatrica che in quella degli adulti in cui, nei gruppi ad alto rischio, come gli anziani e le persone con condizioni

croniche, il PCV13 ha dimostrato di ridurre l'incidenza delle polmoniti pneumococciche e delle IPD [56].

L'introduzione e l'uso diffuso dei vaccini coniugati pneumococcici hanno portato a cambiamenti significativi nell'epidemiologia delle infezioni da pneumococco. Tuttavia, sebbene i vaccini abbiano ridotto in modo significativo le malattie causate dai sierotipi inclusi, l'aumento delle infezioni da sierotipi non coperti da vaccino rappresenta una sfida continua. Questo fenomeno di *replacement* ha portato alla necessità di sviluppare vaccini coniugati a valenza più alta.

Di fatto, recentemente, sono stati sviluppati vaccini coniugati a valenza più alta come il PCV15 ed il PCV20.



Il PCV15 estende la protezione a 15 sierotipi, includendo i 13 del PCV13 e 2 sierotipi aggiuntivi, ovvero il 22F e 33F. Il PCV15 è stato approvato per l'uso negli adulti e nei bambini a partire dalle 6 settimane di età mostrando un profilo di sicurezza simile a quello di PCV13, con reazioni avverse prevalentemente lievi o moderate. Le sperimentazioni cliniche hanno evidenziato che PCV15 induce una forte risposta immunitaria contro tutti i 15 sierotipi. In studi comparativi, PCV15 ha dimostrato una risposta immunitaria non inferiore a quella di PCV13 per i 13 sierotipi comuni, e superiore per i due sierotipi aggiuntivi. Questo rende PCV15 una valida opzione per ampliare la protezione ad un maggiore numero di sierotipi dello pneumococco [57].

Infine, il PCV20 estende ulteriormente la copertura a 20 sierotipi, includendone ulteriori 7 rispetto al PCV13. Questi nuovi vaccini mirano a contrastare l'emergere di infezioni da sierotipi non inclusi nei vaccini precedenti, offrendo una protezione più ampia contro le malattie pneumococciche.

Oltre ai vaccini PCV, esistono altre alternative per la prevenzione e il trattamento delle infezioni da pneumococco, come il vaccino polisaccaridico purificato non coniugato (*unconjugated purified polysaccharide* - PPSV), prodotto per la prima volta negli Stati Uniti, nel 1977. Costituito da antigeni capsulari purificati, è diretto contro 14 sierotipi di pneumococco. Nel 1983, è stato integrato con ulteriori 9 sierotipi, arrivando al vaccino polisaccaride purificato non coniugato 23-valente (PPSV23), tuttora utilizzato, che ha sostituito la precedente versione. I vaccini polisaccaridici purificati attivano i linfociti B indipendentemente dall'attivazione delle cellule T, con conseguente assenza di produzione di cellule B di memoria. Ciò si traduce in una risposta ridotta nei bambini di età inferiore a due anni e in nessuna risposta amnestica con l'invecchiamento. Successivamente, i polisaccaridi prevalenti sono stati coniugati ad antigeni proteici consentendo una risposta dipendente dalle cellule T e lo sviluppo di cellule di memoria per un'immunità duratura. In particolare, la peculiarità dei PCV risiede nel fatto che, avendo la capacità di elicitare una risposta immunitaria dipendente dalle cellule T (con conseguente robuste risposte anticorpali funzionali e memoria immunologica), sono stati utilizzati come uno strumento importante per ridurre la malattia pneumococcica nei neonati

[58–60].

#### **A0024 – Come la malattia o condizione di salute è diagnosticata in accordo con le Linee Guida?**

La diagnosi delle infezioni pneumococciche, causate da *S. pneumoniae*, segue specifiche linee guida [61] che prevedono una combinazione di valutazione clinica, esami di laboratorio e, in alcuni casi, *imaging* diagnostico. Le linee guida forniscono un approccio strutturato per garantire una diagnosi accurata e tempestiva, fondamentale per un trattamento efficace e per migliorare gli esiti clinici dei pazienti.

La valutazione clinica iniziale si basa sui sintomi del paziente. Per le infezioni delle vie respiratorie superiori e inferiori, come la sinusite pneumococcica e la polmonite, i sintomi comuni includono febbre, mal di gola, tosse, dolore toracico, difficoltà respiratorie e otalgia per le otiti medie.

Tecniche come la reazione a catena della polimerasi (*Polymerase Chain Reaction* - PCR) sono utilizzate per rilevare il DNA dello streptococco nei campioni clinici. Questi test sono altamente sensibili e specifici e possono fornire risultati più rapidi rispetto alle colture tradizionali. Le linee guida dell'OMS raccomandano l'uso della PCR per la diagnosi di infezioni streptococciche invasive.

I test sierologici possono essere utilizzati per rilevare anticorpi contro lo streptococco, utili in particolare per la diagnosi di complicanze post-infettive come la febbre reumatica o la glomerulonefrite post-streptococcica. Questi includono test come l'antistreptolisina O (ASO) e l'anti-DNasi B.

Per le infezioni invasive come la polmonite, la meningite o l'endocardite, possono essere necessari studi di *imaging* come radiografie del torace, tomografia computerizzata (TC) o ecocardiogrammi per valutare l'estensione dell'infezione e le complicanze associate.

Per la determinazione del ceppo batterico e la conferma dell'identità sono fondamentali le colture batteriche ed i test di colorazione di Gram utilizzando i campioni biologici sopracitati, in cui gli pneumococchi (che appartengono alla famiglia dei Gram-positivi) vengono facilmente identificati per il loro tipico aspetto di diplococchi a forma di lancetta [62].

La capsula del batterio può essere evidenziata meglio tramite la reazione Quellung, in cui viene applicata una quantità di antisiero

di tipo specifico che causa il rigonfiamento della capsula, seguita dall'aggiunta di blu di metilene che colora di blu scuro le cellule pneumococciche, facendole apparire contornate da un alone sottile, che rappresenta il bordo esterno della capsula [62].

Negli ultimi anni, ha acquisito rilevanza la ricerca degli antigeni urinari di *S. pneumoniae* nell'ambito della diagnosi batteriologica delle infezioni pneumococciche [63]. Questo è un test di rilevamento rapido che rileva l'antigene polisaccaridico capsulare, un componente della parete cellulare di *S. pneumoniae* escreto nelle urine, sfruttando l'immunocromatografia su membrana. Il test fornisce risultati entro 15 minuti ed è caratterizzata da una sensibilità del 50-80% ed una specificità >90% per la diagnosi di polmonite pneumococcica; ciononostante, una precedente terapia antibiotica riduce la sensibilità del test [64]. Il valore predittivo positivo del test è alto (>95%); tuttavia, il valore predittivo negativo, indicativo della percentuale di pazienti con un test negativo liberi dall'infezione, è basso e quindi un test dell'antigene urinario negativo non deve essere utilizzato per escludere la malattia pneumococcica [62]. È stato dimostrato che il test consente di individuare un trattamento mirato con risultati migliori rispetto ai metodi di diagnosi basati sulla coltura, i quali sono gravati dalle problematiche trattate in precedenza. Tuttavia, il test viene condotto solo sulla popolazione adulta, escludendo quella pediatrica. A causa di questi limiti, si ritiene necessario proporre nuovi approcci diagnostici per facilitare ed abbreviare la gestione delle infezioni pneumococciche [63].

#### **A00025 – Come la malattia o condizione di salute è gestita in accordo con le Linee Guida**

La gestione delle infezioni pneumococciche segue protocolli rigorosi stabiliti nelle linee guida mediche, che combinano la terapia antibiotica con misure di supporto e interventi preventivi, come la vaccinazione [65].

Prendendo in considerazione la polmonite pneumococcica, il trattamento inizia solitamente con una terapia antibiotica empirica. Gli antibiotici beta-lattamici, come la penicillina o le cefalosporine, sono i farmaci di scelta. Tuttavia, nei pazienti allergici alla penicillina o nei casi di resistenza batterica, si ricorre ai macrolidi o ai fluorochinoloni

respiratori. Nei casi di polmonite grave o nei pazienti con fattori di rischio per complicazioni, l'ospedalizzazione diventa necessaria. Qui, i pazienti possono ricevere supporto respiratorio, come l'ossigenoterapia o la ventilazione meccanica, se manifestano insufficienza respiratoria. Il monitoraggio della risposta al trattamento è cruciale, e se non si osserva un miglioramento entro 48-72 ore, è necessaria una rivalutazione clinica.

Per quanto riguarda la meningite pneumococcica, il trattamento deve essere immediato e aggressivo. Gli antibiotici ad ampio spettro, come ceftriaxone o cefotaxime in combinazione con vancomicina, vengono somministrati finché non si ottengono i risultati delle colture e dei test di sensibilità. L'uso di corticosteroidi, come il desametasone, è raccomandato all'inizio della terapia antibiotica per ridurre l'infiammazione e le complicazioni neurologiche. La meningite richiede sempre l'ospedalizzazione, spesso in un'unità di terapia intensiva, per il monitoraggio e la gestione delle complicazioni, come le convulsioni e l'aumento della pressione intracranica.

La sepsi pneumococcica richiede la somministrazione rapida di antibiotici ad ampio spettro. Ceftriaxone o cefotaxime, in combinazione con vancomicina, sono comunemente utilizzati. Inoltre, il supporto emodinamico è essenziale, con fluidi per via endovenosa e farmaci vasopressori per mantenere la pressione sanguigna e la perfusione degli organi. La gestione della sepsi grave avviene generalmente in un'unità di terapia intensiva, dove è possibile un monitoraggio continuo e il supporto multiorgano. È cruciale monitorare e trattare le complicazioni, come l'insufficienza renale acuta e la disfunzione multiorgano.

L'otite media pneumococcica viene trattata principalmente con antibiotici orali, come l'amoxicillina. Nei casi di resistenza o fallimento terapeutico, vengono utilizzate cefalosporine di seconda generazione o macrolidi. Il controllo del dolore con analgesici è fondamentale per alleviare i sintomi. Nei bambini con otite media ricorrente o persistente, può essere necessario un ulteriore intervento, come la miringotomia. La sinusite pneumococcica viene trattata con antibiotici come l'amoxicillina-clavulanato. Nei pazienti allergici alla penicillina, vengono prescritti macrolidi o tetracicline. Decongestionanti e corticosteroidi nasali possono essere utilizzati per ridurre

l'infiammazione e migliorare il drenaggio dei seni. Nei casi cronici o complicati, può essere necessaria una TC dei seni paranasali e, in alcuni casi, un intervento chirurgico.

La prevenzione delle infezioni pneumococciche è un aspetto fondamentale nella gestione di queste malattie. Le vaccinazioni sono raccomandate per i bambini, gli anziani e le persone con condizioni mediche sottostanti. Questi vaccini aiutano a ridurre significativamente l'incidenza delle infezioni pneumococciche nella popolazione. La gestione delle infezioni pneumococciche richiede dunque un approccio integrato che combina diagnosi accurata, trattamento tempestivo e prevenzione efficace attraverso la vaccinazione [66].

## Utilizzo

### **A0001 – Per quale scopo, condizione di salute e popolazione è utilizzata la tecnologia?**

Il vaccino PCV20 è utilizzato per prevenire le infezioni causate da 20 diversi sierotipi di *S. pneumoniae*. Questo vaccino è importante per ridurre l'incidenza di malattie come la polmonite, la meningite, la sepsi e l'otite media, tutte condizioni che possono avere gravi conseguenze sulla salute [23].

Il PCV20 è raccomandato per persone che presentano condizioni di salute che le rendono più vulnerabili alle infezioni pneumococciche. Tra le condizioni di vulnerabilità si annoverano le malattie croniche come quelle cardiache, polmonari, il diabete, le malattie epatiche e renali. Inoltre, è indicato per chi ha un sistema immunitario compromesso, ad esempio a causa di AIDS, terapie immunosoppressive, tumori maligni, o asplenia (mancanza di milza). Anche coloro che hanno impianti cocleari o perdite di liquido cerebrospinale possono trarre beneficio dal vaccino [23].

Per quanto riguarda le popolazioni specifiche, il PCV20 è indicato per diverse categorie di persone. Negli adulti, è particolarmente raccomandato per quelli sopra i 65 anni, poiché questa fascia d'età è a maggior rischio di infezioni gravi. Inoltre, è consigliato per adulti tra i 19 e i 64 anni che presentano condizioni di rischio, come le malattie croniche o immunocompromissione [23].

Il 14 febbraio 2024, il PCV20 ha ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio valida in tutta l'Unione Europea con estensione del suo utilizzo per le indicazioni pediatriche [67].

Sebbene la popolazione eleggibile a vaccino PCV20 sia, come detto, eterogenea per condizioni di salute predisponenti e fasce d'età, la presente analisi si concentra esclusivamente sulla popolazione pediatrica e gli effetti che la copertura data dal vaccino in questo gruppo di pazienti può avere sulla popolazione generale.

### **G0009 - Chi decide quali persone sono idonee per la tecnologia e su quali basi?**

In Italia, la decisione su quali persone sono idonee per la vaccinazione con PCV20 viene presa dalle autorità sanitarie nazionali, in particolare dal Ministero della Salute e dall'ISS, nonché dal Gruppo tecnico consultivo nazionale sulle vaccinazioni (NITAG), seguendo le raccomandazioni fornite dal Comitato Tecnico-Scientifico (CTS) per le Vaccinazioni composto da esperti in epidemiologia, immunologia, pediatria, malattie infettive e altre discipline rilevanti [68,69].

Le linee guida e le raccomandazioni ufficiali vengono pubblicate nel Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) [70], un documento che viene periodicamente aggiornato per riflettere le nuove evidenze scientifiche e le esigenze di sanità pubblica. Il PNPV definisce i gruppi di popolazione per i quali le vaccinazioni, inclusa quella antipneumococcica, sono raccomandate o obbligatorie, in base a criteri di età, condizioni di salute, rischio di esposizione e altri fattori epidemiologici.

Oltre al PNPV, le decisioni su chi dovrebbe ricevere la vaccinazione antipneumococcica possono essere influenzate da direttive regionali, data l'autonomia regionale che contraddistingue il contesto sanitario italiano. Tuttavia, le raccomandazioni nazionali forniscono il quadro di riferimento principale.

L'introduzione della vaccinazione antipneumococcica pediatrica in Italia rappresenta un importante traguardo nella prevenzione delle malattie infettive. Il vaccino coniugato pneumococcico, inizialmente raccomandato per i bambini a rischio, è stato successivamente incluso nel calendario vaccinale nazionale per tutti i neonati, con lo scopo di ridurre l'incidenza di gravi patologie

come meningiti, polmoniti e otiti medie acute causate da *S. pneumoniae*. L'adozione di questo vaccino ha portato a una significativa diminuzione delle infezioni pneumococciche invasive nei bambini, contribuendo a migliorare la salute pubblica e a ridurre la mortalità infantile.

Nel PNPV 2023-2025 [70], il vaccino anti-pneumococcico continua ad essere una priorità per la sanità pubblica italiana, enfatizzando l'importanza della vaccinazione nei primi anni di vita e prevedendo la somministrazione del PCV ai bambini, con dosi programmate al compimento di 2 mesi (dal 61° giorno), di 4 mesi (dal 121° giorno) e 10 mesi (dal 301° giorno) di vita, in co-somministrazione con il vaccino esavalente contro la difterite, il tetano, la pertosse, la polio, l'epatite B e le infezioni da *Haemophilus influenzae* tipo b (DTPa-IPV-HBV-/Hib). Questo piano mira non

solo a mantenere l'alto livello di copertura vaccinale raggiunto negli anni precedenti, ma anche a migliorarlo, assicurando che tutte le regioni italiane aderiscano uniformemente al calendario vaccinale [71]. Il PNPV 2023-2025 sottolinea anche l'importanza della sensibilizzazione e dell'informazione ai genitori riguardo ai benefici della vaccinazione, nonché il monitoraggio continuo della copertura vaccinale e dell'andamento delle malattie pneumococciche per adattare le strategie di prevenzione e intervento alle esigenze emergenti.

I primi anni di vita sono di fondamentale importanza per immunizzare i bambini contro alcune delle più importanti malattie prevedibili da vaccino. Per tale motivo il Ministero della Salute, tra le vaccinazioni obbligatorie e raccomandate, raccomanda anche la vaccinazione anti-pneumococco [71].



## DOMINIO

### DESCRIZIONE DELLE CARATTERISTICHE TECNICHE DELLA TECNOLOGIA

TABELLA 5

TOPIC & ISSUES DESCRIZIONE E CARATTERISTICHE TECNICHE DELLA TECNOLOGIA (TEC)		
Topic	Issue	Assessment element ID
Caratteristiche della tecnologia	Che tipo di tecnologia è e quali sono i comparatori?	B0001
	Qual è il beneficio dichiarato della tecnologia in relazione ai comparatori?	B0002
	Descrizione tempi di sviluppo	B0003
	Chi può decidere ed utilizzare la nuova tecnologia?	B0004
Stato Regolatorio	Per quali indicazioni la nuova tecnologia ha ricevuto l'autorizzazione o il marchio CE?	A0020
	Qual è lo stato di rimborso della tecnologia?	A0021
Investimenti e strumenti necessari per l'utilizzo della tecnologia	Che tipo di locali speciali sono necessari per utilizzare la tecnologia e il/i comparatore/i?	B0008
	Quali sono le attrezzature e i materiali necessari per utilizzare la tecnologia e il/i comparatore/i?	B0009
	Che tipo di dati/registri e/o registri sono necessari per monitorare l'uso della tecnologia e del/i comparatore/i?	B0010
Altro	Chi produce la tecnologia?	A0022

#### TOPIC & ISSUE DEL DOMINIO

#### DESCRIZIONE DELLE CARATTERISTICHE TECNICHE DELLA TECNOLOGIA (TEC)

#### CARATTERISTICHE DELLA TECNOLOGIA

##### **B0001 – Che tipo di tecnologia è e quali sono i comparatori?**

Il PCV20 è una sospensione per iniezione che contiene componenti di 20 diversi sierotipi del batterio *S. pneumoniae*, tutti coniugati alla proteina vettore CRM197, una variante non tossica della tossina difterica. Questo coniugato modifica la risposta immunitaria ai polisaccaridi, trasformandola da una risposta

T-indipendente a una risposta T-dipendente. Il PCV20 è composto da una dose di 0,5 mL, che contiene diverse quantità di polisaccaridi pneumococcici specifici per ciascun sierotipo di *S. pneumoniae*. In dettaglio, ogni dose include 2,2 µg di polisaccaride per i sierotipi 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F e 33F. Inoltre, per il sierotipo 6B, ogni dose contiene 4,4 µg di polisaccaride. Questa composizione permette al PCV20 di offrire una protezione ampliata contro 20 diversi sierotipi di pneumococco. La risposta a cellule T-dipendente determina una risposta anticorpale potenziata e anticorpi funzionali indotti (associati a opsonizzazione, fagocitosi e distruzione degli pneumococchi) per la protezione contro le malattie da

pneumococco, nonché la generazione di cellule B della memoria, consentendo una risposta anamnesticca alla riesposizione ai batteri [23].

Gli ultimi due tipi di vaccino anti-pneumococco, coniugato e polisaccaridico introdotto in Italia sono:

- il vaccino coniugato pneumococcico 13-valente (PCV13) contiene 13 polisaccaridi capsulari purificati di *S. pneumoniae* (1, 3, 4, 5, 6A, 6 B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F). Viene utilizzato per l'immunizzazione attiva contro la patologia invasiva, la polmonite e l'OMA causata da *S. pneumoniae* nella popolazione pediatrica e nell'adulto [56].
- il vaccino coniugato pneumococcico 15-valente (PCV15) contiene 15 polisaccaridi capsulari purificati di *S. pneumoniae* (1, 3, 4, 5, 6A, 6 B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, e 33F). È indicato per l'immunizzazione attiva nella prevenzione della malattia invasiva, dell'infezione polmonare e dell'OMA causate da *S. pneumoniae* in lattanti, bambini e adolescenti di età compresa tra 6 settimane e meno di 18 anni, e per l'immunizzazione attiva nella prevenzione della malattia invasiva e dell'infezione polmonare causate da *S. pneumoniae* negli individui di età pari o superiore a 18 anni [57].

#### **B0002 – Qual è il beneficio dichiarato della tecnologia in relazione ai comparatori?**

Il valore aggiunto del vaccino PCV20 rispetto ai comparatori, essendo tutti strutturati e formulati in modo simile, ovvero composti da polisaccaridi purificati specifici del sierotipo coniugati alla proteina carrier immunogena CRM197, risiede nella sua capacità di offrire una protezione più ampia contro un numero maggiore di sierotipi di *S. pneumoniae*. PCV20 include 7 ulteriori sierotipi rispetto al PCV13, aumentando così la copertura sierotipica e potenzialmente riducendo l'incidenza di malattie pneumococciche invasive e non invasive [23]. I 7 sierotipi aggiuntivi del PCV20 rispetto al PCV13 sono stati selezionati per l'inclusione in base alla loro distribuzione geografica generalizzata e alla loro prevalenza relativa (tra i sierotipi residui) come causa di malattia pneumococcica, nonché ad altri fattori, come la potenziale associazione con la resistenza agli antibiotici e/o la maggiore gravità della malattia.

In relazione ai comparatori, PCV20 combina i vantaggi dei vaccini coniugati (come il PCV13), che inducono una risposta immunitaria duratura e robusta anche nei bambini piccoli, con una protezione estesa a ulteriori sierotipi che non erano coperti dai vaccini precedenti. Ciò comporta che PCV20 sia potenzialmente in grado di ridurre la morbosità e la mortalità associate alle infezioni pneumococciche, migliorando la prevenzione delle malattie nelle popolazioni a rischio [9].

In sintesi, il principale beneficio del PCV20 è la sua capacità di offrire una protezione estesa contro un numero maggiore di sierotipi di *S. pneumoniae*, combinando i vantaggi della vaccinazione coniugata con una copertura sierotipica più ampia rispetto ai vaccini precedenti [72,73].

#### **B0003 – Descrizione tempi di sviluppo**

Lo sviluppo del PCV20 ha seguito un percorso dettagliato e rigoroso, tipico dei processi di sviluppo dei vaccini. L'azienda produttrice ha condotto questo sviluppo attraverso diverse fasi chiave che includono la ricerca preclinica, gli studi clinici di fase 1, 2 e 3, e le successive approvazioni regolatorie.

Il processo di sviluppo del PCV20 è iniziato con la fase preclinica, che comprendeva la ricerca e lo sviluppo in laboratorio. In questa fase, gli scienziati hanno lavorato per identificare i sierotipi di *S. pneumoniae* da includere nel vaccino e hanno sviluppato la formulazione coniugata con la proteina vettore CRM197. La ricerca preclinica includeva anche studi su modelli animali per valutare la sicurezza e l'immunogenicità del vaccino [74].

Gli studi di fase 1 sono stati avviati per valutare la sicurezza del vaccino in un piccolo gruppo di volontari sani. Questa fase ha mirato a determinare la dose ottimale e a monitorare eventuali reazioni avverse immediate. I risultati positivi di questa fase hanno permesso di procedere con studi più ampi [75]. Nella fase 2, il vaccino è stato somministrato a un numero maggiore di partecipanti per valutare ulteriormente la sicurezza e iniziare a misurare l'immunogenicità, ossia la capacità del vaccino di indurre una risposta immunitaria. Questi studi hanno fornito dati preziosi sulla definizione delle dosi e degli schemi di somministrazione più efficaci [10].

La fase 3 ha coinvolto un numero ancora maggiore di partecipanti, inclusi neonati,

bambini e adulti, per confermare la sicurezza e l'efficacia del PCV20 su larga scala. Questi studi sono stati condotti in diversi paesi del mondo per garantire che i risultati fossero applicabili a diverse popolazioni e sono stati cruciali per dimostrare che il PCV20 era efficace, in termini di immunogenicità, nel prevenire le malattie causate dai 20 sierotipi di *S. pneumoniae* inclusi nel vaccino [9,72,73,76,77].

A seguito del completamento degli studi clinici di fase 3, l'azienda ha presentato i dati alle autorità regolatorie per l'approvazione. Negli Stati Uniti, la *Food and Drug Administration* (FDA) ha approvato il PCV20 nel giugno 2021 per l'uso negli adulti. Successivamente, l'Agenzia Europea per i Medicinali (*European Medicine Agency* - EMA) ha approvato il PCV20 anche nella popolazione pediatrica. Nel marzo 2024, l'EMA ha autorizzato l'uso del PCV20 per l'immunizzazione attiva per la prevenzione della malattia invasiva, della polmonite e dell'OMA causate da *S. pneumoniae* nei neonati, nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 6 settimane e i 18 anni [67].

#### **B0004 – Chi può decidere ed utilizzare la nuova tecnologia?**

A livello europeo, l'EMA è l'ente che garantisce la valutazione scientifica, la supervisione e il controllo della sicurezza dei medicinali per uso umano e veterinario nell'UE. In particolare, il Comitato per i medicinali per uso umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use* – CHMP) valuta le domande di autorizzazione all'immissione in commercio presentate attraverso la procedura centralizzata, cioè valida per tutti i Paesi facenti parte l'UE [78]. In Italia, le politiche di prevenzione, inclusa l'adozione e l'utilizzo dei vaccini, sono decise principalmente dal Ministero della Salute, responsabile della pianificazione e della coordinazione delle strategie di salute pubblica a livello nazionale. Una componente fondamentale di questo processo è il NITAG, che fornisce consulenza e raccomandazioni basate sulle evidenze scientifiche più recenti. L'Istituto Superiore di Sanità (ISS) gioca un ruolo cruciale supportando il Ministero della Salute attraverso la ricerca scientifica e il monitoraggio delle malattie infettive. L'ISS raccoglie e analizza i dati epidemiologici, contribuendo a determinare le priorità vaccinali e a valutare l'efficacia delle campagne di immunizzazione.

Un documento chiave per le politiche vaccinali in Italia è il PNPV, che viene aggiornato periodicamente e stabilisce le linee guida per la somministrazione dei vaccini, definendo quali vaccini devono essere offerti gratuitamente e a quali gruppi di popolazione. Il PNPV è sviluppato dal Ministero della Salute in collaborazione con l'ISS e altri esperti del settore.

Le Regioni italiane, pur seguendo le linee guida nazionali, hanno una certa autonomia nella gestione e nell'attuazione delle politiche sanitarie locali, compresa la distribuzione dei vaccini. Tuttavia, devono garantire che le raccomandazioni ed i livelli essenziali di assistenza (LEA) nazionali siano rispettati per assicurare una copertura uniforme e adeguata su tutto il territorio nazionale.

#### **Stato regolatorio**

##### **A0020 – Per quali indicazioni la nuova tecnologia ha ricevuto l'autorizzazione o il marchio CE?**

Il PCV20 ha ottenuto l'autorizzazione per l'immissione in commercio da parte delle autorità regolatorie sia negli Stati Uniti che in Europa. Negli Stati Uniti, la FDA ha approvato il PCV20 nel giugno 2021 per l'immunizzazione attiva degli adulti di età pari o superiore a 18 anni. Questa approvazione copre la prevenzione delle malattie invasive e delle polmoniti causate da 20 sierotipi di *S. pneumoniae*. Successivamente, anche EMA ha concesso l'autorizzazione per l'uso del PCV20 negli adulti.

Più recentemente, il 14 marzo 2024, l'EMA ha autorizzato l'immissione in commercio del PCV20 per l'immunizzazione attiva per la prevenzione di patologie invasive, polmonite e otite media acuta causate da *S. pneumoniae* in lattanti, bambini e adolescenti di età compresa tra 6 settimane e 18 anni non compiuti.[23, 71].

##### **A0021– Qual è lo stato di rimborso della tecnologia?**

In Italia, l'immissione in commercio, la distribuzione e le politiche di rimborso dei vaccini, inclusi quelli antipneumococcici come il PCV20, sono il risultato di un processo articolato che coinvolge diverse istituzioni a livello nazionale e regionale.

Il percorso di un vaccino inizia con la sua sperimentazione clinica, suddivisa in più fasi per valutarne sicurezza ed efficacia. Successivamente, per l'immissione in commercio, il vaccino deve ottenere l'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC). In Europa, molti vaccini, tra cui il PCV20, seguono la procedura centralizzata gestita dall'EMA. Una volta approvato dall'EMA, il vaccino riceve l'autorizzazione dalla Commissione Europea, valida in tutti gli Stati membri, compresa l'Italia. Successivamente, l'AIFA recepisce tale autorizzazione, permettendo la distribuzione del vaccino sul territorio nazionale [79,80]. Prima della distribuzione, ogni lotto di vaccino è sottoposto a rigorosi controlli di qualità per garantire la conformità agli standard di sicurezza ed efficacia. Dopo l'immissione in commercio, il vaccino è soggetto a un sistema di farmacovigilanza che monitora eventuali effetti avversi, assicurando un rapporto beneficio-rischio positivo per la popolazione.

In riferimento alle politiche di rimborso dei vaccini in Italia, queste sono delineate attraverso un processo che coinvolge diverse istituzioni sanitarie e tiene conto di fattori come efficacia, sicurezza e impatto sulla salute pubblica. Nel dettaglio:

- Il **PNPV**: Il Ministero della Salute, in collaborazione con l'ISS, l'AIFA e le Regioni, elabora il PNPV, che definisce le strategie vaccinali e identifica i vaccini da includere nei programmi di immunizzazione pubblica. Questo piano viene aggiornato periodicamente per rispondere alle esigenze sanitarie emergenti [81].
- I **LEA**: I vaccini inclusi nel PNPV sono inseriti all'interno dei LEA, che rappresentano le prestazioni e i servizi che il SSN è tenuto a fornire a tutti i cittadini. I vaccini presenti nei LEA sono offerti gratuitamente alle popolazioni target identificate.
- L'**AIFA**: L'AIFA valuta i vaccini in base a criteri di efficacia, sicurezza e costo-efficacia. Questa valutazione determina l'inclusione dei vaccini nel Prontuario Farmaceutico Nazionale e ne stabilisce le modalità di rimborso [79].

Sebbene il PNPV fornisca linee guida nazionali, le Regioni hanno autonomia nell'implementazione dei programmi vaccinali, il che può portare a differenze nelle politiche di rimborso e nell'offerta vaccinale. Per quanto riguarda il

PCV20, alcune Regioni lo offrono gratuitamente a specifiche categorie di soggetti. È importante tuttavia evidenziare come le politiche di rimborso possono variare tra le Regioni, in base alle specifiche esigenze sanitarie locali e alle risorse disponibili.

In generale, le politiche di rimborso e le strategie vaccinali sono soggette a revisioni periodiche per adattarsi alle nuove evidenze scientifiche e alle mutate condizioni epidemiologiche. Il monitoraggio continuo dell'efficacia dei programmi vaccinali e dell'andamento delle malattie prevenibili contribuisce a mantenere aggiornate le strategie di rimborso e di offerta vaccinale.

### Investimenti e strumenti necessari per l'utilizzo della tecnologia

#### **B0008 – Che tipo di locali speciali sono necessari per utilizzare la tecnologia e il/i comparatore/i?**

L'uso efficace dei vaccini coniugati pneumococcici, come il PCV20 e i suoi comparatori PCV13 e PCV15, richiede la disponibilità di specifici locali e strutture che garantiscano la corretta conservazione, somministrazione e monitoraggio.

Per quanto riguarda la somministrazione, le vaccinazioni devono essere effettuate in locali adeguatamente attrezzati, come ambulatori o centri vaccinali. Questi ambienti devono essere puliti, ben ventilati e conformi agli standard igienici. Ogni postazione di somministrazione deve essere dotata di un lettino o una sedia reclinabile per il paziente, un tavolo per gli strumenti e una superficie adeguata alla preparazione delle dosi di vaccino. È essenziale avere a disposizione siringhe sterili, aghi, disinfettanti, guanti monouso e contenitori per lo smaltimento sicuro degli aghi usati e degli altri rifiuti biologici.

Dopo la somministrazione del vaccino, i pazienti devono essere osservati per almeno 15-30 minuti per monitorare eventuali reazioni avverse immediate. Per questo, è necessaria un'area dedicata all'osservazione post-vaccinazione.

La documentazione è un altro aspetto cruciale. È necessario mantenere registri accurati delle vaccinazioni somministrate, compresi i dettagli del vaccino come il lotto e la data di scadenza, la data di somministrazione



e l'identificazione del paziente. L'uso di sistemi informatizzati per la registrazione delle vaccinazioni può migliorare la gestione dei dati, facilitare il monitoraggio della copertura vaccinale e la gestione degli stock.

Infine, la formazione continua del personale sanitario è essenziale per garantire la sicurezza e l'efficacia del programma vaccinale. Il personale deve ricevere formazione regolare sull'uso corretto dei vaccini, le tecniche di somministrazione, la gestione della catena del freddo e le procedure di emergenza. È importante che siano sempre aggiornati sulle ultime linee guida e raccomandazioni relative alla vaccinazione pneumococcica. In questo modo, si assicura che la somministrazione dei vaccini avvenga in condizioni ottimali, minimizzando i rischi e massimizzando i benefici per la salute pubblica [82].

**B0009 – Quali sono le attrezzature e i materiali necessari per utilizzare la tecnologia e il/i comparatore/i?**

Per l'uso efficace dei vaccini coniugati pneumococcici come il PCV20 e i suoi comparatori PCV13 e PCV15, è necessario disporre di una serie di attrezzature e materiali che garantiscano la corretta conservazione, somministrazione e monitoraggio.

La catena del freddo è fondamentale per mantenere l'efficacia dei vaccini. Sono necessari frigoriferi medici certificati che possono mantenere una temperatura costante tra 2°C e 8°C. Questi frigoriferi devono essere dotati di termometri per monitorare continuamente la temperatura e sistemi di allarme che avvisino in caso di deviazioni dalla temperatura ottimale. Inoltre, è importante avere un generatore di riserva per garantire la continuità della refrigerazione in caso di interruzione dell'elettricità.

È necessario disporre di lettini o sedie reclinabili per i pazienti, tavoli per strumenti e superfici adeguate alla preparazione delle dosi di vaccino. Inoltre, è essenziale avere a disposizione siringhe sterili, aghi di varie dimensioni, disinfettanti per la pelle e guanti monouso per garantire un ambiente sterile e sicuro.

Inoltre, è fondamentale avere un kit di emergenza contenente farmaci come adrenalina, corticosteroidi e altri agenti per trattare reazioni anafilattiche o altre emergenze mediche. Il personale deve essere adeguatamente

addestrato per utilizzare questi kit in situazioni di emergenza.

È essenziale mantenere registri accurati delle vaccinazioni somministrate. Questi registri devono includere informazioni dettagliate sul vaccino, come il numero di lotto e la data di scadenza, oltre alla data di somministrazione e l'identificazione del paziente. L'uso di sistemi informatizzati può migliorare la gestione e la tracciabilità dei dati vaccinali, facilitando anche il monitoraggio della copertura vaccinale e la gestione degli stock di vaccini.

Il personale sanitario coinvolto nella somministrazione dei vaccini deve ricevere formazione continua sull'uso corretto dei vaccini, le tecniche di somministrazione e la gestione delle emergenze. È importante che il personale sia aggiornato sulle ultime linee guida e raccomandazioni relative alla vaccinazione pneumococcica per garantire la sicurezza e l'efficacia del programma vaccinale [83].

**B0010 – Che tipo di dati/registri e/o registri sono necessari per monitorare l'uso della tecnologia e del/i comparatore/i?**

Per monitorare efficacemente l'uso dei vaccini coniugati pneumococcici come il PCV20 e i suoi comparatori PCV13 e PCV15, è fondamentale disporre di una serie di dati e registri accurati e dettagliati. Questi strumenti di monitoraggio sono cruciali per garantire la sicurezza, l'efficacia e la gestione ottimale del programma di vaccinazione [84].

La sorveglianza farmacologica dei vaccini PCV è fondamentale per assicurare sia la sicurezza che l'efficacia nella prevenzione delle infezioni pneumococciche. Questo processo comprende una serie di attività volte a identificare, analizzare, comprendere e prevenire gli eventi avversi o qualsiasi problematica correlata alla somministrazione dei vaccini. Tra le priorità c'è il monitoraggio delle reazioni avverse, che possono includere effetti collaterali minori come dolore nel sito di iniezione o febbre, ma anche eventi più seri, sebbene rari, come reazioni allergiche gravi. Le informazioni sugli eventi avversi sono raccolte tramite segnalazioni volontarie di medici, farmacisti e pazienti, studi di sorveglianza attiva su gruppi vaccinati e registri nazionali e internazionali per la sicurezza vaccinale [85].

Questi dati vengono successivamente analizzati per individuare possibili segnali

di sicurezza, un compito affidato ad agenzie regolatorie come l'AIIFA, l'EMA e il CDC negli Stati Uniti. L'analisi comprende la valutazione della correlazione causale tra vaccino ed evento avverso, la determinazione della frequenza degli eventi e il confronto con dati storici, al fine di identificare aumenti significativi nell'incidenza di reazioni avverse [86,87]. Sulla base dei risultati, possono essere aggiornate le linee guida per la somministrazione, apportando modifiche alle raccomandazioni per specifici gruppi di popolazione, ai dosaggi o ai protocolli di somministrazione. Un elemento chiave della farmacovigilanza è inoltre garantire una comunicazione chiara e trasparente con i cittadini e i professionisti della salute, attraverso rapporti dettagliati sulla sicurezza, aggiornamenti alle linee guida cliniche e campagne informative sui benefici e sui rischi dei vaccini [88].

L'introduzione del PCV20, progettato per offrire una protezione ampliata contro 20 sierotipi di *S. pneumoniae*, richiede una particolare attenzione nel monitoraggio post-marketing, al fine di confermare, su un'ampia popolazione, i risultati positivi emersi dai trial clinici preliminari. Questo vaccino, come tutti i vaccini di nuova autorizzazione, sarà sottoposto a studi osservazionali post-marketing e a monitoraggi effettuati tramite reti di sorveglianza internazionale per individuare rapidamente eventuali segnali di sicurezza [89].

In Italia, la sorveglianza delle malattie batteriche invasive (MIB) è attiva dal 2007, quando è stata estesa rispetto al precedente monitoraggio delle meningiti batteriche, e si è evoluta nel rispetto della Circolare del Ministero della Salute del 9 maggio 2017, Prevenzione e controllo delle malattie batteriche invasive prevenibili mediante vaccinazione [90]. L'ultima revisione del protocollo, datata 21 marzo 2022, è gestita dal Dipartimento

Malattie Infettive dell'ISS, che raccoglie dati tramite le segnalazioni delle Regioni e Province Autonome. Questa sorveglianza ha lo scopo di monitorare l'andamento temporale e geografico delle MIB, di descrivere la distribuzione dei casi in base al patogeno e al sierotipo, e di stimare la frazione di infezioni prevenibili con i vaccini disponibili.

Poiché le MIB sono spesso associate a gravi complicazioni e tassi di mortalità significativi, il sistema di sorveglianza italiano prevede la segnalazione di tutti i casi confermati in laboratorio per meningococco, pneumococco ed emofilo, oltre a tutte le meningiti batteriche. Periodicamente, le Regioni e le Province Autonome collaborano per verificare la qualità dei dati raccolti. La territorialità dei casi viene attribuita all'ASL responsabile per l'ospedale segnalante. Tuttavia, variazioni regionali nei metodi diagnostici, nei sistemi di segnalazione e nella tipizzazione dei sierotipi possono influire sulla rappresentatività dei dati [87].

Grazie a questi processi di monitoraggio, è possibile migliorare le strategie di prevenzione, garantire la sicurezza dei vaccini e ottimizzare le campagne vaccinali sulla base di evidenze solide e aggiornate.

