

# **Proposta del Board del 'Calendario per la Vita' (SItI, SIP, FIMP e FIMMG) sull'inserimento del vaccino anti-meningococco B nel calendario delle vaccinazioni dell'infanzia**

## **Premessa**

Le patologie invasive da meningococco di tipo B rappresentavano fino ad oggi le sole per le quali ancora non era ancora disponibile (se non per limitate epidemie in aree geografiche isolate) alcuna possibilità di prevenzione attraverso immunizzazione attiva. Il 14 Gennaio 2013 l'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) ha autorizzato il primo vaccino 'universale' contro il meningococco B. Il 27 Maggio scorso l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ne ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) in Italia. Il vaccino rappresenta anche il primo prodotto di questo tipo sviluppato grazie alla tecnologia della *Reverse Vaccinology*, che consiste nella mappatura genetica dell'agente patogeno, nell'identificazione (grazie ad algoritmi informatici) delle sequenze geniche in grado di codificare antigeni potenzialmente capaci di stimolare una risposta immune protettiva, nello sviluppo delle relative proteine e loro successivo screening 'in vivo' per verificarne immunogenicità, efficacia protettiva e sicurezza (Rappuoli, 2001).

## **Epidemiologia delle malattie invasive da meningococco B**

Limitandoci all'ultimo biennio (2011-2012), il sistema di sorveglianza delle Malattie Batteriche Invasive coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità ha registrato un totale di 290 casi notificati di malattie invasive meningococciche a livello nazionale. Il 28% dei casi totali si è verificato in bambini sotto i 4 anni. Dei casi notificati, 225 sono stati tipizzati. La quota attribuita al meningococco di tipo B è stata di 127 casi, pari al 56,4%.

I dati SIMI 2011 dimostrano che l'incidenza delle malattie da meningococco nei bambini sotto l'anno di vita è più di 3 volte superiore all'incidenza nei bambini di 1-4 anni di età.

I numeri appena riportati rappresentano certamente solo una parte dei casi reali di malattia invasiva da meningococco di tipo B. Infatti, la sorveglianza epidemiologica effettuata presso l'Ospedale Pediatrico Meyer di Firenze nel periodo 2007-2012 su un totale di 136 casi di malattia invasiva da meningococco B provenienti da tutte le Regioni italiane ha fornito i seguenti risultati: utilizzando simultaneamente la ricerca del DNA

batterico mediante tecnica PCR e coltura su sangue e/o liquor si è dimostrato che solo il 25% dei campioni di sangue ed il 37% dei campioni di liquor positivi alla *Polymerase Chain Reaction* era positivo anche alle tecniche colturali. Ciò significa che la sorveglianza delle malattie invasive batteriche basata sul solo dato colturale sottostima i casi reali con una proporzione di circa 1/3: per ogni caso notificato ufficialmente ne esistono circa altri 2 che sfuggono alla rilevazione. La stessa sorveglianza ha messo in evidenza come, di tutti i casi confermati sotto i due anni, il 64% si sia registrato al di sotto dell'anno di età, con una particolare concentrazione tra i 4 e gli 8 mesi di vita (20/39 – 51% dei casi al di sotto dell'anno). La percentuale di casi mortali è risultata pari al 13% in età pediatrica. Di tutti i casi fulminanti, il 28% si è verificato in bambini di età inferiore all'anno (Azzari et al., 2013).

### **Risultati degli studi registrativi del vaccino e schedule previste**

L'autorizzazione del vaccino ha comportato l'effettuazione di numerosi studi di immunogenicità e particolari indagini 'ad hoc' sull'espressione degli antigeni contenuti nel vaccino nei diversi isolati di meningococco B raccolti nelle varie aree geografiche. I risultati relativi all'immunogenicità dimostrano la capacità del vaccino di indurre anticorpi neutralizzanti nei confronti delle 4 componenti antigeniche in esso contenute (Vesikari et al., 2013). La schedula vaccinale raccomandata nell'AIC consiste di 4 dosi negli infanti che inizino il ciclo di immunizzazione tra i 2 e i 5 mesi di vita (di cui le prime 3 dosi intervallate di 1-2 mesi, con dose di richiamo da somministrare tra i 12 e i 23 mesi). In caso di inizio della vaccinazione in bambini di età compresa tra 6 mesi e 11 mesi, sono necessarie due dosi di ciclo di base intervallate di almeno 2 mesi, più un richiamo nel secondo anno di vita ad almeno 2 mesi dal completamento del ciclo primario. Il ciclo di base è analogo per i bambini di età compresa tra 12 e 23 mesi (2 dosi); in questo caso la dose di richiamo deve essere somministrata tra il dodicesimo e il ventitreesimo mese dopo la seconda dose. Per i soggetti di età superiore ai 2 anni, il ciclo attualmente previsto è di due dosi intervallate di almeno 2 mesi (almeno 1 mese in caso di età superiore agli 11 anni).

