



CENTRO NAZIONALE DI EPIDEMIOLOGIA,
SORVEGLIANZA E PROMOZIONE DELLA SALUTE
VIALE REGINA ELENA, 299 - 00161 ROMA
TEL. 0649904011/12 - FAX 0649904110

Dati e evidenze disponibili per l'introduzione della vaccinazione anti-meningococco B nei nuovi nati e negli adolescenti

A cura del Gruppo di Lavoro del CNESPS

Giugno 2014

INDICE

Glossario	iv
<i>Gruppo di lavoro del CNESPS</i>	<i>v</i>
Il documento in sintesi	vi
<i>Considerazioni conclusive</i>	<i>viii</i>
1. Finalità del documento	1
1.1 <i>Gli obiettivi del documento</i>	1
1.2 <i>La struttura del documento</i>	1
2. <i>Neisseria meningitidis</i> e i vaccini anti-meningococco	3
2.1 <i>Il patogeno</i>	3
2.2 <i>I vaccini anti-meningococco</i>	4
2.3 <i>Le raccomandazioni del Piano nazionale di Prevenzione Vaccinale 2012-2014</i>	5
2.4 <i>La copertura vaccinale in Italia</i>	6
2.4.1 <i>Dati di consumo del vaccino antimeningococco C in Italia</i>	7
2.5 <i>Il nuovo vaccino multicomponente contro il meningococco di sierogruppo B</i>	8
2.6 <i>Sintesi</i>	9
3. Immunogenicità e sicurezza del vaccino anti-meningococco B	10
3.1 <i>Correlati di protezione</i>	10
3.2 <i>Immunogenicità e sicurezza: sintesi delle principali conoscenze disponibili</i>	13
3.2.1 <i>Immunogenicità</i>	16
3.2.2 <i>Sicurezza</i>	17
3.2.3 <i>Monitoraggio addizionale</i>	18
3.3 <i>Persistenza della risposta immunitaria</i>	19
3.4 <i>La co-somministrazione del vaccino anti-meningococco B con altri vaccini</i>	21
3.5 <i>Sintesi</i>	21
4. Epidemiologia delle infezioni da <i>Neisseria meningitidis</i>	23
4.1 <i>Caratteristiche generali dell'infezione</i>	23
4.2 <i>Epidemiologia delle infezioni da meningococco</i>	24
4.3 <i>Epidemiologia delle infezioni da meningococco in Italia</i>	25
4.3.1 <i>I ricoveri ospedalieri</i>	25
4.3.2 <i>Sistema di sorveglianza delle malattie batteriche invasive</i>	31
4.3.3 <i>Stima dell'incidenza da meningococco da gruppo B</i>	37

4.3.4	La mortalità	41
4.3.5	L'impatto della malattia da meningococco B nella popolazione italiana	42
4.4	<i>Sintesi</i>	46
5.	La posizione di altri paesi	48
5.1	<i>Regno Unito</i>	51
5.2	<i>Spagna</i>	51
5.3	<i>Germania</i>	53
5.4	<i>Francia</i>	53
5.5	<i>Belgio</i>	54
5.6	<i>Irlanda</i>	54
5.7	<i>Gli Stati Uniti</i>	55
5.8	<i>Il Canada</i>	55
5.9	<i>Sintesi</i>	55
6.	La strategia vaccinale	57
6.1	<i>Sintesi</i>	60
	Bibliografia	62
	Appendice A	66
	Dichiarazione di conflitto di interesse	66
	Appendice B	68
	Scheda tecnica del vaccino	68
	Appendice C	69
	Metodologia utilizzata	69
C.1	<i>La ricerca bibliografica</i>	69
Le fonti utilizzate	69	
La strategia di ricerca per la descrizione dell'epidemiologia della malattia invasiva da Meningococco	69	
C.2	<i>Le banche dati consultate</i>	70
Sistema di Sorveglianza delle malattie batteriche invasive (MIB)	70	
Archivio SDO	71	
Archivio della Mortalità	71	
Coperture vaccinali	72	
	Bibliografia appendice	73

GLOSSARIO

4CMenB	Vaccino a 4 componenti contro il meningococco B
AIC	Autorizzazione all'Immissione in Commercio
AIFA	Agenzia Italiana del Farmaco
ATC	Classificazione Anatomica Terapeutica Chimica delle specialità medicinali
DALY	Anni di vita vissuti con disabilità (Disability Adjusted Life Years)
ECDC	European Centre for Disease Control
fHbp	Proteina legante il fattore H del complemento umano
GMT	Media geometrica del titolo anticorpale
hSBA	Human serum bactericidal activity
IC95%	Intervallo di confidenza al 95%
IQR	Intervallo interquartile (Interquartile Range)
MATS	Meningococcal Antigen typing system
MenB	Meningococco B
MenC	Meningococco C
MIB	Sorveglianza italiana malattie batteriche invasive
NadA	Proteina di adesione A di <i>Neisseria</i>
NHBA	Antigene di fusione legante l'eparina
Nm	<i>Neisseria meningitidis</i>
OMP	Proteine della membrana esterna
OMV	Vescicole della membrana esterna di <i>Neisseria meningitidis</i> serogruppo B
PNPV	Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale
PorA/PorB	Porina A/Porina B
RCP	Riassunto delle caratteristiche del prodotto
RCT	Trial clinico randomizzato
SDO	Scheda di Dimissione Ospedaliera
YLD	Anni di vita vissuti con disabilità (Years Lived with Disability)
YLL	Anni di vita persi (Years of life lost)