## Altro

### A0022 – Chi produce la tecnologia?

Il PCV20 è prodotto da Pfizer Inc., una delle principali aziende farmaceutiche a livello globale, conosciuta per lo sviluppo e la produzione di vaccini e altri prodotti farmaceutici [91]. Il PCV20, commercializzato con il marchio PREVENAR20, è progettato per fornire una protezione ampliata contro 20 diversi sierotipi di *S. pneumoniae*, contribuendo così a ridurre l'incidenza delle IPD [23].



## DOMINIO SICUREZZA

TABELLA 6

TOPIC & ISSUES SICUREZZA (SAF)		
Topic	Issue	Assessment element ID
Sicurezza del paziente	Quanto è sicura la tecnologia rispetto al/i comparatore/i?	C0008
	La tecnologia e il/i comparatore/i sono associati a danni dipendenti dall'utente?	C0007

### TOPIC & ISSUE DEL DOMINIO

### SICUREZZA (SAF)

### SICUREZZA DEL PAZIENTE

#### **C0008 – Quanto è sicura la tecnologia rispetto al/i comparatore/i?**

La sicurezza del PCV20 è stata valutata attraverso studi clinici comparativi che hanno incluso i vaccini coniugati pneumococcici precedenti, ed in particolare il PCV13. Questi studi hanno esaminato la frequenza e la gravità degli eventi avversi associati alla somministrazione del vaccino, fornendo dati utili per confrontare la sicurezza del PCV20 con quella del suo comparatore.

Complessivamente, negli studi clinici di fase 3, il PCV20 ha dimostrato un profilo di sicurezza comparabile a quello del PCV13. Gli eventi avversi più comuni riscontrati includevano reazioni locali al sito di iniezione, come dolore, arrossamento e gonfiore, e reazioni sistemiche, come febbre, stanchezza e mal di testa. Questi effetti collaterali erano generalmente di lieve o moderata entità e di breve durata. Le reazioni locali al sito di iniezione, come dolore e gonfiore, sono state riportate con frequenza simile tra i vaccini. Allo stesso modo, le reazioni sistemiche, come febbre e stanchezza, erano paragonabili tra i vaccini. Non sono emerse differenze significative nella frequenza o nella gravità di queste reazioni tra i vaccini, indicando che per tali aspetti di sicurezza il PCV20 è non inferiore rispetto ai suoi predecessori. Gli eventi avversi gravi

sono stati rari per tutti i vaccini coniugati pneumococcici. Nei casi in cui si sono verificati, gli eventi non erano chiaramente correlati al vaccino [9].

Più nel dettaglio, in riferimento al profilo di sicurezza del vaccino PCV20, dalla revisione condotta da Shirley et al. nel 2023 [9] è emerso come complessivamente il vaccino PCV20, somministrato per via intramuscolare, è generalmente ben tollerato in età pediatrica, con la maggior parte delle reazioni avverse registrate di entità lieve o moderata.

Nello specifico, i dati di tollerabilità e sicurezza del PCV20 in soggetti di età compresa tra le 6 settimane e i 15 mesi sono stati valutati nei tre studi clinici randomizzati, in doppio cieco e controllati attivamente disponibili nel periodo di conduzione della revisione (NCT04382326 [72], NCT03512288 [10], NCT04379713 [77]). All'interno degli studi 2.232 partecipanti hanno ricevuto almeno la prima dose, di una serie complessiva di quattro dosi, di PCV20 e 1.717 partecipanti hanno ricevuto almeno la prima dose, di una serie complessiva di quattro dosi, di PCV13. Nei tre studi indagati, sia per il PCV20 che per il PCV13, l'età mediana dei partecipanti alla prima e all'ultima dose era di 64 giorni e 372 giorni. I partecipanti potevano aver ricevuto altri vaccini concomitanti, come parte del disegno dello studio o in base al calendario vaccinale locale raccomandato. Negli studi, le reazioni locali (ad esempio, dolore nel sito di iniezione, arrossamento e gonfiore) e le reazioni sistemiche (ad esempio, irritabilità, sonnolenza, diminuzione dell'appetito e febbre) sono state registrate quotidianamente dai

genitori/tutori per 7 giorni dopo ogni dose di vaccino dello studio.

Sulla base dei dati raggruppati dei tre studi, le reazioni locali più comuni (> 10%) tra i riceventi del PCV20 sono state dolore nel sito di iniezione (> 30%), arrossamento nel sito di iniezione (> 20%) e gonfiore nel sito di iniezione (> 10%), mentre le reazioni sistemiche più comuni (> 10%) sono state irritabilità (> 60%), sonnolenza (> 30%), diminuzione dell'appetito (> 20%) e febbre (> 10%). I tassi di reazioni locali sollecitate e di reazioni avverse sistemiche sollecitate sono stati generalmente simili tra i riceventi del PCV20 e del PCV13. Inoltre, nei tre studi, gli eventi avversi gravi (SAE) verificatisi dalla somministrazione della prima dose di vaccino fino a 6 mesi dopo la quarta dose sono stati segnalati nel 4,5% dei riceventi del PCV20 e nel 3,7% dei riceventi del PCV13. Tra i riceventi del PCV20 sono stati segnalati due casi di convulsioni febbrili considerate possibilmente correlate al PCV20. Un caso si è verificato 14 giorni dopo la quarta dose di PCV20 (somministrato con M-M-R® II e Varivax®) ed è stato classificato come grave; il secondo caso si è verificato 7 giorni dopo la quarta dose di PCV20 in un soggetto con diagnosi di COVID-19 ed è stato classificato come non grave.

Di seguito sono presentati nel dettaglio i due studi di fase 3 che hanno permesso di ricevere la prima approvazione pediatrica del PCV20 il 27 aprile 2023, negli Stati Uniti, e successivamente il 14 marzo 2024 in Europa. Questi studi forniscono evidenze scientifiche fondamentali riguardanti il profilo di sicurezza del vaccino, dimostrando la sua tollerabilità per la popolazione pediatrica e la sua comparabilità in termini di sicurezza rispetto al PCV13.

Lo studio condotto da Sender S. et al. [72] aveva come obiettivo la valutazione del profilo di sicurezza, anche in termini di tollerabilità, del PCV20 somministrato in una serie di 4 dosi nell'ambito della vaccinazione pediatrica di routine. Lo studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco (NCT04382326), ha arruolato partecipanti da 92 siti negli Stati Uniti e a Porto Rico dal 20 maggio 2020 al 2 settembre 2022. Sono stati considerati eleggibili i neonati sani nati a un'età gestazionale superiore alle 36 settimane e che avevano un'età compresa tra i 42 e i 98 giorni al momento del consenso di partecipazione dei genitori. I partecipanti sono stati randomizzati secondo un rapporto 1:1 per ricevere il PCV20 o il PCV13 a circa 2, 4, 6 e 12-15 mesi di età, somministrato per via

intramuscolare nel muscolo anterolaterale della coscia sinistra a ogni visita di richiamo. I partecipanti hanno ricevuto lo stesso vaccino per tutte e 4 le dosi.

Gli *endpoint* di sicurezza definiti all'interno dello studio erano la frequenza delle reazioni locali, degli eventi sistemici e degli eventi avversi (AE) dopo la vaccinazione. Le percentuali di partecipanti che hanno riportato reazioni locali (arrossamento, gonfiore e dolore al sito di iniezione) ed eventi sistemici (febbre, diminuzione dell'appetito, sonnolenza e irritabilità) sono state raccolte dai genitori/tutori legali dei partecipanti utilizzando un diario elettronico giornaliero nei 7 giorni successivi a ciascuna dose. Gli AE sono stati valutati dalla dose 1 ad un mese dopo la dose 3 e dalla dose 4 ad un mese dopo la dose 4, mentre i SAE e le condizioni mediche croniche di nuova diagnosi (NDCMC) sono stati valutati dalla dose 1 fino a sei mesi dopo la dose 4.

All'interno dello studio sono stati randomizzati complessivamente 1.997 partecipanti, di cui 1.991 sono stati vaccinati (1.001 partecipanti con il PCV20, e 990 partecipanti con il PCV13), con il 93,1% (n = 1860) e l'85,0% (n = 1697) che hanno completato lo studio rispettivamente con 3 e 4 dosi.

Le reazioni locali e gli eventi sistemici sono stati principalmente di gravità lieve o moderata e la frequenza è stata paragonabile tra i gruppi PCV20 e PCV13. Più nel dettaglio, la reazione locale più frequentemente riportata è stata il dolore al sito di iniezione (PCV20, 35,7%-49,1%; PCV13 35,8%-45,3%); l'evento sistemico più frequentemente riportato è stato l'irritabilità (PCV20, 61,0%-71,6%; PCV13, 61,1%-71,7%), seguita da sonnolenza (PCV20, 39,5%-67,2%; PCV13, 39,5%-66,0%). La febbre con una temperatura superiore a 38,9°C è stata riportata raramente; 6 partecipanti nel gruppo PCV20 ( $\leq 0,2\%$  dopo qualsiasi dose) e 1 partecipante nel gruppo PCV13 hanno sperimentato febbre  $>40,0$  °C. Tra le varie dosi, le reazioni locali e gli eventi sistemici hanno avuto un'insorgenza mediana di 1-2 giorni, con una durata mediana di 1-2 e 1-3 giorni, rispettivamente. Dalla dose 1 ad 1 mese dopo la dose 3, almeno un AE è stato riportato nel 36,6% dei partecipanti al gruppo PCV20 e nel 39,4% dei partecipanti al gruppo PCV13. Gli AE sono stati generalmente coerenti con le malattie e le condizioni mediche attese in questa popolazione di età; gli AE più comuni sono stati infezione del tratto respiratorio superiore (rispettivamente pari al

9,5% e 9,7% nel PCV20 e PCV13) e otite media (rispettivamente pari al 3,9% e 3,2% nel PCV20 e PCV13). Dalla dose 4 ad un mese dopo la dose 4, almeno un AE è stato riportato nel 15,1% e nel 15,0% dei partecipanti nei gruppi PCV20 e PCV13 rispettivamente; gli AE più comuni sono stati otite media (rispettivamente pari al 2,8% e 2,6% nel PCV20 e PCV13) ed infezione del tratto respiratorio superiore (2,9% in entrambi i gruppi). Una crisi febbrile non grave si è verificata 7 giorni dopo la dose 4 del PCV20 in un bambino con diagnosi di COVID-19. Le percentuali di partecipanti con SAE in qualsiasi momento dopo la dose 1 fino al periodo di follow-up di 6 mesi dopo l'ultima dose sono state basse e simili nei gruppi PCV20 (4,5%) e PCV13 (3,1%). Tutti i SAE sono stati valutati dagli sperimentatori come non correlati all'intervento dello studio.

Le interruzioni a causa di AE sono state poco frequenti (PCV20, 0,2%; PCV13, 0,4%). Le percentuali di partecipanti con NDCMC dopo la dose 1 erano simili nei gruppi PCV20 (5,0%) e PCV13 (5,9%). Dalla dose 1 a 1 mese dopo la dose 3, sono state riportate NDCMC per  $\leq 4,0\%$  di tutti i partecipanti e dalla dose 4 a 1 mese dopo la dose 4 per lo 0,6% di tutti i partecipanti. La maggior parte dei NDCMC erano nuove diagnosi di dermatite atopica, eczema o allergia alimentare.

In conclusione, la somministrazione di 4 dosi del PCV20 nella popolazione pediatrica mostra un profilo di sicurezza e tollerabilità sovrapponibile al PCV13.

Infine, nonostante a livello europeo sia stato approvato un regime di somministrazione del vaccino PCV20 con 4 dosi, a seguito dei risultati ottenuti dai principali trial clinici in termini di immunogenicità, si riporta di seguito nel dettaglio lo studio di fase 3 condotto da Korb P. et al. [73], il quale aveva come obiettivo la valutazione del profilo di sicurezza, ed efficacia, di 3 dosi del vaccino PCV20 rispetto al PCV13.

Più nel dettaglio, lo studio clinico condotto da Korb P. et al [73], il quale aveva come obiettivo la valutazione del profilo di sicurezza di 3 dosi del vaccino PCV20 rispetto al PCV13, è uno studio di fase 3, randomizzato e in doppio cieco (NCT04546425) condotto in Europa e in Australia (solo 2 Stati partecipanti). Inoltre, una piccola popolazione di neonati russi ( $n = 51$ ) è stata aggiunta in ritardo all'interno della popolazione eleggibile dello studio, al fine di raccogliere dati di sicurezza spe-

cifici per il paese; tuttavia, tale casistica non è stata inclusa nella presente analisi. All'interno dello studio sono stati arruolati neonati sani di 42-112 giorni di età al momento del consenso e nati da più di 36 settimane di gestazione. I partecipanti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere il PCV20 o il PCV13: dose 1 al momento dell'arruolamento, dose 2 circa 8 settimane dopo e dose 3 (dose per i bambini) a 11-12 mesi di età.

Gli *endpoint* di sicurezza avevano come scopo l'identificazione delle percentuali di partecipanti con reazioni locali (rossore, gonfiore, dolore al sito di iniezione) ed il tasso di insorgenza degli eventi sistemici (febbre, sonnolenza, diminuzione dell'appetito, irritabilità) entro 7 giorni da ciascuna dose, degli AE, dei SAE e delle NDCMC. Gli AE sono stati raccolti dalla dose 1 fino ad un mese dopo la dose 2 e dalla dose 3 fino ad un mese dopo la dose 3. Le SAE e le NDCMC sono state raccolte per tutta la durata dello studio.

Nel periodo compreso tra il 9 settembre 2020 e il 22 aprile 2022, sono stati randomizzati 1.207 partecipanti; il 97,9% ( $n = 1.182$ ) ha ricevuto tutte e 3 le dosi di vaccino dello studio.

Le reazioni locali e gli eventi sistemici si sono verificati con frequenze simili in entrambi i gruppi di vaccini e sono stati per lo più lievi o moderati. Le reazioni locali più frequenti sono state dolore al sito di iniezione e arrossamento. Gli eventi sistemici più frequenti sono stati l'irritabilità e la sonnolenza. Percentuali simili di partecipanti in entrambi i gruppi hanno sperimentato febbre dopo la dose 1 (rispettivamente pari al 8,9% e 8,5% nel PCV20 e PCV13), la dose 2 (rispettivamente pari al 14,9% e 14,0% nel PCV20 e PCV13) e la dose 3 (rispettivamente pari al 24,3% e 23,7% nel PCV20 e PCV13). Febbre con una temperatura pari o superiore a 38,9 °C è stata riportata dal 3,6% dei partecipanti di entrambi i gruppi in qualsiasi momento; febbre con una temperatura superiore a 40,0 °C è stata riportata in 2 partecipanti (0,3%) del gruppo PCV20 dopo la dose 3. A tutte le dosi, le reazioni e gli eventi sollecitati hanno avuto un esordio mediano 1-2 giorni dopo la vaccinazione, con una durata mediana di 1-3 giorni. Dalla dose 1 ad 1 mese dopo la dose 2, gli AE si sono verificati nel 13,8% (PCV20) e nel 14,4% (PCV13) dei partecipanti; dalla dose 3 ad 1 mese dopo la dose 3, i tassi erano rispettivamente del 15,5% e del 16,5%. Gli effetti indesiderati

sono stati generalmente coerenti con le malattie e le condizioni mediche previste per la popolazione di età; i più frequenti sono stati l'infezione del tratto respiratorio superiore, la rinofaringite e la congiuntivite. I tassi di SAE in qualsiasi momento dopo la dose 1 sono stati bassi e simili nei gruppi PCV20 (5,7%) e PCV13 (6,6%). Sono stati riportati SAE di convulsioni o eventi simili a convulsioni per 1 e 2 partecipanti rispettivamente nei gruppi vaccinati con PCV20 (>8 mesi dopo l'ultima dose) e PCV13 (n = 1, giorno 19 dopo la dose 1; n = 1, >8 mesi dopo la dose 3), e non sono stati considerati correlati al vaccino. Un singolo SAE di infiammazione 7 giorni dopo la dose 1 di PCV20 è stato considerato dallo sperimentatore potenzialmente correlato al PCV20 (somministrazione alla gamba sinistra) o al concomitante vaccino di combinazione difterite-tetano-pertosse cellulare (somministrazione alla gamba destra). Nessun partecipante è morto durante lo studio. Dopo la dose 1, si sono verificati NDCMC in ≤0,7% dei partecipanti in entrambi i gruppi, tutti prima di 1 mese dopo la dose 2; la maggior parte riguardava nuove diagnosi di dermatite atopica.

In conclusione, dall'analisi dei risultati dello studio di Korbal et al. [73] è emerso come la somministrazione di 3 dosi di PCV20 presenti un profilo di sicurezza sovrapponibile alla somministrazione di 3 dosi del PCV13.

In sintesi, il PCV20 ha dimostrato un profilo di sicurezza comparabile a quello del PCV13. Le reazioni avverse comuni sono state di lieve o moderata entità e transitorie, mentre gli eventi avversi gravi sono stati rari e non chiaramente correlati al vaccino. Questi dati confermano che il PCV20 è una tecnologia sicura per prevenire le malattie pneumococche, offrendo una protezione estesa senza

umentare il rischio di reazioni avverse.

Ulteriori dettagli sugli studi presentati sono forniti in Tabella S1 dei materiali supplementari.

#### **C0007 - La tecnologia e il/i comparatore/i sono associati a danni dipendenti dall'utente?**

Il vaccino PCV20 e i suoi comparatori, come il PCV13 e il PCV15, sono generalmente considerati sicuri e ben tollerati, ma come per qualsiasi vaccino, ci sono alcune considerazioni relative ai potenziali danni dipendenti dall'utente. Questi danni sono principalmente legati alla gestione e alla somministrazione dei vaccini piuttosto che alla tecnologia stessa.

Uno degli aspetti cruciali riguarda la somministrazione corretta del vaccino. Sebbene il personale sanitario sia generalmente ben addestrato, esiste sempre la possibilità di errori nella somministrazione, come ad esempio l'iniezione in una posizione non corretta. Questi errori possono ridurre l'efficacia del vaccino o causare reazioni locali più o meno severe [9].

In termini di sicurezza comparativa, i dati clinici indicano che i vaccini PCV20 e PCV13 abbiano profili di sicurezza molto simili. Le reazioni avverse più comuni riscontrate in tutti e tre i vaccini includono: dolore, arrossamento e gonfiore nel sito di iniezione, nonché reazioni sistemiche come febbre e stanchezza. Questi effetti collaterali sono generalmente di lieve o moderata entità e di breve durata. Gli eventi avversi gravi sono estremamente rari e, quando si verificano, non sono solitamente correlati alla tecnologia del vaccino, ma piuttosto ad una predisposizione individuale.



## DOMINIO EFFICACIA CLINICA

TABELLA 7

TOPIC & ISSUES EFFICACIA CLINICA (EFF)		
Topic	Issue	ASSESSMENT ELEMENT ID
Mortalità	Qual è l'effetto benefico atteso della tecnologia sulla mortalità?	D0001
Morbilità	Come la tecnologia modifica l'efficacia degli interventi successivi?	D0026
	In che modo la tecnologia influisce sui sintomi e sui risultati (gravità, frequenza) della malattia o della condizione di salute?	D0005
	In che modo la tecnologia modifica l'entità e la frequenza della morbidità?	D0032
	In che modo la tecnologia influisce sulla progressione (o sulla recidiva) della malattia o della condizione di salute?	D0006
Qualità di vita correlata alla salute	Qual è l'effetto della tecnologia sulla qualità di vita generica correlata alla salute?	D0012
	Qual è l'effetto della tecnologia sulla qualità di vita specifica della malattia?	D0013
Bilancio benefici-danni	Quali sono i benefici e i danni complessivi della tecnologia sugli esiti di salute?	D0029

### TOPIC & ISSUE DEL DOMINIO

#### EFFICACIA CLINICA (EFF)

#### MORTALITÀ

##### **D0001 – Qual è l'effetto benefico atteso della tecnologia sulla mortalità?**

L'effetto del vaccino PCV20 sulla mortalità risiede nella sua capacità di prevenire infezioni gravi causate da *S. pneumoniae*, responsabile di malattie invasive come la polmonite, la meningite e la sepsi, che possono avere esiti letali, soprattutto tra le popolazioni più vulnerabili come i bambini piccoli, gli anziani e gli immunocompromessi. Prevenendo queste infezioni, il PCV20 riduce significativamente il rischio di complicanze gravi e mortali.

Il PCV20 offre una protezione estesa includendo cinque nuovi sierotipi rispetto ai vaccini precedenti, aumentando così la copertura e riducendo ulteriormente l'incidenza delle

malattie pneumococciche invasive. Questa protezione aggiuntiva è cruciale per diminuire la circolazione del batterio nella comunità, creando un effetto di immunità di comunità. Di fatto, vaccinando una parte significativa della popolazione, non solo si proteggono gli individui vaccinati, ma si riduce anche la diffusione del batterio, proteggendo indirettamente coloro che non possono essere vaccinati o che non rispondono bene al vaccino.

In generale, i vaccini PCV hanno avuto un impatto significativo sulla riduzione della mortalità e delle malattie causate dallo *S. pneumoniae*. Prima della loro introduzione, le infezioni pneumococciche erano una delle principali cause di morte e malattia nei bambini sotto i cinque anni e negli anziani.

Studi epidemiologici hanno mostrato una riduzione significativa delle malattie pneumococciche invasive nei bambini vaccinati. Nei primi anni successivi all'introduzione del PVC7, i casi di malattia pneumococcica invasiva nei

bambini sotto i cinque anni sono diminuiti di circa l'80%. Anche la mortalità infantile dovuta a queste infezioni ha visto una significativa riduzione. Il PCV13, introdotto nel 2010, ha ulteriormente ampliato la protezione includendo sei sierotipi aggiuntivi rispetto al PCV7. Gli studi hanno dimostrato che l'introduzione del PCV13 ha portato a una riduzione ulteriore delle infezioni pneumococciche invasive. Ad esempio, negli Stati Uniti, i casi di malattia pneumococcica invasiva causati dai sierotipi coperti dal PCV13 sono diminuiti di circa il 64% nei bambini sotto i cinque anni tra il 2010 e il 2017. In Europa, si sono osservati risultati simili, con riduzioni significative nelle infezioni e nei tassi di mortalità associati [92].

Il PCV20, che include ulteriori cinque sierotipi rispetto al PCV15, è atteso che possa ridurre ancora di più l'incidenza delle malattie pneumococciche. Anche se i dati epidemiologici specifici sul PCV20 sono ancora in fase di raccolta, è auspicabile che il suo impatto, in termini di riduzione della mortalità, sia significativo, dato l'aumento della copertura sierotipica. Di fatto, questo vaccino ha il potenziale di prevenire un numero ancora maggiore di casi di malattia invasiva e, di conseguenza, di ridurre ulteriormente la mortalità associata.

In conclusione, i vaccini coniugati pneumococcici hanno avuto un impatto profondo sulla riduzione delle malattie e della mortalità associate a *S. pneumoniae*, dimostrando l'importanza della vaccinazione nella protezione della salute pubblica. Pertanto, con l'introduzione nella pratica clinica del PCV20, sulla base dei risultati attualmente disponibili, è auspicabile ipotizzare un positivo impatto dell'introduzione della tecnologia in termini di prevenzione dell'IPD e di riduzione della mortalità.

## Morbilità

### **D0005 – In che modo la tecnologia influisce sui sintomi e sui risultati (gravità, frequenza) della malattia o della condizione di salute?**

Uno degli effetti più significativi del PCV20 è la diminuzione della morbosità, e mortalità, associata alle infezioni pneumococciche. Di fatto, il vaccino PCV20 influisce positivamente sui sintomi e sulle conseguenze delle malattie pneumococciche, migliorando la gravità e la frequenza di queste condizioni di salute [10].

Tali effetti derivano dal fatto che, introducendo nel corpo parti non infettive del batterio, il vaccino stimola il sistema immunitario a riconoscere e combattere efficacemente i sierotipi di *S. pneumoniae* inclusi nel vaccino. Questo significa che, se una persona vaccinata viene esposta a questi sierotipi, il suo sistema immunitario può rispondere rapidamente e prevenire l'infezione o attenuarne notevolmente la gravità.

Inoltre, per le infezioni che si verificano nonostante la vaccinazione, il PCV20 può ridurre la gravità dei sintomi. Questo è particolarmente importante per le malattie gravi come la meningite e la polmonite. Di fatto, le persone vaccinate tendono a manifestare sintomi meno gravi, con una riduzione delle complicazioni severe e delle ospedalizzazioni. La riduzione della gravità è dovuta alla risposta immunitaria più rapida ed efficace indotta dal vaccino, che limita la capacità del batterio di proliferare e causare danni [89].

La prevenzione delle infezioni pneumococciche tramite vaccinazione con PCV20 riduce anche la necessità di usare antibiotici. Questo ha un impatto positivo sul problema globale della resistenza agli antibiotici, poiché meno infezioni significano meno prescrizioni di antibiotici e, quindi, una minore probabilità di sviluppo di ceppi batterici resistenti [93].

Infine, il PCV20 non solo offre protezione diretta ai soggetti vaccinati, ma contribuisce anche all'immunità di comunità [94], riducendo l'incidenza complessiva delle infezioni nella popolazione. Questo effetto comporta una diminuzione della circolazione batterica e, di conseguenza, una minore probabilità di infezione per gli individui non vaccinati. Questo effetto indiretto è particolarmente importante per proteggere coloro che non possono essere vaccinati, come i neonati troppo piccoli per ricevere il vaccino o le persone con determinate condizioni mediche che impediscono la vaccinazione.

Nel lungo termine, l'uso diffuso del PCV20 può portare a una riduzione sostanziale del carico di malattie pneumococciche nella popolazione generale. Questo include una minore incidenza di infezioni gravi e complicate, una riduzione delle ospedalizzazioni e dei costi sanitari associati, e un miglioramento generale della salute pubblica.

Più nel dettaglio, il profilo di efficacia del vaccino PCV20 è stato indagato all'interno della revisione condotta da Shirley M. et al. nel 2023



[9], sulla base dei principali trial clinici disponibili nel periodo di analisi. Maggiori dettagli sugli studi indagati dalla revisione condotta da Shirley M. et al. [9] ed emersi dalla revisione sistematica condotta all'interno del presente elaborato, sono riportati in Tabella 8.

I risultati ottenuti dagli studi clinici di fase 3 sopracitati hanno permesso di ricevere la prima approvazione pediatrica del PCV20 il 27 aprile 2023 negli Stati Uniti, e la successiva approvazione il 14 marzo 2024 anche a livello europeo. Lo studio condotto da Shirley M. nel 2023 [9] riporta i risultati del profilo di efficacia, in termini di immunogenicità, della tecnologia oggetto di indagine, dai quali emerge una non-inferiorità del PCV20 rispetto al PCV13.

Lo studio di fase 3 condotto da Sender S. et al. [72], in aggiunta all'analisi del profilo di sicurezza, aveva come obiettivo la valutazione dell'immunogenicità, del PCV20 somministrato in una serie di 4 dosi (3 dosi per i neonati più una dose per i bambini) nell'ambito della vaccinazione pediatrica di routine. Lo studio (NCT04382326), ha arruolato partecipanti da 92 siti negli Stati Uniti e a Porto Rico dal 20 maggio 2020 al 2 settembre 2022. Sono stati considerati eleggibili i neonati sani nati a un'età gestazionale superiore alle 36 settimane e che avevano un'età compresa tra i 42 e i 98 giorni al momento del consenso di partecipazione dei genitori. I partecipanti sono stati randomizzati secondo un rapporto 1:1 per ricevere il PCV20 o il PCV13 a circa 2, 4, 6 e 12-15 mesi di età, somministrato per via intramuscolare nel muscolo anterolaterale della coscia sinistra a ogni visita di richiamo. I partecipanti hanno ricevuto lo stesso vaccino per tutte e 4 le dosi.

Gli obiettivi di immunogenicità pneumococcica dello studio erano di dimostrare la non inferiorità (NI) del PCV20 rispetto al PCV13 mediante la valutazione delle concentrazioni medie geometriche (GMC) di IgG specifiche per il sierotipo per i 20 sierotipi 1 mese dopo la dose 4 e delle percentuali di partecipanti con concentrazioni di IgG sierotipo-specifiche predefinite per i 20 sierotipi 1 mese dopo la dose 3.

Obiettivo secondario dello studio era la dimostrazione della NI delle GMC IgG del PCV20 rispetto a quelle del PCV13 un mese dopo la dose 3. Per i 13 sierotipi abbinati, il gruppo PCV20 è stato confrontato con il sierotipo corrispondente nel gruppo PCV13; i risultati per i

7 sierotipi aggiuntivi del PCV20 sono stati confrontati con il risultato più basso tra i sierotipi del gruppo PCV13, escludendo il sierotipo 3 (a causa delle sue caratteristiche di immunogenicità atipiche per la valutazione della NI). Ulteriori obiettivi secondari indagati all'interno dello studio comprendevano; la percentuale di partecipanti con concentrazioni di IgG sierotipo-specifiche predefinite in ciascun gruppo un mese dopo la dose 4; l'aumento medio geometrico delle concentrazioni di IgG e dei titoli dell'attività opsonofagocitica (OPA), da prima della dose 4 ad un mese dopo la dose 4, e da un mese dopo la dose 3 ad un mese dopo la dose 4; la media geometrica dei titoli anticorpali (GMT) dell'OPA e le percentuali di partecipanti con titoli OPA superiori o uguali al limite inferiore di quantificazione un mese dopo le dosi 3 e 4.

All'interno dello studio sono stati randomizzati complessivamente 1.997 partecipanti, di cui 1.991 sono stati vaccinati (1.001 partecipanti con il PCV20, e 990 partecipanti con il PCV13), con il 93,1% (n = 1860) e l'85,0% (n = 1697) che hanno completato lo studio rispettivamente con 3 e 4 dosi.

Dai risultati è emerso come ad un mese dalle dosi 3 e 4, le GMC IgG per tutti i 13 sierotipi abbinati nel gruppo PCV20 erano NI alle GMC per i sierotipi corrispondenti nel gruppo PCV13, e tutti i 7 sierotipi aggiuntivi nel gruppo PCV20 erano NI alla GMC IgG più bassa tra i sierotipi del gruppo PCV13, escluso il sierotipo 3. Ad un mese dalla dose 3, le percentuali di partecipanti con concentrazioni di IgG specifiche del sierotipo predefinito per 8 dei 13 sierotipi abbinati erano NI alle percentuali dei sierotipi corrispondenti nel gruppo PCV13. Le percentuali di 6 dei 7 sierotipi aggiuntivi nel gruppo PCV20 (tutti tranne il sierotipo 12F) erano NI alla percentuale più bassa tra i sierotipi del vaccino (escluso il sierotipo 3) nel gruppo PCV13. Inoltre, le curve di distribuzione cumulativa inversa mostrano che le distribuzioni effettive delle concentrazioni di IgG dopo le dosi 3 e 4 erano generalmente simili nei 2 gruppi per i 13 sierotipi abbinati e sostanzialmente superiori e ben differenziate da quelle del gruppo PCV13 per i 7 sierotipi aggiuntivi. Dopo un mese dalla dose 4, sono state osservate forti risposte di potenziamento delle IgG per i 20 sierotipi a seguito del confronto delle concentrazioni di IgG da prima della dose 4 e da un mese dopo la dose 3, fornendo prove a sostegno delle risposte di

memoria indotte dal PCV20 dopo la somministrazione di 3 dosi. In aggiunta a tali risultati, il PCV20 ha suscitato risposte OPA a tutti i 20 sierotipi ad un mese dalla dose 3 e ad un mese dalla dose 4 sulla base delle GMT OPA e delle percentuali di partecipanti con titoli OPA uguali o superiori al limite inferiore di quantificazione. Le GMT dell'OPA per i 13 sierotipi abbinati dopo le dosi 3 e 4 di PCV20 erano generalmente simili a quelle del gruppo PCV13 per la maggior parte dei sierotipi e sostanzialmente superiori ai sierotipi corrispondenti del gruppo PCV13 per i 7 sierotipi aggiuntivi. Per tutti i sierotipi è stata osservata un'evidenza di potenziamento dell'OPA, simile al potenziamento osservato per le risposte IgG, il che indica che le risposte di memoria funzionale sono state suscitate dal PCV20 dopo le dosi infantili. Un'attenzione particolare va data al sierotipo 3, noto per la sua limitata immunogenicità. Anche se il sierotipo 3 non è stato incluso nella valutazione di non inferiorità, a causa delle sue caratteristiche atipiche di immunogenicità per la valutazione di NI, il PCV20 ha comunque mostrato un buon potenziamento delle risposte immunitarie. Le infezioni causate dal sierotipo 3 sono associate a un'alta incidenza di IPD nei bambini, rendendo questo sierotipo un obiettivo critico per l'efficacia del vaccino.

In conclusione, la somministrazione di una serie di 4 dosi di PCV20 ai bambini ha presentato un profilo di sicurezza e tollerabilità

simile a quello del PCV13, e ha suscitato una robusta risposta immunitaria che dovrebbe contribuire a proteggere maggiormente dalla malattia pneumococcica grazie ai 20 sierotipi del vaccino, 5 dei quali non sono inclusi in nessun altro PCV approvato [72].

Infine, nonostante a livello europeo sia stato approvato un regime di somministrazione del vaccino PCV20 con 4 dosi, a seguito dei risultati ottenuti dai principali trial clinici, si riporta di seguito nel dettaglio lo studio di fase 3, randomizzato e in doppio cieco (NCT04546425) condotto da Korbal P. et al. [73], il quale aveva come obiettivo la valutazione del profilo di immunogenicità, di 3 dosi del vaccino PCV20 rispetto al PCV13. All'interno dello studio sono stati arruolati neonati sani di 42-112 giorni di età al momento del consenso e nati da più di 36 settimane di gestazione. I partecipanti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere il PCV20 o il PCV13: dose 1 al momento dell'arruolamento, dose 2 circa 8 settimane dopo e dose 3 a 11-12 mesi di età.

Gli obiettivi primari di immunogenicità erano dimostrare la NI del PCV20 rispetto al PCV13 per quanto riguarda la GMC di IgG un mese dopo le dosi 2 e 3 e le percentuali di partecipanti con concentrazioni di IgG specifiche di un sierotipo predefinito un mese dopo la dose 2. Per i 13 sierotipi abbinati, il PCV20 è stato confrontato con i sierotipi corrispondenti nel gruppo PCV13. Per i 7 sierotipi aggiuntivi, il

TABELLA 8

TABELLA "KEY CLINICAL TRIALS OF THE 20-VALENT PNEUMOCOCCAL CONJUGATE VACCINE FOR THE PREVENTION OF PNEUMOCOCCAL INFECTIONS IN PEDIATRIC SUBJECTS (PFIZER)" DELLO STUDIO CONDOTTO DA SHIRLEY M. ET AL. [9]

Identificativo	Fase	Vaccino	Paese	Stato
NCT04382326; B7471011	III	PCV20; PCV13; Pediarix; Hiberix; M-M-R® II; Varivax®	Porto Rico, USA	Completato
NCT04642079; B7471014	III	PCV20	USA	Completato
NCT04379713; B7471013	III	PCV20; PCV13	Multinational	Completato
NCT04546425; B7471012	III	PCV20; PCV13	Australia, EU	Completato
NCT04530838; B7471016	III	PCV20; PCV13	Giappone	Completato
NCT03512288; B7471003	II	PCV20; PCV13; Pediarix	USA	Completato
NCT05408429; B7471027	III	PCV20; PCV13	Ungheria, Polonia, Spagna	Completato
NCT05512819; B7471024	III	PCV20; PCV13	India, Taiwan	Attivo

gruppo PCV20 è stato confrontato con il risultato più basso tra i 13 sierotipi del gruppo PCV13 (escluso il sierotipo 3 a causa della sua immunogenicità atipica). Gli *endpoint* secondari di immunogenicità includevano: le differenze nelle percentuali di partecipanti con concentrazioni di IgG predefinite tra i gruppi PCV20 e PCV13 un mese dopo la dose 3; la GMT di OPA; gli aumenti medi geometrici delle concentrazioni di IgG. Le percentuali di partecipanti con titoli di OPA superiori al limite inferiore di quantificazione (LLOQ) erano un *endpoint* esplorativo.

Nel periodo compreso tra il 9 settembre 2020 e il 22 aprile 2022, sono stati randomizzati 1.207 partecipanti; il 97,9% (n = 1.182) ha ricevuto tutte e 3 le dosi di vaccino dello studio.

Dai risultati è emerso come ad un mese dopo la dose 3, 19/20 sierotipi di vaccino hanno soddisfatto il criterio statistico di NI per l'obiettivo primario di immunogenicità, confrontando le GMC IgG dopo la somministrazione del PCV20 con quelle dopo la somministrazione del PCV13. Il sierotipo 6B è il sierotipo che ha mancato il criterio statistico di NI per il raggiungimento dell'*endpoint* primario. Un mese dopo la dose 2, 16/20 sierotipi del vaccino hanno soddisfatto i criteri NI per almeno uno dei due obiettivi primari di immunogenicità. Dei 13 sierotipi abbinati, i sierotipi 6A, 6B, 9V e 23F un mese dopo la dose 2 non soddisfacevano i criteri di NI per entrambi gli *endpoint* primari. Inoltre, due dei 7 sierotipi aggiuntivi (10A, 12F) non hanno raggiunto il criterio statistico NI solo per l'obiettivo primario della percentuale di partecipanti con concentrazioni di IgG predefinite dopo la dose 2, rispetto al risultato più basso tra i 13 sierotipi abbinati nel gruppo PCV13.

Le risposte ai 7 sierotipi aggiuntivi nel gruppo PCV20 sono state sostanzialmente più elevate rispetto ai sierotipi corrispondenti nel gruppo PCV13 dopo le dosi 2 e 3. Per i 13 sierotipi abbinati, le curve di distribuzione cumulativa inversa per la concentrazione di IgG erano generalmente simili tra i gruppi di vaccini dopo le dosi 2 e 3; al contrario, per gli ulteriori 7 sierotipi, le curve di distribuzione cumulativa inversa per la concentrazione di IgG erano più alte per il PCV20 rispetto al PCV13. Gli *endpoint* secondari hanno fornito ulteriore supporto per i sierotipi che mancavano dei criteri statistici di NI per gli *endpoint* primari. Un mese dopo la dose 3, più del

96,4% dei partecipanti presentava concentrazioni di IgG superiori ai livelli predefiniti per tutti i sierotipi, tranne che per il sierotipo 3. Ad un mese dopo la dose 2 e la dose 3, nel gruppo PCV20, si sono registrati aumenti sostanziali delle concentrazioni di IgG di tutti i 20 sierotipi. Un aumento dei livelli di IgG nel gruppo PCV20 è stato osservato anche per tutti i sierotipi tra un mese dopo la dose 2 ed un mese dopo la dose 3.

I modelli di IgG GMC da prima delle dosi 1 e 2 ad un mese dopo la dose 3 variavano tra i sierotipi, ma erano simili per i 13 sierotipi abbinati in entrambi i gruppi. Per la maggior parte dei 13 sierotipi abbinati, le GMT dell'OPA un mese dopo la dose 2 e la dose 3 erano generalmente simili in entrambi i gruppi. Inoltre, è stato osservato un aumento dei titoli OPA da un mese dopo la dose 2 ad un mese dopo la dose 3 di PCV20; ciò è stato particolarmente evidente per i sierotipi mancanti dei criteri statistici NI un mese dopo la dose 2 (6A, 6B, 9V, 23F). Infine, sono state ottenute risposte OPA robuste per tutti gli altri 7 sierotipi, compresi 10A e 12F, che non hanno raggiunto il criterio statistico NI dell'*endpoint* primario. Come atteso, le GMT OPA osservate erano sostanzialmente più alte nel gruppo PCV20 rispetto al gruppo PCV13 un mese dopo le dosi 2 e 3 per i 7 sierotipi aggiuntivi. In conclusione, dallo studio di Korbal P. et al. [73] è emerso che un regime PCV20 a 3 dosi per neonati ha suscitato risposte immunitarie robuste, che si prevede siano protettive contro tutti i 20 sierotipi del vaccino. Ulteriori dettagli sugli studi presentati sono forniti in Tabella S2 dei materiali supplementari.