Il vaccino ha dimostrato un buon profilo di sicurezza, con percentuali di effetti collaterali analoghe a quelle riscontrate dopo somministrazione dei comuni vaccini dell'infanzia (esavalente, MPR, etc.). È stato rilevato un aumento della probabilità di febbre di grado moderato o elevato quando il vaccino anti-meningococco B è somministrato simultaneamente agli altri vaccini previsti per la stessa fascia di età.

La valutazione dell'espressione degli antigeni vaccinali nei vari isolati di meningococco si è resa necessaria data l'impossibilità di misurare l'efficacia del vaccino in modo tradizionale (comparando incidenza di malattia in vaccinati e non vaccinati), vista la bassa incidenza delle patologie meningococciche nella popolazione. E' stata utilizzata una tecnica definita Meningococcal Antigen Typing System (MATS), che ha consentito di verificare come in Italia l'87% degli isolati nel 2007-2008 esprima almeno uno degli antigeni vaccinali ad un livello sufficiente per essere neutralizzato dagli anticorpi elicitati dalla vaccinazione (Vogel et al., 2013). Peraltro, tale percentuale rappresenta quasi certamente una sottostima della quota di isolati effettivamente neutralizzabili, visto che non tiene in conto l'effetto combinato di titoli anticorpali sotto soglia (che unendo i loro potenziali neutralizzanti parziali possono proteggere), né del fatto che l'espressione degli antigeni 'in vivo' è maggiore di quella 'in vitro' misurata dalla tecnica MATS (Frosi et al, 2013).

### **Raccomandazioni di inserimento e di utilizzo del vaccino contro il meningococco di tipo B**

Le patologie invasive da meningococco, pur non frequenti, costituiscono una seria minaccia alla salute e sono, tra le malattie prevenibili mediante vaccino, quelle percepite come più drammatiche dalla popolazione. Il verificarsi anche di relativamente pochi casi di malattia rappresenta un evento drammatico, gravato da un'elevata probabilità di morte e di sequele permanenti. La vaccinazione contro il meningococco B rappresenta una necessità epidemiologica, ma anche etica e comunicativa non eludibile. Per tali ragioni, il Board del Calendario per la Vita raccomanda il suo utilizzo per la vaccinazione gratuita di tutti i lattanti. La scelta della collocazione delle dosi di meningococco B rappresenta un problema di non facile risoluzione, considerate le contrastanti necessità di effettuare 4 somministrazioni nel volgere di pochi mesi, di non effettuare più di 2 iniezioni simultaneamente e, nel limite del possibile, di evitare le co-somministrazioni del vaccino anti-meningococco B con altri vaccini, visto l'incremento delle febbri di grado moderato/elevato ad esse conseguente. A tale proposito, si sottolinea l'importanza di segnalare gli eventuali eventi avversi ad un vaccino di concezione innovativa come quello contro meningococco B. La somministrazione separata da altri vaccini può facilitare la valutazione di sicurezza senza fattori di confondimento.

Pur lasciando ai decisori territoriali la valutazione finale della schedula migliore in funzione dell'offerta vaccinale locale e delle sue tempistiche, si ritiene utile suggerire uno schema di inserimento della vaccinazione anti-meningococco B nel Calendario della Vita, che rappresenta una modalità concreta di introduzione di questa nuova fondamentale possibilità preventiva.

La sequenza di vaccinazione raccomandata è la seguente:

- **Esavalente + Pneumococco ad inizio 3° mese di vita (61° giorno di vita)**
- **Meningococco B dopo 15 giorni (76° giorno)**
- **Meningococco B dopo 1 mese (106° giorno)**
- **Esavalente + Pneumo dopo 15 giorni, ad inizio 5° mese di vita (121° giorno)**
- **Meningococco B dopo 1 mese, ad inizio 6° mese di vita (151° giorno)**
- **Esavalente + Pneumococco a 11 mesi compiuti**
- **Meningococco B al 13° mese**
- **Meningococco C, sempre dopo il compimento dell'anno di vita**
- **Somministrazione di MPR o MPRV in possibile associazione con meningococco C o meningococco B, in funzione dei diversi calendari regionali\***

*\* Si sottolinea che in caso di co-somministrazione di Meningococco B + Vaccino MPR o MPRV dovrà essere effettuato un attento counselling ai genitori, spiegando la possibilità del verificarsi di febbre entro le prime ore dopo la vaccinazione e anche dopo circa 10 giorni dalla stessa*

La schedula vaccinale proposta, pur comportando lo svantaggio (difficilmente evitabile) di 3 sedute vaccinali aggiuntive nel corso del primo anno di vita, presenta i seguenti vantaggi:

- effettuazione delle 3 dosi del ciclo di base per Meningococco B in tempi rapidi, come risulta necessario sulla base dell'epidemiologia della patologia
- rispetto (nessuna modifica) dell'attuale calendario per le vaccinazioni di routine, con garanzia perdurante di protezione precoce verso "Pertosse" e protezione verso colonizzazioni precoci da "Pneumococco"
- facilità per il genitore di rammentare il successivo appuntamento
- somministrazione di non più di due vaccini in una singola seduta
- minimizzazione della possibilità di incrementi di eventi avversi (febbre)
- possibilità di monitorare separatamente eventuali eventi avversi del nuovo vaccino

La schedula alternativa potrebbe prevedere uno schema 2+1, con inizio della vaccinazione al 7° mese, una seconda dose al 9° mese, e una dose di richiamo nel corso del 2° anno di vita. Il vantaggio di tale schedula sarebbe la riduzione a 3 soli accessi supplementari rispetto ai 4 dello schema precedentemente delineato, e la mancanza di rischio di slittamento della seconda dose di esavalente+pneumo in caso di ritardata effettuazione delle dosi di vaccino meningococcico B previste dalla schedula 3+1. Lo svantaggio è rappresentato dalla mancata prevenzione di tutti i casi dei primi mesi di vita. La schedula 2+1 potrà divenire un'alternativa vantaggiosa rispetto alla schedula 3+1 qualora fosse confermato dall'utilizzo sul campo che il vaccino è in grado di generare un'importante effetto di protezione di gregge, tale da portare indirettamente alla riduzione dei casi nei primi mesi di vita.

La recente decisione della sanità del Regno Unito (*Joint Committee on Vaccination and Immunisation*) di rimandare l'utilizzo del vaccino anti-meningococco B in programmi universali di immunizzazione sembra essere interlocutoria, basandosi su mancanza di informazioni (efficacia sul campo, protezione di comunità e impatto dell'eventuale

vaccinazione di adolescenti sulla circolazione del batterio in età pediatrica) che solo l'applicazione in un ampio programma di vaccinazione potrà chiarire. Anche le valutazioni economiche effettuate rappresentano proiezioni sulle quali pesa la carenza degli stessi dati sopra menzionati. Un ampio dibattito che si è sviluppato dopo tale decisione ha focalizzato l'attenzione sui seguenti punti:

- 1) Analisi farmaco-economiche alternative a quelle citate dal JCVI hanno fornito risultati diversi, in funzione dei parametri utilizzati, soprattutto del costo del vaccino.
- 2) Le analisi farmaco-economiche tendono a favorire la prevenzione della malattie lievi ma molto comuni rispetto a quelle rare ma gravi, per la tendenza a svalutare gli esiti di salute cronici a lungo termine.
- 3) Un effetto anche modesto del vaccino sullo stato di portatore naso-faringeo di meningococco B avrebbe un impatto molto rilevante sul profilo di costo-efficacia.

Pertanto, è necessario che ogni Paese effettui un'accurata valutazione che includa però anche programmi pilota in alcune aree o regioni, che permettano di ottenere dati per la decisione sull'estensione della raccomandazione di vaccinazione a livello nazionale.

Pare anche necessario inserire nelle valutazioni di Health Technology Assessment, oltre alle considerazioni di carattere etico fondamentali per una patologia caratterizzata da una notevole gravità, anche il dato di sotto-diagnosi e conseguente sotto-notifica evidenziato dal paragone tra dati ottenibili con le sole tecniche colturali e dati della sorveglianza ottenuta con tecniche biomolecolari (PCR), al fine di giungere a conclusioni corrette sul profilo di costo –efficacia della vaccinazione, nonché le valutazioni economiche dei danni prodotti dalla malattia, ivi compresa ogni sua sequela.

## ***Bibliografia***

*Rappuoli R. Reverse vaccinology, a genome-based approach to vaccine development. Vaccine. 2001;19: 2688-91.*

*Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kohl I, Toneatto D, Dull P, Kimura A; EU Meningococcal B Infant Vaccine Study group. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine*

*(4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. Lancet 2013; 381: 825-35.*

*Azzari C, Canessa C, Lippi F, Moriondo M, Indolfi G, Nieddu F et al. Distribution of invasive meningococcal B disease in Italian pediatric population: Implications for vaccination timing. Vaccine. 2013 Oct 8. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.09.055. [Epub ahead of print]*

*Vogel U, Taha MK, Vazquez JA, Findlow J, Claus H, Stefanelli P et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. Lancet Infect Dis. 2013; 13: 416-25.*

*Frosi G, Biolchi A, Sapio ML, Rigat F, Gilchrist S, Lucidarme J et al. Bactericidal antibody against a representative epidemiological meningococcal serogroup B panel confirms that MATS underestimates 4CMenB vaccine strain coverage. Vaccine. 2013; 31:4968-74.*