Gruppo di lavoro del CNESPS

Per predisporre la presente istruttoria è stato costituito un gruppo di lavoro multidisciplinare composto da 10 ricercatori del CNESPS con esperienza nell'ambito delle malattie prevenibili da vaccino, della farmacoepidemiologia e della ricerca bibliografica. Ogni membro del gruppo ha sottoscritto una dichiarazione di conflitto di interesse (Appendice A).

Antonino Bella	Reparto di Epidemiologia delle Malattie Infettive
Franca D'Angelo	Reparto di Epidemiologia Clinica e Linee-guida
Silvia Declich	Reparto di Epidemiologia delle Malattie Infettive
Massimo Fabiani	Reparto di Epidemiologia delle Malattie Infettive
Cristina Giambi	Reparto di Epidemiologia delle Malattie Infettive
Eleonora Lacorte	Reparto di Epidemiologia Clinica e Linee-guida
Marina Maggini	Reparto di Farmacoepidemiologia
Roberto Raschetti	Reparto di Farmacoepidemiologia
Caterina Rizzo	Reparto di Epidemiologia delle Malattie Infettive
Maria Cristina Rota	Reparto di Epidemiologia delle Malattie Infettive

Si ringraziano Stefania Giannitelli, Eva C. Appelgren e Stefania Luzi per il supporto redazionale e segretariale durante la stesura del documento.

IL DOCUMENTO IN SINTESI

Su richiesta del Coordinamento Inter-regionale della Prevenzione, il Ministero della Salute ha incaricato il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) dell'Istituto Superiore di Sanità di condurre un'istruttoria tecnico-scientifica per fornire ai decisori elementi condivisi per valutare l'opportunità di includere il nuovo vaccino antimeningococco B nel calendario vaccinale.

Fino al gennaio 2013 sono stati disponibili in commercio in Italia tre tipi di vaccino antimeningococco:

- il vaccino tetravalente antimeningococco A, C, W 135, Y non coniugato
- il vaccino tetravalente antimeningococco A, C, W 135, Y coniugato
- il vaccino monovalente antimeningococco C coniugato

Il vaccino tetravalente polisaccaridico non coniugato conferisce protezione nei confronti della meningite causata da diversi sierogruppi di meningococco: A, C, W135 e Y. I vaccini coniugati sono disponibili in formulazioni monovalenti (C) o quadrivalenti (A, C, W135 e Y).

Dal 14 gennaio 2013 l'EMA ha autorizzato l'immissione in commercio di un nuovo vaccino contro il meningococco di sierogruppo B (Bexsero®) per il quale non esiste altro vaccino disponibile. Si tratta di un vaccino multicomponente (4CMenB), composto da tre proteine antigeniche ricombinanti purificate di *Neisseria meningitidis* sierogruppo B e da vescicole della membrana esterna (OMV) del batterio, indicato per l'immunizzazione attiva di soggetti di età pari o superiore ai 2 mesi contro la malattia meningococcica invasiva causata da *Neisseria meningitidis* di gruppo B.

Il vaccino antimeningococco B è stato registrato sulla base di studi clinici di immunogenicità e sicurezza. L'efficacia, come riportato nella scheda tecnica, non è stata direttamente valutata ma è stata dedotta attraverso l'analisi delle risposte anticorpali, misurate attraverso la serum bactericidal activity (hSBA), verso i quattro antigeni del vaccino: NadA, fHbp, NHBA, PorA P1.4.

Gli studi condotti sul vaccino 4CMenB hanno dimostrato un profilo beneficio rischio accettabile nei bambini e negli adolescenti. Nei trial di fase IIb e III, nei bambini di età ≤ 6 mesi, tre dosi di vaccino hanno dimostrato nella maggioranza dei bambini trattati una risposta anticorpale contro i quattro antigeni del vaccino. La risposta non sembra essere modificata dalla somministrazione concomitante (a scopo profilattico) di paracetamolo. Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) riporta che Bexsero® può essere somministrato in concomitanza con gli antigeni vaccinali contenuti nell'esavalente, nel vaccino pneumococcico eptavalente coniugato, nel vaccino anti morbillo, parotite, rosolia e varicella.

Sebbene ci siano prove a sostegno dell'immunogenicità degli antigeni contenuti nel vaccino 4CMenB, bisogna ricordare che i ceppi valutati sono soltanto una frazione di tutti quelli che possono causare una malattia invasiva e che sono stati selezionati per la loro adeguatezza al test hSBA. Differenti ceppi di meningococco possono, infatti, comportarsi diversamente al test.