## Qualità di vita correlata alla salute

### D0012 – Qual è l'effetto della tecnologia sulla qualità di vita generica correlata alla salute?

Le evidenze attualmente disponibili in letteratura per la popolazione oggetto di indagine non presentano dati relativi alla qualità della vita a seguito dell'utilizzo della tecnologia. Per tale ragione, futuri studi dovrebbero indagare più nel dettaglio questo aspetto.

Tuttavia, dall'analisi delle evidenze identificate nella letteratura corrente, rispetto al profilo di sicurezza ed efficacia della tecnologia, è emerso che, nonostante non vi siano

evidenze sull'impatto diretto sulla qualità di vita generica dei pazienti che si sottopongono alla vaccinazione con la tecnologia oggetto di indagine, è auspicabile ipotizzare che vi sia un impatto positivo anche sulla qualità di vita generica. Ciò risulta essere ipotizzabile in considerazione del fatto che a seguito dell'utilizzo del vaccino PCV20 vi è una minore probabilità di insorgenza di eventi acuti (meningite, otite media acuta, IPD), con una conseguente migliore qualità della vita generica, rispetto alla mancata vaccinazione, la quale al contrario comporterebbe l'aumento del rischio di insorgenza di eventi acuti più severi, e dunque un conseguente impatto negativo sul livello della qualità della vita ottimale [16–18,95]. Si rimanda al capitolo economico per maggiori dettagli su tale aspetto.

#### **D0013 – Qual è l'effetto della tecnologia sulla qualità di vita specifica della malattia?**

Il vaccino PCV20 ha un impatto significativo e positivo sulla qualità della vita correlata alla salute. La protezione offerta contro le infezioni pneumococciche si traduce in numerosi benefici per la salute generale e il benessere delle persone.

La prevenzione delle infezioni da *S. pneumoniae*, come la polmonite, la meningite, la sepsi e l'otite media, comporta una riduzione sostanziale dei sintomi gravi che possono debilitare gravemente le persone affette. Le persone vaccinate con il PCV20 hanno meno probabilità di contrarre queste infezioni, e quando lo fanno, tendono a manifestare sintomi meno gravi, con un contestuale miglioramento della qualità della vita specifica della malattia.

Inoltre, la protezione contro le infezioni gravi riduce il numero di ospedalizzazioni necessarie. Le ospedalizzazioni, oltre ad essere un'esperienza stressante e spesso dolorosa, possono avere un impatto negativo sulla qualità della vita. Riducendo il numero di ricoveri, il PCV20 contribuisce a mantenere le persone nella loro comunità e con le loro famiglie, migliorando così il benessere emotivo e mentale [51].

Le infezioni pneumococciche possono portare a complicazioni gravi e durature, come danni neurologici permanenti dalla meningite o

perdita dell'udito dall'otite media ricorrente. Prevenendo queste infezioni, il PCV20 aiuta a evitare tali complicazioni a lungo termine, permettendo alle persone di mantenere una migliore funzionalità fisica e cognitiva e di condurre una vita più indipendente e produttiva.

Sapere di essere protetti contro infezioni gravi grazie alla vaccinazione può ridurre l'ansia e lo stress associati alla possibilità di ammalarsi. Le famiglie, in particolare quelle con bambini piccoli o membri vulnerabili, possono sentirsi più sicure e tranquille. Questo miglioramento del benessere emotivo si riflette in una qualità di vita complessivamente migliore.

L'immunità di comunità, derivante dall'alta copertura vaccinale con il PCV20, protegge anche coloro che non possono essere vaccinati, come i neonati troppo giovani o le persone con condizioni mediche che impediscono la vaccinazione. Questo effetto collettivo contribuisce a una comunità più sana e resiliente, migliorando la qualità della vita per tutti i suoi membri [16].

#### **Bilancio benefici-danni**

##### **D0029 – Quali sono i benefici e i danni complessivi della tecnologia sugli esiti di salute?**

Nel documento di approvazione di EMA si evidenzia come l'utilizzo del vaccino PCV20 nella popolazione pediatrica mostri un profilo rischio/beneficio positivo [67].

Dalle evidenze di letteratura è emerso che la somministrazione di 4 dosi di PCV20 è associata ad una robusta risposta immunitaria che dovrebbe contribuire a proteggere maggiormente dalla malattia pneumococcica grazie ai 20 sierotipi del vaccino, 5 dei quali non sono inclusi in nessun altro PCV approvato (8, 10A, 11A, 12F e 15B) [23]. Ciò sempre considerando che l'efficacia del vaccino è sempre una funzione del sierotipo circolante in Italia. Inoltre, in riferimento ai rischi associati all'utilizzo della tecnologia, dall'analisi dei principali studi di fase 3 è emerso come il profilo di sicurezza del vaccino PCV20, in termini di reazioni locali, eventi sistemici, ed eventi avversi, è sovrapponibile al profilo di sicurezza del vaccino PCV13 [9,10,72,73,77].



## DOMINIO

### COSTI E VALUTAZIONE ECONOMICA

TABELLA 9

TOPIC & ISSUES COSTI E VALUTAZIONE ECONOMICA (ECO)		
Topic	Issue	Assessment element ID
Utilizzo delle risorse	Quali tipi di risorse vengono utilizzate durante la fornitura della tecnologia valutata e dei suoi comparatori (identificazione dell'uso delle risorse)?	E0001
	Quali quantità di risorse vengono utilizzate durante la fornitura della tecnologia valutata e dei suoi comparatori (misurazione dell'uso delle risorse)?	E0002
	Quali sono stati i costi misurati e/o stimati della tecnologia valutata e dei suoi comparatori (valutazione dell'uso delle risorse)?	E0009
Misurazione e stima dei risultati	Qual è/quali sono risultato/i misurato/i e/o stimato/i in termini di salute della tecnologia valutata e del/i suo/i comparatore/i. (identificazione, misurazione e valutazione degli esiti)?	E0005
Esame dei costi e dei risultati	Quali sono le differenze stimate nei costi e nei risultati tra la tecnologia e i suoi comparatori?	E0006
Caratterizzazione dell'incertezza	Quali sono le incertezze che circondano i costi e le valutazioni economiche della tecnologia e dei suoi comparatori?	E0010
Validità del modello	Quali assunzioni metodologiche sono state fatte in relazione alla tecnologia e ai suoi comparatori/i?	E0013

#### TOPIC & ISSUE DEL DOMINIO

#### COSTI E VALUTAZIONE ECONOMICA (ECO)

#### UTILIZZO DELLE RISORSE

**E0001 – Quali tipi di risorse vengono utilizzate durante la fornitura della tecnologia valutata e dei suoi comparatori (identificazione dell'uso delle risorse)?**

La fornitura e l'implementazione dei vaccini PCV richiedono diverse risorse che vanno dalla produzione e distribuzione fino alla somministrazione e al monitoraggio. Le strutture sanitarie come cliniche, ospedali e

ambulatori sono fondamentali per la somministrazione dei vaccini. Queste strutture devono disporre di spazi adeguati alla conservazione, preparazione e somministrazione dei vaccini. Il personale sanitario coinvolto nella somministrazione dei vaccini include medici, infermieri e tecnici sanitari. Questi professionisti devono essere adeguatamente formati sulle tecniche di somministrazione dei vaccini, sulla gestione delle emergenze e sulla comunicazione con i pazienti. La somministrazione dei vaccini richiede una serie di materiali medici, tra cui siringhe sterili, aghi, disinfettanti e guanti monouso. Inoltre, i kit di emergenza devono essere prontamente disponibili per gestire eventuali reazioni avverse gravi, come le reazioni anafilattiche.

Queste risorse lavorano insieme per garantire che i vaccini siano somministrati in modo sicuro, efficace ed efficiente, contribuendo alla protezione della salute pubblica [96].

In particolare, nella presente analisi, per la stima del profilo di sostenibilità economica del PCV20 rispetto al PCV15 nel setting assistenziale italiano è stata condotta un'analisi di costo-utilità (*Cost-Utility Analysis* – CUA). Coerentemente con la prospettiva utilizzata per la conduzione dell'analisi, ovvero quella del SSN, nell'analisi sono state identificate le risorse dirette sanitarie associate all'utilizzo delle alternative vaccinali considerate, che ricomprendono: i costi di acquisizione della tecnologia, il costo legato alla somministrazione della stessa, ed il costo associato alla gestione degli eventi acuti insorti dopo la contrazione delle malattie invasive e non invasive causate da *S. pneumoniae*.

**E0002 – Quali quantità di risorse vengono utilizzate durante la fornitura della tecnologia valutata e dei suoi comparatori (misurazione dell'uso delle risorse)?**

Durante la fornitura dei vaccini coniugati pneumococcici PCV20 e PCV15, diverse risorse vengono utilizzate per garantire un'implementazione efficace e sicura della vaccinazione. Più nel dettaglio, la misurazione dell'uso delle risorse ha riguardato: il costo di acquisizione dei vaccini PCV20 e PCV15 a carico dell'SSN ed il costo legato alla somministrazione dei vaccini. Per ciascuna alternativa vaccinale, sono stati considerati i rispettivi regimi di somministrazione, che prevedono l'erogazione di 3 (2 dosi + 1 booster) e 4 (3 dosi + 1 booster) dosi rispettivamente per il PCV15 [57] e il PCV20 [23].

**E0009 – Quali sono stati i costi misurati e/o stimati della tecnologia valutata e dei suoi comparatori (valutazione dell'uso delle risorse)?**

L'analisi ha stimato le risorse sanitarie direttamente associate all'erogazione dei vaccini PCV20 e PCV15, all'interno delle quali sono compresi i costi di acquisizione dei vaccini, i costi di somministrazione, ed i costi associati alla gestione degli eventi acuti derivanti da *S. pneumoniae*. Sono stati, inoltre, indagati i costi sanitari diretti relativi alle sequele associate allo sviluppo di infezioni da *S. pneumoniae* ed

i costi diretti non sanitari necessari alla gestione delle sequele. Per la valorizzazione dei costi è stato fatto riferimento alla letteratura scientifica e ai tariffari nazionali. La Tabella 10 riporta i costi unitari associati a ciascun driver economico considerato nell'analisi.

Dai dati riportati in tabella, si evince come le IPD gravi, ad esempio la meningite e la batteriemia, presentino costi unitari per episodio più elevati rispetto a malattie meno severe come le otiti semplici. In particolare, la meningite presenta un costo unitario per episodio uniforme indipendentemente dalla fascia d'età interessata, pari a €8.067 [98]. Per altre malattie, come la batteriemia, il costo unitario per episodio varia tra bambini (fino a 17 anni) e adulti (dai 18 anni in su) ed è rispettivamente pari a €5.705 e €8.395 [99,100]. Per quanto concerne le polmoniti non invasive ospedalizzate, si osserva, in termini di costo unitario per episodio, una differenza significativa tra bambini (€1.948) [98] e adulti (€2.925) [98], mentre le otiti semplici hanno un costo unitario di gestione pari a €165 [98]. La differenza nei costi di gestione riflette la maggiore complessità e gravità di queste condizioni.

La Tabella 11 illustra i costi *lifetime*, suddivisi per fasce di età e tipo di sequela. Mediante l'analisi delle evidenze presenti in letteratura [101], è stato possibile reperire il costo annuo di gestione e presa in carico, coerentemente con la prospettiva SSN, delle sequele derivanti dalla meningite, quali la sordità e i disturbi neurologici, indicati con il termine generico “disabilità” [101,102]. I costi annuali di gestione della sordità e disabilità sono stati ponderati sulla base dell'aspettativa di vita stimata in Italia [103] per ciascuna classe di età.

**Misurazione e stima dei risultati**

**E0005 – Qual è/quali sono risultato/i misurato/i e/o stimato/i in termini di salute della tecnologia valutata e del/i suo/i comparatore/i. (identificazione, misurazione e valutazione degli esiti)?**

Nella presente CUA, il risultato misurato e stimato in termini di salute per valutare il PCV20 ed il comparatore (PCV15) è rappresentato dagli anni di vita, guadagnati dall'uso del PCV20, pesati per la qualità (*quality-adjusted*

TABELLA 10

COSTI DIRETTI SANITARI DELLE ALTERNATIVE VACCINALI				
ACQUISIZIONE DELLE ALTERNATIVE VACCINALI				
VACCINO	COSTO UNITARIO/DOSE	COSTO DI SOMMINISTRAZIONE/DOSE [97]		N° DOSI SOMMINISTRATE
SoC: PCV15	€50,00	€16,00		3 (2 DOSI + 1 BOOSTER) [57]
PCV20	€55,97	€16,00		4 (3 DOSI + 1 BOOSTER) [23]
COSTO EVENTI ACUTI PER EPISODIO				
CLASSI DI ETÀ	MENINGITE [98]	BATTERIEMIA	POLMONITI NON INVASIVE OSPEDALIZZATE [98]	OTITE SEMPLICE [98]
<12 MESI	€8.067,00 [DRG560]	€5.705,00 [99]	€1.948,00 [DRG091]	€165,00 [DRG070]
12-23 MESI	€8.067,00 [DRG560]	€5.705,00 [99]	€1.948,00 [DRG091]	€165,00 [DRG070]
24-35 MESI	€8.067,00 [DRG560]	€5.705,00 [99]	€1.948,00 [DRG091]	€165,00 [DRG070]
36-47 MESI	€8.067,00 [DRG560]	€5.705,00 [99]	€1.948,00 [DRG091]	€165,00 [DRG070]
48-59 MESI	€8.067,00 [DRG560]	€5.705,00 [99]	€1.948,00 [DRG091]	€165,00 [DRG070]
5-17 ANNI	€8.067,00 [DRG560]	€5.705,00 [99]	€1.948,00 [DRG091]	€165,00 [DRG070]
18-34 ANNI	€8.067,00 [DRG560]	€8.395,00 [100]	€2.925,00 [DRG089-090]	
35-49 ANNI	€8.067,00 [DRG560]	€8.395,00 [100]	€2.925,00 [DRG089-090]	
50-64 ANNI	€8.067,00 [DRG560]	€8.395,00 [100]	€2.925,00 [DRG089-090]	
65+ ANNI	€8.067,00 [DRG560]	€8.395,00 [100]	€2.925,00 [DRG089-090]	

TABELLA 11

COSTI LIFETIME PER EPISODIO DI SEQUELA		
CLASSI DI ETÀ	SORDITÀ [101]	DISABILITÀ* [101]
<12 MESI	€168.734,40	€593.220,80
12-23 MESI	€166.812,40	€586.236,80
24-35 MESI	€164.890,40	€586.236,80
36-47 MESI	€162.968,40	€572.268,80
48-59 MESI	€161.046,40	€565.284,80
5-17 ANNI	€147.592,40	€516.396,80
18-34 ANNI	€118.762,40	€411.636,80
35-49 ANNI	€88.010,40	€299.892,80
50-64 ANNI	€59.180,40	€195.132,80
65+ ANNI	€43.804,40	€139.260,80

*life years* – QALY). I QALY sono un'unità di misura che combina la quantità e la qualità della vita generata da interventi sanitari. Un QALY equivale ad un anno di vita in perfetta salute [104,105].

Al fine determinare tale esito di salute, l'analisi ha valutato ulteriori esiti clinici legati al ricorso dei vaccini PCV oggetto di analisi, come: l'incidenza delle IPD, della polmonite non invasiva ospedalizzata, dell'otite media semplice, i tassi di mortalità delle IPD, le probabilità di sequele, ed in particolare la sordità e la disabilità, nonché gli effetti indiretti delle strategie vaccinali. L'analisi ha anche considerato le differenze nella copertura sierotipica tra il PCV20 e PCV15, che influiscono direttamente sull'efficacia nella prevenzione delle malattie. Più nel dettaglio, questi sono stati misurati in termini di incidenza delle infezioni prevenute, definiti sulla base dell'effetto diretto e indiretto, nonché della copertura vaccinale specifica delle alternative vaccinali oggetto di analisi.

### Popolazione target

La popolazione target eleggibile per la somministrazione dei vaccini PCV oggetto della presente indagine è costituita da bambini di età compresa tra 0 e 12 mesi, pari per il primo anno di analisi a 395.348 [106]. Più nel dettaglio, all'interno dell'analisi è stata stimata la popolazione pediatrica soggetta alla somministrazione del vaccino nell'orizzonte temporale oggetto di indagine, ovvero pari a 10 anni.

Pertanto, la coorte di nuove nascite per l'orizzonte temporale di analisi è stata definita utilizzando come base la popolazione dell'anno precedente, e applicando il tasso di crescita della popolazione italiana definito dall'OMS, pari a -0,34% [107]. Maggiori dettagli sono riportati in Tabella 12.

Tuttavia, il modello utilizzato tiene conto dell'effetto di immunità di comunità derivante dalla vaccinazione anti-pneumococco a seguito della somministrazione del PCV20 e del PCV15, e pertanto include l'intera popolazione italiana all'interno della popolazione target oggetto di analisi.

Al fine di determinare la popolazione oggetto di analisi per il contesto sanitario italiano, sono state analizzate per ciascuna classe di età le tabelle fornite dall'ISTAT, riferite alla popolazione generale italiana al 1° gennaio 2024 [106]. Maggiori dettagli sono riportati in Tabella 13.

### Struttura del modello economico

L'analisi CUA si basa sulla definizione di un modello di Markov analitico-decisionale (Figura 2).

Il modello assume che i neonati che ricevono il vaccino PCV20, secondo lo schema di dosaggio 3 dosi + 1 dose booster, completino la copertura a seguito del richiamo effettuato intorno ai 12-15 mesi.

I risultati dell'analisi sono stati valutati per l'intera popolazione italiana al fine di misurare i benefici delle strategie vaccinali, compresi i benefici indiretti che sviluppano il loro effetto sia nelle popolazioni vaccinate che non vaccinate. I bambini di età inferiore ai 5 anni sono stati divisi in cinque classi di età: <12 mesi, 12–23 mesi, 24–35 mesi, 36–47 mesi e 48–59 mesi. I soggetti di età pari o superiore a 5 anni sono stati stratificati in cinque ulteriori classi di età: 5-17 anni, 18-34 anni, 35-49, 50-64 e 65+ anni.

Sebbene la trasmissione dello pneumococco sia un precursore della malattia pneumococcica, il modello ha utilizzato un approccio statico, ampiamente utilizzato e riconosciuto per la valutazione del PCV in altri contesti nazionali [108–110]. Tale approccio è stato definito sulla base di una recente revisione condotta da Løchen et al. [111], che, confrontando i modelli dinamici di trasmissione con quelli economici statici per i vaccini PCV, ha concluso che molti parametri di rilevanza cruciale per la strutturazione dei modelli dinamici rimangono incerti, comprese le interazioni competitive tra i sierotipi e la durata della protezione nei confronti di uno specifico sierotipo. [111]. Pertanto, si è ritenuto che l'utilizzo di un modello dinamico di trasmissione avrebbe aggiunto alla valutazione un ulteriore grado di complessità. In linea con i precedenti modelli di CEA [108–110], l'analisi ha fatto ricorso ad un Markov statico, più diretto e trasparente, in grado di catturare caratteristiche non tipicamente incluse nei modelli statici, come gli effetti indiretti dei vaccini PCV. Nello specifico, l'analisi ha utilizzato un modello di Markov sviluppato da Evidera LLC per strutturare la valutazione, simulando la progressione della malattia e gli effetti della vaccinazione su un orizzonte temporale di 10 anni. Il modello è stato successivamente adattato al contesto italiano.

Il modello di Markov è stato strutturato per tener traccia degli eventi correlati alla



TABELLA 12

COORTE ANNUALE DI NUOVI NATI	
Popolazione	Pazienti adulti affetti diabete mellito
Anni	Coorte di nuove nascite (<12 mesi)
1	395.348
2	394.004
3	392.664
4	391.329
5	389.999
6	388.673
7	387.351
8	386.034
9	384.722
10	383.414

TABELLA 13

POPOLAZIONE INDAGATA PER I VACCINI PCV OGGETTO DI INDAGINE	
Classi di età	Popolazione (n)
<12 mesi	395.348
12-23 mesi	402.454
24-35 mesi	409.723
36-47 mesi	427.219
48-59 mesi	446.724
5-17 anni	6.983.122
18-34 anni	10.293.593
35-49 anni	11.593.576
50-64 anni	13.721.513
65+anni	14.155.573

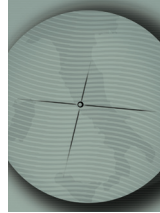
malattia pneumococcica in due sottogruppi di soggetti: non vaccinati e vaccinati con PCV15 o PCV20. Le probabilità di transizione associate agli stati del modello di Markov riferiti alla popolazione vaccinata sono specifiche di ciascuna strategia vaccinale e considerano per ciascun ciclo (della durata di 1 anno) la distribuzione per età dei pazienti. Per ciascun ciclo, è stata considerata una probabilità di sviluppare le patologie associate all'infezione pneumococcica, quali: meningite, batteriemia, polmonite ospedalizzata e l'otite media (OM). Per tali patologie, ad eccezione dell'OM, è stata inoltre considerata una specifica probabilità di morte (*case fatality rate* – CFR). Infine, si è

considerato che le persone sopravvissute alla meningite pneumococcica possano sviluppare sequele a lungo termine, vale a dire disturbi neurologici derivanti dalla meningite e sordità.

Il modello prevede che all'inizio di ogni ciclo, una nuova coorte di bambini entri nel modello e che una percentuale di tali soggetti venga vaccinata. L'età massima considerata nel modello è di 100 anni, per la quale la probabilità di morte è fissata al 100%.

Il modello riportato in Figura 2 rappresenta la struttura di un modello di Markov utilizzato per valutare il profilo di costo-efficacia del vaccino PCV20 nel confronto con PCV15.

Il modello prende in considerazione vari



aspetti epidemiologici e clinici della popolazione potenzialmente suscettibile, suddivisa in diverse fasce d'età e gruppi di rischio. Questi gruppi di età riflettono diverse fasi della vita con differenti livelli di rischio e di esposizione alle infezioni pneumococciche.

Il modello considera vari stati di salute che i soggetti possono attraversare, con particolare attenzione alle IPD, la polmonite non invasiva ospedalizzata e l'OM semplice.

Il modello di Markov permette di simulare le transizioni tra i diversi stati di salute nel tempo, considerando l'effetto dei vaccini PCV20 e PCV15 sulla riduzione delle probabilità di sviluppare queste malattie. Le transizioni tra gli stati possono essere influenzate dalla protezione vaccinale offerta dai vaccini, con il PCV20 che copre un numero maggiore di sierotipi rispetto al PCV15, potenzialmente riducendo ulteriormente l'incidenza delle malattie pneumococciche.

tassi di incidenza per ciascuna patologia correlata allo sviluppo di una infezione pneumococcica considerata nella valutazione economica. I dati utilizzati per la conduzione dell'analisi sono raccolti in Tabella 16. Le tre principali condizioni considerate sono le IPD, la polmonite non invasiva ospedalizzata e l'OM.

I dati di incidenza delle IPD sono stati calcolati facendo riferimento al rapporto di sorveglianza nazionale delle malattie batteriche invasive dell'ISS nel periodo 2020-2022 [26]. Per la polmonite non invasiva ospedalizzata, i tassi di incidenza nella popolazione pediatrica sono stati reperiti nello studio di Barbieri et al. (2022) [112]; i tassi di incidenza per la popolazione adulta sono stati definiti sulla base dello studio condotto da Astengo et al. nel 2022 [113]. Inoltre, ai tassi di incidenza per la polmonite ospedalizzata, definiti dagli studi di Barbieri et al. ed Astengo et al., è stato applicato un tasso pari al 27,3% [114]. Questo ha permesso di definire il tasso di incidenza delle polmoniti non invasive ospedalizzate correlate allo *S. pneumoniae*.

Maggiori dettagli sui tassi di incidenza, per le diverse classi di età, dell'IPD, della polmonite non invasiva ospedalizzata, e dell'otite media semplice sono presentati in Tabella 14 di seguito riportata.

Data input

Eventi acuti

Al fine di stimare l'epidemiologia delle IPD, sono stati estrapolati dalla letteratura i

FIGURA 2

STRUTTURA DEL MODELLO DI VALUTAZIONE ECONOMICA

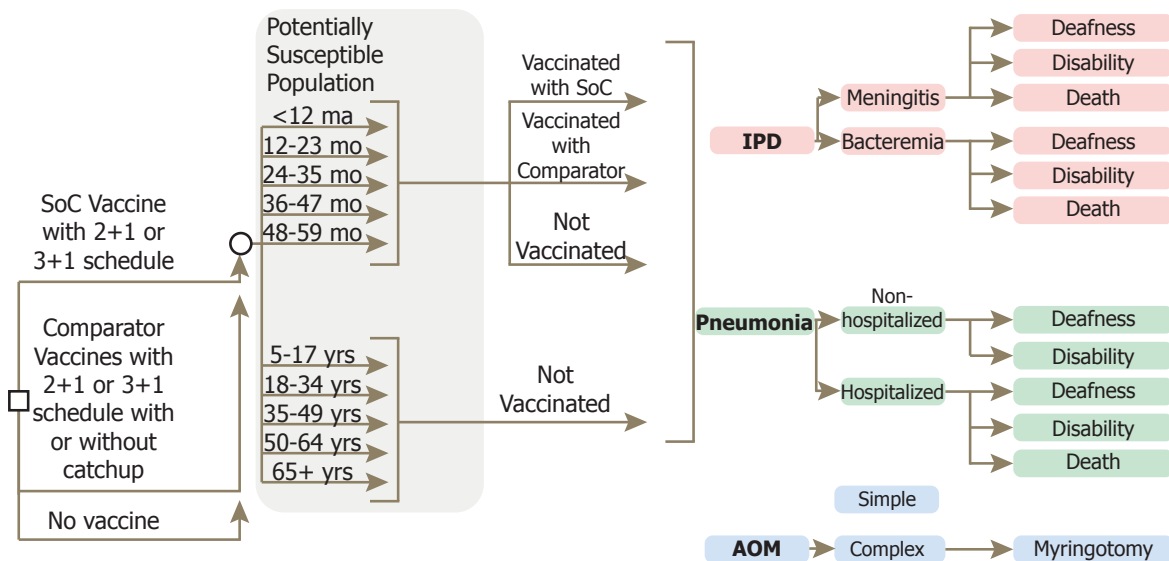


TABELLA 14

TASSO DI INCIDENZA DI MALATTIA (PER 100.000 ABITANTI)			
Classi di età	IPD da pneumococco [26]	Polmonite non invasiva ospedalizzata	Otite media semplice [115]
<12 mesi	6,24	189 [112,114]	18.200
12-23 mesi	1,26	311 [112,114]	18.200
24-35 mesi	1,26	311 [112,114]	18.200
36-47 mesi	1,26	311 [112,114]	18.200
48-59 mesi	0,58	81 [112,114]	18.200
5-17 anni	0,58	81 [112,114]	/
18-34 anni	0,16	78 [113,114]	/
35-49 anni	1,02	140 [113,114]	/
50-64 anni	1,02	140 [113,114]	/
65+anni	4,39	1.311 [113,114]	/

TABELLA 15

DISTRIBUZIONE PERCENTUALE DEI CASI DI IPD SOTTO FORMA DI MENINGITE E BATTERIEMIA [116]		
Classi di età	Meningite	Batteriemia
<12 mesi	48,00%	52,00%
12-23 mesi	32,00%	68,00%
24-35 mesi	32,00%	68,00%
36-47 mesi	32,00%	68,00%
48-59 mesi	67,00%	33,00%
5-17 anni	67,00%	33,00%
18-34 anni	44,00%	56,00%
35-49 anni	30,00%	70,00%
50-64 anni	30,00%	70,00%
65+anni	14,00%	86,00%

TABELLA 16

TASSO DI MORTALITÀ PER MALATTIA			
Classi di età	Meningite [117]	Batteriemia [117]	Polmonite non invasiva ospedalizzata
<12 mesi	4,00%	4,00%	1,30% [118]
12-23 mesi	4,00%	1,00%	0,50% [118]
24-35 mesi	4,00%	1,00%	0,40% [118]
36-47 mesi	4,00%	1,00%	0,40% [118]
48-59 mesi	4,00%	1,00%	0,60% [118]
5-17 anni	3,50%	0,00%	1,30% [118]
18-34 anni	11,0%	16,00%	0,26% [119]
35-49 anni	15,00%	20,00%	0,21% [119]
50-64 anni	15,00%	26,00%	0,83% [119]
65+anni	32,00%	34,00%	6,32% [119]

A seguito dell'identificazione dei tassi di incidenza degli eventi acuti, si è proceduto alla stima, tra le IPD, dei casi di meningite e batteriemia (Tabella 15) [116].

All'interno dell'analisi si è proceduto inoltre ad identificare, per ciascuna fascia di età, il tasso di mortalità legato alla meningite, alla batteriemia e alla polmonite non invasiva ospedalizzata. Per i casi di mortalità derivante da meningite e batteriemia, le evidenze sono state estrapolate dallo studio condotto da Melegaro A. ed Edmunds W.J. [117]: per la meningite, è emerso un tasso direttamente proporzionale al crescere dell'età. Una tendenza simile è stata riscontrata per il tasso di mortalità legato alla polmonite non invasiva ospedalizzata (Tabella 16) [118,119].

### Efficacia vaccinale diretta

A differenza del PCV7, che è stato approvato grazie a dati di efficacia clinica, il PCV13, il PCV15 e il PCV20 sono stati approvati per l'indicazione pediatrica sulla base dei soli dati di immunogenicità. Di conseguenza, attualmente non sono disponibili dati sull'efficacia vaccinale per la popolazione pediatrica, sebbene ci siano molte evidenze di *real life* che dimostrano l'efficacia del PCV13 contro le IPD, le malattie pneumococciche non invasive e l'otite media semplice [120–122]. Poiché il PCV20 è stato sviluppato sulla base della stessa tecnologia del PCV7 e del PCV13, nell'analisi si è assunto che gli effetti diretti e indiretti dei sierotipi coperti dal PCV20 fossero coerenti con gli effetti osservati dal PCV7 e dal PCV13.

Similmente, al fine di stimare l'efficacia diretta ed indiretta del PCV15 è stata applicata la medesima metodologia utilizzata per stimare l'efficacia del PCV20.

Inoltre, per tenere conto del fatto che l'effetto diretto completo potrebbe non essere raggiunto fino alla dose finale del programma vaccinale, e che i bambini di età inferiore ai 12 mesi non ricevono alcun beneficio diretto dal vaccino fino alla prima dose programmata a due mesi, tutti gli effetti diretti per tale sottogruppo di popolazione sono stati ridotti del 25,4% rispetto al caso base [123].

L'efficacia diretta del PCV13 contro l'IPD è stata definita sulla base dei risultati di uno studio *case-control* condotto negli Stati Uniti da Moore et al. [120], nel quale veniva indaga-

ta la popolazione di età compresa tra 2 e 59 mesi. Lo studio ha dimostrato che l'efficacia di una o più dosi di PCV13 era dell'86,0% [120]. Tali effetti sono risultati in linea con lo studio condotto da Savulescu et al. [121] in 10 centri europei, che hanno dimostrato un'efficacia diretta dell'89,7% per la vaccinazione completa del PCV13 (programma 3+1), mentre per la schedula 2+1 l'efficacia è risultata pari a 78,2%. Sulla base di tali risultati in termini di efficacia diretta del PCV13, ed assumendo che gli effetti diretti dei sierotipi del PCV20 e del PCV15 fossero coerenti con quelli osservati per il PCV13, è stato possibile stimare l'efficacia diretta di entrambe le alternative vaccinali oggetto di indagine (Tabella 17).

Oltre a valutare l'efficacia diretta dei vaccini contro le malattie invasive da pneumococco (IPD), il modello analizza anche l'efficacia del PCV20 e del PCV15 nella prevenzione della polmonite e delle OM semplici. Tuttavia, stimare l'efficacia dei vaccini pneumococcici contro le malattie non invasive è complesso, poiché gli studi presenti in letteratura mostrano risultati molto variabili. Questa variabilità dipende da diversi fattori, come i disegni degli studi, i periodi presi in considerazione, i gruppi di età coinvolti e le caratteristiche specifiche dei diversi Paesi. Inoltre, la conoscenza della proporzione di malattie non invasive causate da *S. pneumoniae* nei neonati è limitata.

Per stimare l'efficacia diretta dei vaccini PCV15 e PCV20 contro le malattie pneumococciche non invasive, sono stati utilizzati i dati di studi condotti sul vaccino PCV7. In particolare, Hansen et al. [124] hanno riportato un'efficacia del 25,5% del PCV7 contro la polmonite non invasiva ospedalizzata, mentre Black et al. [125] hanno stimato un'efficacia del 7,8% contro l'OM semplice. Tuttavia, è importante notare che i sierotipi di pneumococco responsabili di queste malattie all'epoca del PCV7 differiscono da quelli attualmente in circolazione.

Per tener conto delle variazioni nella distribuzione dei sierotipi, i dati di efficacia del PCV7 sono stati aggiornati utilizzando la distribuzione dei sierotipi delle IPD come indicatore per la polmonite non invasiva e l'OM semplice. In questo modo, le stime di efficacia sono state aggiustate moltiplicando i dati di efficacia del PCV7 per il rapporto tra l'efficacia del PCV20 o del PCV15 contro l'IPD e l'efficacia del PCV7 contro l'IPD, che è pari all'80,6%. Ad esempio, l'efficacia del PCV20 contro l'IPD è stata stima-

TABELLA 17

EFFICACIA DIRETTA DELLE ALTERNATIVE VACCINALI PCV20 E PCV15 PER IPD, POLMONITE NON INVASIVA OSPEDALIZZATA ED OTITE MEDIA SEMPLICE			
EFFICACIA DIRETTA PCV20 (SCHEDULA 3+1)			
CLASSI DI ETÀ	IPD DA PNEUMOCOCCO	POLMONITE OSPEDALIZZATA	OTITE MEDIA SEMPLICE
<12 MESI	66,91% [121,123]	21,12% [123,124]	6,46% [123,125]
12-23 MESI	89,70% [121]	28,31% [124]	8,66% [125]
EFFICACIA DIRETTA PCV15 (SCHEDULA 2+1)			
CLASSI DI ETÀ	IPD DA PNEUMOCOCCO	POLMONITE OSPEDALIZZATA	OTITE MEDIA SEMPLICE
<12 MESI	58,33% [121,123]	15,03% [123,124]	4,60% [123,125]
12-23 MESI	78,20% [121]	20,15% [124]	6,16% [125]

ta all'89,7% [121], quindi il rapporto rispetto al PCV7 è di 1,11 (89,7% / 80,6%). Applicando questo rapporto all'efficacia del PCV7 per la polmonite non invasiva ospedalizzata (25,5% [124]), si ottiene un'efficacia aggiustata del PCV20 pari al 28,31% (25,5% \* 1,11). Un approccio simile è stato utilizzato per stimare l'efficacia del PCV20 contro l'OM semplice. Allo stesso modo, il rapporto tra l'efficacia del PCV15 contro l'IPD (78,2% [121]) e quella del PCV7 (80,6%) è 0,97, e questo è stato utilizzato per stimare l'efficacia del PCV15 contro la polmonite non invasiva ospedalizzata e l'OM semplice. Per i bambini sotto i 12 mesi, l'efficacia stimata del PCV20 e del PCV15 contro la polmonite non invasiva ospedalizzata e l'OM semplice è stata ridotta del 25,4% [123], come indicato in altri studi (Tabella 19).

Infine, il modello prevede che l'efficacia diretta di ogni vaccino diminuisca col tempo: l'efficacia dei sierotipi del PCV13 rimane stabile fino a 4 anni dopo il completamento del programma vaccinale [121]. Pertanto, sulla base di tali risultati, si è assunto che l'efficacia diretta della vaccinazione rimanga al livello massimo durante questo periodo (4 anni) successivo alla somministrazione dell'ultima dose di vaccino; successivamente è stato ipotizzato, in modo conservativo, che l'effetto diretto della vaccinazione diminuisca esponenzialmente, riducendosi annualmente del 10%. La durata della protezione massima è assunta pari a 10 anni. Questo stesso schema di declino è stato applicato a ciascun vaccino e a tutti gli esiti delle malattie.

### Efficacia indiretta

La valutazione del profilo di costo-efficacia del vaccino PCV20 ha altresì considerato gli effetti indiretti sugli individui non vaccinati, in quanto costituisce un importante beneficio dei programmi nazionali di immunizzazione pediatrica con PCV. Di fatto, l'effetto indiretto contro i sierotipi coperti dalla vaccinazione rappresenta la massima protezione che la popolazione non vaccinata potrebbe ricevere da un regime vaccinale.

Ai fini dell'analisi, la stima dell'effetto indiretto è stata definita come una riduzione percentuale dell'incidenza prevista della malattia specifica per età. In particolare, le stime degli effetti indiretti sono state determinati sulla base:

- della riduzione dell'incidenza delle malattie pneumococciche indagate, ovvero le IPD, la polmonite non invasiva e l'otite media semplice;
- del trend dell'effetto indiretto cumulativo fino al raggiungimento dello stato stazionario (ovvero, il momento in cui non si prevedono ulteriori effetti indiretti cumulativi nella popolazione).

In riferimento al trend dell'effetto indiretto cumulativo, il modello assume che gli effetti indiretti sui sierotipi attuali del PCV13 raggiungano uno stato stazionario nel periodo considerato (10 anni). Pertanto, si prevede che i vaccini con valenza superiore al PCV13, come il PCV15 ed il PCV20, non producano ulteriori effetti indiretti legati ai sierotipi coperti dal PCV13. Conseguentemente, gli effetti indiretti

del PCV15 e del PCV20 sono stati quantificati solo per i nuovi sierotipi coperti, assumendo che tali effetti si manifestino gradualmente nel corso dell'orizzonte temporale oggetto di analisi.

Il trend dell'effetto indiretto del PCV15 e del PCV20 è stato definito sulla base dei dati di sorveglianza dell'IPD ottenuti nel Regno Unito [94], assumendo che al sesto anno dall'inizio del programma vaccinale PCV13 nella popolazione pediatrica venga raggiunto il punto stazionario (100%) [60]. Tale trend dell'effetto indiretto è definito come la variazione relativa annuale dell'incidenza dei casi di IPD, dopo l'introduzione del PCV13, causati dai 5 sierotipi aggiuntivi del PCV13 rispetto al PCV7, escludendo il sierotipo 3, a causa delle sue specifiche caratteristiche immunologiche e della persistente colonizzazione pneumococcica nella popolazione pediatrica. È stata così stimata la potenziale diminuzione dell'incidenza dei nuovi sierotipi coperti dal PCV15 e dal PCV20 (Tabella 18).

L'efficacia indiretta contro l'IPD causata dai sierotipi aggiuntivi coperti dal PCV15 e dal PCV20 rispetto al PCV13 sono stati derivati dagli studi condotti da Ladhani et al. nel 2018 [94] e Perdrizet et al. nel 2023 [60].

Per la polmonite non invasiva nella popolazione pediatrica causata dai sierotipi aggiuntivi coperti dal PCV15 e dal PCV20 rispetto al PCV13, l'effetto indiretto è stato stimato facendo ricorso alle evidenze disponibili in uno studio osservazionale condotto in Francia da Levy et al. (2017) [126], in cui è stata registrata una diminuzione del 30% dei ricoveri ospedalieri derivanti dalla polmonite non invasiva a seguito di accesso in Pronto Soccorso riconducibile all'introduzione del PCV13 nei

bambini di età compresa tra 5 e 17 anni. Su tali risultati sono stati effettuati degli aggiustamenti per tenere conto delle differenze nella distribuzione dei sierotipi prima e dopo l'implementazione del PCV13 nei neonati (con età inferiore ai 2 anni) e nei bambini (2-17 anni) in Francia, utilizzando rispettivamente rapporti del 70% e dell'86% [127]. Al fine di stimare l'effetto indiretto sui casi di polmonite non invasiva causata dai sierotipi aggiuntivi coperti dal PCV15 e dal PCV20 rispetto al PCV13 nella popolazione adulta, sono stati utilizzati dati del Regno Unito, che riportano una riduzione del 15% dell'incidenza di polmonite ospedalizzata dopo l'implementazione del PCV13 [128], effettuando successivamente degli aggiustamenti nella distribuzione dei sierotipi per i diversi gruppi di età (67% per 18-49 anni, 60% per 50-65 anni e 56% per ≥65 anni) [94]. Per l'OM causata dai sierotipi aggiuntivi coperti dal PCV15 e dal PCV20 rispetto al PCV13, è stato assunto che gli effetti indiretti fossero presenti solo nei bambini di età inferiore ai 5 anni. La riduzione dell'incidenza di OM è stata definita sulla base di uno studio di coorte retrospettivo condotto da Lau et al. nel 2015 [129], che ha visto il coinvolgimento di bambini di età compresa tra 5 e 9 anni. Per tale ragione, coerentemente con quanto effettuato per l'IPD e la polmonite non invasiva ospedalizzata, sono stati effettuati degli aggiustamenti nella distribuzione dei sierotipi utilizzando un rapporto del 71%, come riportato dallo studio di Ladhani et al. [94] (Tabella 19).

### Copertura vaccinale

La Tabella 20 riporta la distribuzione media

TABELLA 18

TREND DELL'EFFETTO INDIRETTO DELLE ALTERNATIVE VACCINALI (PCV20 E PCV15) NELLA POPOLAZIONE NON VACCINATA PER IL RAGGIUNGIMENTO DELLO STATO STAZIONARIO (100%)	
Anno	PCV20/PCV15
1	0,0% [94]
2	37,5% [94]
3	52,8% [94]
4	67,7% [94]
5	82,7% [94]
6-10	100,0% [60]

TABELLA 19

L'EFFICACIA INDIRETTA CONTRO L'IPD, LA POLMONITE OSPEDALIZZATA E L'OM, CAUSATA DAI SIEROTIPI AGGIUNTIVI COPERTI DAL PCV15 E DAL PCV20 RISPETTO IL PCV13 NELLA POPOLAZIONE NON VACCINATA			
Classi di età	IPD [60,94]	Polmonite ospedalizzata	Otite media semplice (OM) [94,129]
<12 mesi	83,0%	30,5% [126,127]	20,0%
12-23 mesi	83,0%	30,5% [126,127]	20,0%
24-35 mesi	83,0%	30,5% [126,127]	20,0%
36-47 mesi	83,0%	30,5% [126,127]	20,0%
48-59 mesi	83,0%	30,5% [126,127]	20,0%
5-17 anni	83,0%	30,5% [126,127]	-
18-34 anni	88,0%	15,0% [94,128]	-
35-49 anni	88,0%	15,0% [94,128]	-
50-64 anni	77,0%	15,0% [94,128]	-
65+anni	73,0%	15,0% [94,128]	-

della copertura vaccinale negli anni 2016 e 2022 [26,130,131] dei diversi sierotipi di *S. pneumoniae* nella popolazione suddivisa per fasce di età e con diverse tipologie di vaccino anti-pneumococcico, incluso il PCV15 e il PCV20. Questo evidenzia la necessità di sviluppare alternative con una copertura sierotipica più ampia con il potenziale di ridurre ulteriormente l'incidenza delle infezioni, tenendo conto della variabilità nella circolazione dei sierotipi e della risposta anticorpale per i diversi sierotipi, come ad esempio il problema persistente del sierotipo 3.

### Utilità

Nell'ambito della presente analisi, i risultati in termini di salute sono stati espressi in QALY, i quali sono strettamente legati all'efficacia vaccinale, intesa come riduzione dei casi di eventi acuti indagati, di ciascuna alternativa considerata nel modello.

Più nel dettaglio, al fine di determinare l'impatto del PCV20 e del PCV15 sulla salute della popolazione, si è inizialmente considerata l'utilità di base della popolazione italiana, espressa in termini di QALY, la quale rappresenta in media il perfetto stato di salute delle diverse classi di età incluse nell'analisi. Successivamente, è stato applicato a tali parametri un tasso di disutilità specifico per ciascuna condizione esaminata nell'analisi.

Nello specifico, utilizzando i dati riportati nello studio di Meregaglia et al. del 2023 [132],

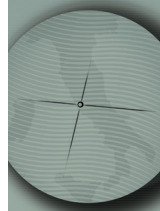
è stato possibile quantificare le utilità che caratterizzano la popolazione italiana stratificata per età e genere (Tabella 21) [117,133]. Questi valori hanno mostrato una tendenza decrescente, con il valore più alto pari a 0,95 per i neonati e nella classe fino a 34 anni d'età, diminuendo progressivamente a 0,91 dai 55 anni in poi.

Partendo da tali parametri, al fine di determinare la potenziale perdita di utilità derivante da ogni condizione, è stato applicato un tasso di decremento dell'utilità specifico per ciascun evento acuto analizzato nel modello [134]. Maggiori dettagli sono riportati in Tabella 22.

### Esame dei costi e dei risultati

#### **E0006 – Quali sono le differenze stimate nei costi e nei risultati tra la tecnologia e i suoi comparatori?**

Al fine di stimare le differenze nei costi e negli esiti di salute derivanti dall'utilizzo del PCV20 e del PCV15, sono stati elaborati due distinti scenari all'interno dell'analisi. Questi due scenari sono stati sviluppati al fine di valutare l'impatto derivante dall'effetto indiretto della vaccinazione, considerando differenti livelli di copertura vaccinale nella popolazione adulta. Più nel dettaglio, nel primo scenario, si è assunto che nessun soggetto della popolazione adulta sia vaccinato. Nel secondo scenario, si ipotizza che il 29% della popolazione adulta di età superiore ai 65 anni sia vaccinato.



ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

TABELLA 20

DISTRIBUZIONE MEDIA DEI CEPPI DI PNEUMOCOCCO ISOLATI DA INFEZIONI INVASIVE COPERTI DAGLI APPROCCI VACCINALI INDAGATI, SUDDIVISI PER PROGRAMMA, SIEROTIPO E CLASSE D'ETÀ NEL CONTESTO SANITARIO ITALIANO NEL PERIODO 2016-2022

Età	Sierotipi PCV7	Sierotipi aggiuntivi al PCV7															Uncovered
		PCV10			PCV13			PCV15			PCV20						
		1	5	7F	3	6A	19A	22F	33F	8	10A	11A	12F	15B			
<12 mesi	0,90%	0,00%	0,90%	7,10%	0,00%	1,80%	3,60%	2,20%	8,90%	9,80%	3,60%	8,00%	6,70%	46,50%			
12-23 mesi	0,90%	0,00%	0,90%	7,10%	0,00%	1,80%	3,60%	2,20%	8,90%	9,80%	3,60%	8,00%	6,70%	46,50%			
24-35 mesi	0,90%	0,00%	0,90%	7,10%	0,00%	1,80%	3,60%	2,20%	8,90%	9,80%	3,60%	8,00%	6,70%	46,50%			
36-47 mesi	0,90%	0,00%	0,90%	7,10%	0,00%	1,80%	3,60%	2,20%	8,90%	9,80%	3,60%	8,00%	6,70%	46,50%			
48-59 mesi	0,90%	0,00%	0,90%	7,10%	0,00%	1,80%	3,60%	2,20%	8,90%	9,80%	3,60%	8,00%	6,70%	46,50%			
5-17 anni	0,30%	0,30%	0,90%	13,40%	0,60%	2,70%	2,40%	1,80%	26,30%	2,40%	2,70%	1,80%	1,50%	34,20%			
18-34 anni	0,30%	0,30%	0,90%	13,40%	0,60%	2,70%	2,40%	1,80%	26,30%	2,40%	2,70%	1,80%	1,50%	34,20%			
35-49 anni	0,30%	0,30%	0,90%	13,40%	0,60%	2,70%	2,40%	1,80%	26,30%	2,40%	2,70%	1,80%	1,50%	34,20%			
50-64 anni	0,30%	0,30%	0,90%	13,40%	0,60%	2,70%	2,40%	1,80%	26,30%	2,40%	2,70%	1,80%	1,50%	34,20%			
65+anni	0,20%	0,70%	0,70%	18,70%	0,90%	2,70%	5,30%	2,40%	21,40%	2,60%	2,40%	3,10%	0,40%	29,80%			



TABELLA 21

UTILITÀ MEDIA, ESPRESSA IN TERMINI DI QALY, DELLA POPOLAZIONE ITALIANA STRATIFICATA PER CLASSE DI ETÀ E GENERE [132]		
Classi di età (anni)	Uomini	Donne
0-4	0,95	0,95
5-9	0,95	0,95
10-14	0,95	0,95
15-19	0,95	0,95
20-24	0,95	0,95
25-29	0,95	0,95
30-34	0,95	0,95
35-39	0,94	0,94
40-44	0,94	0,94
45-49	0,93	0,93
50-54	0,93	0,93
55-59	0,91	0,91
60-64	0,91	0,91
65-69	0,91	0,91
70-74	0,91	0,91
75-79	0,91	0,91
80-84	0,91	0,91
85-89	0,91	0,91
90-94	0,91	0,91
95-99	0,91	0,91

TABELLA 22

TASSO DI DECREMENTO DELL'UTILITÀ SPECIFICO PER CIASCUN EVENTO ACUTO [134]				
Classi di età	Meningite	Batteriemia	Polmoniti non-invasiva ospedalizzate	Otite media semplice
0-17	-0,023	-0,008	-0,006	-0,005
18-49	-0,130	-0,130	-0,130	-
50-64	-0,130	-0,130	-0,130	-
65+	-0,130	-0,130	-0,130	-

Dal momento che l'orizzonte temporale considerato è pari a 10 anni, al fine di tener conto dell'effetto del tempo sui costi e benefici stimati nell'analisi economica, è stato considerato un tasso di sconto annuale pari al 3% [135], come da metodologia del Comitato Consultivo sulle Pratiche di Immunizzazione (*Advisory Committee on Immunization Practices – ACIP*) per le valutazioni economiche [136].

### Scenario "Completa assenza di vaccinazione nella popolazione adulta"

Come definito in precedenza, il presente scenario è caratterizzato dall'assunzione che l'effetto indiretto della vaccinazione anti-pneumococcica abbia un impatto sulla popolazione non vaccinata, ricomprendendo al suo interno l'intera popolazione adulta.

Dall'analisi dei risultati è emerso come l'implementazione del PCV20, rispetto al PCV15, sia caratterizzata da un risparmio di risorse economiche ed un contestuale aumento di QALYs, risultando un'alternativa vaccinale "dominante".

Più nel dettaglio, la Tabella 23 riporta i risultati in termini di costi associati all'erogazione delle due strategie vaccinali, stratificate per acquisizione e somministrazione delle alternative tecnologiche, erogazione delle prestazioni sanitarie volte alla gestione delle IPD, e *management* delle sequele. Nel confronto tra le stime di spesa delle due strategie, si osserva che l'unica macro-voce in cui il PCV20 risulta associato ad un costo maggiore rispetto al comparatore sono i costi di acquisizione e somministrazione, che ammontano a €598.084.525 e €875.109.434, rispettivamente per il PCV15 e il PCV20 (Tabella 23). La maggiore spesa rilevata è quella relativa ai costi diretti sanitari, il cui differenziale fa riferimento alle complicanze evitate dalla maggior copertura sierotipica della nuova strategia vaccinale. Nello specifico, tali costi ammontano a €7.551.050.280 per il PCV15 e €7.260.871.185 per il PCV20, determinando un risparmio complessivo pari a €277.024.909. La stessa tendenza di risparmio derivante dall'implementazione del nuovo vaccino si evince anche dall'ultima macro-voce dei costi totali per la gestione lifetime delle sequele.

Complessivamente, nonostante un aumento dei costi di acquisizione del vaccino, il PCV20 consente di ottenere un risparmio significativo nell'orizzonte temporale pari a €35.508.936 (Tabella 23).

Infine, in Tabella 24 si riportano i risultati di efficacia, espressi in termini di QALYs, ed i complessivi costi caratterizzanti le due alternative vaccinali indagate. Il confronto tra tali risultati è espresso in termini di Incremental

*Cost-Effectiveness Ratio* (ICER), che aiuta a determinare la relativa convenienza economica tra i due interventi sanitari. Per quanto concerne l'utilità espressa in termini di QALYs, il PCV20 risulta associato ad un numero maggiore di QALY (1.286.027.304) rispetto al comparatore (1.285.925.596), riportando un differenziale pari a 101.708 QALYs.

Tali risultati configurano la strategia vaccinale con il PCV20 come una strategia "dominante" nel confronto con l'alternativa vaccinale considerata (PCV15) in un orizzonte temporale di 10 anni.

### Scenario "Implementazione della vaccinazione anti-pneumococcica nella popolazione adulta"

Come definito in precedenza, il presente scenario è caratterizzato dall'assunzione che l'effetto indiretto della vaccinazione anti-pneumococcica abbia un impatto sulla popolazione non vaccinata, ricomprendendo al suo interno l'intera popolazione adulta ad eccezione del 26% della popolazione adulta con un'età superiore ai 65 anni [137], ovvero la popolazione adulta con un'età superiore ai 65 anni già sottoposta alla vaccinazione anti-pneumococcica e dunque beneficiaria dell'effetto diretto del vaccino.

Dall'analisi dei risultati di tale scenario è emerso come l'implementazione del PCV20, rispetto al PCV15, sia caratterizzata da un aggravio di risorse economiche, con un contestuale aumento di QALYs, risultando un'alternativa vaccinale "costo-efficace", con un rapporto incrementale della costo-efficacia (ICER) pari a €274/QALY" [138], risultando dunque accettabile per il contesto sanitario italiano considerando un threshold pari a €30.000/QALY.

Nel dettaglio, la Tabella 25 presenta un'ana-

TABELLA 23

COSTI TOTALI CUMULATI NELL'ORIZZONTE TEMPORALE DI ANALISI (10 ANNI) PER MACRO-CATEGORIE DI COSTI INCLUSE NELL'ANALISI - SCENARIO "COMPLETA ASSENZA DI VACCINAZIONE NELLA POPOLAZIONE ADULTA"			
Costi diretti	PCV15 (schedula 2+1)	PCV20 (schedula 3+1)	Analisi differenziale
Acquisizione vaccini	€598.084.525	€875.109.434	€277.024.909
Prestazioni sanitarie dirette	€7.551.050.280	€7.260.871.185	- €290.179.095
Gestione sequele	€84.228.163	€61.873.413	- €22.354.750
<b>Costi Totali</b>	<b>€8.233.362.967</b>	<b>€8.197.854.032</b>	<b>- €35.508.936</b>

TABELLA 24

RISULTATI ANALISI DI COSTO-EFFICACIA SCENARIO "COMPLETA ASSENZA DI VACCINAZIONE NELLA POPOLAZIONE ADULTA"			
Popolazione totale	Costi totali	QALYs totali	ICER
PCV15 (schedula 2+1)	€8.233.362.967	1.285.925.596	
PCV20 (schedula 3+1)	€8.197.854.032	1.286.027.304	
<b>Differenziale</b>	<b>-€35.508.936</b>	<b>101.708</b>	<b>Dominante</b>

lisi dei costi relativi all'implementazione di due strategie vaccinali, suddivisi, come già presentato per il precedente scenario, in tre categorie principali di costo: acquisizione e somministrazione dei vaccini, erogazione delle prestazioni sanitarie per la gestione dell'IPD, e gestione delle sequele. Il confronto tra le diverse stime di spesa per le due strategie vaccinali evidenzia che l'unica categoria in cui il PCV20 comporta costi superiori rispetto al PCV15 è relativa all'acquisizione e somministrazione dei vaccini, con costi pari a €598.084.525 per il PCV15 e €875.109.434 per il PCV20 (Tabella 25).

Al contrario, la differenza di spesa più significativa si riscontra nei costi diretti sanitari, dove il maggiore costo è giustificato dalla riduzione delle complicanze grazie alla superiore efficacia e copertura del PCV20. In particolare, questi costi ammontano a €7.650.783.679 per il PCV15 e €7.416.115.973 per il PCV20, generando un risparmio complessivo di €234.667.707. Analoga tendenza di risparmio si osserva anche nella gestione delle sequele.

Nel complesso, l'implementazione del vaccino PCV20 comporta per il SSN un risparmio significativo di risorse dirette sanitarie, legate alla gestione delle IPD e delle sequele, pari a €20.792.230. Tuttavia, tale risparmio non è sufficiente a compensare completamente l'incremento dei costi iniziali associati all'acquisizione del vaccino PCV20. Conseguentemente, dai risultati emerge come l'adozione del PCV20 comporti un aggravio netto delle risorse sanitarie pari a €21.564.973 (Tabella 25).

Infine, in Tabella 26 si riportano i risultati di efficacia, espressi in termini di QALYs, ed i complessivi costi caratterizzanti le due alternative vaccinali indagate. Il confronto tra tali risultati è espresso in termini di ICER, che aiuta a determinare la relativa convenienza economica tra i due interventi sanitari. Per

quanto concerne l'utilità espressa in termini di QALYs, il PCV20 risulta associato ad un numero maggiore di QALY (1.285.962.772) rispetto al PCV15 (1.285.884.168), riportando un differenziale pari a 78.603 QALYs. Con un differenziale di QALY prodotti positivo ed un aumento di risorse associato alla sua implementazione, PCV20 si dimostra, dunque, un'alternativa vaccinale costo-efficace rispetto al PCV15, con un'ICER pari a €274/QALY.

### Caratterizzazione dell'incertezza

#### **E0010 – Quali sono le incertezze che circondano i costi e le valutazioni economiche della tecnologia e dei suoi comparatori?**

Nel contesto delle valutazioni economiche delle tecnologie sanitarie, due differenti tipologie di analisi sono comunemente impiegate per la valutazione della robustezza dei risultati ottenuti: l'analisi di sensibilità deterministica (*Deterministic Sensitivity Analysis* - DSA), e l'analisi di sensibilità probabilistica (*Probabilistic Sensitivity Analysis* - PSA). Entrambe le metodologie hanno lo scopo di quantificare l'incertezza che caratterizza i parametri considerati nel modello economico.

In particolare, la DSA-univariata permette di esplorare come le variazioni in specifici parametri, come il costo dei farmaci, la frequenza di somministrazione, o le tariffe delle visite mediche, possano influenzare l'*outcome* economico totale. Questo approccio offre una visione chiara dell'impatto che le variazioni nel valore assoluto di specifici parametri possono avere sui risultati dell'analisi, permettendo ai decision maker di identificare i fattori che hanno un maggiore impatto sui risultati. Tuttavia, l'incertezza in questa analisi è trattata in modo unidimensionale, modificando un solo parametro alla volta, il che può non

TABELLA 25

COSTI TOTALI CUMULATI NELL'ORIZZONTE TEMPORALE DI ANALISI (10 ANNI) PER MACRO-CATEGORIE DI COSTI INCLUSE NELL'ANALISI - SCENARIO "IMPLEMENTAZIONE DELLA VACCINAZIONE ANTI-PNEUMOCOCCICA NELLA POPOLAZIONE ADULTA "			
Costi diretti	PCV15 (schedula 2+1)	PCV20 (schedula 3+1)	Analisi differenziale
Acquisizione vaccini	PCV15 (schedula 2+1)	PCV20 (schedula 3+1)	Analisi differenziale
Comparatori	€598.084.525	€875.109.434	€277.024.909
Prestazioni sanitarie dirette	€7.650.783.679	€7.416.115.973	-€234.667.707
Gestione sequele	€87.037.176	€66.244.946	-€20.792.230
<b>Costi Totali</b>	<b>€8.335.905.380</b>	<b>€8.357.470.353</b>	<b>€21.564.973</b>

TABELLA 26

RISULTATI ANALISI DI COSTO-EFFICACIA - SCENARIO "IMPLEMENTAZIONE DELLA VACCINAZIONE ANTI-PNEUMOCOCCICA NELLA POPOLAZIONE ADULTA "			
Popolazione totale	Costi totali	QALYs totali	ICER
PCV15 (schedula 2+1)	€8.335.905.380	1.285.884.168	
PCV20 (schedula 3+1)	€8.357.470.353	1.285.962.772	
<b>Differenziale</b>	<b>€21.564.973</b>	<b>78.603</b>	<b>€ 274</b>

catturare pienamente l'interdipendenza tra le variabili indagate.

La PSA, per ovviare ai limiti della DSA, affronta le incertezze legate ai parametri inclusi nell'analisi in modo più complesso e realistico, considerando la variabilità simultanea di tutti i parametri secondo distribuzioni di probabilità predefinite. Questo permette di generare una distribuzione dei possibili risultati economici, offrendo una visione più olistica e probabilistica dell'incertezza che circonda la valutazione economica. Tale approccio facilita la comprensione del grado di indeterminazione che si può stimare nei risultati e, quindi, della probabilità che una tecnologia sia costo-efficace rispetto ai suoi comparatori.

Entrambe le analisi, pur con le loro specificità, svolgono un ruolo fondamentale nel fornire ai decisori sanitari le informazioni necessarie, in considerazione dell'incertezza intrinseca che caratterizza i risultati dell'analisi, per prendere decisioni informate in un contesto di risorse limitate e di bisogni sanitari in evoluzione [105].

La DSA condotta nella presente analisi, e rappresentata graficamente in Figura 3 e Figura 4, identifica i dieci parametri principali con il maggiore impatto sui risultati in termini di differenziali di costo e di QALY.

Più nel dettaglio, il diagramma a tornado

riportato in Figura 3 evidenzia i risultati della DSA, confrontando la costo-efficacia di PCV20 rispetto a PCV15 e mettendo in luce come i parametri chiave legati ai costi influenzino i costi incrementali tra i due vaccini. Tra questi, l'effetto massimo indiretto attribuibile al vaccino PCV20, il costo di somministrazione del vaccino PCV20 e la progressione nel tempo dell'effetto indiretto generato dal vaccino PCV20 risultano essere i più significativi.

Similmente, il diagramma a tornado riportato in Figura 4 rappresenta graficamente i risultati della DSA condotta sui QALY guadagnati nel confronto tra PCV20 e PCV15. Dall'analisi dei risultati emerge come il fattore più influente sui QALY incrementali è l'effetto massimo indiretto attribuibile al vaccino PCV20. Ulteriori fattori rilevanti includono: la progressione nel tempo dell'effetto indiretto generato dal vaccino PCV20, l'effetto indiretto massimo attribuibile alla riduzione delle IPD generata dal vaccino PCV20, la distribuzione per età dei sierotipi e i valori delle utilità per ciascuno stato di salute. Anche il tasso di incidenza dei casi di pneumonia ospedalizzata ed il tasso di mortalità ospedaliera associata a questi eventi sono parametri cruciali, in quanto la riduzione delle fatalità causate da gravi infezioni pneumococciche contribuisce direttamente ai QALY guadagnati, prevenendo

FIGURA 3

RISULTATI GRAFICI DSA SUL DIFFERENZIALE DI COSTO (PCV20 VS PCV15) - SCENARIO:  
ASSENZA DI VACCINAZIONE NELLA POPOLAZIONE ADULTA

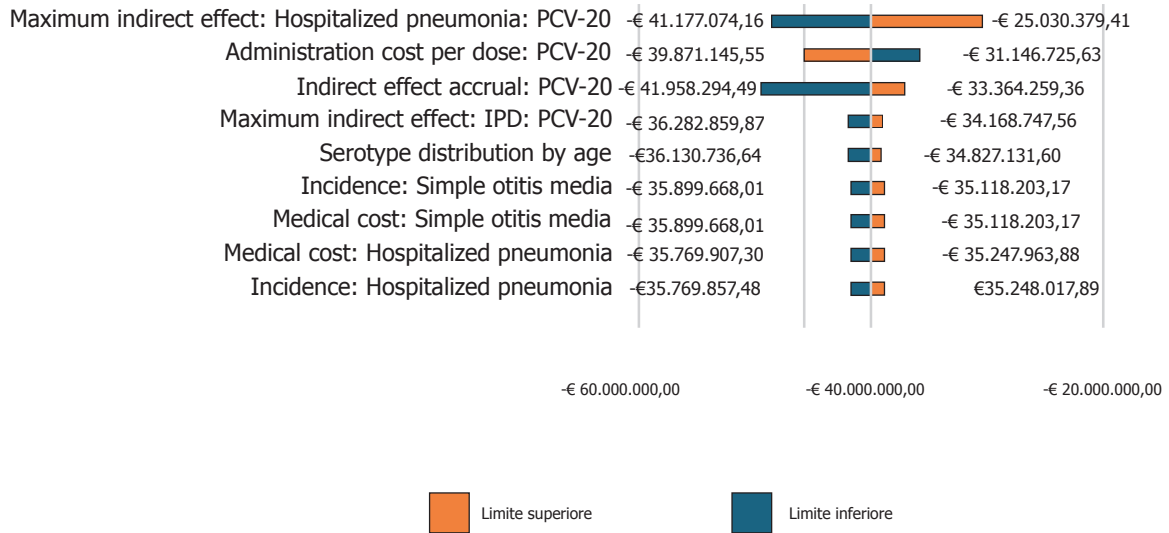
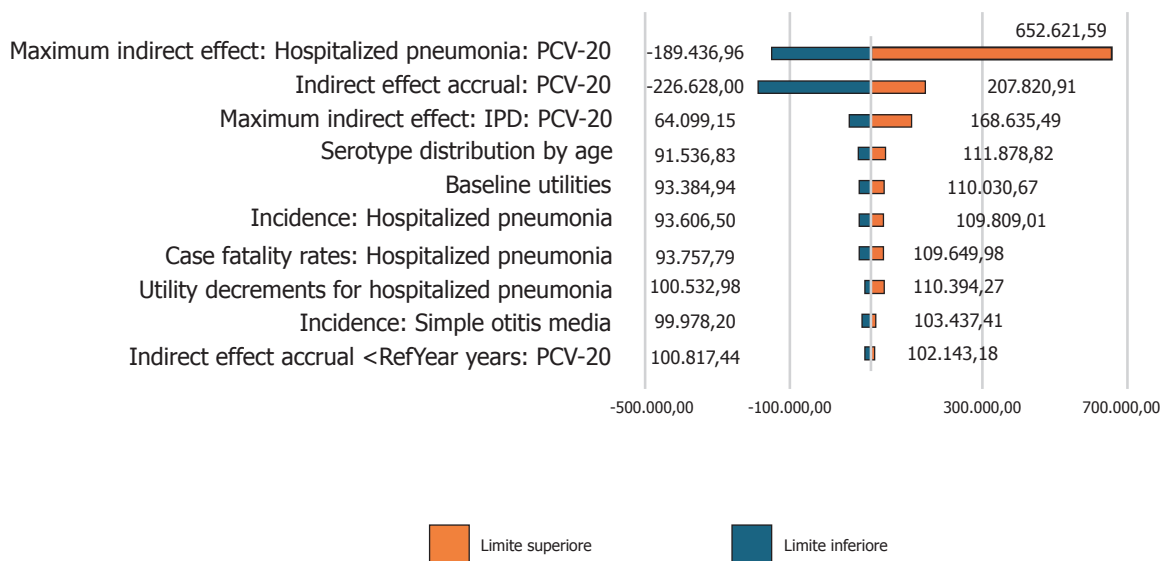


FIGURA 4

RISULTATI DSA SUL DIFFERENZIALE DI QALY (PCV20 VS PCV15) - SCENARIO:  
ASSENZA DI VACCINAZIONE NELLA POPOLAZIONE ADULTA



anni di vita persi. Inoltre, l'effetto indiretto massimo di PCV15 nel ridurre la polmonite ospedalizzata e le infezioni pneumococciche invasive (IPD) incide sull'analisi. Se PCV15 offrisse una protezione indiretta significativa, potrebbe ridurre l'impatto relativo di PCV20. Tuttavia, quando gli effetti indiretti di PCV15 sono limitati, la copertura più ampia di sierotipi di PCV20 aumenta i suoi benefici per la salute pubblica.

Il grafico a dispersione (Figura 5) presenta i risultati della PSA condotta per confrontare PCV20 con PCV15 su 1.000 simulazioni. dall'analisi del grafico si evidenzia come la maggior parte dei punti si colloca al di sotto dell'asse X, definendo come, nella maggior parte degli scenari, PCV20 comporta una riduzione netta dei costi, confermandosi come un'opzione economicamente vantaggiosa in un'ampia gamma di ipotesi. La distribuzione dei punti attorno al caso base (punto rosso) mostra una variabilità negli esiti, riflettendo l'incertezza legata ai molteplici parametri considerati nell'analisi. Nonostante questa variabilità, emerge chiaramente la tendenza costante di PCV20 nel fornire guadagni in termini di salute, riducendo al contempo i costi. Anche nelle simulazioni in cui i risparmi sui costi sono meno marcati, PCV20 continua a offrire significativi benefici

sanitari. Questo rafforza il suo valore come strategia vaccinale più efficace ed economicamente favorevole rispetto a PCV15.

In conclusione, le analisi di sensibilità condotte confermano come il PCV20 rimanga la scelta più costo-utile in un'ampia gamma di condizioni, grazie alla sua capacità di ridurre gli esiti gravi e i costi sanitari associati. Questo lo rende un'opzione di grande valore per l'inclusione nei programmi di vaccinazione pediatrica

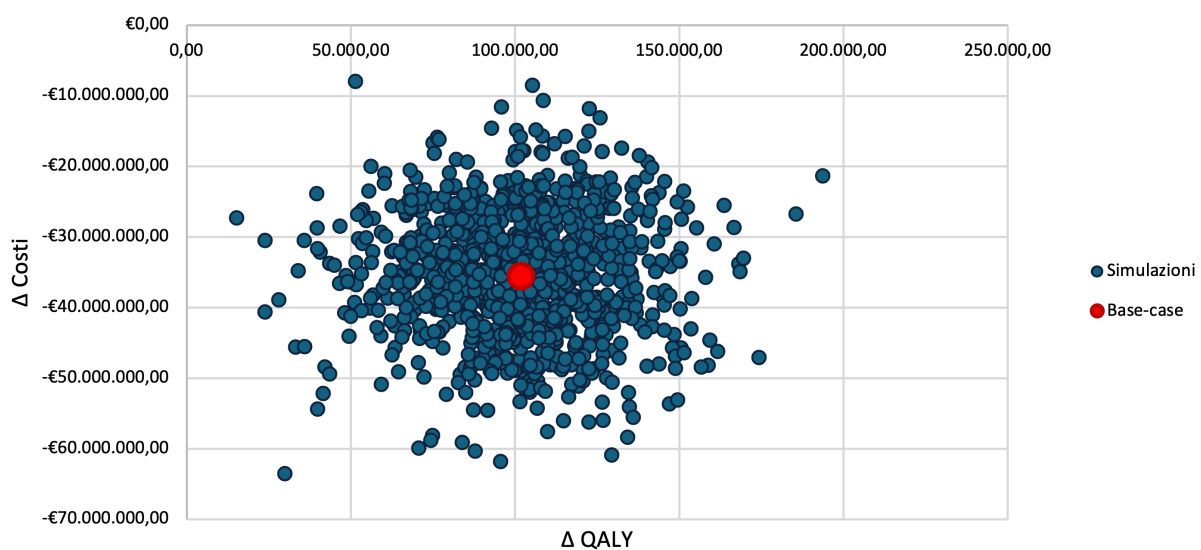
### Validità del modello

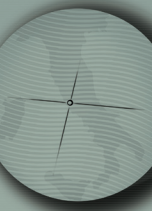
#### E0013 - Quali assunzioni metodologiche sono state fatte in relazione alla tecnologia e ai suoi comparatore/i?

Nella valutazione della tecnologia PCV20 rispetto al PCV15, è stata fatta una principale assunzione metodologica per garantire una stima accurata e comparabile dei risultati. Questa fa riferimento alla stima dell'efficacia diretta ed indiretta del PCV20 e del suo comparatore. Di fatto, attualmente in letteratura non sono presenti studi di efficacia diretta ed indiretta delle alternative tecnologiche indagate, soprattutto in considerazione del fatto che la loro recente approvazione sulla popolazio-

FIGURA 5

RISULTATI ANALISI DI SENSIBILITÀ MULTIVARIATA - PSA (PCV20 VS PCV15) - SCENARIO: ASSENZA DI VACCINAZIONE NELLA POPOLAZIONE ADULTA





ne pediatrica è stata definita sulla base della loro immunogenicità. Conseguentemente, al fine stimare l'efficacia diretta del PCV20 e del PCV15 all'interno della presente analisi, sono state utilizzate evidenze provenienti da studi clinici che avevano come obiettivo la valutazione dell'efficacia diretta del PCV13 [120–125]. Similmente, al fine di stimare

l'efficacia indiretta delle due alternative vaccinali, si è assunto che gli effetti indiretti dei sierotipi coperti dal PCV20 e del PCV15 fossero coerenti con gli effetti osservati dal PCV7 e dal PCV13, in termini di riduzione dei casi di IPD, polmonite non invasiva ospedalizzata ed otite media semplice [60,94,126–129].



## DOMINIO

### ASPETTI ORGANIZZATIVI

TABELLA 27

TOPIC & ISSUES ASPETTI ORGANIZZATIVI (ORG)		
Topic	Issue	Assessment element ID
Sviluppo del processo di cura	Come la tecnologia influisce sugli attuali processi lavorativi?	G0001
	In che modo è organizzato il sistema di garanzia della qualità e di monitoraggio della nuova tecnologia?	G0012
Struttura del sistema sanitario	In che modo i requisiti di decentralizzazione o di centralizzazione influenzano l'implementazione della tecnologia?	G0005
	Quali sono i processi che garantiscono l'accesso alla nuova tecnologia per i pazienti/partecipanti?	G0101
	Quali tipi di cooperazione e comunicazione delle attività devono essere mobilitati?	G0004
Management	Quali sono i problemi di gestione e le opportunità legate alla tecnologia?	G0008

#### TOPIC & ISSUE DEL DOMINIO

#### ASPETTI ORGANIZZATIVI (ORG)

#### SVILUPPO DEL PROCESSO DI CURA

##### **G0001 – Come la tecnologia influisce sugli attuali processi lavorativi?**

L'introduzione del vaccino PCV20 nei programmi di vaccinazione influisce sugli attuali processi lavorativi in vari modi, apportando cambiamenti significativi sia a livello clinico che organizzativo. Nell'analisi è stato esaminato l'utilizzo del vaccino nella popolazione pediatrica, a cui, secondo il nuovo Calendario Vaccinale approvato insieme al PNPV 2023-2025 in Conferenza Stato-Regioni con l'Intesa del 3 agosto 2023, viene garantita la gratuità fino ai 18 anni compresi per le vaccinazioni raccomandate ma non obbligatorie dell'infanzia e dell'adolescenza [70] a sottolineare l'importanza dell'innovazione vaccinale nel mantenere un'immunogenicità comparabile a quella dei vaccini precedenti e nell'evitare una

nuova diffusione di sierotipi già coperti dalla vaccinazione.

Data la recente approvazione del vaccino PCV20 a livello europeo per la popolazione pediatrica, non è possibile identificare variazioni significative nel management del relativo processo lavorativo utilizzato per i comparatori attualmente disponibili nel contesto italiano. Il PCV20 garantisce una copertura sierotipica più ampia rispetto al PCV15 e la sua introduzione comporta la possibilità di avere una ulteriore scelta vaccinale per il Servizio Sanitario Nazionale.

Tuttavia, l'inclusione di una somministrazione aggiuntiva (3 + 1) rispetto ad altri regimi (2 + 1), come quello del PCV15, può introdurre una maggiore complessità logistica, richiedendo una pianificazione più attenta per garantire che tutte le dosi vengano somministrate correttamente. L'introduzione del PCV20 potrebbe richiedere una formazione minima aggiuntiva per il personale sanitario, poiché il protocollo di somministrazione è simile a quello dei vaccini precedenti. Tuttavia, il personale deve essere aggiornato sui benefici aggiuntivi e sulle



specifiche del nuovo vaccino per garantire una comunicazione efficace con i pazienti e i loro familiari. L'implementazione del PCV20 richiederà un monitoraggio continuo per valutare l'efficacia e la sicurezza del vaccino, nonché per raccogliere dati sulla sua immunogenicità e sull'impatto sulla salute pubblica. Questo può comportare un aumento temporaneo delle attività di sorveglianza, ma a lungo termine, potrebbe ridurre il carico di lavoro grazie a una diminuzione delle infezioni pneumococciche.

L'offerta di un vaccino che copre un numero maggiore di sierotipi può aumentare l'attrattiva del programma vaccinale per i genitori e i tutori, incrementando la volontà di vaccinare i propri figli: la percezione di una protezione più completa contro le infezioni pneumococciche può motivare un maggiore numero di persone a partecipare al programma di vaccinazione.

La disponibilità di un vaccino che copre un maggior numero di sierotipi può comportare un minor carico assistenziale per le strutture sanitarie conseguente al minor numero atteso di sequele, pur a fronte di un maggior numero di appuntamenti necessari per completare il ciclo vaccinale.

#### **G0100 – Quale tipo di flusso paziente/partecipante è associato con la nuova tecnologia?**

Il vaccino PCV20 è stato approvato per la prima volta per la popolazione adulta il 14 febbraio 2022, prevedendo la somministrazione di una singola dose [67]. Successivamente, il 12 marzo 2024, il vaccino è stato approvato dall'EMA anche per la popolazione pediatrica a partire dai 6 mesi di età, con un regime di somministrazione che prevede 3 dosi più una dose di richiamo. La somministrazione intramuscolare del PCV20 inizia a partire dalle 6 settimane di vita, con una cadenza bimestrale per le prime 3 dosi, con una distanza minima di 30 giorni tra una somministrazione e l'altra [139].

L'introduzione del PCV20 nel calendario vaccinale pediatrico si integra con altre vaccinazioni fondamentali per i bambini, come quelle contro la difterite, il tetano, la pertosse, la poliomielite, l'*Haemophilus influenzae tipo b* (Hib), e l'epatite B.

Queste vaccinazioni sono tipicamente somministrate in combinazione durante le visite pediatriche di routine o negli hub vaccinali, il che può contribuire a migliorare l'adesione al

calendario vaccinale e a ridurre il numero di visite necessarie per la somministrazione delle varie dosi [140].

L'approvazione del PCV20 per la popolazione pediatrica richiede un attento monitoraggio e una valutazione continua per assicurare che l'introduzione del nuovo vaccino raggiunga gli obiettivi di copertura vaccinale prefissati. I dati raccolti dalle campagne vaccinali saranno essenziali per valutare l'efficacia del vaccino nella riduzione delle infezioni pneumococciche e per identificare eventuali necessità di aggiustamenti nel calendario vaccinale [141]. Il PCV20 ha dimostrato di avere un profilo di immunogenicità comparabile a quello del PCV13 e del PCV15, offrendo una protezione estesa contro un numero maggiore di sierotipi. La sicurezza del vaccino è stata confermata attraverso studi clinici, che hanno mostrato un buon profilo di tollerabilità con effetti collaterali simili a quelli degli altri vaccini coniugati pneumococcici [89].

A lungo termine, l'introduzione del PCV20 può contribuire a ridurre l'incidenza delle malattie pneumococciche invasive e delle infezioni meno gravi nella popolazione pediatrica. Questo non solo consentirebbe il raggiungimento di un miglior livello di salute generale nei bambini, ma potrebbe anche ridurre i costi sanitari associati alle cure per le infezioni pneumococciche, liberando risorse per altre necessità sanitarie.

#### **G0012 – In che modo è organizzato il sistema di garanzia della qualità e di monitoraggio della nuova tecnologia?**

La farmacovigilanza dei vaccini PCV riveste un'importanza cruciale per garantire la sicurezza e l'efficacia nella prevenzione delle infezioni pneumococciche. La farmacovigilanza si occupa di tutte le attività necessarie per rilevare, valutare, comprendere e prevenire gli effetti avversi o qualsiasi altro problema correlato ai vaccini. In questo contesto, il monitoraggio degli eventi avversi è uno degli obiettivi principali.

Gli eventi avversi possono variare da reazioni lievi, come dolore nel sito di iniezione e febbre, a reazioni più gravi, seppur rare, come le reazioni allergiche severe. I dati sugli eventi avversi vengono raccolti attraverso segnalazioni spontanee da parte di medici, farmacisti e pazienti, studi di sorveglianza attiva che seguono gruppi di pazienti vaccinati, e registri vaccinali che monitorano la sicurezza

dei vaccini a livello nazionale e internazionale [85].

I dati raccolti vengono poi analizzati per identificare eventuali segnali di sicurezza che potrebbero indicare problemi legati ai vaccini. Questa analisi è svolta da organismi di regolamentazione, come l'AIFA, l'EMA ed il *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) negli Stati Uniti. Durante questa fase, si valutano la causalità degli eventi avversi, si stima la loro frequenza e si confrontano i dati attuali con quelli storici per identificare eventuali aumenti significativi nell'incidenza degli eventi avversi [86,87]. In base ai risultati delle analisi di farmacovigilanza, le linee guida sulla somministrazione dei vaccini possono essere aggiornate per migliorare la sicurezza e l'efficacia. Questo può includere modifiche alle raccomandazioni sui gruppi di popolazione a cui somministrare il vaccino, variazioni nei dosaggi o nei regimi di somministrazione, e avvertenze sui potenziali rischi. Un altro aspetto cruciale della farmacovigilanza è la comunicazione trasparente e tempestiva con il pubblico e i professionisti sanitari riguardo ai dati di sicurezza dei vaccini.

Questo include la pubblicazione di rapporti di sicurezza, l'aggiornamento delle linee guida cliniche per i medici sulla gestione degli eventi avversi e sulla somministrazione sicura dei vaccini, e le campagne di sensibilizzazione per informare il pubblico sui benefici e sui rischi associati ai vaccini [88].

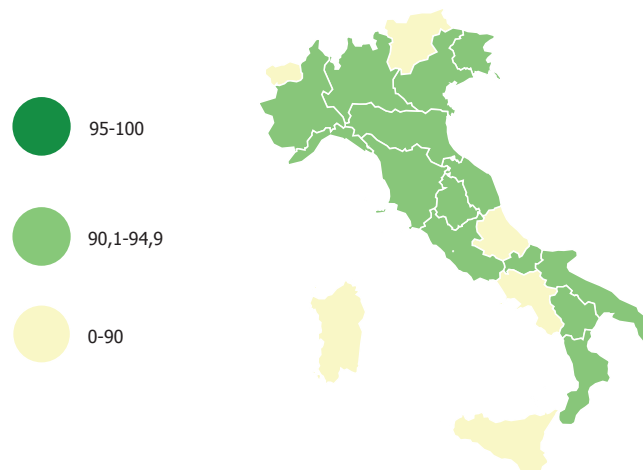
Con l'introduzione del PCV20, che offre una copertura estesa contro 20 sierotipi di *S. pneumoniae*, il monitoraggio attento della

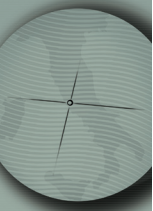
sicurezza e dell'efficacia del nuovo vaccino è particolarmente importante. Gli studi clinici preliminari hanno dimostrato un buon profilo di sicurezza per il PCV20, ma la farmacovigilanza post-marketing è essenziale per confermare questi risultati su larga scala. Il PCV20 verrà monitorato attraverso studi post-marketing condotti per raccogliere ulteriori dati sulla sicurezza e l'efficacia nella popolazione generale, e attraverso reti di sorveglianza internazionale che condividono dati per identificare rapidamente eventuali segnali di sicurezza [89].

In Italia, la sorveglianza nazionale delle malattie batteriche invasive è stata avviata nel 2007, ampliando il precedente monitoraggio delle meningiti batteriche, e successivamente aggiornata in conformità alla Circolare del 9 maggio 2017 del Ministero della Salute "Prevenzione e controllo delle malattie batteriche invasive prevenibili mediante vaccinazione" [90]. Il protocollo, che delinea le procedure di sorveglianza, è stato aggiornato al 21 marzo 2022 e viene gestito dal Dipartimento Malattie Infettive dell'ISS. I dati raccolti derivano dalle segnalazioni delle Regioni/Province Autonome (PA). Lo scopo è quello raccogliere e presentare e valutare dati epidemiologici generati dal sistema di sorveglianza delle malattie invasive, nonché da tutte le meningiti batteriche e monitorarne l'andamento temporale e geografico, descrivendo la distribuzione dei casi per agente patogeno e sierotipo così da stimare la quota delle infezioni potenzialmente evitabili con la vaccinazione. Infatti, dal momento che le malattie batteriche invasive (MIB) si associano

FIGURA 6

## COPERTURE PER VACCINAZIONI PREVISTE ENTRO I 24 MESI DI ETÀ





frequentemente a gravi complicanze e mortalità, è importante monitorarne la diffusione e determinare i patogeni che le causano. In Italia tale sorveglianza, coordinata dall'ISS, prevede la segnalazione di tutti i casi di MIB causate da meningococco, pneumococco ed emofilo e di tutte le meningiti batteriche. La sorveglianza di queste malattie prevede la segnalazione dei soli casi confermati mediante criteri di laboratorio, al netto di quelli clinici. Periodicamente, viene avviato un processo di verifica della qualità dei dati, con il supporto delle Regioni/PA. Ai fini della sorveglianza, i casi sono attribuiti territorialmente all'Azienda Sanitaria Locale che ha competenza sull'ospedale che ha segnalato il caso. Le differenze regionali nei metodi diagnostici, nell'atteggiamento verso le segnalazioni, nell'invio dei sierotipi isolati ai centri di riferimento regionali e nella tipizzazione possono influenzare la rappresentatività dei dati [87].

### Struttura del sistema sanitario

#### **G0005 – In che modo i requisiti di decentralizzazione o di centralizzazione influenzano l'implementazione della tecnologia?**

Il livello di copertura vaccinale è un indicatore chiave per valutare l'efficacia del sistema di vaccinazione e dei programmi di immunizzazione che mirano a garantire una protezione adeguata nella popolazione target. Secondo gli accordi stabiliti nella Conferenza Stato-Regioni del 7 settembre 2016 riguardanti gli aggiornamenti dei livelli essenziali di assistenza (LEA), è stato stabilito che il raggiungimento e il mantenimento delle coperture vaccinali per la vaccinazione antipneumococcica nei neonati dovrebbero essere pari o superiori al 95% [142]. I dati forniti dal Ministero della Salute riguardo alla copertura del vaccino antipneumococcico nell'età pediatrica (a 24 mesi) indicano un aumento costante della copertura a livello nazionale dal 2013 al 2019 [54]: analizzando le diverse Regioni nell'ultimo aggiornamento del Ministero della Salute del 2022 [54], si osserva una notevole eterogeneità nella copertura vaccinale antipneumococcica a 24 mesi, come illustrato in Figura 6. Le regioni con le maggiori coperture, che si avvicinano all'obiettivo del PNPV di raggiungere almeno il 95% di copertura, risultano essere Emilia-Romagna, Lombardia, Basilicata, Calabria,

Umbria e Molise, con una percentuale che supera il 94%. A seguire la regione Veneto con una copertura contro lo pneumococco pari al 93,96%. Il Trentino-Alto Adige presenta una copertura del 82,21%, evidenziando notevoli differenze all'interno delle sue due province autonome. Infatti, la Provincia di Trento riporta una copertura del 92,22%, mentre la Provincia di Bolzano, con il 73,19%, rappresenta la copertura più bassa registrata nel 2022 a livello nazionale. La media nazionale si attesta su un tasso di copertura pari a 91,73%.

#### **G0101 – Quali sono i processi che garantiscono l'accesso alla nuova tecnologia per i pazienti/partecipanti?**

In Italia, l'accesso dei pazienti alla vaccinazione PCV è garantito attraverso una serie di processi ben definiti che coinvolgono diverse istituzioni e fasi, dalla valutazione scientifica e regolatoria alla distribuzione e alla somministrazione del vaccino. Questi processi assicurano che il vaccino sia sicuro, efficace e disponibile per la popolazione che ne ha bisogno.

Il primo passo per garantire l'accesso al PCV20 è la valutazione e l'approvazione da parte delle autorità regolatorie italiane. Questo processo è gestito principalmente dall'AIFA in collaborazione con l'EMA. L'EMA effettua una revisione dettagliata dei dati clinici e preclinici presentati dal produttore del vaccino per valutarne la sicurezza, l'efficacia e la qualità. Una volta ottenuta l'autorizzazione all'immissione in commercio dall'EMA, l'AIFA valuta ulteriormente il vaccino per approvarne l'introduzione in Italia.

Una volta approvato, il vaccino PCV20, come già avvenuto per gli altri vaccini PCV, potrà essere incluso nel PNPV, che viene aggiornato periodicamente dal Ministero della Salute in collaborazione con l'ISS e altre istituzioni sanitarie. Il PNPV stabilisce le raccomandazioni per le vaccinazioni a livello nazionale, identificando le popolazioni target e definendo il calendario vaccinale per le diverse fasce di età. L'inclusione del PCV20 nel PNPV assicura che il vaccino sia raccomandato per la popolazione pediatrica e altre categorie a rischio. La distribuzione del vaccino PCV20 è coordinata dal Ministero della Salute in collaborazione con le Regioni e le ASL, le quali si occupano della distribuzione del vaccino ai centri di vaccinazione, agli ospedali e agli

ambulatori medici. Questo processo garantisce che il vaccino sia disponibile nei luoghi dove è somministrato, assicurando una copertura capillare su tutto il territorio nazionale.

Per garantire una somministrazione sicura ed efficace del vaccino PCV20, è fondamentale che il personale sanitario sia adeguatamente formato. Il Ministero della Salute e l'ISS organizzano programmi di formazione e aggiornamento per medici, infermieri e altri operatori sanitari. Questi programmi coprono le modalità di somministrazione del vaccino, la gestione delle eventuali reazioni avverse e la comunicazione con i pazienti riguardo ai benefici e ai rischi della vaccinazione.

Per promuovere l'accettazione e l'adesione alla vaccinazione, il Ministero della Salute, l'ISS e le ASL organizzano campagne di sensibilizzazione e informazione rivolte al pubblico. Queste campagne mirano a educare i genitori e i caregiver sull'importanza della vaccinazione contro le infezioni pneumococciche, sui benefici degli approcci vaccinali e sulle modalità di accesso al vaccino. Le campagne possono includere materiale informativo distribuito nelle scuole, negli ambulatori medici e attraverso i media.

Dopo l'introduzione del vaccino PCV20 nel programma vaccinale, è essenziale monitorare la copertura vaccinale e l'efficacia del vaccino nella popolazione. Il Ministero della Salute, l'ISS e le ASL raccolgono e analizzano dati sulla somministrazione del vaccino e sull'incidenza delle infezioni pneumococciche. Questo monitoraggio continuo permette di valutare l'impatto del vaccino sulla salute pubblica e di apportare eventuali modifiche alle strategie vaccinali per migliorare i risultati.

#### **G0004 – Quali tipi di cooperazione e comunicazione delle attività devono essere mobilitati?**

Negli ultimi anni, anche a causa della pandemia da COVID-19, si è venuto a creare uno scetticismo generale nei confronti della vaccinazione, che ha portato a una stagnazione della tendenza di crescita verificatosi nell'ultimo decennio. Per tale ragione, al fine di raggiungere e mantenere un tasso di copertura per la vaccinazione antipneumococcica nei nuovi nati sopra al 95%, è richiesta un'attenta pianificazione, organizzazione e gestione dei programmi di vaccinazione da parte delle autorità sanitarie al fine di garantire la qualità e la sicurezza

delle campagne vaccinali. È fondamentale monitorare e migliorare costantemente tali programmi attraverso l'analisi delle coperture vaccinali, come indicato nel Documento di Buone Pratiche Vaccinali della Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SItI) [143].

Attualmente, l'organizzazione dei Servizi Vaccinali a livello regionale e intra-regionale mostra una significativa variabilità sia nelle strutture e nei team di professionisti che effettuano le vaccinazioni, differenziando l'offerta per fasce di età, sia nei percorsi di accesso a tali strutture. È evidente la necessità di riorganizzare i servizi vaccinali attraverso la revisione dei modelli organizzativi, delle procedure operative e degli strumenti di monitoraggio e valutazione dei processi, azione già intrapresa in alcune Regioni. La riorganizzazione deve mirare a una maggiore uniformità dell'attività vaccinale su tutto il territorio nazionale, al fine di evitare disparità di offerta vaccinale ed accesso alla vaccinazione tra regioni e/o all'interno delle stesse regioni tra le diverse ASL. La Regione Emilia-Romagna ha implementato un modello dove i servizi vaccinali sono stati integrati con i servizi di medicina generale e pediatria di libera scelta, facilitando l'accesso alle vaccinazioni per i pazienti e migliorando la copertura vaccinale. Inoltre, la Regione ha adottato un sistema di prenotazione centralizzato, che permette ai cittadini di prenotare facilmente le vaccinazioni tramite un portale online o chiamando un numero verde dedicato.

La Regione Veneto ha sviluppato un sistema di monitoraggio e valutazione delle coperture vaccinali attraverso l'uso di registri elettronici regionali. Questi registri permettono di tracciare in tempo reale le vaccinazioni somministrate, identificare rapidamente eventuali divari nella copertura vaccinale e intervenire tempestivamente. Il sistema è integrato con i dati delle ASL e consente un monitoraggio efficace e una gestione ottimale delle campagne vaccinali [144]. La Regione Toscana ha avviato un progetto pilota per l'adozione di un modello organizzativo *hub and spoke* per i servizi vaccinali. Questo modello prevede la creazione di centri vaccinali dotati di risorse avanzate e personale specializzato, supportati da una rete di punti vaccinali distribuiti capillarmente sul territorio. I centri hub offrono servizi di consulenza, formazione e supporto logistico ai punti spoke, garantendo così una distribuzione uniforme delle risorse e un accesso facilitato

alle vaccinazioni per tutta la popolazione [145].

La Regione Lombardia ha adottato un approccio multidisciplinare coinvolgendo farmacisti e farmacie nella promozione dei vaccini, soprattutto durante la pandemia da COVID-19. Questa collaborazione ha permesso di aumentare i punti di accesso alle vaccinazioni e di sfruttare la capillarità delle farmacie sul territorio per raggiungere una popolazione più ampia [146]. Questi esempi dimostrano come diverse Regioni italiane stiano affrontando la necessità di riorganizzare i Servizi Vaccinali per migliorare l'uniformità e l'accessibilità delle vaccinazioni. Attraverso l'adozione di modelli organizzativi innovativi, l'integrazione dei servizi, l'uso di tecnologie avanzate per il monitoraggio e la valutazione, e il coinvolgimento di una gamma più ampia di professionisti sanitari, è possibile migliorare significativamente la copertura vaccinale e garantire l'accesso equo alle vaccinazioni per tutta la popolazione. È importante assegnare adeguatamente risorse umane e strutture idonee ai servizi vaccinali, in conformità con i LEA.

I Dipartimenti di Prevenzione svolgono un ruolo centrale nella pianificazione, coordinamento e monitoraggio delle campagne vaccinali a livello regionale/aziendale. Essi devono collaborare con tutti gli attori coinvolti per garantire l'efficacia delle vaccinazioni. Inoltre, il coinvolgimento dei Medici di Medicina Generale (MMG) e dei Pediatri di Libera Scelta (PLS) è cruciale per la promozione e la somministrazione dei vaccini, soprattutto nei soggetti vulnerabili o non adeguatamente assistiti. La pandemia da COVID-19 ha ampliato il coinvolgimento dei farmacisti e delle farmacie nella rete di prevenzione vaccinale.

È necessario definire standard organizzativi per garantire la qualità dei servizi vaccinali e ridurre le disuguaglianze territoriali, come raccomandato dal Documento di Buone Pratiche Vaccinali della SItI. [147].

## Management

**G0008 – Quali sono i problemi di gestione e le opportunità legate alla tecnologia?**

La scarsa informazione sui benefici e sull'efficacia delle strategie vaccinali rappresenta un problema significativo nel contesto della gestione delle vaccinazioni. Questa mancanza di conoscenza può contribuire a generare dubbi e incertezze tra i destinatari delle vaccinazioni, compromettendo l'adesione e la partecipazione alla campagna vaccinale. Affrontare questa lacuna informativa richiede un impegno congiunto da parte delle autorità sanitarie, dei professionisti sanitari e degli educatori per diffondere informazioni accurate e basate sull'evidenza dei benefici delle vaccinazioni nella prevenzione delle malattie infettive. Tuttavia, questa sfida offre anche un'opportunità unica per sfruttare appieno le caratteristiche distintive del nuovo vaccino rispetto ai comparatori attualmente disponibili. Le caratteristiche del PCV20 hanno il potenziale di offrire una maggiore copertura e una migliore protezione contro una serie di patogeni responsabili di malattie gravi. Sebbene le evidenze siano ancora limitate, si ipotizza un possibile beneficio indiretto dall'utilizzo del vaccino nella popolazione pediatrica anche nella popolazione adulta e fragile. Questo potenziale vantaggio offre un incentivo per promuovere l'adozione diffusa del PCV20 e per investire in ricerche future per confermare e ampliare le conoscenze sui suoi effetti benefici. Di conseguenza, emergerebbe l'importanza di sostenere lo sviluppo di una cultura vaccinale robusta e inclusiva. Una tale cultura dovrebbe promuovere una maggiore consapevolezza dell'importanza dei vaccini come una delle misure preventive più efficaci contro le malattie infettive. Questo coinvolge non solo la dimensione sanitaria, ma anche quella etica, poiché la vaccinazione non solo protegge gli individui, ma contribuisce anche alla tutela della salute pubblica e al benessere della comunità nel suo complesso. Pertanto, investire in programmi educativi, campagne di sensibilizzazione e risorse informative mirate può contribuire a creare una cultura vaccinale solida e informata, in grado di promuovere una maggiore accettazione e partecipazione alle campagne vaccinali, migliorando così la salute individuale e collettiva.



## DOMINIO ELSI

TABELLA 28

TOPIC AND ISSUES ANALISI ETICA (ETH)		
Topic	Issue	Pazienti adulti affetti diabete mellito
Rapporto rischi-benefici	Quali sono i benefici e rischi conosciuti e stimati per i pazienti allorché la tecnologia venga implementata/non implementata?	F0010
Rapporto rischi-benefici	Quali sono i benefici e i rischi collegati all'uso della tecnologia per i familiari, altri pazienti, organizzazioni, entità commerciali, la società, ecc.?	F0011
Autonomia	La tecnologia è impiegata su soggetti che sono particolarmente vulnerabili?	F005
Autonomia	Sono necessari interventi specifici o azioni di supporto riguardanti l'informativa al fine di rispettare l'autonomia del paziente allorché la tecnologia viene utilizzata?	F0006
Rispetto per le persone	L'uso della tecnologia invade la sfera della privacy del paziente/utilizzatore?	F0101
Giustizia ed equità	In che modo l'implementazione della tecnologia produce effetti sulla distribuzione delle risorse?	F0012

### TOPIC & ISSUE DEL DOMINIO

### ASPETTI ETICI (ETH)

### INTRODUZIONE

Le malattie pneumococciche, causate dal batterio *S. pneumoniae*, costituiscono una rilevante causa di morbilità e mortalità a livello globale, colpendo in modo particolare le fasce più vulnerabili della popolazione, come bambini e anziani. L'introduzione e l'ampio utilizzo dei vaccini coniugati pneumococcici hanno determinato cambiamenti sostanziali nell'epidemiologia delle infezioni da pneumococco, contribuendo a una significativa riduzione dei casi di malattia causati dai sierotipi inclusi nei vaccini. Tuttavia, nonostante i progressi, si è assistito a un aumento delle infezioni provocate da sierotipi non coperti dal vaccino, che rappresentano una sfida costante per la sanità pubblica, richiedendo nuove strategie vaccinali e di sorveglianza per affrontare le mutazioni e i cambiamenti nella prevalenza sierotipica.

L'obiettivo di questa sezione è identificare e discutere le questioni etiche collegate all'uso del vaccino coniugato pneumococcico 20-valente (PCV20) per la prevenzione delle infezioni causate da *Streptococcus pneumoniae* in età pediatrica.

### METODI

In letteratura è reperibile un vasto numero di modelli e framework tramite cui condurre le analisi etiche nei processi di HTA [148,149]. Il domain etico può, inoltre, o limitarsi a identificare e discutere le questioni etiche sollevate dall'uso di una determinata tecnologia sanitaria (*assessment*), o esitare nella elaborazione di pareri/raccomandazioni sulla eticità del suo impiego (*appraisal*).

La presente analisi utilizza come framework di riferimento l'EUnetHTA Core Model Version 3.0 [150], che per il domain etico prevede di condurre un'analisi dando risposta a un set di 20 domande predefinite. Ai fini della presente analisi, di queste solo sei (F0010; F0011; F0005; F0006; F0101; F0012) state ritenute

rilevanti (Tabella 28): alcune non sono state prese in considerazione in quanto oggetto di analisi in altri domini; altre non sono state prese in considerazione per evitare *overlapping* e ripetizione di informazioni già incluse in altri domini. Il lavoro è stato condotto da tre bioeticisti, due con formazione medica e uno con formazione filosofica.

## MATERIALI

La ricerca del materiale per condurre l'analisi si è basata su due strategie:

- la segnalazione da parte degli altri ricercatori coinvolti nel processo di HTA di contributi sugli aspetti etici eventualmente reperiti nel corso della ricerca. Nessuna segnalazione è stata effettuata.
- la revisione di letteratura. Nessun articolo è stato identificato.

Pertanto, il materiale per svolgere l'analisi etica si è basato per la gran parte sulle evidenze acquisite dagli altri domini. In aggiunta, è stata utilizzata letteratura secondaria, identificata manualmente su *topic* collegati all'impiego della tecnologia oggetto di indagine.

## RAPPORTO RISCHI BENEFICI

### **F0010 – Quali sono i benefici e i danni conosciuti e stimati per i pazienti allorché la tecnologia venga implementata/non implementata?**

Nel valutare l'eticità dell'impiego di un intervento sanitario, è fondamentale considerare due principi cardine dell'etica medica: il principio di non maleficenza e il principio di beneficiabilità. Il principio di non maleficenza impone di minimizzare i danni, cercando di evitare qualsiasi effetto negativo per i pazienti. Ogni decisione terapeutica dovrebbe essere attentamente analizzata per evitare di causare sofferenze inutili o di peggiorare la qualità della vita dei pazienti coinvolti. Questo significa che il rischio di complicazioni, effetti collaterali o danni a lungo termine deve essere ridotto al minimo. Parallelamente, il principio di beneficiabilità richiede che l'intervento sanitario produca un beneficio tangibile per il paziente, che può consistere nel miglioramento dello stato di salute, nella prevenzione di una patologia o nel sollievo da una condizione

cronica. Perché un intervento medico sia eticamente accettabile, i benefici attesi devono superare i possibili effetti negativi. Il bilancio tra benefici e danni deve essere valutato con attenzione e deve tener conto di una vasta gamma di fattori, tra cui le condizioni di salute preesistenti del paziente, il contesto clinico e le alternative disponibili.

Il PCV20 è stato sviluppato per affrontare il bisogno clinico ancora insoddisfatto causato dai sierotipi non coperti dai vaccini coniugati pneumococcici attualmente approvati, con l'obiettivo di migliorare la gestione delle complicanze e ridurre il carico complessivo della malattia pneumococcica. Analogamente ai vaccini precedenti, il PCV20 mira a ridurre l'incidenza di infezioni pneumococciche gravi, come polmonite, meningite e sepsi, che comportano elevati livelli di morbilità e mortalità, ampliando la copertura dei sierotipi. La prevenzione di queste patologie contribuisce non solo a ridurre i tassi di incidenza e mortalità, ma anche a mitigare le complicazioni a lungo termine legate a tali infezioni. I dati provenienti da studi clinici di fase 3 mostrano che il PCV20 possiede un profilo di sicurezza comparabile a quello del PCV13. Gli eventi avversi più comuni osservati includevano reazioni locali nel sito di iniezione, come dolore, eritema e gonfiore, oltre a manifestazioni sistemiche quali febbre, affaticamento e cefalea. Tali effetti collaterali si presentavano generalmente con gravità lieve o moderata e avevano una durata limitata. Le reazioni sistemiche, come febbre e affaticamento, risultavano simili tra i diversi vaccini. Non sono state riscontrate differenze significative nella frequenza o nella gravità di queste reazioni, indicando che il PCV20 non è inferiore ai vaccini precedenti sotto il profilo della sicurezza. Gli eventi avversi gravi erano rari per tutti i vaccini coniugati pneumococcici e non risultavano correlabili chiaramente alla somministrazione del vaccino.

Parallelamente, le evidenze scientifiche mostrano che il PCV20 possiede un profilo di efficacia, in termini di immunogenicità, paragonabile, se non superiore, a quello del PCV13 per la maggior parte dei sierotipi, con un miglioramento significativo della protezione contro i 7 sierotipi aggiuntivi. Questi sierotipi sono stati selezionati per la loro distribuzione geografica diffusa, l'elevata prevalenza come causa di malattie pneumococciche tra i sierotipi residui, e altri fattori rilevanti, tra cui il potenziale legame con la resistenza agli antibiotici e la

gravità della malattia. Il PCV20 rappresenta pertanto un passo avanti significativo nella prevenzione delle malattie pneumococciche, fornendo una protezione più ampia che può contribuire a ridurre ulteriormente la morbilità e la mortalità causate da tali infezioni. Sebbene le attuali pubblicazioni non riportino dati specifici sulla qualità della vita a seguito dell'uso del PCV20, è plausibile prevedere un impatto positivo sulla qualità della vita dei pazienti vaccinati. Ciò si basa sul fatto che l'uso del PCV20 può ridurre la probabilità di eventi acuti, come meningite, otite media acuta e infezioni pneumococciche invasive, portando a un miglioramento del benessere e della salute rispetto alla mancata vaccinazione che, al contrario, può esporre i pazienti a eventi acuti più gravi e a un maggiore impatto negativo sulla salute.

In conclusione, le evidenze disponibili indicano che l'uso del PCV20 offre un bilancio positivo tra rischi e benefici, grazie alla sua capacità di ampliare la protezione contro un numero maggiore di sierotipi pneumococcici. Tuttavia, la vaccinovigilanza post-marketing rimane fondamentale per confermare questi risultati su larga scala e monitorare eventuali effetti avversi, garantendo così un uso sicuro ed efficace del vaccino nella popolazione generale.

**F0011 – Quali sono i benefici e i rischi collegati all'uso della tecnologia per i familiari, altri pazienti, organizzazioni, entità commerciali, la società, ecc.?**

L'analisi etica di un intervento sanitario non si limita al singolo paziente, ma si estende all'impatto complessivo su altre parti coinvolte, come i familiari, il sistema sanitario e la società nel suo insieme.

L'uso del vaccino PCV20 offre un esempio chiaro di questa dimensione più ampia, in quanto non solo protegge direttamente le persone vaccinate dalla malattia pneumococcica, ma contribuisce anche a produrre benefici indiretti per l'intera comunità, grazie al fenomeno dell'"immunità di comunità". Riducendo la trasmissione del batterio *S. pneumoniae*, il vaccino protegge anche quelle popolazioni vulnerabili che non possono essere vaccinate. L'efficacia del PCV20 nel ridurre l'incidenza delle malattie pneumococciche comporta una diminuzione significativa dei costi diretti associati al trattamento di queste infezioni. Questi costi includono ospedalizzazioni,

visite ambulatoriali, trattamenti antibiotici e interventi chirurgici per gestire le complicanze. Inoltre, l'impatto economico si estende ai costi indiretti, come la perdita di produttività legata all'assenza dal lavoro dei *caregiver*. Prevenendo le infezioni, il PCV20 riduce anche la necessità di ricorrere a terapie antibiotiche, un aspetto cruciale per affrontare il problema globale della resistenza agli antibiotici. L'uso eccessivo di antibiotici è infatti uno dei fattori principali che contribuiscono allo sviluppo di resistenze batteriche, e ridurre l'incidenza delle malattie pneumococciche può rappresentare un contributo importante nella lotta contro questa minaccia emergente.

Nel complesso, l'introduzione del PCV20 può migliorare significativamente la salute pubblica, riducendo il carico globale delle malattie pneumococciche e generando benefici che vanno ben oltre il singolo individuo, estendendosi a tutto il tessuto sociale e sanitario.

### Autonomia

**F0005 – La tecnologia è impiegata su soggetti che sono particolarmente vulnerabili?**

Il PCV20 è stato sviluppato con l'obiettivo di migliorare la gestione delle complicanze e ridurre il carico complessivo della malattia pneumococcica nella popolazione pediatrica. I bambini piccoli, soprattutto quelli sotto i cinque anni, sono particolarmente vulnerabili alle infezioni pneumococciche a causa di diversi fattori biologici e ambientali. Il loro sistema immunitario, ancora in via di sviluppo, li espone infatti ad un rischio maggiore di contrarre infezioni gravi come polmonite, meningite e sepsi. Inoltre, la frequente esposizione ai contesti scolastici e comunitari, dove il batterio può essere trasmesso con facilità, rappresenta un ulteriore fattore di rischio. Alcuni bambini possono avere condizioni di salute sottostanti, come malattie croniche o deficienze immunitarie, che li rendono ancora più suscettibili a complicanze severe. Pertanto, la vaccinazione rappresenta uno strumento chiave per mitigare questa vulnerabilità, non solo proteggendo direttamente i soggetti vaccinati, ma contribuendo anche a ridurre la trasmissione del batterio attraverso l'immunità di comunità.



**F0006 – Sono necessari interventi specifici o azioni di supporto riguardanti l’informativa al fine di rispettare l’autonomia del paziente allorché la tecnologia viene utilizzata?**

Un altro elemento essenziale che fonda l’eticità dell’impiego di una determinata tecnologia sanitaria è dato dal rispetto dell’autonomia del paziente. È ben noto che, oltre che dal principio del non arrecare danni/procurare benefici (non maleficità/beneficità), ogni atto medico deve ispirarsi al principio del rispetto dell’autonomia del soggetto nella gestione della propria salute. Da un punto di vista operativo, ciò si esplica nell’esercizio della pratica del consenso informato, ossia di quel processo mediante il quale il paziente o, nel caso dei minori, il genitore o il tutore legale riceve tutte le informazioni necessarie per comprendere i benefici, i rischi e le alternative disponibili alla vaccinazione. In particolare, una corretta osservanza del consenso informato prevede che esso sia specifico, libero, volontario e consapevole: il paziente deve conoscere l’oggetto del trattamento sul proprio corpo, i rischi che comporta e le eventuali alternative, le conseguenze derivanti dal mancato intervento, cui corrisponde l’obbligo del sanitario di informare. L’esercizio della pratica del consenso informato in riferimento a PCV20 è il medesimo di qualsiasi altro vaccino somministrato in età pediatrica. Durante il processo di consenso informato per la somministrazione di PCV20, è fondamentale spiegare chiaramente ai genitori i vantaggi della vaccinazione, che includono la riduzione del rischio di malattie pneumococciche gravi e l’impatto positivo sulla salute pubblica grazie all’"immunità di comunità".

Oltre ai benefici, il consenso informato deve affrontare in modo trasparente i potenziali rischi o effetti collaterali della vaccinazione, come reazioni locali al sito di iniezione, febbre o, in rari casi, reazioni allergiche. Infine, il consenso informato deve anche includere un confronto con gli altri vaccini disponibili fornendo una panoramica sulle opzioni vaccinali e sulle raccomandazioni sanitarie attuali. È importante che il medico o il professionista sanitario presenti queste informazioni in modo comprensibile e risponda alle eventuali domande o preoccupazioni dei genitori o dei tutori. Ciò contribuisce a creare un rapporto di fiducia e a garantire che la scelta di vaccinare

sia presa in modo consapevole e responsabile. Garantire che il consenso sia ben informato, libero e basato su informazioni accurate è fondamentale per il rispetto dell’autonomia del paziente e per promuovere una partecipazione consapevole alla cura e alla prevenzione delle malattie infettive.

**Rispetto per le persone**

**F0101 – L’uso della tecnologia invade la sfera della privacy del paziente/utilizzatore?**

I vaccini hanno radicalmente trasformato la storia della medicina, affermandosi come strumenti essenziali per la riduzione della morbilità e mortalità e modificando l’epidemiologia delle malattie infettive. Negli ultimi anni, nei Paesi occidentali, si è assistito alla crescita di sentimenti di opposizione alle vaccinazioni, con un incremento del fenomeno definito “esitazione vaccinale” (*vaccine hesitancy*) [151]. Questo termine descrive l’indecisione, l’incertezza, il ritardo o la riluttanza da parte dei genitori nel sottoporre i propri figli o anche da parte di singoli cittadini a interventi di immunizzazione preventiva. L’esitazione vaccinale ha trovato ulteriore risonanza durante la pandemia di COVID-19, con l’emergere dei movimenti "no vax".

La diffusione del fenomeno dell’esitazione vaccinale può essere ricondotta, per la gran parte, alla pubblicazione nel 1998 di uno studio sulla rivista “The Lancet”, a firma del medico inglese Andrew Wakefield, che ipotizzava una correlazione tra la somministrazione di vaccini e l’insorgenza di disturbi intestinali e dello sviluppo nei bambini. Conseguenza di questa pubblicazione è stato il crollo delle vaccinazioni in Inghilterra con il successivo verificarsi di un’epidemia di morbillo che ha causato oltre mille casi di malattia e due decessi. Sebbene lo studio sia stato successivamente completamente smentito e ritirato, e Wakefield radiato dall’albo dei medici inglesi per aver commesso una serie di irregolarità, la sua pubblicazione ha generato diffidenza nei confronti dei vaccini, contribuendo a un clima di sfiducia e disinformazione.

L’esitazione vaccinale in età pediatrica è una questione di grande rilevanza per la salute pubblica, poiché le decisioni dei genitori riguardo alla vaccinazione dei propri figli non influenzano solo l’individuo, ma hanno ripercussioni anche sulla collettività. Questa

TABELLA 29

TOPICS & ISSUES ASPETTI LEGALI (LEG)		
Topics	Issues	Assessment element ID
Autonomia del paziente	Che tipo di requisiti legali esistono per fornire informazioni adeguate all'utente o al paziente e come devono essere affrontati nell'implementazione della tecnologia?	I0002
	Chi può dare il consenso per i minori e gli incapaci?	I0034
Equità	Che cosa richiedono le leggi/le norme per quanto riguarda i processi o le risorse appropriate che garantirebbero un accesso paritario alla tecnologia?	I0011
Aspetti etici	L'implementazione o l'uso della tecnologia influisce sulla realizzazione dei diritti umani fondamentali?	F0014
Autorizzazione e sicurezza	Di quali autorizzazioni e registrazioni dispone la tecnologia?	I0015
	Che cosa richiedono le leggi/le norme vincolanti in merito alla sicurezza della tecnologia e come si deve affrontare questo aspetto quando si implementa la tecnologia?	I0017

dinamica è alla base del dibattito sull'equilibrio tra diritti individuali e doveri sociali.

Da un lato, la possibilità per i genitori di decidere se vaccinare o meno i propri figli è considerata da alcuni un diritto che rientra nella sfera della privacy e della libertà di scelta personale. Rispetto della privacy, in questo contesto, significa proteggere le scelte sanitarie individuali, riconoscendo che ogni famiglia può avere percezioni del rischio, credenze culturali o convinzioni personali diverse che influenzano la decisione. Questo approccio si fonda sui valori dell'autonomia e del rispetto della sfera privata.

Dall'altro lato, la vaccinazione è vista da altri come dovere sociale, in quanto ha un impatto diretto sulla salute pubblica, proteggendo l'intera comunità grazie al meccanismo dell'immunità di comunità. Da questa prospettiva, l'esitazione vaccinale rappresenta un rischio poiché può compromettere la protezione di individui vulnerabili, come neonati, anziani e persone immunocompromesse. Di conseguenza, emerge la necessità di bilanciare la libertà individuale con l'obbligo collettivo di tutelare la salute pubblica.

Alla luce del dibattito in corso, esiste il rischio che l'implementazione del vaccino PCV20 possa essere interpretata da alcuni come un'invasione della sfera della privacy del paziente o dell'utilizzatore.

È importante, tuttavia, evidenziare l'infondatezza di alcune informazioni che spesso

circondano l'uso dei vaccini, contribuendo a generare sfiducia.

In primo luogo, i vaccini, incluso il PCV20, vengono sottoposti a rigorosi controlli di sicurezza durante tutto il loro ciclo di sviluppo e oltre. Questi controlli includono studi di laboratorio e successivi studi di monitoraggio dopo l'immissione in commercio. Le autorità regolatorie internazionali e nazionali impongono standard stringenti per assicurare che i vaccini siano sicuri ed efficaci prima di essere somministrati alla popolazione generale. Questo sistema consente di monitorare costantemente la sicurezza dei vaccini, segnalare eventi avversi e prendere misure correttive se necessario, garantendo così un elevato livello di protezione per i pazienti.

Inoltre, va sottolineato che la presenza di effetti indesiderati non è una peculiarità dei vaccini, ma una caratteristica condivisa da tutti i farmaci, compresi quelli comunemente usati e percepiti come sicuri. Gli eventi avversi associati ai vaccini compreso il PCV20 sono per la maggior parte lievi e transitori, come dolore nel sito di iniezione o febbre lieve, mentre le reazioni gravi sono estremamente rare.

## Giustizia ed equità

**F0012 – In che modo l'implementazione della tecnologia produce effetti sulla distribuzione delle risorse?**

Un ulteriore criterio per valutare l'eticità di un trattamento sanitario è rappresentato dalla giusta distribuzione delle risorse [152].

Quando si introducono nuove tecnologie, è cruciale considerare sia i costi iniziali di acquisizione e distribuzione, sia i potenziali benefici a lungo termine, come la riduzione dell'incidenza delle malattie e il calo delle spese per le cure. Ad esempio, un vaccino può richiedere un investimento iniziale considerevole, ma nel lungo periodo può contribuire a ridurre le spese legate al trattamento di complicanze gravi, ospedalizzazioni e patologie croniche. Questo processo favorisce l'ottimizzazione delle risorse disponibili, che possono essere reinvestite in altre aree di necessità sanitaria.

Nel caso del vaccino PCV20 rispetto al PCV15, le analisi evidenziano che, in uno scenario senza vaccinazione nella popolazione adulta, l'introduzione del PCV20 comporta un risparmio economico e un aumento dei QALYs. Nonostante i costi di acquisizione iniziali più elevati, il risparmio complessivo stimato su un orizzonte temporale di 10 anni ammonta a €19.566.600. Nello scenario in cui si considera il ricorso alle strategie vaccinali oggetto di analisi anche negli adulti, il PCV20 permette al SSN di ridurre i costi legati alla gestione delle infezioni pneumococciche invasive e delle relative complicanze. Tuttavia, il risparmio ottenuto non riesce a compensare del tutto l'incremento dei costi iniziali di acquisizione del vaccino, comportando un irrisorio aggravio delle risorse sanitario per QALY guadagnato (€480).

Pertanto, sulla base delle evidenze emerse nelle presenti analisi, il vaccino PCV20 si configura come un approccio sostenibile in considerazione degli attuali criteri di valutazione della costo-efficacia delle strategie sanitarie.

## TOPICS & ISSUES DEL DOMINIO

### ASPETTI LEGALI (LEG)

#### Premessa

Considerando la continua evoluzione che caratterizza gli ordinamenti giuridici, tanto nazionali quanto sovranazionali (in particolare, per quanto di interesse, dell'Unione Europea), le considerazioni di seguito riportate devono intendersi basate sul contenuto delle norme vigenti alla data di redazione della presente

relazione (la verifica dello stato di vigenza delle norme riportate è stata effettuata mediante consultazione dei portali Eur-Lex [153], per le norme emanate nell'ambito dell'Unione Europea, e Normattiva [154] per le norme italiane).

Il lavoro è stato condotto da tre bioeticisti, due con formazione medica e uno con formazione filosofica.

### Metodi

Nell'ambito dei processi di HTA, l'analisi degli aspetti legali (domain LEG) ha lo scopo di identificare le questioni di carattere giuridico sollevate dallo sviluppo, dall'adozione e dall'utilizzo di una determinata tecnologia sanitaria, nonché di individuare, nelle circostanze considerate, le norme poste a tutela dei diritti dei singoli individui e degli interessi della società nel suo complesso [150,155].

La presente analisi LEG si avvarrà della specifica griglia contenuta nella versione 3.0 dell'*HTA Core Model dell'European network for Health Technology Assessment* [150]. Per il dominio LEG questa metodologia prevede un set di 18 domande relative a sette aree di interesse: *autonomia, privacy, equità, aspetti etici, autorizzazione e sicurezza, proprietà e responsabilità, regolazione del mercato*.

Dal set di domande ne sono state selezionate 6, a cura degli autori:

- due dall'area "autonomia del paziente": Che tipo di requisiti legali esistono per fornire informazioni adeguate all'utente o al paziente e come devono essere affrontati nell'implementazione della tecnologia?; Chi può dare il consenso per i minori e gli incapaci?
- una dall'area "equità": Che cosa richiedono le leggi/le norme per quanto riguarda i processi o le risorse appropriate che garantirebbero un accesso paritario alla tecnologia?;
- una dall'area "aspetti etici": L'implementazione o l'uso della tecnologia influisce sulla realizzazione dei diritti umani fondamentali?;
- due dall'area "autorizzazione e sicurezza": Di quali autorizzazioni e registrazioni dispone la tecnologia?; Che cosa richiedono le leggi/le norme vincolanti in merito alla sicurezza della tecnologia e come si deve affrontare questo aspetto

quando si implementa la tecnologia?  
Il criterio di scelta delle domande è stata la necessità di evitare sovrapposizioni/ripetizioni con altri domini.

## Materiali

La ricerca del materiale per condurre l'analisi sociale è stata basata su due strategie:

- la segnalazione da parte degli altri ricercatori coinvolti nel processo di HTA di contributi sugli aspetti sociali eventualmente reperiti nel corso della ricerca. Nessuna segnalazione è stata effettuata.
- la revisione di letteratura. Nessun articolo è stato identificato.

Pertanto, il materiale per svolgere l'analisi etica si è basato per la gran parte sulle evidenze acquisite dagli altri domini e sulla legislazione/regolamentazione nazionale ed europea. In aggiunta, è stata utilizzata letteratura secondaria, identificata manualmente su topic collegati all'impiego della tecnologia oggetto di indagine.

## AUTONOMIA DEL PAZIENTE

**I0002 - Che tipo di requisiti legali esistono per fornire informazioni adeguate all'utente o al paziente e come devono essere affrontati nell'implementazione della tecnologia?**

La rapidità che caratterizza lo sviluppo di tecnologie sanitarie – tra le quali i vaccini, come il PCV20, oggetto della presente valutazione e sviluppato per proteggere adulti e bambini (a partire dall'età di 6 settimane) dall'infezione polmonare e da malattie invasive causate dal batterio *S. pneumoniae* nonché, nei bambini di età compresa tra 6 settimane e 17 anni, per la protezione contro l'otite media acuta (infezione auricolare) [9,67] – impone, infatti, di conoscere le implicazioni legali della loro implementazione (o mancata implementazione), nonché i ruoli e le responsabilità dei diversi attori coinvolti. In altre parole, l'analisi degli aspetti legali permette di tracciare il perimetro di liceità entro il quale la tecnologia sanitaria oggetto di indagine può essere sviluppata e offerta nel rispetto delle norme (nazionali e sovranazionali) poste a tutela di un ampio

ventaglio di diritti riguardanti tanto la salute pubblica, quanto l'integrità psicofisica e il rispetto dell'autonomia dei singoli.

In particolare, con riferimento al rispetto e, soprattutto, alla promozione dell'autonomia e dell'autodeterminazione dei singoli, l'ordinamento giuridico italiano prevede, in accordo con la normativa europea e con i principali documenti di riferimento internazionali, una serie di requisiti di natura giuridica, nonché di carattere sostanziale e formale, la cui finalità principale è quella di garantire che la libera determinazione degli interessati – o dei soggetti legalmente designati a esprimersi nel loro interesse – si formi sulla base di adeguate informazioni fornite nell'ambito di quello che viene definito *processo di acquisizione del consenso informato*. Dopo numerose proposte in sede parlamentare e un lungo periodo di gestazione politica e sociale, oggi tale processo è disciplinato dalla Legge 22 dicembre 2017, n.219, recante *Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento* (entrata in vigore: 31 gennaio 2018).

Come espressamente indicato nell'art.1, la L. 219/2017 tutela – nel rispetto dei principi di cui agli articoli 2, 13 e 32 della Costituzione Italiana e degli articoli 1, 2 e 3 della Carta dei diritti fondamentali dell'UE – il diritto alla vita, alla salute, alla dignità e all'autodeterminazione della persona e stabilisce che nessun trattamento sanitario può essere iniziato o proseguito se privo del *consenso libero e informato* della persona interessata, tranne che nei casi espressamente previsti dalla legge. Oltre a essere un processo, in accordo con un orientamento ormai consolidato in dottrina e in giurisprudenza, il consenso informato deve, inoltre, essere inteso come una relazione, nell'ambito della quale (art.1, c.2) «si incontrano l'autonomia decisionale del paziente e la competenza, l'autonomia professionale e la responsabilità del medico». Tale relazione di fiducia, in seno alla quale si forma il consenso, deve quindi essere considerata imprescindibile, in quanto rappresenta, da un punto di vista sia formale, sia sostanziale, la fonte di legittimazione etico-giuridica per la somministrazione di qualsiasi trattamento sanitario.

Dal punto di vista procedurale, il processo di acquisizione del consenso informato si articola in tre fasi fondamentali, cronologicamente e logicamente consecutive: 1) l'informazione; 2) la *discussione e la verifica della comprensione*;

### 3) l'acquisizione del consenso o del dissenso.

Innanzitutto, il medico ha, infatti, il dovere informare il potenziale beneficiario del trattamento (e/o le persone legalmente designate a esprimersi nel suo interesse) in modo adeguato, tenendo in considerazione: a) gli aspetti clinici rilevanti nel caso concreto; b) gli outcome (anche non clinici) rilevanti per il potenziale beneficiario; c) le preferenze e i valori del potenziale beneficiario (e/o delle persone legalmente designate a esprimersi nel suo interesse); d) gli aspetti legati al contesto nel quale il potenziale beneficiario vive. Quanto al contenuto dell'informazione, e con particolare riferimento all'informazione relativa alle opzioni di trattamento, l'art.1, c.3, della L.219/2017 stabilisce, inoltre, che «Ogni persona ha il diritto [...] di essere informata in modo completo, aggiornato e a lei comprensibile riguardo [...] ai benefici e ai rischi degli accertamenti diagnostici e dei trattamenti sanitari indicati, nonché riguardo alle possibili alternative e alle conseguenze dell'eventuale rifiuto del trattamento sanitario e dell'accertamento diagnostico o della rinuncia ai medesimi». Con riferimento a tale previsione, è tuttavia bene chiarire che fornire un'informazione completa non significa che il medico sia tenuto a dare tutte le informazioni relative al trattamento proposto: l'eccesso di informazioni può, infatti, risultare confondente, o addirittura indurre nel potenziale beneficiario (e/o il suo legale rappresentante) uno stato di paralisi decisionale. Il compito del medico è, quindi, quello di selezionare e presentare – in modo quanto più possibile personalizzato – le informazioni che possono essere realmente rilevanti per la formazione del libero convincimento del singolo.

La L.219/2017 stabilisce, inoltre, che (art.1, c.5) «ogni persona capace di agire ha il diritto di rifiutare, in tutto o in parte [...] qualsiasi [...] trattamento sanitario indicato dal medico per la sua patologia o singoli atti del trattamento stesso» e che (art.1, c.6) «il medico è tenuto a rispettare la volontà espressa dal paziente di rifiutare il trattamento sanitario o di rinunciare al medesimo» (peraltro, come verrà approfondito nel paragrafo successivo, la facoltà di rifiutare è prevista anche nel caso in cui il trattamento venga proposto a un individuo privo della capacità d'agire, poiché può essere legittimamente esercitata dalla/e persona/e legalmente incaricate di decidere nel suo interesse). Risulta tuttavia chiaro che, per

poter prestare un valido consenso, così come per esprimere consapevolmente il proprio dissenso, è necessario che le informazioni ricevute siano pienamente comprese dal potenziale beneficiario del trattamento (e/o dal suo legale rappresentante). La seconda fase del processo di acquisizione del consenso informato – ossia la discussione e la verifica della comprensione – risulta, dunque, cruciale, in quanto solo l'effettiva comprensione della proposta terapeutica avanzata può legittimare il consenso (eventualmente) prestato al trattamento stesso.

Nel caso di specie, sulla base delle norme citate, le informazioni rese per la somministrazione del vaccino PCV20, in special modo quelle riguardanti i rischi e i possibili eventi avversi, devono essere approfonditamente discusse con i potenziali beneficiari del trattamento (e/o con i loro rappresentanti legali) in quanto possono avere un peso non irrilevante nella loro decisione di prestare (o rifiutare di prestare) il consenso al trattamento. La necessità di un'accurata presentazione delle informazioni, nonché la disponibilità a discuterne il contenuto, risulta, peraltro, particolarmente cruciale a fronte dell'«esitazione vaccinale» che, negli ultimi anni, ha assunto anche nel nostro Paese una rilevanza tutt'altro che trascurabile. È, quindi, più che mai necessario prevedere che il medico approfondisca con i potenziali beneficiari (e/o con i loro legali rappresentanti) il contenuto delle informazioni rese, rispondendo alle loro eventuali domande, al fine di permettere loro di prendere una decisione che sia realmente libera e consapevole, tenendo conto anche del fatto che, come espressamente previsto dall'art.1, c.8, L. 219/2017, lungi dal rappresentare una perdita di tempo e/o di risorse «Il tempo della comunicazione tra medico e paziente costituisce tempo di cura».

Per quanto riguarda, infine, gli aspetti legati alla responsabilità professionale, la L.219/2017, stabilendo in modo inequivocabile che il consenso informato è la base sulla quale si costruisce la relazione di cura e di fiducia tra medico e paziente, affida la corretta gestione dell'intero processo di acquisizione del consenso informato alla responsabilità del medico. In questo senso, omissioni e/o comportamenti negligenti in tema di consenso informato possono essere fonte di responsabilità professionale del medico (disciplinata - penalmente e civilmente -

dalla Legge 8 marzo 2017, n. 24, recante *Disposizioni in materia di sicurezza delle cure e della persona assistita, nonché in materia di responsabilità professionale degli esercenti le professioni sanitarie*).

#### **I0034 - Chi può dare il consenso per i minori e gli incapaci?**

Sebbene il vaccino PCV20 sia raccomandato per la protezione dalle infezioni causate dal batterio *S. pneumoniae* anche negli adulti, la popolazione target considerata nell'ambito della presente valutazione è quella dei soggetti pediatrici di età compresa tra 6 settimane e 17 anni. Risulta, dunque, cruciale approfondire l'analisi della normativa relativa al consenso informato con particolare riferimento al consenso per i minori.

In generale, il consenso informato ai trattamenti sanitari per i minori – intesi come tutti gli individui fino ai 18 anni non compiuti – è disciplinato dall'art.3 della già citata L.219/2017, riguardante minori e incapaci. Di fatto, in diritto, non è infrequente che le previsioni riguardanti le due categorie di soggetti (minori e incapaci) vengono presentate congiuntamente; i minori rappresentano, infatti, una particolare categoria di incapaci, in quanto privi della capacità d'agire, intesa come l'attitudine del soggetto a compiere atti giuridici finalizzati ad acquistare o a esercitare i propri diritti e ad assumere obblighi, che si acquisisce, appunto, al compimento del diciottesimo anno di età.

La norma prevede, innanzitutto, che (art.3, c.1) «La persona minore di età [...] ha diritto alla valorizzazione delle proprie capacità di comprensione e di decisione [...]. Deve ricevere informazioni sulle scelte relative alla propria salute in modo consono alle sue capacità per essere messa nelle condizioni di esprimere la sua volontà».

Attraverso la disposizione citata, il legislatore ha inteso riconoscere, da un lato, l'importanza del coinvolgimento del minore nel processo di acquisizione del consenso relativo ai trattamenti sanitari che lo riguardano e, dall'altro, la necessità di tenere conto dell'effettivo grado di maturità del minore stesso, fondamentale per stabilire se e in che modo coinvolgerlo. Se, infatti, in alcune circostanze, come nel caso di neonati o di bambini molto piccoli, nessun reale coinvolgimento può essere ragionevolmente

proposto, l'effettiva maturità dei bambini a partire dai 6 anni e, soprattutto, degli adolescenti, deve essere valutata di volta in volta, in quanto le capacità di comprensione e discernimento possono variare in modo significativo da un individuo all'altro.

Con riferimento al coinvolgimento del minore nel processo di acquisizione del consenso informato è inoltre importante sottolineare che, nonostante la norma citata abbia contribuito a definire come non accessorio o semplicemente eventuale il ruolo del minore nelle decisioni che riguardano la sua salute, anche prima dell'entrata in vigore della L.219/2017 tale coinvolgimento doveva essere considerato doveroso quantomeno ex art.315bis, c.3, del Codice civile, in base al quale «Il figlio minore che abbia compiuto gli anni dodici, e anche di età inferiore ove capace di discernimento, ha diritto di essere ascoltato in tutte le questioni e le procedure che lo riguardano» (articolo introdotto dalla Legge 10 dicembre 2012, n. 219, recante *Disposizioni in materia di riconoscimento dei figli naturali*), ivi comprese, evidentemente, le questioni di salute.

Benché, quando risulti sufficientemente maturo, il minore debba essere informato e la sua volontà tenuta in considerazione, il secondo comma dell'art.3 della L.219/2017 individua i soggetti che devono essere *sempre* considerati legalmente responsabili di prestare (o rifiutare di prestare) il consenso ai trattamenti sanitari dei quali il minore è destinatario. In particolare, «Il consenso informato al trattamento sanitario del minore è espresso o rifiutato dagli esercenti la responsabilità genitoriale o dal tutore tenendo conto della volontà della persona minore, in relazione alla sua età e al suo grado di maturità, e avendo come scopo la tutela della salute psicofisica e della vita del minore nel pieno rispetto della sua dignità». Chiamati a esprimersi nell'interesse del minore sono, quindi, in *primis* i suoi genitori (o il tutore); la volontà espressa dal minore (sufficientemente maturo) deve essere, tuttavia, tenuta in considerazione, tanto che, in caso di contrasto insanabile, il medico può legittimamente chiedere l'intervento del Giudice tutelare. Il Giudice tutelare può essere interpellato, su richiesta del medico, anche qualora i genitori si oppongano a un trattamento che egli ritiene necessario nell'interesse del minore; l'art.3, c.5 della L.219/2017, prevede infatti

che: «Nel caso in cui [...] il rappresentante legale della persona minore rifiuti le cure proposte e il medico ritenga invece che queste siano appropriate e necessarie, la decisione è rimessa al giudice tutelare su ricorso [...] del medico o del rappresentante legale della struttura sanitaria».

Per quanto di interesse in questa sede, e con riferimento la popolazione target (soggetti pediatrici di età compresa tra 6 settimane e 17 anni), per la somministrazione del vaccino PCV20 dovrà sempre essere raccolto il consenso (o il dissenso) degli esercenti la responsabilità genitoriale o del tutore del minore; in aggiunta, in caso di somministrazione a bambini/adolescenti maggiori di 12 anni, e anche di età inferiore ove capaci di discernimento, il medico dovrà coinvolgere gli stessi nel processo di acquisizione del consenso, informandoli in modo per loro comprensibile sulla natura e sui rischi del trattamento.

Infine, da un punto di vista comparativo, non si evidenzia alcuna particolare differenza con il processo di acquisizione del consenso informato necessario per la somministrazione dei vaccini PCV13 e PCV15 nelle medesime fasce d'età.

## Equità

**I0011 - Che cosa richiedono le leggi/le norme per quanto riguarda i processi o le risorse appropriate che garantirebbero un accesso paritario alla tecnologia?**

In Italia, lo strumento attraverso il quale lo Stato garantisce l'*equità* nell'accesso a vaccini è il PNPV.

In generale, l'obiettivo dei programmi di prevenzione vaccinale è duplice: da un lato, a livello del singolo individuo, lo scopo è quello di assicurare una protezione a coloro che, a causa di condizioni epidemiologiche, di salute, socioeconomiche, occupazionali o comportamentali, sono esposti a un maggior rischio di contrarre determinate infezioni o di sviluppare forme gravi di malattia; dall'altro, a livello della comunità nel suo complesso, l'intento è quello di ridurre la circolazione di patogeni trasmissibili da persona a persona attraverso il controllo e, quando possibile, l'eliminazione o l'eradicazione di alcune malattie infettive, nonché di contrastare le

epidemie.

I piani di prevenzione vaccinale, come il PNPV, vengono sviluppati sulla base delle conoscenze relative al meccanismo di diffusione degli agenti causali, nonché della situazione epidemiologica nella popolazione in esame, e integrano procedure operative e specifiche strategie vaccinali. Al fine di assicurare la protezione degli individui e della comunità non è, infatti, sufficiente avere a disposizione vaccini sicuri ed efficaci, ma è indispensabile implementare strumenti in grado di valutare sia il grado di protezione della popolazione contro alcune malattie trasmissibili, sia l'efficacia dei relativi programmi di immunizzazione, così come è necessario identificare e caratterizzare gli agenti eziologici delle malattie e i dati di notifica delle malattie prevenibili con la vaccinazione stessa [81].

Il corrente PNPV 2023-2025 [81] è stato approvato in Conferenza Stato-Regioni il 2 agosto 2023 e pubblicato in Gazzetta Ufficiale il 21 agosto 2023 (G.U. Serie Generale, n. 194 del 21 agosto 2023) [156] insieme al relativo Calendario nazionale vaccinale. Il PNPV 2023-2025 integra il Piano Nazionale di Prevenzione 2020-2025 [24], ed è stato sviluppato in accordo con i principali documenti internazionali di riferimento per quanto riguarda le politiche vaccinali, ossia: a) il Piano d'azione Europeo per le vaccinazioni 2015-2020 (European Vaccine Action Plan 2015 - 2020, EVAP) [157]; b) l'Agenda dell'OMS sull'immunizzazione 2030 (*The Immunization Agenda 2030*) [158]; c) l'Agenda Europea dell'OMS sull'immunizzazione 2030 (*The European Immunization Agenda 2030*) [159].

Il PNPV 2023-2025 e il Calendario nazionale vaccinale hanno, insieme, lo scopo primario di armonizzare le strategie vaccinali messe in atto nel nostro Paese al fine di garantire a tutta la popolazione, indipendentemente dal luogo di residenza, dal reddito, dalle condizioni socioculturali ed economiche, nonché dallo *status* giuridico, i pieni benefici derivanti dalla vaccinazione, garantendo quindi l'*equità* nell'accesso e nella distribuzione dei vaccini.

Nel PNPV 2023-2025 vengono individuate alcune aree prioritarie di azione, una serie di obiettivi specifici e i relativi indicatori di monitoraggio e valutazione, tenendo conto delle specifiche necessità e criticità registrate nelle singole Regioni e nel Paese nel suo

TABELLA 30

TOPIC AND ISSUES ANALISI SOCIALE (SOC)		
Topic	Issue	Assessment element ID
Area prospettiva paziente	Quali le aspettative e i desideri dei pazienti riguardo alla tecnologia e cosa si attendono di ottenere da essa?	H0100
Area prospettiva paziente	Quale carico per i caregivers?	H0002
Questioni legate alla comunicazione	Quali specifici aspetti possono necessitare di essere comunicati ai pazienti per migliorarne la adherence?	H0203
Aspetti relativi ai gruppi sociali	Esistono pazienti che allo stato non hanno adeguato accesso alle terapie disponibili?	H0201

complesso durante i precedenti programmi di immunizzazione. In particolare, tra le criticità emerse dall'analisi degli indicatori riguardanti le vaccinazioni precedenti l'adozione del corrente PNPV si è riscontrato, benché con una certa disomogeneità tra le Regioni, il mancato raggiungimento dei valori *target* delle coperture vaccinali, soprattutto con riferimento ad adolescenti e adulti, a dimostrazione della rilevanza del già citato fenomeno dell'esitazione vaccinale.

Per quanto riguarda, invece, il Calendario vaccinale, tale strumento indica, insieme alle vaccinazioni offerte attivamente e gratuitamente per fascia d'età, anche le vaccinazioni raccomandate a particolari categorie a rischio. Il nuovo Calendario vaccinale introduce, tuttavia, anche una rilevante novità, rappresentata dalla sua pubblicazione come documento distinto rispetto al PNPV: tale previsione permette di rendere più facilmente aggiornabile il Calendario stesso sulla base dei futuri scenari epidemiologici, delle evidenze scientifiche e, soprattutto, delle innovazioni in campo biomedico, come ad esempio l'introduzione di nuovi prodotti vaccinali, tra i quali può senz'altro rientrare anche il PCV20. Con riferimento alla possibilità o agli eventuali limiti all'accesso paritario alla tecnologia, si può dunque concludere che il vaccino PCV20 ha la potenzialità di essere diffuso nella popolazione italiana secondo criteri di equità attraverso gli strumenti previsti (PNPV e Calendario vaccinale); dal punto di vista comparativo, non si ritiene invece che l'implementazione del vaccino PCV20 comporti alcuna sostanziale differenza in termini di equità rispetto ai comparatori (PCV13 o al PCV15).

## Aspetti Etici

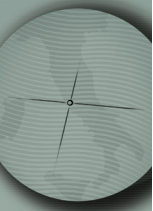
### F0014 - L'implementazione o l'uso della tecnologia influisce sulla realizzazione dei diritti umani fondamentali?

La tutela dei Diritti Umani costituisce uno degli scopi principali per i quali gli ordinamenti giuridici prendono forma, e giustifica l'introduzione di norme che disciplinano le attività umane tanto nella loro dimensione individuale, quanto in quella collettiva.

I Diritti Umani sono diritti fondamentali e inalienabili, ossia diritti che devono essere riconosciuti a ogni individuo per il solo fatto di appartenere al genere umano, indipendentemente dalle sue origini, dalle sue caratteristiche, idee, preferenze, appartenenze, o dai luoghi ove la persona stessa si trova. Tali diritti trovano riconoscimento in numerosi documenti internazionali (tra i quali si citano, a mero titolo esemplificativo: la Dichiarazione Universale dei Diritti dell'Uomo [160], la Convenzione europea per la salvaguardia dei diritti dell'uomo e delle libertà fondamentali [161], la Carta dei diritti fondamentali dell'UE [162]), dotati di potere vincolante variabile, riconosciuti e applicati anche nel nostro Paese.

Oltre alla disciplina internazionale (convenzionale e consuetudinaria), che vede tutelati, tra gli altri, il diritto alla vita, alla libertà individuale e all'autodeterminazione, anche lo Stato italiano è intervenuto direttamente attribuendo rilevanza costituzionale alla tutela dei Diritti Umani, a partire dall'art. 2, in base al quale «La Repubblica riconosce e garantisce i diritti inviolabili dell'uomo, sia come singolo sia nelle formazioni sociali ove si svolge la sua personalità, e richiede l'adempimento dei doveri inderogabili di solidarietà politica,





economica e sociale».

Rilevanza costituzionale è inoltra garantita al *diritto alla salute*, intesa nel significato ampio sintetizzato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come «condizione di completo benessere fisico, mentale e sociale e non esclusivamente l'assenza di malattia o infermità»[163]. L'art. 32, c.1, della Carta costituzionale stabilisce, infatti, che: «La Repubblica tutela la salute come fondamentale diritto dell'individuo e interesse della collettività, e garantisce cure gratuite agli indigenti».

In attuazione del dettato costituzionale, compito del Servizio sanitario nazionale (SSN) è, dunque, quello di garantire a tutti i cittadini in condizioni di uguaglianza, l'accesso universale all'erogazione equa delle prestazioni sanitarie. I principi fondamentali su cui si basa il SSN dalla sua istituzione, avvenuta con la Legge 23 dicembre 1978 n. 833, sono, difatti, l'universalità, l'uguaglianza e l'equità. A tali principi fondamentali si affiancano, inoltre, altri *principi che possono essere definiti organizzativi*, indispensabili ai fini della programmazione sanitaria, tra i quali rientra certamente il principio di centralità della persona, declinabile in una serie di diritti esercitabili da parte dei singoli cittadini (come la libertà di scelta del luogo di cura, il diritto a essere informati sulla malattia, sulle possibili alternative terapeutiche e di prestare o non prestare il consenso, il diritto alla riservatezza) e che rappresentano dei doveri per tutti gli operatori sanitari [164].

La necessità di garantire il rispetto dei Diritti Umani citati viene espressamente richiamata anche nella già citata L. 219/2017, che all'art.1 tutela, proprio nel rispetto dei principi di cui agli articoli 2, 13 e 32 della Costituzione Italiana e degli articoli 1, 2 e 3 della Carta dei diritti fondamentali dell'UE, il diritto alla vita, alla salute, alla dignità e all'autodeterminazione della persona e stabilisce che nessun trattamento sanitario può essere iniziato o proseguito se privo del consenso libero e informato della persona interessata, tranne che nei casi espressamente previsti dalla legge.

Come in parte già evidenziato nei paragrafi precedenti, l'implementazione delle strategie vaccinali risponde innanzitutto alla necessità di dare effettiva attuazione a diritti costituzionalmente tutelati – in particolare al diritto alla salute – sulla base di criteri di universalità ed equità. In questo senso, si ritiene che l'implementazione del vaccino

PCV20, avendo la potenzialità di migliorare l'offerta vaccinale attualmente disponibile in termini di maggiore protezione dei singoli e della collettività dalle infezioni causate dal batterio *S. pneumoniae* rispetto ai comparatori, possa influire positivamente sulla realizzazione dei Diritti Umani.

## Autorizzazione e sicurezza

### **I0015 - Di quali autorizzazioni e registrazioni dispone la tecnologia?**

Come per qualsiasi altro farmaco immesso in commercio nell'ambito dell'Unione Europea, per ricostruire l'iter autorizzativo del vaccino PCV20 è necessario fare riferimento al contenuto dei documenti elaborati e messi a disposizione dall'EMA nonché ai provvedimenti autorizzativi emanati dalle competenti autorità dell'Unione. In particolare, il vaccino PCV20 ha ricevuto la prima *positive opinion* da parte del CHMP il 17 dicembre 2021, per la somministrazione in soggetti adulti [165].

Sulla base di tale documento, in data 14 febbraio 2022 (notificato il 15 febbraio 2024), il vaccino ha ottenuto da parte della Commissione Europea un'autorizzazione standard all'immissione in commercio in tutti i Paesi dell'Unione per l'uso negli adulti [166].

A seguito della valutazione dei risultati ottenuti nel corso di sperimentazioni cliniche condotte anche su soggetti di età inferiore ai 18 anni (v. paragrafo successivo), il 25 gennaio 2024 il CHMP ha rilasciato una *positive opinion* anche per l'utilizzo del vaccino nei bambini e negli adolescenti, dalle 6 settimane di vita [167].

Da ultimo, quindi, l'11 marzo 2024 (notificato il 12 marzo 2024), con modifica ai sensi dell'art 13 del regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio al precedente provvedimento datato 14 febbraio 2022, la Commissione Europea ha autorizzazione l'immissione in commercio del vaccino PCV20 anche per l'uso pediatrico[168].

### **I0017 - Che cosa richiedono le leggi/le norme vincolanti in merito alla sicurezza della tecnologia e come si deve affrontare questo aspetto quando si implementa la tecnologia?**

Al fine di garantire a tutti gli individui l'accesso ai trattamenti di cui hanno bisogno

senza essere esposti a effetti collaterali inaccettabili, nell'ambito dell'Unione Europea (e degli Stati membri, tra cui l'Italia) l'autorizzazione all'immissione in commercio di un farmaco avviene dopo che l'Autorità regolatoria competente (l'EMA) ne ha valutato i benefici e i rischi sulla base dei risultati di studi clinici. Solo i farmaci i cui benefici si siano dimostrati superiori ai rischi possono, dunque, essere autorizzati e, di conseguenza, immessi sul mercato.

Naturalmente, anche il vaccino PCV20 ha ottenuto da parte dell'EMA un'autorizzazione all'immissione in commercio sulla base di dati di sicurezza ed efficacia raccolti nel corso di studi clinici che hanno arruolato sia adulti sia minori. Per quanto di particolare interesse in questa sede, la sicurezza del vaccino PCV20 nei soggetti pediatrici è stata valutata arruolando 5.987 partecipanti di età compresa tra 6 settimane e 18 anni non compiuti in cinque studi clinici (uno di fase II e quattro di fase III, quattro studi clinici randomizzati, in doppio cieco, con controllo attivo, e uno studio clinico a braccio singolo); nell'ambito di tali studi clinici 3.664 partecipanti hanno ricevuto almeno una dose di Prevenar 20 e 2.323 partecipanti hanno ricevuto il vaccino di controllo Prevenar 13 [169].

Tuttavia, anche quando, come nel caso di specie, gli studi coinvolgono un numero considerevole di partecipanti, gli individui arruolati nelle sperimentazioni cliniche sono sempre selezionati sulla base di criteri di inclusione/esclusione molto stringenti e monitorati attentamente nell'ambito di un contesto caratterizzato da condizioni controllate; viceversa, in un contesto di *real life*, il farmaco viene utilizzato da una popolazione molto più ampia e diversificata, che potrebbe avere comorbidità e/o assumere altri farmaci concomitanti. È quindi fondamentale che la sicurezza di tutti i farmaci, compresi i vaccini, continui a essere monitorata anche dopo la conclusione degli studi clinici.

Le Autorità regolatorie europee prevedono la raccolta e il controllo delle informazioni relative alla sicurezza e all'efficacia dei farmaci anche in una fase *post-marketing* per assicurarsi che i benefici derivanti dal loro utilizzo continuino a superare i rischi. Gli stessi metodi di monitoraggio sono utilizzati in tutta l'UE, in modo che le Autorità regolatorie europee possano disporre di un ampio patrimonio di conoscenze su cui basare le loro decisioni e

possano condividere le informazioni raccolte con tutti gli Stati membri dell'Unione.

Il vaccino PCV20, la cui autorizzazione all'immissione in commercio è stata estesa all'uso pediatrico con il già citato provvedimento dell'11 marzo 2024 [168], che ha integrato e modificato la precedente autorizzazione all'immissione in commercio del farmaco per gli adulti, è ora soggetto a farmacovigilanza in base alla normativa *standard* dell'Unione (Regolamento (UE) n.1235/2010 e Regolamento (UE) n.1027/2012 che modificano, per quanto riguarda la farmacovigilanza, il Regolamento (CE) n.726/2004; Direttiva 2010/84/UE e Direttiva 2012/26/UE che modificano, per quanto riguarda la farmacovigilanza, la Direttiva 2001/83/CE; Regolamento di esecuzione della Commissione n.520/2012, che riguarda gli aspetti operativi dell'attuazione della nuova legislazione).

La segnalazione di (sospetti) effetti collaterali ed eventi avversi è un modo importante per raccogliere maggiori informazioni sui farmaci in commercio. Per tale ragione, tanto i beneficiari dei trattamenti, quanto gli operatori sanitari, sono incoraggiati a segnalare qualsiasi effetto collaterale riscontrato a seguito dell'assunzione di un farmaco. Dal punto di vista procedurale, la normativa sulla farmacovigilanza prevede per i beneficiari del trattamento il diritto di segnalare i sospetti effetti collaterali direttamente alle Autorità nazionali competenti (per l'Italia, l'AIFA). Al fine di rendere effettivo tale diritto, la possibilità di segnalare deve essere oggetto di adeguata informazione in sede di raccolta del consenso informato, e le informazioni relative alle modalità di segnalazione devono essere riportate nel foglietto illustrativo e nel riassunto delle caratteristiche del prodotto di ogni farmaco.

Oltre che al processo di farmacovigilanza *standard*, l'EMA ha stabilito che il vaccino PCV20 debba essere sottoposto a monitoraggio addizionale (*additional monitoring*) [169].

In generale, il monitoraggio addizionale mira a migliorare la segnalazione di sospette reazioni avverse (spiacevoli, nocive e/o dannose e non volute) relative a farmaci per i quali la base di evidenza clinica è meno sviluppata. L'obiettivo principale è quello di raccogliere informazioni il più precocemente possibile per informare ulteriormente sull'uso sicuro ed efficace di questi farmaci e sul loro profilo beneficio-rischio.

Nell'UE, i farmaci sottoposti a monitoraggio

addizionale [170] dalle autorità regolatorie sono etichettati con un triangolo nero rovesciato (▼) riportato nelle informazioni sul prodotto, ossia su tutti i documenti che forniscono informazioni ufficialmente approvate sul farmaco, siano esse destinate agli operatori sanitari, sia ai beneficiari del trattamento (tali informazioni comprendono: il riassunto delle caratteristiche del prodotto, il foglietto illustrativo e l'etichettatura). Il triangolo nero consente di identificare rapidamente i farmaci soggetti a monitoraggio aggiuntivo.

L'EMA mantiene un elenco aggiornato di tutti i farmaci sottoposti a monitoraggio addizionale nell'UE [171]. Il concetto di monitoraggio addizionale è stato introdotto dalla legislazione sulla farmacovigilanza del 2010 [172], entrata in vigore nel luglio 2012 e il triangolo nero ha iniziato a comparire sui foglietti illustrativi dei farmaci in questione a partire dall'autunno 2013. I beneficiari dei trattamenti e gli operatori sanitari sono fortemente incoraggiati a segnalare qualsiasi effetto indesiderato sospetto con i farmaci che mostrano il triangolo nero, in modo che qualsiasi nuova informazione emergente possa essere analizzata in modo efficiente.

## TOPIC & ISSUE DEL DOMINIO

### ASPETTI SOCIALI (SOC)

#### Introduzione

La presente analisi esamina, dal punto di vista del dominio sociale (SOC) all'interno di un processo di HTA, il vaccino PCV20 prodotto dall'azienda Pfizer per la prevenzione delle infezioni causate da *S. pneumoniae* in età pediatrica.

Il dominio SOC rappresenta una delle aree analitiche previste all'interno della metodologia multidisciplinare dell'HTA [150]. Il dominio SOC considera la prospettiva di pazienti / soggetti / *caregivers* e gruppi sociali che usano e/o sono coinvolti a vario titolo nell'utilizzo di una determinata tecnologia oggetto di HTA, con particolare riferimento alle esperienze, attitudini, preferenze, valori ed aspettative riguardanti i problemi di salute e la sua erogazione da parte di un servizio sanitario. Infine, il dominio in oggetto rileva anche gli aspetti inerenti alla comunicazione sull'uso efficace della tecnologia considerata

da parte dei singoli e/o di gruppi sociali [173–175]. Ne consegue pertanto che il dominio SOC si interfaccia con gli altri domini HTA, particolarmente quello riguardante la efficacia clinica (EFF), la sicurezza (SAF), gli aspetti economici (ECO), organizzativi (ORG), etici (ETH) e legali (LEG) [176]

#### Metodi

Sono disponibili diverse metodologie attraverso cui condurre valutazioni sociali in un processo di HTA [177]. La presente analisi SOC si avvarrà della specifica griglia contenuta nella versione 3.0 dell'HTA *Core Model dell'European network for Health Technology Assessment* [150].

Per il dominio SOC questa metodologia prevede un set di 8 domande relative a tre aree di interesse: la *prospettiva del paziente* (4 domande); gli aspetti relativi a gruppi sociali (2 domande) e le *questioni legate alla comunicazione* (2 domande).

Dal set di domande ne sono state selezionate quattro, a cura degli autori:

- due dall'area “prospettiva del paziente”: Quali le aspettative e i desideri dei pazienti riguardo alla tecnologia e cosa si attendono di ottenere da essa? (H0100); Quale carico per i *caregivers*? (H0002);
- una dall'area “questioni legate alla comunicazione”: Quali specifici aspetti possono necessitare di essere comunicati ai pazienti per migliorarne la adherence? (H0203);
- una dall'area “aspetti relativi ai gruppi sociali”: Esistono pazienti che allo stato non hanno adeguato accesso alle terapie disponibili? (H0201).

Il criterio di scelta delle domande è stata la necessità di evitare sovrapposizioni/ripetizioni con altri domini.

Il lavoro è stato condotto da tre bioeticisti, due con formazione medica, uno con formazione filosofica.

#### Materiali

La ricerca del materiale per condurre l'analisi sociale è stata basata su due strategie:

- La segnalazione da parte degli altri ricercatori coinvolti nel processo di HTA di contributi sugli aspetti sociali eventualmente reperiti nel corso della

ricerca. Nessuna segnalazione è stata effettuata.

- La revisione di letteratura. Nessun articolo è stato identificato.

Pertanto, il materiale per svolgere l'analisi etica si è basato per la gran parte sulle evidenze acquisite dagli altri domini. In aggiunta, è stata utilizzata letteratura secondaria, identificata manualmente su topic collegati all'impiego della tecnologia oggetto di indagine.

### Area prospettiva paziente

#### **H0100 - Quali le aspettative e i desideri dei pazienti riguardo alla tecnologia e cosa si attendono di ottenere da essa?**

La tecnologia sulla quale si concentrano le aspettative e le preferenze dei soggetti interessati è una sospensione per iniezione contenente componenti di 20 diversi sierotipi del batterio *S. pneumoniae*, tutti coniugati alla proteina vettore CRM197, variante non tossica della tossina difterica. Questo coniugato modifica la risposta immunitaria ai polisaccaridi, trasformandola da una risposta T-indipendente ad una risposta T-dipendente (per ulteriori dettagli, cfr. il capitolo "Descrizione delle caratteristiche tecniche della Tecnologia (TEC)" del presente report di HTA).

Il PCV20 è progettato per prevenire le infezioni causate da sierotipi di *S. pneumoniae* non coperti dai vaccini coniugati pneumococcici attualmente approvati: polmonite pneumococcica, meningite pneumococcica; batteriemia e sepsi; otite media acuta; sinusite. Le fasce di età più colpite sono quelle dei bambini < 5 anni (a motivo della maturazione in corso del loro sistema immunitario) e gli anziani (per ulteriori dettagli, cfr. il capitolo "Problema di salute e uso attuale della tecnologia (CUR)" del presente rapporto di HTA).

Data la frequenza della malattia e il miglioramento atteso, tramite PCV20, sia della gestione delle complicanze da infezione streptococcica sia la riduzione dello specifico carico epidemiologico, le aspettative dei pazienti (e dei loro caregiver nel caso di pazienti minori), sono comprensibilmente elevate a motivo del carico fisico e psicologico dovuto alle condizioni di malattie ascrivibili al citato batterio.

Dunque, avendo la tecnologia in oggetto mostrato un profilo di sicurezza comparabile

a quello del PCV13 e un profilo di efficacia immunogenica paragonabile, se non superiore al PCV13 per la maggior parte dei sierotipi (per ulteriori dettagli sul profilo sicurezza/efficacia cfr. i capitoli "Efficacia clinica (EFF)" e "Sicurezza (SAF)" del presente report.), le aspettative e le preferenze dei pazienti sono, allo stato, da intendersi giustamente soddisfatte.

Rimane comunque cruciale la continua rivalutazione delle aspettative dei pazienti su PCV20, laddove si rendessero disponibili nuovi dati sul rapporto sicurezza/efficacia e sulla qualità della vita a seguito della vaccinazione forniti da una appropriata vaccino-vigilanza e, nel caso in oggetto, anche di *additional monitoring* (per ulteriori dettagli cfr. il capitolo "Aspetti Legali" del presente report di HTA).

#### **H0002 - Quale carico per i caregiver?**

Le infezioni da *S. pneumoniae* possono indurre patologie severe (polmonite, meningite, sepsi, otite e sinusite). "Queste condizioni - si legge nel capitolo sul "Problema di salute e uso attuale della tecnologia (CUR)" - comportano un alto tasso di morbilità e mortalità, specialmente tra i bambini, oltre che tra gli anziani e le persone con patologie croniche o immunocompromesse. Le conseguenze dirette sulla salute includono: ospedalizzazioni frequenti, necessità di cure intensive e, in alcuni casi, la morte della persona affetta. Inoltre, le complicazioni a lungo termine, come i danni neurologici permanenti dovuti alla meningite o la perdita dell'udito causata dall'otite media ricorrente, limitando le opportunità educative e lavorative degli individui colpiti, possono influenzare negativamente la qualità della vita dei pazienti e delle loro famiglie. Queste malattie gravi richiedono spesso lunghi periodi di cura e di recupero, imponendo un notevole stress emotivo e finanziario alle famiglie, oltre a causare una perdita di produttività significativa per i pazienti ed i loro caregiver. Le malattie pneumococciche, di fatto, possono causare assenze scolastiche e lavorative prolungate, riducendo la produttività e influenzando negativamente l'economia di uno specifico setting assistenziale: i genitori potrebbero dover rinunciare a parte del loro tempo libero per poter accudire i bambini malati, mentre gli adulti affetti dalla malattia potrebbero sperimentare una riduzione della loro capacità lavorativa con un impatto diretto sul reddito familiare. La gestione di tali condizioni può,

inoltre, comportare ulteriori costi indiretti legati alla perdita di produttività.

Pertanto, sulla base di tali osservazioni, appare chiaro come le famiglie e i caregiver possano sperimentare un carico emotivo e finanziario significativo nella presa in carico di membri della famiglia con disabilità" (Per ulteriori dettagli cfr. il capitolo "Problema di salute e uso attuale della tecnologia (CUR)" del presente report). Conseguentemente, la vaccinazione con PCV20 può diminuire i costi diretti (ospedalizzazioni, accessi ambulatoriali, trattamenti medici e chirurgici delle complicanze) e indiretti (perdita di produttività lavorativa dei soggetti adulti o dei caregiver) legati al trattamento delle infezioni da pneumococche.

### Questioni legate alla comunicazione

#### **H0203 - Quali specifici aspetti possono necessitare di essere comunicati ai pazienti per migliorarne la adherence?**

Considerando quanto sopra delineato, è necessario che i pazienti e/o i caregiver siano adeguatamente informati ed aggiornati, puntualmente e realisticamente in ordine alla vaccinazione con PCV20, così come al profilo efficacia/sicurezza, e ad ogni ulteriore relativa informazione, allo scopo di evitare/superare la "vaccine hesitancy" sia nel paziente sia nei caregiver, facilitando l'esercizio responsabile della autonomia del soggetto e la conseguente espressione di un libero, consapevole e volontario consenso alla vaccinazione (per ulteriori dettagli cfr. il capitolo "Aspetti Etici (ETH)" e quello sugli "Aspetti Legali (LEG)" del presente report).

Il tema della comunicazione riguarda molteplici livelli:

- *La salute individuale.* I bisogni e le preferenze dei pazienti eligibili alla vaccinazione con PCV20 fanno riferimento in generale alla singolarità di ogni individuo e, pertanto, alla capacità di costruire una "alleanza terapeutica" efficace con il medico curante, necessaria anche nel caso della vaccinazione con la tecnologia in oggetto, richiedendosi così un ruolo proattivo del paziente e/o dei caregiver (nel caso di minori). Occorrono dunque colloqui personalizzati, che prendano in esame tutte le variabili legate al contesto clinico del momento. Alla

luce delle prove di efficacia attualmente disponibili, la comunicazione del medico al paziente/caregiver dovrebbe svolgersi in modo chiaro e comprensibile generando un clima fiduciario. La informazione dovrebbe focalizzarsi:

- Sul fatto che l'utilizzo del vaccino PCV20 nella popolazione pediatrica mostra un profilo rischio/beneficio positivo, come riportato nel documento di approvazione EMA [67]. Infatti, la letteratura disponibile evidenzia che la somministrazione di 4 dosi di PCV20 è associata ad una robusta risposta immunitaria che dovrebbe contribuire a proteggere maggiormente dalla malattia pneumococcica grazie ai 20 sierotipi del vaccino, 5 dei quali non sono inclusi in nessun altro PCV approvato, sempre considerando che l'efficacia del vaccino è sempre una funzione del sierotipo circolante in Italia. Inoltre, l'analisi degli studi registrativi di fase 3 mostra che il profilo di sicurezza del vaccino PCV20 - in termini di reazioni locali, eventi sistemici, ed eventi avversi - è sovrapponibile al profilo di sicurezza del vaccino PCV13 (per ulteriori dettagli sul profilo sicurezza/efficacia cfr. i capitoli "Efficacia clinica (EFF)" e "Sicurezza (SAF)" del presente report.), comunque per la maggior parte lievi e transitori, mentre gli eventi gravi sono estremamente rari.
- La informazione deve includere anche un confronto con gli altri vaccini disponibili fornendo una panoramica sia sulle opzioni vaccinali sia sulle raccomandazioni sanitarie attuali.
- La comunicazione dovrebbe esplicitare anche i rigorosi e costanti controlli di sicurezza (studi laboratorio, studi post-marketing) cui vanno incontro tutti i vaccini durante tutto il loro "life-cycle", tenendo conto degli standard previsti dalle autorità regolatorie internazionali e nazionali finalizzati ad assicurare che i vaccini siano sicuri ed efficaci prima di essere somministrati alla popolazione generale così come di prendere misure adeguate nel caso si manifestino eventi avversi seri.

- La salute pubblica.* In generale, le vaccinazioni impattano non soltanto sul singolo ma anche sui caregivers fino alla comunità civile in cui viene svolta l'attività vaccinale. A quest'ultimo riguardo, la comunicazione sociale, a tutti i livelli, dovrebbe esporre chiaramente gli effetti benefici della vaccinazione in termini di "immunità di gregge" e la possibilità di eventi avversi, così come la citata diminuzione dei costi diretti e indiretti legati al trattamento delle infezioni da *S. pneumoniae* non prevenute."Per promuovere l'accettazione e l'adesione alla vaccinazione, il Ministero della Salute, l'ISS e le ASL organizzano campagne di sensibilizzazione e informazione rivolte al pubblico. Queste campagne mirano a educare i genitori e i *caregiver* sull'importanza della vaccinazione contro le infezioni pneumococciche, sui benefici degli approcci vaccinali e sulle modalità di accesso al vaccino. Le campagne possono includere materiale informativo distribuito nelle scuole, negli ambulatori medici e attraverso i media." (per maggiori dettagli cfr. Capitolo "Aspetti organizzativi (ORG)" del presente report). A tale proposito, il Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB) raccomanda, tra l'altro, quanto segue: "[...] 1. Campagne di promozione e informazione su vaccinazioni obbligatorie e raccomandate che siano a carattere nazionale, implementate rapidamente, basate su una consolidata documentazione scientifica, comprendenti una comunicazione efficace sui siti internet e un'accurata informazione a livello individuale, scritta e verbale, al fine di rendere consapevole il cittadino sia delle strategie in atto sia dei benefici attesi a fronte dei rischi possibili. 2. Campagne d'informazione e aggiornamento per le strutture sanitarie, i medici curanti, i pediatri di famiglia e gli operatori coinvolti nella somministrazione dei vaccini, nonché gli operatori scolastici. [...]" [178].

Alla luce di quanto argomentato, la comunicazione ai pazienti su PVC20 finalizzata alla consapevole, libera e volontaria adesione a detta vaccinazione, così come le istanze a carico degli eventuali *caregivers*, non presentano allo stato particolari criticità, fatti salvi i requisiti

generali di una comunicazione personale improntata a puntualità, comprensibilità, aggiornamento ed i requisiti particolari relativi alle vaccinazioni. Tali requisiti sono applicabili sia alla comunicazione individuale sia a quella pubblica/istituzionale.

## Aspetti relativi ai gruppi sociali

### H0201 - Esistono pazienti che allo stato non hanno adeguato accesso alle terapie disponibili?

La giustizia sociale improntata ai principi ispiratori del Servizio Sanitario Nazionale giustifica in linea di principio la disponibilità universale di vaccini efficaci e sicuri per la prevenzione delle infezioni da *S. pneumoniae*, assicurando al contempo la sostenibilità organizzativa ed economico-finanziaria dei servizi sanitari preposti (per ulteriori dettagli cfr. i capitoli "Costi e valutazione economica (ECO)", "Aspetti organizzativi (ORG)" e "Aspetti Etici (ETH)" del presente rapporto di HTA).

Ne consegue pertanto la necessaria verifica, per ogni persona eleggibile al vaccino PCV20, dell'eguale *accesso alla tecnologia in oggetto per uguali bisogni preventivi e clinici*, cioè la capacità del Servizio Sanitario Nazionale di garantire equitativamente nei territori regionali la disponibilità del vaccino e, conseguentemente, i necessari requisiti ordinamentali e strutturali / organizzativi.

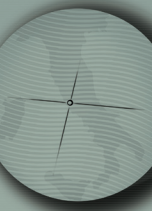
A tale proposito, il CNB raccomanda quanto segue:

"[...] 3. L'impegno delle istituzioni sanitarie a organizzare centri specializzati dedicati specificatamente alle vaccinazioni dei soggetti maggiormente a rischio.

4. L'analisi del contesto regionale al fine di introdurre le modalità organizzative più efficaci, anche con l'obiettivo primario di superare le differenze attualmente presenti nei diversi contesti regionali italiani nel rispetto dei principi costituzionali.

5. L'osservanza dell'obbligo a un'adeguata profilassi vaccinale da parte degli operatori sanitari e del personale impegnato nelle scuole di ogni ordine e grado - e in generale nei luoghi maggiormente frequentati dai bambini - in funzione della loro specifica attività.

6. L'impegno -in particolar modo per medici e pediatri di base- a fornire



un'adeguata consulenza sull'offerta vaccinale ai propri assistiti, evidenziando come i vaccini costituiscano uno dei trattamenti più efficaci, con un rapporto rischi/benefici particolarmente positivo.

7. Il monitoraggio continuo dell'omessa vaccinazione (per dimenticanza o per ragioni mediche, ideologiche, religiose, psicologiche, ecc.) sia complessivamente sull'intero territorio, sia a livello del singolo Comune, allo scopo di identificare coloro che necessitano di essere incoraggiati verso un percorso vaccinale (compliance) e di evidenziare eventuali insufficienze nella copertura vaccinale, specialmente con riguardo ai bambini.

8. La classificazione delle "emergenze sanitarie e d'igiene pubblica" in guisa da poter studiare e stilare degli "healthcare emergency's recovery plans" da codificare e attivare secondo necessità e secondo dei casi.

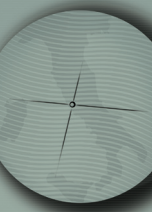
9. Porre in essere, in caso di situazioni di allarme, azioni ripetute e adottare provvedimenti di urgenza -ed eventuali interventi legislativi necessari a ripristinare o

raggiungere un livello accettabile di sicurezza sanitaria ottenibile mediante il mantenimento di elevate coperture vaccinali.

In conclusione, il Comitato ritiene che debbano essere fatti tutti gli sforzi per raggiungere e mantenere una copertura vaccinale ottimale attraverso programmi di educazione pubblica e degli operatori sanitari, non escludendo l'obbligatorietà in casi di emergenza [...] [178].

Tenendo presente che l'equo accesso alla tecnologia è garantito da "processi ben definiti che coinvolgono diverse istituzioni e fasi, dalla valutazione scientifica e regolatoria alla distribuzione e alla somministrazione del vaccino" (per ulteriori dettagli cfr. Capitolo "Aspetti organizzativi (ORG)" del presente rapporto di HTA), fatta salva la sostenibilità economica (cfr. a tale riguardo "Costi e valutazione economica (ECO)" del presente report) si può concludere che fatte salve le raccomandazioni del CNB (2015), non sembrano sussistere peculiari criticità sull'accesso alla vaccinazione con PCV20.







## Bibliografia

- [1] Chen H, Liu C. Molecular epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* isolated from children with community-acquired pneumonia under 5 years in Chengdu, China. *Epidemiol Infect.* 2022 Dec 14;151:e2.
- [2] Musher DM, Anderson R, Feldman C. The remarkable history of pneumococcal vaccination: an ongoing challenge. *Pneumonia (Nathan).* 2022 Sep 25;14(1):5.
- [3] Méroc E, Fletcher MA, Hanquet G, Slack MPE, Baay M, Hayford K, Gessner BD, Grant LR. Systematic Literature Review of the Epidemiological Characteristics of Pneumococcal Disease Caused by the Additional Serotypes Covered by the 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Microorganisms.* 2023 Jul 15;11(7):1816.
- [4] El-Beyrouy C, Buckler R, Mitchell M, Phillips S, Groome S. Pneumococcal vaccination-A literature review and practice guideline update. *Pharmacotherapy.* 2022 Sep;42(9):724–40.
- [5] Grant LR, Slack MPE, Theilacker C, Vojcic J, Dion S, Reinert RR, Jodar L, Gessner BD. Distribution of Serotypes Causing Invasive Pneumococcal Disease in Children From High-Income Countries and the Impact of Pediatric Pneumococcal Vaccination. *Clin Infect Dis.* 2023 Feb 8;76(3):e1062–70.
- [6] Wang Q, Shi W, Li Y, Gao W, Yuan L, Dong F, Yao K. Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* isolated from children hospitalized in Beijing children's hospital (2013-2019). *Vaccine.* 2020 Nov 17;38(49):7858–64.
- [7] Rybak A, Levy C, Ouldali N, Bonacorsi S, Béchet S, Delobbe JF, Batard C, Donikian I, Goldrey M, Assouline J, Cohen R, Varon E. Dynamics of Antibiotic Resistance of *Streptococcus pneumoniae* in France: A Pediatric Prospective Nasopharyngeal Carriage Study from 2001 to 2022. *Antibiotics.* 2023 Jun;12(6):1020.
- [8] Losada-Castillo I, Santiago-Pérez I, Juiz-Gonzalez PM, Méndez-Lage S, Purriños-Hermida MJ, Malvar A, Agulla-Budiño JA, Galician Pneumococcal Study Group. Temporal progression of the distribution of *Streptococcus pneumoniae* serotypes causing invasive pneumococcal disease in Galicia (Spain) and its relationship with resistance to antibiotics (period 2011-2021). *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed).* 2024 Apr;42(4):179–86.
- [9] Shirley M. 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine: Pediatric First Approval. *Paediatr Drugs.* 2023 Sep;25(5):613–9.
- [10] Senders S, Klein NP, Lamberth E, Thompson A, Drozd J, Trammel J, Peng Y, Giardina PC, Jansen KU, Gruber WC, Scott DA, Watson W. Safety and Immunogenicity of a 20-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Infants in the United States. *Pediatr Infect Dis J.* 2021 Oct 1;40(10):944–51.
- [11] Schellenberg JJ, Adam HJ, Baxter MR, Karlowsky JA, Golden AR, Martin I, Demczuk W, Mulvey MR, Zhanel GG. Comparison of PCV10, PCV13, PCV15, PCV20 and PPSV23 vaccine coverage of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolate serotypes in Canada: the SAVE study, 2011-20. *J Antimicrob Chemother.* 2023 May 3;78(Suppl 1):i37–47.
- [12] Mt-Isa S, Chumbley JR, Crawford EL, Bannietts N, Buchwald UK, Weaver J, Weiss T. An indirect treatment comparison (ITC) and matching-adjusted indirect comparison (MAIC) between a 15-valent (V114) and a 20-valent (PCV20) pneumococcal conjugate vaccine among healthy infants. *Expert Rev Vaccines.* 2023;22(1):906–17.
- [13] Ryman J, Sachs JR, Yee KL, Bannietts N, Weaver J, Weiss T. Predicted serotype-specific effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines V114 and PCV20 against invasive pneumococcal disease in children. *Expert Rev Vaccines.* 2024;23(1):60–8.
- [14] Dion SB, Major M, Gabriela Grajales A, Nepal RM, Cane A, Gessner B, Vojcic J, Suaya JA. Invasive pneumococcal disease in Canada 2010-2017: The role of current and next-generation higher-valent pneumococcal conjugate vaccines. *Vaccine.* 2021 May 21;39(22):3007–17.
- [15] Huang L, Wasserman M, Grant L, Farkouh R, Snow V, Arguedas A, Chilson E, Sato R, Perdrizet J. Burden of pneumococcal disease due to serotypes covered by the 13-valent and new higher-valent pneumococcal conjugate vaccines in the United States. *Vaccine.* 2022 Aug 5;40(33):4700–8.
- [16] Llytle D, Grajales Beltrán AG, Perdrizet J, Ait Yahia N, Cane A, Yarnoff B, Chapman R. Cost-effectiveness analysis of PCV20 to prevent pneumococcal disease in the Canadian pediatric population. *Hum Vaccin Immunother.* 2023 Aug;19(2):2257426.
- [17] Rozenbaum MH, Huang L, Perdrizet J, Cane A, Arguedas A, Hayford K, Tort MJ, Chapman R, Dillon-Murphy D, Snow V, Chilson E, Farkouh RA. Cost-effectiveness of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in US infants. *Vaccine.* 2024 Jan 25;42(3):573–82.
- [18] Wilson M, Lucas A, Mendes D, Vyse A, Mikudina B, Czudek C, Ellsbury GF, Perdrizet J. Estimating the Cost-Effectiveness of Switching to Higher-Valency Pediatric Pneumococcal Conjugate Vaccines in the United Kingdom. *Vaccines (Basel).* 2023 Jun 28;11(7):1168.
- [19] Wilson M, McDade C, Beby-Heijtel AT, Waterval-Overbeek A, Sundaram V, Perdrizet J. Assessing Public Health Impact of Four Pediatric Pneumococcal Conjugate Vaccination Strategies in the Netherlands. *Infect Dis Ther.* 2023 Jul;12(7):1809–21.
- [20] Wasserman MD, Perdrizet J, Grant L, Hayford K, Singh S, Saharia P, Horn EK, Farkouh RA. Clinical

- and Economic Burden of Pneumococcal Disease Due to Serotypes Contained in Current and Investigational Pneumococcal Conjugate Vaccines in Children Under Five Years of Age. *Infect Dis Ther.* 2021 Dec;10(4):2701–20.
- [21] Li X, Warren S, Rozenbaum MH, Perdrizet J. Reanalysis of the Clinical and Economic Burden of Pneumococcal Disease Due to Serotypes Contained in Current and Investigational Pneumococcal Conjugate Vaccines in Children <5 Age: A Societal Perspective. *Infect Dis Ther.* 2023 Mar;12(3):997–1006.
- [22] King LM, Andrejko KL, Kabbani S, Tartof SY, Hicks LA, Cohen AL, Kobayashi M, Lewnard JA. Pediatric outpatient visits and antibiotic use attributable to higher valency pneumococcal conjugate vaccine serotypes. medRxiv. 2023 Aug 25;2023.08.24.23294570.
- [23] AIFA - Riassunto delle caratteristiche del prodotto PCV20 [Internet]. [cited 2024 Jul 12]. Available from: <https://medicinali.aifa.gov.it/it/#/it/dettaglio/0000062870>
- [24] Ministero della Salute - Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria. Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025. 2020.
- [25] EpiCentro. Malattie batteriche invasive [Internet]. [cited 2024 Jul 18]. Available from: <https://www.epicentro.iss.it/meningite/epidemiologia-italia>
- [26] Istituto Superiore di Sanità (ISS). Rapporto "Sorveglianza delle malattie batteriche invasive in Italia. Dati 2020-2022" [Internet]. [cited 2024 Jul 13]. Available from: [https://www.google.com/search?q=Rapporto+%E2%80%9CSorveglianza+delle+malattie+batteriche+invasive+in+Italia.+Dati+2020-2022&rlz=1C1GCEA\\_enIT1097IT1097&oq=Rapporto+%E2%80%9CSorveglianza+delle+malattie+batteriche+invasive+in+Italia.+Dati+2020-2022&gs\\_lcrp=EgZjHjvBWUyBggAEEUYOdIBBzIzMWowajSoAgCwAgE&sourceid=chrome&ie=UTF-8#vhid=zephyr:0&vssid=atritem-https://www.iss.it/documents/20126/6703853/RIS-2\\_2023.pdf/ab5becbe-d2d8-ca12-b756-1e348b80c5a1?%3D1698312513196](https://www.google.com/search?q=Rapporto+%E2%80%9CSorveglianza+delle+malattie+batteriche+invasive+in+Italia.+Dati+2020-2022&rlz=1C1GCEA_enIT1097IT1097&oq=Rapporto+%E2%80%9CSorveglianza+delle+malattie+batteriche+invasive+in+Italia.+Dati+2020-2022&gs_lcrp=EgZjHjvBWUyBggAEEUYOdIBBzIzMWowajSoAgCwAgE&sourceid=chrome&ie=UTF-8#vhid=zephyr:0&vssid=atritem-https://www.iss.it/documents/20126/6703853/RIS-2_2023.pdf/ab5becbe-d2d8-ca12-b756-1e348b80c5a1?%3D1698312513196)
- [27] Sorveglianza nazionale delle malattie batteriche invasive ISS - Rapporto ad interim (2023) [Internet]. [cited 2024 Jul 17]. Available from: [https://www.google.com/search?q=rapporto+ad+interim+pneumococco&sca\\_esv=7b18b02be1ed2b18&sca\\_upv=1&rlz=1C1GCEA\\_enIT1097IT1097&ei=uvmXZuyJKdKP9u8Pp8i\\_qAM&ved=0ahUKEwjszKyx66HAXSh\\_0HHSfkDzUQ4dUDCA8&uact=5&oq=rapporto+ad+interim+pneumococco&gs\\_lp=Egxn3Mtd2l6LXNlcnAiH3JhcHBvcnRvIGFkIGludGVyaW0gcG5ldW1vY29jY28yBRAhGKABSMEZUNSEWIKYcAF4AJABAZgB5wGgAdoLqgEGMS4xMC4xuAEDyAEA-AEBmAILoAKdCsICBRAHGJ8FwgIEECEYFZgDAIgzGAZIHBDuMTCgB6Ms&sc\\_lent=gws-wiz-serp#vhid=zephyr:0&vssid=atritem-https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto%2Bad%2Binterim%2BmaBI-primo%2Bsemestre%2B2023%2B%25281%2529.pdf/3d5dbe62-f389-5458-2f7c-c2a7fa952878?%3D1710495649787](https://www.google.com/search?q=rapporto+ad+interim+pneumococco&sca_esv=7b18b02be1ed2b18&sca_upv=1&rlz=1C1GCEA_enIT1097IT1097&ei=uvmXZuyJKdKP9u8Pp8i_qAM&ved=0ahUKEwjszKyx66HAXSh_0HHSfkDzUQ4dUDCA8&uact=5&oq=rapporto+ad+interim+pneumococco&gs_lp=Egxn3Mtd2l6LXNlcnAiH3JhcHBvcnRvIGFkIGludGVyaW0gcG5ldW1vY29jY28yBRAhGKABSMEZUNSEWIKYcAF4AJABAZgB5wGgAdoLqgEGMS4xMC4xuAEDyAEA-AEBmAILoAKdCsICBRAHGJ8FwgIEECEYFZgDAIgzGAZIHBDuMTCgB6Ms&sc_lent=gws-wiz-serp#vhid=zephyr:0&vssid=atritem-https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto%2Bad%2Binterim%2BmaBI-primo%2Bsemestre%2B2023%2B%25281%2529.pdf/3d5dbe62-f389-5458-2f7c-c2a7fa952878?%3D1710495649787)
- [28] Ortvist A, Hedlund J, Kalin M. Streptococcus pneumoniae: epidemiology, risk factors, and clinical features. *Semin Respir Crit Care Med.* 2005 Dec;26(6):563–74.
- [29] Feldman C, Anderson R. Epidemiology, virulence factors and management of the pneumococcus. *F1000Res.* 2016 Sep 14;5:2320.
- [30] Marra LP, Sartori AL, Martinez-Silveira MS, Toscano CM, Andrade AL. Effectiveness of Pneumococcal Vaccines on Otitis Media in Children: A Systematic Review. *Value Health.* 2022 Jun;25(6):1042–56.
- [31] Gesù OPB. Pneumococco: il vaccino [Internet]. ospedalebambingesu.it. [cited 2024 Jul 12]. Available from: <https://www.ospedalebambingesu.it/vaccinazione-anti-pneumococco-80465/>
- [32] Morimura A, Hamaguchi S, Akeda Y, Tomono K. Mechanisms Underlying Pneumococcal Transmission and Factors Influencing Host-Pneumococcus Interaction: A Review. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021;11:639450.
- [33] Factor SH, Levine OS, Harrison LH, Farley MM, McGeer A, Skoff T, Wright C, Schwartz B, Schuchat A. Risk Factors for Pediatric Invasive Group A Streptococcal Disease. *Emerg Infect Dis.* 2005 Jul;11(7):1062–6.
- [34] Sohail I, Ghosh S, Mukundan S, Zelewski S, Khan MN. Role of Inflammatory Risk Factors in the Pathogenesis of Streptococcus pneumoniae. *Front Immunol.* 2018;9:2275.
- [35] Factor SH, Levine OS, Schwartz B, Harrison LH, Farley MM, McGeer A, Schuchat A. Invasive Group A Streptococcal Disease: Risk Factors for Adults. *Emerg Infect Dis.* 2003 Aug;9(8):970–7.
- [36] Backhaus E, Berg S, Andersson R, Ockborn G, Malmström P, Dahl M, Nasic S, Trollfors B. Epidemiology of invasive pneumococcal infections: manifestations, incidence and case fatality rate correlated to age, gender and risk factors. *BMC Infect Dis.* 2016 Aug 3;16:367.
- [37] Salute M della. FAQ - Meningite [Internet]. [cited 2024 Jul 12]. Available from: [https://www.salute.gov.it/portale/p5\\_1\\_2.jsp?id=104&lingua=italiano](https://www.salute.gov.it/portale/p5_1_2.jsp?id=104&lingua=italiano)
- [38] Ramakrishnan M, Ulland AJ, Steinhardt LC, Moisi JC, Were F, Levine OS. Sequelae due to bacterial meningitis among African children: a systematic literature review. *BMC Med.* 2009 Sep 14;7:47.
- [39] CDC. Clinical Features of Pneumococcal Disease [Internet]. Pneumococcal Disease. 2024 [cited 2024 Jul 12]. Available from: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/hcp/clinical-signs/index.html>
- [40] Principi N, Marchisio P, Rosazza C, Sciarrabba CS, Esposito S. Acute otitis media with spontaneous tympanic membrane perforation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017 Jan 1;36(1):11–8.

- [41] Schilder AGM, Chonmaitree T, Cripps AW, Rosenfeld RM, Casselbrant ML, Haggard MP, Venekamp RP. Otitis media. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Sep 8;2(1):16063.
- [42] Naucler P, Darenberg J, Morfeldt E, Ortqvist A, Henriques Normark B. Contribution of host, bacterial factors and antibiotic treatment to mortality in adult patients with bacteraemic pneumococcal pneumonia. *Thorax*. 2013 Jun;68(6):571–9.
- [43] Gesù OPB. Pneumococco [Internet]. ospedalebambingesu.it. [cited 2024 Jul 12]. Available from: <https://www.ospedalebambinogesu.it/lo-pneumococco-80298/>
- [44] Moghnieh R, Tamim H, Awad L, Abdallah D, Sleiman R, Jisr T, Al-Helou M, Ibrahim A, Mugharbil A, Droubi N, Reslan L, Matar GM, Dbaibo G. Epidemiology of invasive and non-invasive pneumococcal infections in hospitalised adult patients in a Lebanese medical centre, 2006-2015. *J Infect Public Health*. 2020 Dec;13(12):2092–100.
- [45] Sandvall B, Rueda AM, Musher DM. Long-term survival following pneumococcal pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2013 Apr;56(8):1145–6.
- [46] El Moussaoui R, Opmeer BC, de Borgie CAJM, Nieuwkerk P, Bossuyt PMM, Speelman P, Prins JM. Long-term symptom recovery and health-related quality of life in patients with mild-to-moderate-severe community-acquired pneumonia. *Chest*. 2006 Oct;130(4):1165–72.
- [47] Hu T, Podmore B, Barnett R, Beier D, Galetzka W, Qizilbash N, Heckl D, Boellinger T, Weaver J. Healthcare resource utilization and cost of pneumococcal disease in children in Germany, 2014-2019: a retrospective cohort study. *Pneumonia (Nathan)*. 2023 Mar 25;15(1):7.
- [48] Ceyhan M, Ozsurekci Y, Aykac K, Hacibedel B, Ozbilgili E. Economic burden of pneumococcal infections in children under 5 years of age. *Hum Vaccin Immunother*. 2017 Nov 7;14(1):106–10.
- [49] Navarro-Torné A, Montuori EA, Kossyvakis V, Méndez C. Burden of pneumococcal disease among adults in Southern Europe (Spain, Portugal, Italy, and Greece): a systematic review and meta-analysis. *Hum Vaccin Immunother*. 2021 Oct 3;17(10):3670–86.
- [50] Janssens E, Flamaing J, Vandermeulen C, Peetermans WE, Desmet S, De Munter P. The 20-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV20): expected added value. *Acta Clin Belg*. 2023 Feb;78(1):78–86.
- [51] Gourzoulidis G, Barmponi M, Kossyvakis V, Vietri J, Tzanetakos C. Health and economic outcomes of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 15-valent pneumococcal conjugate vaccine strategies for adults in Greece. *Front Public Health*. 2023;11:1229524.
- [52] Fridh AC, Palmborg A, Ta A, Freigofaite D, Warren S, Perdrizet J. An economic evaluation of pneumococcal conjugate vaccines, PCV20 versus PCV15, for the prevention of pneumococcal disease in the Swedish pediatric population. *Hum Vaccin Immunother*. 2024 Dec 31;20(1):2400751.
- [53] Impatto della pandemia COVID-19 sulle coperture vaccinali in età pediatrica - Report Osservatorio GIMBE 3/2023, GIMBE - Cerca con Google [Internet]. [cited 2024 Jul 13]. Available from: [https://www.google.com/search?q=Impatto+della+pandemia+COVID-19+sulle+coperture+vaccinali+in+et%C3%A0+pediatrica++Report+Osservatorio+GIMBE+3%2F2023%2C+GIMBE&rlz=1C1GCEA\\_enIT1097IT1097&oq=Impatto+della+pandemia+COVID-19+sulle+coperture+vaccinali+in+et%C3%A0+pediatrica++Report+Osservatorio+GIMBE+3%2F2023%2C+GIMBE&gs\\_lcrp=EgZjaHJvbWUyBggAEEUYODIBBzgwOWowajmoAgCwAgE&sourceid=chrome&ie=UTF-8](https://www.google.com/search?q=Impatto+della+pandemia+COVID-19+sulle+coperture+vaccinali+in+et%C3%A0+pediatrica++Report+Osservatorio+GIMBE+3%2F2023%2C+GIMBE&rlz=1C1GCEA_enIT1097IT1097&oq=Impatto+della+pandemia+COVID-19+sulle+coperture+vaccinali+in+et%C3%A0+pediatrica++Report+Osservatorio+GIMBE+3%2F2023%2C+GIMBE&gs_lcrp=EgZjaHJvbWUyBggAEEUYODIBBzgwOWowajmoAgCwAgE&sourceid=chrome&ie=UTF-8)
- [54] Salute M della. Vaccinazioni dell'età pediatrica e dell'adolescenza - Coperture vaccinali [Internet]. [cited 2024 Jul 12]. Available from: [https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6\\_2\\_8\\_1\\_1.jsp?lingua=italiano&id=38](https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_8_1_1.jsp?lingua=italiano&id=38)
- [55] Cedrone F, Montagna V, Del Duca L, Camplone L, Mazzocca R, Carfagnini F, Fortunato V, Di Martino G. The Burden of Streptococcus pneumoniae-Related Admissions and In-Hospital Mortality: A Retrospective Observational Study between the Years 2015 and 2022 from a Southern Italian Province. *Vaccines (Basel)*. 2023 Aug 4;11(8):1324.
- [56] AIFA - Riassunto delle caratteristiche del prodotto PCV13 [Internet]. [cited 2024 Jul 12]. Available from: <https://medicinali.aifa.gov.it/#/it/dettaglio/0000043360>
- [57] AIFA - Riassunto delle caratteristiche del prodotto PCV15 [Internet]. [cited 2024 Jul 12]. Available from: <https://medicinali.aifa.gov.it/#/it/dettaglio/0000062486>
- [58] Wahl B, O'Brien KL, Greenbaum A, Majumder A, Liu L, Chu Y, Lukšić I, Nair H, McAllister DA, Campbell H, Rudan I, Black R, Knoll MD. Burden of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000-15. *Lancet Glob Health*. 2018 Jul;6(7):e744–57.
- [59] Wiese AD, Griffin MR, Grijalva CG. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on hospitalizations for pneumonia in the United States. *Expert Rev Vaccines*. 2019 Apr;18(4):327–41.
- [60] Perdrizet J, Horn EK, Hayford K, Grant L, Barry R, Huang L, McDade C, Wilson M. Historical Population-Level Impact of Infant 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) National Immunization Programs on Invasive Pneumococcal Disease in Australia, Canada, England and Wales, Israel, and the United States. *Infect Dis Ther*. 2023 May;12(5):1351–64.

- [61] Bisno AL, Gerber MA, Gwaltney JM, Kaplan EL, Schwartz RH, Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2002 Jul 15;35(2):113–25.
- [62] Brooks LRK, Mias GI. Streptococcus pneumoniae's Virulence and Host Immunity: Aging, Diagnostics, and Prevention. *Front Immunol*. 2018;9:1366.
- [63] Gindro DR. Pneumococco: infezioni e vaccino (durata, effetti collaterali, ...) [Internet]. Valori Normali. 2022 [cited 2024 Jul 12]. Available from: <https://www.valorinormali.com/malattie/pneumococco/>
- [64] Haddar CH, Joly J, Carricajo A, Verhoeven PO, Grattard F, Mory O, Begaud E, Germani Y, Cantais A, Pozzetto B. Strategy using a new antigenic test for rapid diagnosis of Streptococcus pneumoniae infection in respiratory samples from children consulting at hospital. *BMC Microbiology*. 2020 Apr 7;20(1):79.
- [65] Guidelines for the public health management of clusters of severe pneumococcal disease in closed settings.
- [66] Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Garau J, Huchon G, Ieven M, Ortqvist A, Schaberg T, Torres A, van der Heijden G, Read R, Verheij TJM, Joint Taskforce of the European Respiratory Society and European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections--full version. *Clin Microbiol Infect*. 2011 Nov;17 Suppl 6(Suppl 6):E1-59.
- [67] Prevenar 20 (previously Apexxnar) | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2024 Jul 12]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/prevenar-20-previously-apexxnar#authorisation-details>
- [68] Salute M della. Legge vaccini [Internet]. [cited 2024 Jul 18]. Available from: <https://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/dettaglioContenutiVaccinazioni.jsp?lingua=italiano&id=4824&area=vaccinazioni&menu=vuoto>
- [69] Farmaci, vaccini e terapie avanzate [Internet]. ISS. [cited 2024 Jul 18]. Available from: <https://www.iss.it/farmaci>
- [70] EpiCentro. Piano nazionale di prevenzione vaccinale (PNPV) 2023-2025 [Internet]. [cited 2024 Jul 12]. Available from: <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/piano-nazionale-vaccini-2023-2025>
- [71] Salute M della. Bambini 1-2 anni [Internet]. [cited 2024 Jul 12]. Available from: <https://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/dettaglioContenutiVaccinazioni.jsp?lingua=italiano&id=4802&area=vaccinazioni&menu=fasce>
- [72] Senders S, Klein NP, Tamimi N, Thompson A, Baugher G, Trammel J, Peng Y, Giardina P, Scully IL, Pride M, Center KJ, Gruber WC, Scott DA, Watson W. A Phase Three Study of the Safety and Immunogenicity of a Four-dose Series of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2024 Jun 1;43(6):596–603.
- [73] Korbal P, Wysocki J, Jackowska T, Kline M, Tamimi N, Drozd J, Lei L, Peng Y, Giardina PC, Gruber W, Scott D, Watson W. Phase 3 Safety and Immunogenicity Study of a Three-dose Series of Twenty-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Infants and Toddlers. *Pediatr Infect Dis J*. 2024 Jun 1;43(6):587–95.
- [74] La sperimentazione preclinica [Internet]. [cited 2024 Jul 13]. Available from: <https://www.aifa.gov.it/sperimentazione-clinica-dei-farmaci>
- [75] Sperimentazione clinica dei farmaci - Fase 1 [Internet]. [cited 2024 Jul 13]. Available from: <https://www.aifa.gov.it/sperimentazione-clinica-dei-farmaci>
- [76] Ishihara Y, Fukazawa M, Enomoto S, de Solom R, Yamaji M, Kline M, Aizawa M, Peng Y, Kogawara O, Giardina PC, Tamimi N, Gruber WC, Watson W. A phase 3 randomized study to evaluate safety and immunogenicity of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy Japanese infants. *Int J Infect Dis*. 2024 Apr;141:106942.
- [77] B7471013 clinical study results pfizer pcv20 - Cerca con Google [Internet]. [cited 2024 Jul 13]. Available from: <https://x-go.it/B7471013-clinical-study-results-pfizer-pcv20>
- [78] Medicines for human use under evaluation | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2024 Jul 13]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/medicines-human-use-under-evaluation>
- [79] EpiCentro. Come viene sviluppato e commercializzato un vaccino [Internet]. [cited 2024 Dec 3]. Available from: <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/vaccinisviluppocommercio>
- [80] Authorisation of medicinal products [Internet]. [cited 2024 Dec 3]. Available from: <https://www.aifa.gov.it/en/autorizzazione-dei-farmaci>
- [81] Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale PNPV 2023-2025. 2023.
- [82] Vangroenweghe F. Good vaccination practice: it all starts with a good vaccine storage temperature. *Porcine Health Management*. 2017 Dec 4;3(1):24.
- [83] Sankaranarayanan R, Anorlu R, Sangwa-Lugoma G, Denny LA. Infrastructure requirements for human papillomavirus vaccination and cervical cancer screening in sub-Saharan Africa. *Vaccine*. 2013 Dec 29;31 Suppl 5:F47-52.
- [84] EpiCentro. I registri vaccinali informatizzati in Italia [Internet]. [cited 2024 Jul 18]. Available from: <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/RegistriVaccinaliInformatizzati>
- [85] Kim KS, Oh IS, Kim HJ, Song I, Park MS, Shin

- JY. Signal Detection of Adverse Events Following Pneumococcal Vaccines from the Korea Adverse Event Reporting System Database, 2005–2016. *Yonsei Med J.* 2020 Mar 1;61(3):243–50.
- [86] CDC. About CDC's Vaccine Safety Monitoring Program [Internet]. Vaccine Safety Systems. 2024 [cited 2024 Dec 3]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccine-safety-systems/about/cdc-monitoring-program.html>
- [87] EpiCentro. La farmacovigilanza dei vaccini in Italia [Internet]. [cited 2024 Dec 3]. Available from: <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/vaccinifarmacovigilanzaitalia>
- [88] PV communication [Internet]. [cited 2024 Dec 3]. Available from: <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance/guidance/operations/communication>
- [89] Hurley D, Griffin C, Young M, Scott DA, Pride MW, Scully IL, Ginis J, Severs J, Jansen KU, Gruber WC, Watson W. Safety, Tolerability, and Immunogenicity of a 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV20) in Adults 60 to 64 Years of Age. *Clin Infect Dis.* 2021 Oct 5;73(7):e1489–97.
- [90] Prevenzione e controllo delle malattie batteriche invasive prevenibili con vaccinazione - Cerca con Google [Internet]. [cited 2024 Dec 3]. Available from: [https://www.google.com/search?q=Prevenzione+e+controllo+delle+malattie+batteriche+invasive+prevenibili+con+vaccinazione&rlz=1C1GCEA\\_enIT1097IT1097&oq=Prevenzione+e+controllo+delle+malattie+batteriche+invasive+prevenibili+con+vaccinazione&gs\\_lcrp=EgZjaHJvWUyBggAEEUYOdIBBzQ2MGowajSoAgCwAgE&sourceid=chrome&ie=UTF-8#vhid=zephyr:0&vssid=atritem-https://www.iss.it/documents/20126/0/Circolare\\_su\\_prevenzione\\_e\\_controllo\\_delle\\_malattie\\_batteriche\\_invasive\\_prevenibili\\_con\\_vaccinazione\\_2017.pdf/617b3ec6-fddc-fc76-1eda-e9db0700624a?r%3D1616751347702](https://www.google.com/search?q=Prevenzione+e+controllo+delle+malattie+batteriche+invasive+prevenibili+con+vaccinazione&rlz=1C1GCEA_enIT1097IT1097&oq=Prevenzione+e+controllo+delle+malattie+batteriche+invasive+prevenibili+con+vaccinazione&gs_lcrp=EgZjaHJvWUyBggAEEUYOdIBBzQ2MGowajSoAgCwAgE&sourceid=chrome&ie=UTF-8#vhid=zephyr:0&vssid=atritem-https://www.iss.it/documents/20126/0/Circolare_su_prevenzione_e_controllo_delle_malattie_batteriche_invasive_prevenibili_con_vaccinazione_2017.pdf/617b3ec6-fddc-fc76-1eda-e9db0700624a?r%3D1616751347702)
- [91] Pfizer nel Mondo - Pfizer Italia [Internet]. [cited 2024 Jul 13]. Available from: <https://www.pfizer.it/chisiamo/pfizer-nel-mondo>
- [92] Pilishvili T, Lexau C, Farley MM, Hadler J, Harrison LH, Bennett NM, Reingold A, Thomas A, Schaffner W, Craig AS, Smith PJ, Beall BW, Whitney CG, Moore MR, Active Bacterial Core Surveillance/Emerging Infections Program Network. Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine. *J Infect Dis.* 2010 Jan 1;201(1):32–41.
- [93] Grijalva CG. Reduction in antibiotic use, an added yet sometimes underappreciated benefit of pneumococcal conjugate vaccines. *Lancet Infect Dis.* 2014 Mar;14(3):175–7.
- [94] Ladhani SN, Collins S, Djennad A, Sheppard CL, Borrow R, Fry NK, Andrews NJ, Miller E, Ramsay ME. Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000–17: a prospective national observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2018 Apr;18(4):441–51.
- [95] Huang L, McDade CL, Perdrizet JE, Wilson MR, Warren SA, Nzenze S, Sewdas R. Cost-Effectiveness Analysis of the South African Infant National Immunization Program for the Prevention of Pneumococcal Disease. *Infect Dis Ther.* 2023 Mar;12(3):933–50.
- [96] Collins RA, Zeitouni J, Veersart A, Chacon J, Wong A, Byrd T. Establishment of a vaccine administration training program for medical students. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 36(2):157–60.
- [97] tariffario vaccini 3/11/2022 pcv13 - Cerca con Google [Internet]. [cited 2024 Jul 13]. Available from: [https://www.google.com/search?q=tariffario+vaccini+3%2F11%2F2022+pcv13&rlz=1C1GCEA\\_enIT1097IT1097&oq=tariffario+vaccini+3%2F11%2F2022+pcv13&gs\\_lcrp=EgZjaHJvWUyBggAEEUYOTIHCAEQIRigATIHCAlQIRigATIHCAMQIRigATIHCQQIRigAdIBCTExMDg5ajBqN6gCCLACAQ&sourceid=chrome&ie=UTF-8#vhid=zephyr:0&vssid=atritem-https://www.ausl.pr.it/download\\_tariffario\\_vaccini\\_payment.pdf?h%3Db3b096dede7ddc597f4a37022c30b22e499f23c4](https://www.google.com/search?q=tariffario+vaccini+3%2F11%2F2022+pcv13&rlz=1C1GCEA_enIT1097IT1097&oq=tariffario+vaccini+3%2F11%2F2022+pcv13&gs_lcrp=EgZjaHJvWUyBggAEEUYOTIHCAEQIRigATIHCAlQIRigATIHCAMQIRigATIHCQQIRigAdIBCTExMDg5ajBqN6gCCLACAQ&sourceid=chrome&ie=UTF-8#vhid=zephyr:0&vssid=atritem-https://www.ausl.pr.it/download_tariffario_vaccini_payment.pdf?h%3Db3b096dede7ddc597f4a37022c30b22e499f23c4)
- [98] Salute M della. Tariffari nazionali delle prestazioni del Ssn [Internet]. [cited 2024 Jul 13]. Available from: [https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2\\_6.jsp?lingua=italiano&id=3662&area=programmazioneSanitariaLea&menu=vuoto](https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?lingua=italiano&id=3662&area=programmazioneSanitariaLea&menu=vuoto)
- [99] 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.* 18(5):2082205.
- [100] 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 Nov 24;9(12):1380.
- [101] Weil-Olivier C, Taha MK, Emery C, Bouée S, Beck E, Aris E, Loncle-Provot V, Nachbaur G, Pribil C. Healthcare Resource Consumption and Cost of Invasive Meningococcal Disease in France: A Study of the National Health Insurance Database. *Infect Dis Ther.* 2021 Sep;10(3):1607–23.
- [102] Ray GT, Pelton SI, Klugman KP, Strutton DR, Moore MR. Cost-effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine: an update after 7 years of use in the United States. *Vaccine.* 2009 Nov 5;27(47):6483–94.
- [103] Migliora la speranza di vita, minimi segnali positivi sugli stili di vita - Cerca con Google [Internet]. [cited 2024 Jul 13]. Available from: <https://www.google.com/search?q=Migliora+la+speranza+di+vita%2C+minimi+segnali+positivi+sugli+stili+di+vita&rlz=1C1GC>

- EA\_enIT1097IT1097&oq=Migliora+la+speranza+di+vita%2C+minimi+segnali+positivi+sugli+stili+di+vita&gs\_lcrp=EgZjaHJvbWUyBggAEEUYOdIBBzk3MGowajSoAgCwAgE&sourceid=chrome&ie=UTF-8
- [104] Richardson G, Manca A. Calculation of quality adjusted life years in the published literature: a review of methodology and transparency. *Health Econ.* 2004 Dec;13(12):1203–10.
- [105] Drummond MF, Sculpher MJ, Claxton K, Stoddart GL, Torrance GW. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes.* Oxford: Oxford University Press; 2015.
- [106] Popolazione residente al 1° gennaio [Internet]. [cited 2024 Jul 13]. Available from: [http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCIS\\_POPRES1](http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCIS_POPRES1)
- [107] Italy [Internet]. datadot. [cited 2024 Jul 13]. Available from: <http://data.who.int/countries/380>
- [108] Rozenbaum MH, Sanders EAM, van Hoek AJ, Jansen AGSC, van der Ende A, van den Dobbelsteen G, Rodenburg GD, Hak E, Postma MJ. Cost effectiveness of pneumococcal vaccination among Dutch infants: economic analysis of the seven valent pneumococcal conjugated vaccine and forecast for the 10 valent and 13 valent vaccines. *BMJ.* 2010 Jun 2;340:c2509.
- [109] Strutton DR, Farkouh RA, Earnshaw SR, Hwang S, Theidel U, Kontodimas S, Klok R, Papanicolaou S. Cost-effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: Germany, Greece, and The Netherlands. *J Infect.* 2012 Jan;64(1):54–67.
- [110] Talbird SE, Taylor TN, Knoll S, Frostad CR, García Martí S. Outcomes and costs associated with PHiD-CV, a new protein D conjugate pneumococcal vaccine, in four countries. *Vaccine.* 2010 Nov 19;28 Suppl 6:G23–29.
- [111] Løchen A, Anderson RM. Dynamic transmission models and economic evaluations of pneumococcal conjugate vaccines: a quality appraisal and limitations. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Jan;26(1):60–70.
- [112] 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 May 3;9(5):657.
- [113] Astengo M, Paganino C, Amicizia D, Sticchi L, Orsi A, Icardi G, Piazza MF, Mohanty S, Senese F, Prandi GM, Ansaldi 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 Aug 24;10(9):1375.
- [114] Said MA, Johnson HL, Nonyane BAS, 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 PGP, 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 AIM, Hohenthal U, Johansson N, Kolek V, Kozlov RS, Lauderdale TL, Marekovi I, Masiá M, Matta MA, Miró Ò, Murdoch DR, Nuermberger E, Paolini R, Perelló R, Snijders D, Ple ko V, Sordé R, Strálin 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(4):e60273.
- [115] Usonis V, Jackowska T, Petraitiene S, Sapala A, Neculau A, Stryjewska I, Devadiga R, Tafalla M, Holl K. Incidence of acute otitis media in children below 6 years of age seen in medical practices in five East European countries. *BMC Pediatr.* 2016 Jul 26;16:108.
- [116] EpiCentro. Sorveglianza nazionale delle malattie invasive da meningococco, pneumococco ed emofilo e delle meningiti batteriche [Internet]. [cited 2024 Jul 13]. Available from: <https://www.epicentro.iss.it/meningite/sorveglianza-nazionale-malattie-batteriche-invasive>
- [117] Melegaro A, Edmunds WJ. Cost-effectiveness analysis of pneumococcal conjugate vaccination in England and Wales. *Vaccine.* 2004 Oct 22;22(31–32):4203–14.
- [118] Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, Leidner AJ, Campos-Outcalt D, Morgan RL, Long SS, Poehling KA, Cohen AL, ACIP Pneumococcal Vaccines Work Group, CDC Contributors. Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Children: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022 Sep 16;71(37):1174–81.
- [119] 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. *European Respiratory Journal.* 2013 Dec 1;42(6):1739–42.
- [120] Moore MR, Link-Gelles R, Schaffner W, Lynfield R, Holtzman C, Harrison LH, Zansky SM, Rosen JB, Reingold A, Scherzinger K, Thomas A, Guevara RE, Motala T, Eason J, Barnes M, Petit S, Farley MM, McGee L, Jorgensen JH, Whitney CG. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine for prevention of invasive pneumococcal disease in children in the USA: a matched case-control study. *Lancet Respir Med.* 2016 May;4(5):399–406.
- [121] 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, Vestrheim 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 Jun 23;40(29):3963–74.
- [122] Suaya JA, Gessner BD, Fung S, Vuocolo S, Scaife J, Swerdlow DL, Isturiz RE, Arguedas AG. Acute otitis media, antimicrobial prescriptions, and medical expenses among children in the United States during 2011–2016. *Vaccine*. 2018 Nov 26;36(49):7479–86.
- [123] Stoecker C. Economic assessment of PCV15 & PCV20. [cited 2024 Jul 13]; Available from: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/109109>
- [124] Hansen J, Black S, Shinefield H, Cherian T, Benson J, Fireman B, Lewis E, Ray P, Lee J. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia: updated analysis using World Health Organization standardized interpretation of chest radiographs. *Pediatr Infect Dis J*. 2006 Sep;25(9):779–81.
- [125] Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, Elvin L, Ensor KM, Hackell J, Siber G, Malinoski F, Madore D, Chang I, Kohberger R, Watson W, Austrian R, Edwards K. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J*. 2000 Mar;19(3):187–95.
- [126] Levy C, Biscardi S, Dommergues MA, Dubos F, Hees L, Levieux K, Aurel M, Minodier P, Zenkhri F, Cohen R, Pneumonia study group. Impact of PCV13 on community-acquired pneumonia by C-reactive protein and procalcitonin levels in children. *Vaccine*. 2017 Sep 5;35(37):5058–64.
- [127] Janoir C, Lepoutre A, Gutmann L, Varon E. Insight Into Resistance Phenotypes of Emergent Non 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Type Pneumococci Isolated From Invasive Disease After 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Implementation in France. *Open Forum Infect Dis*. 2016 Jan;3(1):ofw020.
- [128] Rodrigo C, Bewick T, Sheppard C, Greenwood S, McKeever TM, Trotter CL, Slack M, George R, Lim WS. Impact of infant 13-valent pneumococcal conjugate vaccine on serotypes in adult pneumonia. *Eur Respir J*. 2015 Jun;45(6):1632–41.
- [129] Lau WCY, Murray M, El-Turki A, Saxena S, Ladhani S, Long P, Sharland M, Wong ICK, Hsia Y. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on childhood otitis media in the United Kingdom. *Vaccine*. 2015 Sep 22;33(39):5072–9.
- [130] Istituto Superiore di Sanità (ISS). Rapporto “Sorveglianza delle malattie batteriche invasive in Italia. Dati 2016–2018” [Internet]. [cited 2024 Jul 13]. Available from: <https://x-go.it/istituto-superiore-di-sanita-ISS-rapporto-sorveglianza-delle-malattie-batteriche-invasive-in-italia-dati-2016-2018>
- [131] Istituto Superiore di Sanità (ISS). Rapporto “Sorveglianza delle malattie batteriche invasive in Italia. Dati 2017–2019” [Internet]. [cited 2024 Jul 13]. Available from: [https://www.google.com/search?q=rapporto+consolidato+MIB+2019&rlz=1C1GCEA\\_enIT1097IT1097&oq=rapporto+consolidato+MIB+2019&gs\\_lcrp=EgZjaHJvbWUyBggAEEUYOTIGCAEQRRg80gEJMTEzNDRqMG00qAIAAsAIB&sourceid=chrome&ie=UTF-8#vhid=zephyr:0&vssid=atrimem-https://www.iss.it/-/rapporto-consolidato-mib-2019](https://www.google.com/search?q=rapporto+consolidato+MIB+2019&rlz=1C1GCEA_enIT1097IT1097&oq=rapporto+consolidato+MIB+2019&gs_lcrp=EgZjaHJvbWUyBggAEEUYOTIGCAEQRRg80gEJMTEzNDRqMG00qAIAAsAIB&sourceid=chrome&ie=UTF-8#vhid=zephyr:0&vssid=atrimem-https://www.iss.it/-/rapporto-consolidato-mib-2019)
- [132] Merzagaglia M, Malandrini F, Finch AP, Ciani O, Jommi C. EQ-5D-5L Population Norms for Italy. *Appl Health Econ Health Policy*. 2023 Mar;21(2):289–303.
- [133] Stoecker C, Hampton LM, Link-Gelles R, Messonnier ML, Zhou F, Moore MR. Cost-effectiveness of using 2 vs 3 primary doses of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*. 2013 Aug;132(2):e324–332.
- [134] Ta A, Kühne F, Laurenz M, von Eiff C, Warren S, Perdrietz J. Cost-effectiveness of PCV20 to Prevent Pneumococcal Disease in the Pediatric Population: A German Societal Perspective Analysis. *Infect Dis Ther*. 2024 Jun;13(6):1333–58.
- [135] tasso di sconto AIFA - Cerca con Google [Internet]. [cited 2024 Jul 23]. Available from: <https://x-go.it/tasso-di-sconto-aifa>
- [136] Guidance for Health Economics Studies Presented to the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2019 Update - Cerca con Google [Internet]. [cited 2024 Jul 13]. Available from: [https://www.google.com/search?q=Guidance+for+Health+Economics+Studies+Presented+to+the+Advisory+Committee+on+Immunization+Practices+\(ACIP\)%2C+2019+Update&rlz=1C1GCEA\\_enIT1097IT1097&oq=Guidance+for+Health+Economics+Studies+Presented+to+the+Advisory+Committee+on+Immunization+Practices+\(ACIP\)%2C+2019+Update&gs\\_lcrp=EgZjaHJvbWUyBggAEEUYOdiBBzkyMmowajSoAgCwAgE&sourceid=chrome&ie=UTF-8](https://www.google.com/search?q=Guidance+for+Health+Economics+Studies+Presented+to+the+Advisory+Committee+on+Immunization+Practices+(ACIP)%2C+2019+Update&rlz=1C1GCEA_enIT1097IT1097&oq=Guidance+for+Health+Economics+Studies+Presented+to+the+Advisory+Committee+on+Immunization+Practices+(ACIP)%2C+2019+Update&gs_lcrp=EgZjaHJvbWUyBggAEEUYOdiBBzkyMmowajSoAgCwAgE&sourceid=chrome&ie=UTF-8)
- [137] CALABRÒ GE, VITALE F, RIZZO C, PUGLIESE A, BOCCALINI S, BECHINI A, PANATTO D, AMICIZIA D, DOMNICH A, AMODIO E, COSTANTINO C, DI PIETRO ML, SALVATI C, D’AMBROSIO F, ORSINI F, MAIDA A, DOMINICI A, CLEMENTE D, CECCI M, PELLACCHIA A, DI SERAFINO F, BAKKER K, MALIK TM, SHAROMI O, BELLUZZO M, LEONFORTE F, ZAGRA L, LA GATTA E, PETRELLA L, BONANNI P, DE WAURE C. Il nuovo vaccino coniugato antipneumococcico 15-valente per la prevenzione delle infezioni da *S. pneumoniae* in età pediatrica: una valutazione di HTA. *J Prev Med Hyg*. 2023 Jun 29;64(1 Suppl 1):E1–160.
- [138] Russo P, Zanuzzi M, Carletto A, Sammarco A,

- Romano F, Manca A. Role of Economic Evaluations on Pricing of Medicines Reimbursed by the Italian National Health Service. *Pharmacoeconomics*. 2023 Jan;41(1):107–17.
- [139] Salute M della. Calendario vaccinale [Internet]. [cited 2024 Jul 15]. Available from: <https://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/dettaglioContenutiVaccinazioni.jsp?lingua=italiano&id=4829&area=vaccinazioni&menu=vuoto>
- [140] Kim HJ, Park S, Jeong NY, Choi NK. Changes in vaccination practices among infants after the introduction of DTaP-IPV/Hib combination vaccines. *Vaccine X*. 2024 Apr 9;18:100484.
- [141] De Wals P. PCV13, PCV15 or PCV20: Which vaccine is best for children in terms of immunogenicity? *Can Commun Dis Rep*. 50(1–2):35–9.
- [142] Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale PNPV 2017-2019 - Cerca con Google [Internet]. [cited 2024 Jul 15]. Available from: [https://www.google.com/search?q=Piano+Nazionale+Prevenzione+Vaccinale+PNPV+2017-2019&rlz=1C1GCEA\\_enIT1097IT1097&oq=Piano+Nazionale+Prevenzione+Vaccinale+PNPV+2017-2019&gs\\_lcrp=EgZjaHJvbWUyBggAEEUYOTIKCAEQABiABBiiBDIKCAIQABiABBiiBDIKCAMQABiiBBjBTIKCAQQABiABBiiBNIBBzI3MWowajSoAgCwAgE&sourceid=chrome&ie=UTF-8](https://www.google.com/search?q=Piano+Nazionale+Prevenzione+Vaccinale+PNPV+2017-2019&rlz=1C1GCEA_enIT1097IT1097&oq=Piano+Nazionale+Prevenzione+Vaccinale+PNPV+2017-2019&gs_lcrp=EgZjaHJvbWUyBggAEEUYOTIKCAEQABiABBiiBDIKCAIQABiABBiiBDIKCAMQABiiBBjBTIKCAQQABiABBiiBNIBBzI3MWowajSoAgCwAgE&sourceid=chrome&ie=UTF-8)
- [143] BUONE PRATICHE VACCINALI PER L'ITALIA Siti - Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica Giunta Nazionale e Gruppi di Lavoro "Vaccini e Politiche Vaccinali" e "Dipartimento di Prevenzione" - Cerca con Google [Internet]. [cited 2024 Jul 22]. Available from: [https://www.google.com/search?q=BUONE+PRATICHE+VACCINALI+PER+L%E2%80%99ITALIA+Siti+%E2%80%93+Societ%C3%A0+Italiana+di+Igiene%2C+Medicina+Preventiva+e+Sanit%C3%A0+Pubblica+Giunta+Nazionale+e+Gruppi+di+Lavoro+%E2%80%9CVaccini+e+Politiche+Vaccinali+%E2%80%9D+e+%E2%80%9CDipartimento+di+Prevenzione%E2%80%9D&rlz=1C1GCEA\\_enIT1097IT1097&oq=BUONE+PRATICHE+VACCINALI+PER+L%E2%80%99ITALIA+Siti+%E2%80%93+Societ%C3%A0+Italiana+di+Igiene%2C+Medicina+Preventiva+e+Sanit%C3%A0+Pubblica+Giunta+Nazionale+e+Gruppi+di+Lavoro+%E2%80%9CVaccini+e+Politiche+Vaccinali+%E2%80%9D+e+%E2%80%9CDipartimento+di+Prevenzione%E2%80%9D&gs\\_lcrp=EgZjaHJvbWUyBggAEEUYOdIBBzQyN2owajeoAgCwAgA&sourceid=chrome&ie=UTF-8](https://www.google.com/search?q=BUONE+PRATICHE+VACCINALI+PER+L%E2%80%99ITALIA+Siti+%E2%80%93+Societ%C3%A0+Italiana+di+Igiene%2C+Medicina+Preventiva+e+Sanit%C3%A0+Pubblica+Giunta+Nazionale+e+Gruppi+di+Lavoro+%E2%80%9CVaccini+e+Politiche+Vaccinali+%E2%80%9D+e+%E2%80%9CDipartimento+di+Prevenzione%E2%80%9D&rlz=1C1GCEA_enIT1097IT1097&oq=BUONE+PRATICHE+VACCINALI+PER+L%E2%80%99ITALIA+Siti+%E2%80%93+Societ%C3%A0+Italiana+di+Igiene%2C+Medicina+Preventiva+e+Sanit%C3%A0+Pubblica+Giunta+Nazionale+e+Gruppi+di+Lavoro+%E2%80%9CVaccini+e+Politiche+Vaccinali+%E2%80%9D+e+%E2%80%9CDipartimento+di+Prevenzione%E2%80%9D&gs_lcrp=EgZjaHJvbWUyBggAEEUYOdIBBzQyN2owajeoAgCwAgA&sourceid=chrome&ie=UTF-8)
- [144] Cinquetti S, De Polo A, Marcotrigiano V, Battistin M, Bino E, De Mattia G, Fagherazzi J, Fiorito N, Manzi M, Voltolini A, Mognato M, Napoli C. Lessons Learned from the COVID-19 Vaccination Campaigns in Veneto Region: Population Vaccination Centers as Support for the Traditional Outpatient Model. *Vaccines (Basel)*. 2023 Nov 7;11(11):1695.
- [145] Alderotti G, Corvo MF, Buscemi P, Stacchini L, Giorgetti D, Lorini C, Bonaccorsi G, Pinilla MJC, Lastrucci V. Communicating with Patients about COVID-19 Vaccination: A Qualitative Study on Vaccinators in Tuscany Region, Italy. *Vaccines (Basel)*. 2023 Jan 19;11(2):223.
- [146] Pennisi F, Mastrangelo M, De Ponti E, Cuciniello R, Mandelli A, Vaia F, Signorelli C. The role of pharmacies in the implementation of vaccination coverage in Italy. Insights from the preliminary data of the Lombardy Region. *Ann Ig*. 2024;36(3):363–9.
- [147] Baldo V, Cocchio S, Gallo T, Furlan P, Romor P, Bertoncetto C, Buja A, Baldovin T. Pneumococcal Conjugated Vaccine Reduces the High Mortality for Community-Acquired Pneumonia in the Elderly: an Italian Regional Experience. *PLoS One*. 2016 Nov 15;11(11):e0166637.
- [148] Assasi N, Schwartz L, Tarride JE, Campbell K, Goeree R. Methodological guidance documents for evaluation of ethical considerations in health technology assessment: a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2014 Apr;14(2):203–20.
- [149] Hofmann B, Lysdahl KB, Droste S. Evaluation of ethical aspects in health technology assessment: more methods than applications? *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2015 Feb;15(1):5–7.
- [150] HTA Core Model® - EUnetHTA [Internet]. 2018 [cited 2024 Dec 3]. Available from: <https://www.eunetha.eu/hta-core-model/>
- [151] Spagnolo AG. L'esitazione vaccinale / The vaccine hesitancy. *Medicina e Morale [Internet]*. 2015 Oct 30 [cited 2024 Dec 3];64(5). Available from: <https://www.medicinaemorale.it/mem/article/view/9>
- [152] Sacchini D, Refolo P, Minacori R, Comoretto N, Pietro MLD, Spagnolo AG. Etica e allocazione delle risorse in sanità. *Medicina e Morale [Internet]*. 2010 Dec 30 [cited 2024 Dec 3];59(6). Available from: <https://www.medicinaemorale.it/mem/article/view/191>
- [153] EU law - EUR-Lex [Internet]. [cited 2024 Dec 3]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/homepage.html>
- [154] Normattiva [Internet]. [cited 2024 Dec 3]. Available from: <https://www.normattiva.it/>
- [155] Widrig D, Tag B. HTA and its legal issues: a framework for identifying legal issues in health technology assessment. *International journal of technology assessment in health care*. 2014 Mar 30;30(6):587–94.
- [156] Presidenza del Consiglio dei Ministri Conferenza permanente per i rapporti tra lo stato le regioni e le province autonome. Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, sul documento recante "Piano nazionale di prevenzione vaccinale (PNPV) 2023-2025."
- [157] World Health Organization. Regional Office for



- Europe. European Vaccine Action Plan 2015 - 2020 (EVAP). 2014.
- [158] World Health Organization (WHO). Immunization Agenda 2030. 2020.
- [159] World Health Organization. Regional Office for Europe. European Immunization Agenda 2030. 2021.
- [160] Assemblea Generale delle Nazioni Unite. Dichiarazione Universali dei Diritti Umani. 1948.
- [161] Consiglio d'Europa. Convenzione europea per la salvaguardia dei diritti dell'uomo e delle libertà fondamentali. 1950.
- [162] Parlamento europeo Consiglio e Commissione dell'Unione Europea. Carta dei diritti fondamentali dell'Unione Europea. 2016.
- [163] World Health Organization (WHO). Constitution of the World Health Organization. New York: International Health Conference; 1946.
- [164] Ministero della Salute. I principi del Servizio sanitario nazionale (SSN) [Internet]. Available from: <https://www.salute.gov.it/portale/lea/dettaglioContenutiLea.jsp?lingua=italiano&id=5073&area=Lea&menu=vuoto>
- [165] European Medicine Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (initial authorisation) - Apexnar. 2021.
- [166] Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea. Sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative alle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali dal 1 o febbraio 2022 al 28 febbraio 2022. 2022.
- [167] European Medicine Agency - Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Summary of opinion (post authorisation) - Prevenar 20 (previously Apexnar). 2024.
- [168] Gazzetta Ufficiale dell'Unione Europea. Sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative alle autorizzazioni all'immissione in commercio di medicinali dal 1° marzo 2024 al 31 marzo 2024. 2024.
- [169] European Medicine Agency. Prevenar 20: European Public Assessment Report (EPAR). Allegato 1 - Riassunto delle caratteristiche del prodotto [Internet]. 2024. Available from: [https://www.ema.europa.eu/it/documents/product-information/prevenar-20-epar-product-information\\_it.pdf](https://www.ema.europa.eu/it/documents/product-information/prevenar-20-epar-product-information_it.pdf)
- [170] European Medicine Agency. Medicines under additional monitoring [Internet]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/medicines-under-additional-monitoring>
- [171] European Medicine Agency. List of medicines under additional monitoring [Internet]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/post-authorisation/pharmacovigilance-post-authorisation/medicines-under-additional-monitoring/list-medicines-under-additional-monitoring>
- [172] European Medicine Agency. Legal framework: Pharmacovigilance [Internet]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/pharmacovigilance-overview/legal-framework-pharmacovigilance>
- [173] Bridges JFP, Jones C. Patient-based health technology assessment: a vision of the future. *Int J Technol Assess Health Care*. 2007;23(1):30-5.
- [174] Facey K, Boivin A, Gracia J, Hansen HP, Lo Scalzo A, Mossman J, Single A. Patients' perspectives in health technology assessment: a route to robust evidence and fair deliberation. *Int J Technol Assess Health Care*. 2010 Jul;26(3):334-40.
- [175] Facey KM. Patient involvement in HTA: What added value? *Pharmaceuticals Policy and Law*. 2011 Jan 1;13(3-4):245-51.
- [176] Lehoux P, Williams-Jones B. Mapping the integration of social and ethical issues in health technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care*. 2007;23(1):9-16.
- [177] Stich AK, Mozygemba K, Lysdahl KB, Pfadenhauer LM, Hofmann B, van der Wilt GJ, Gerhardus A. Methods Assessing Sociocultural Aspects of Health Technologies: Results of a Literature Review. *Int J Technol Assess Health Care*. 2019 Jan;35(2):99-105.
- [178] L'importanza delle vaccinazioni [Internet]. Comitato Nazionale per la Bioetica. [cited 2024 Dec 3]. Available from: <http://bioetica.governo.it/it/documenti/mozioni/limportanza-delle-vaccinazioni/>



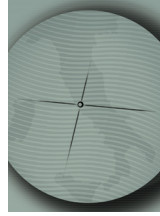


TABELLA S 1

CARATTERISTICHE PRINCIPALI E ENDPOINT DI SICUREZZA DEGLI STUDI INCLUSI NELL'ANALISI [72,73]							
Autore	Anno	Titolo	Tipologia di studio	Intervento / Comparatore	Popolazione (n)	Endpoint	Risultati
Sender S. et al. [72]	2024	A Phase Three Study of the Safety and Immunogenicity of a Four-dose Series of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Infants	Studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco	PCV20 / PCV13	- 1997 partecipanti sono stati randomizzati - 1991 sono stati vaccinati (PCV20, n = 1001; PCV13, n = 990) - il 93,1% (n = 1860) hanno completato le 3 dose - l'85,0% (n = 1697) che hanno completato dosi le 4 dosi	La frequenza delle reazioni locali, degli eventi sistemici, degli AEs, e degli SAEs successivi alla vaccinazione.	Gli AE di qualsiasi tipo sono stati riportati dal 36,6% dei partecipanti vaccinati con PCV20 e dal 39,4% di quelli vaccinati con PCV13, con una frequenza SAE rispettivamente del 4,5% e del 3,1%. Dalla dose 1 ad un mese dopo la dose 3, la frequenza degli AE correlati è stata dello 0,7% per entrambi i gruppi, mentre la frequenza di SAE è stata dello 0,8% per PCV20 e dello 0,7% per PCV13. Dalla dose 4 ad un mese dopo la dose 4, gli AE di qualsiasi tipo sono stati riportati nel 15,1% dei partecipanti vaccinati con PCV20 e nel 15,0% di quelli vaccinati con PCV13, con SAE dello 0,6% per PCV20 e dello 0,2% per PCV13.
Korbal P. et al. [73]	2024	Phase 3 Safety and Immunogenicity Study of a Three-dose Series of Twenty-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Infants and Toddlers	Studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco	PCV20 / PCV13	- 1207 partecipanti sono stati randomizzati - il 97,9% (n = 1182) ha ricevuto tutte e 3 le dosi	- Descrivere le percentuali di partecipanti con reazioni locali (rossore, gonfiore, dolore nel sito di iniezione) e eventi sistemici (febbre, sonnolenza, diminuzione dell'appetito, irritabilità) entro 7 giorni dopo ciascuna dose. - Monitorare gli AEs, gli SAEs e le nuove condizioni mediche croniche diagnosticate (NDCMCs).	La frequenza complessiva di AEs è stata simile tra i gruppi PCV20 e PCV13. Dopo la seconda dose, il 13,8% dei partecipanti con PCV20 e il 14,4% con PCV13 hanno riportato AEs. Gli SAEs erano leggermente più comuni con il PCV20 (0,7%) rispetto al PCV13 (0,3%) dopo la seconda dose, mentre le NDCMCs sono state equivalenti per entrambi i gruppi (0,7%). Dopo la terza dose, la percentuale di AEs è aumentata al 15,5% con il PCV20 e al 16,5% con il PCV13. Gli SAEs dopo la terza dose erano più frequenti con il PCV13 (1,2%) rispetto al PCV20 (0,5%).

TABELLA S 2

CARATTERISTICHE PRINCIPALI E ENDPOINT DI EFFICACIA DEGLI STUDI INCLUSI NELL'ANALISI [72,73]									
Autore	Anno	Titolo	Tipologia di studio	Intervento / Comparatore	Popolazione (n)	Endpoint primario	Endpoint secondari	Risultati	
Sender S. et al. [72]	2024	A Phase Three Study of the Safety and Immunogenicity of a Four-dose Series of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Infants	Studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco	PCV20 / PCV13	- 1997 partecipanti sono stati randomizzati 1:1 - 1991 sono stati vaccinati (PCV20, n = 1001; PCV13, n = 990) - il 93,1% (n = 1860) hanno completato le 3 dose - 185,0% (n = 1697) che hanno completato lo studio per i 20 sierotipi, un mese dopo la terza dose	Gli obiettivi co-primari dell'immunogenicità pneumococcica erano di dimostrare la non inferiorità (NI) del PCV20 rispetto al PCV13 mediante: - le concentrazioni geometriche medie (GMC) di IgG specifiche per sierotipo per i 20 sierotipi, un mese dopo la quarta dose - le percentuali di partecipanti con concentrazioni di IgG specifiche per sierotipo predefinite per i 20 sierotipi, un mese dopo la terza dose.	- La NI di PCV20 rispetto alle GMC di IgG di PCV13 1 mese dopo la terza dose - Percentuali di partecipanti con concentrazioni di IgG specifiche per sierotipo predefinite in ciascun gruppo 1 mese dopo la quarta dose - Aumenti medi geometrici delle concentrazioni di IgG e dei titoli di OPA, dal momento precedente alla quarta dose a 1 mese dopo la quarta dose, e da 1 mese dopo la terza dose a 1 mese dopo la quarta dose - Titoli geometrici medi (GMT) di OPA e percentuali di partecipanti con titoli di OPA $\geq$ il limite inferiore di quantificazione 1 mese dopo le terze e le quarte dosi	I dati sull'immunogenicità mostrano che il vaccino PCV20 induce risposte efficaci di IgG, OPA e di potenziamento per tutti i 20 sierotipi del vaccino. Questo suggerisce che, somministrato in un regime a 4 dosi nei neonati, PCV20 può essere efficace contro le malattie causate da tali sierotipi. Anche se per alcuni sierotipi non è stata raggiunta la NI rispetto al PCV13 ad 1 mese dopo la dose 3, tutti i sierotipi alla 4 dose hanno soddisfatto il primo obiettivo secondario e ed il secondo obiettivo coprimario. Le concentrazioni di IgG erano simili tra i gruppi PCV20 e PCV13 per i 13 sierotipi corrispondenti e più elevate per i 7 sierotipi aggiuntivi nel gruppo PCV20. Per 4 sierotipi (1, 4, 9V e 23F), il criterio statistico è stato mancato di poco, mentre per altri 2 sierotipi (3 e 12F), le risposte a PCV20 sono state robuste, funzionali e pronte per una risposta di memoria.	
Korbal P. et al. [73]	2024	Phase 3 Safety and Immunogenicity Study of a Three-dose Series of Twenty-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Infants and Toddlers	Studio di fase 3, randomizzato, in doppio cieco	PCV20 / PCV13	- 1207 partecipanti sono stati randomizzati 1:1 - il 97,9% (n = 1182) ha ricevuto tutte e 3 le dosi	- Dimostrare la NI del PCV20 rispetto al PCV13 per le GMC di IgG ad 1 mese dopo le dosi 2 e 3 - Le percentuali di partecipanti con concentrazioni di IgG specifiche per sierotipo predefinite ad 1 mese dopo la dose 2	- Differenze nelle percentuali di partecipanti con concentrazioni di IgG predefinite tra i gruppi PCV20 e PCV13 ad 1 mese dopo la dose 3 - Descrizione dei GMT di OPA e degli aumenti geometrici medi delle concentrazioni di IgG	Le risposte di IgG ai sierotipi di PCV20 sono state robuste e simili a quelle di PCV13 dopo il ciclo di 3 dosi, anche se i criteri statistici per la non inferiorità (NI) per entrambi gli obiettivi primari dopo la dose 2 non sono stati raggiunti per i sierotipi corrispondenti 6A, 6B, 9V e 23F e sono stati appena mancati per il sierotipo 6B dopo la dose 3. Le distribuzioni delle concentrazioni di IgG per i 13 sierotipi corrispondenti sono state simili a quelle dopo PCV13, mentre le risposte ai 7 sierotipi aggiuntivi sono state sostanzialmente maggiori con PCV20 rispetto a PCV13. Altri dati di supporto hanno mostrato un'alta percentuale di partecipanti con concentrazioni di IgG predefinite dopo la dose 3, risposte robuste di OPA dopo le dosi 2 e 3 simili a quelle di PCV13 per i sierotipi corrispondenti e sostanzialmente più elevate per i 7 sierotipi aggiuntivi, e un potenziamento dopo la dose 3 che ha mostrato risposte di memoria primate da PCV20 dopo 2 dosi infantili per tutti i sierotipi del vaccino.	



# Indice

PREFAZIONE.....	1
REVISIONE DELLA LETTERATURA.....	3
PROBLEMA DI SALUTE E USO ATTUALE DELLA TECNOLOGIA (CUR).....	8
DESCRIZIONE DELLE CARATTERISTICHE TECNICHE DELLA TECNOLOGIA (TEC).....	20
SICUREZZA (SAF).....	26
EFFICACIA CLINICA (EFF).....	30
COSTI E VALUTAZIONE ECONOMICA (ECO).....	36
ASPETTI ORGANIZZATIVI (ORG).....	55
ASPETTI ETICI (ETH).....	61
ASPETTI LEGALI (LEG).....	66
ASPETTI SOCIALI (SOC).....	74
BIBLIOGRAFIA.....	80
MATERIALI SUPPLEMENTARI.....	89