Relativamente alla persistenza della risposta immunitaria, i dati disponibili non sono sufficientemente solidi per trarre conclusioni definitive. Dagli studi considerati sembra che i titoli anticorpali, misurati circa 3 anni dopo il completamento del ciclo primario, diminuiscano; una dose booster in età prescolare è risultata ben tollerata e in grado di indurre una risposta anamnestic. Inoltre la riduzione dei titoli anticorpali nel tempo è risultata molto variabile a seconda dei diversi ceppi di meningococco B utilizzati per valutare la risposta immunitaria; non

è chiaro se questo rifletta una reale differenza della persistenza dell'immunogenicità per i ceppi testati o soltanto una diversa suscettibilità dei ceppi all'attività battericida del test.

La reazione avversa più rilevante e frequente è stata la febbre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) riportata dal 69%-79% dei bambini vaccinati con 4CMenB insieme ai vaccini di routine rispetto al 44%-59% nei gruppi che avevano ricevuto solo vaccini di routine. Episodi di febbre $\geq 39^{\circ}\text{C}$ sono stati riportati nel 15-17% dei casi. Al momento non sono disponibili dati sufficienti sulla frequenza di reazioni avverse, in particolare la febbre, successive alla vaccinazione con solo 4CMenB.

Il nuovo vaccino 4CMenB è sottoposto a monitoraggio addizionale da parte delle aziende produttrici e delle agenzie regolatorie. Questa attività ha lo scopo di approfondire le conoscenze relative al profilo beneficio-rischio del vaccino in una popolazione più ampia rispetto ai circa 7.500 bambini, adolescenti e adulti trattati nelle fasi pre-registrative.

L'incidenza delle malattie meningococciche in Italia e la distribuzione relativa di sierogruppi e sierotipi presentano fluttuazioni nel tempo e per area geografica, documentate anche in epoca pre-vaccinale; la ragione di tale variabilità non è chiara, ma è presumibilmente legata alla biologia del meningococco e alla sua alta variabilità genetica e antigenica.

L'Italia, dal 1994 al 2012, riporta un'incidenza di malattia invasiva da meningococco più bassa rispetto agli altri paesi europei. Nel periodo considerato, il sierogruppo B è il più frequente, costituendo il 60,3% (1.375 casi) dei casi tipizzati, seguito dal sierogruppo C (33%, 760 casi). L'incidenza specifica per sierogruppo è stata stimata applicando la distribuzione per sierotipo fornita dal sistema nazionale di sorveglianza delle malattie batteriche invasive (MIB) al numero di casi desunto dall'archivio delle schede di dimissione ospedaliera (SDO). Tenendo conto della severità clinica della malattia in oggetto, ci si aspetta, infatti, che la stragrande maggioranza dei casi siano ospedalizzati e quindi l'utilizzo delle SDO appare la fonte di informazioni più affidabile.

In Italia l'incidenza annuale nel periodo 2007-2012 della malattia invasiva da meningococco B in tutte le fasce di età è risultata pari allo 0,23 per 100.000. L'incidenza è maggiore nei bambini con meno di 5 anni e soprattutto nel primo anno di vita (3,44 per 100.000 nel primo anno e 1,07 per 100.000 tra 1-4 anni); con l'aumentare dell'età l'incidenza diminuisce, presentando un ulteriore lieve picco negli adolescenti di età 15-19 anni (0,52 per 100.000). Il numero annuale medio di casi di malattia invasiva da meningococco B nel periodo 2007-2012 è risultato pari a 133, di cui 43 tra bambini con meno di 5 anni e 19 tra i bambini nel primo anno di vita. L'impatto medio stimato della malattia invasiva da Men B, nel periodo 2007-2012, è pari a 5.194 DALY per anno, con un impatto medio della mortalità equivalente a 4.817 anni di vita persi per anno e delle sequele pari a 376 anni di vita con disabilità per anno.

In base ai dati italiani desunti dall'analisi Meningococcal Antigen Typing Systems (MATS), il vaccino 4CMenB è in grado di proteggere contro l'87% (IC 95%: 70% - 93%) dei ceppi di meningococco B. Di conseguenza, il numero di casi prevenibili potrebbe essere inferiore a quello sopra riportato, per una quota che dipende dalla diffusione dei ceppi non coperti dal vaccino.

Per avere un quadro comparativo di riferimento sono stati analizzati i documenti ufficiali e non (comunicazioni personali) prodotti da vari paesi europei ed extraeuropei in merito all'utilizzo del nuovo vaccino 4CMenB. Complessivamente sono state ottenute informazioni per otto paesi: Regno Unito, Francia, Germania, Spagna, Belgio, Irlanda, Canada e Stati Uniti.

Solo il Regno Unito, fra i paesi esaminati, ha raccomandato l'introduzione della vaccinazione universale dei nuovi nati, ma a condizione che il vaccino sia disponibile a basso costo.

In cinque paesi (Regno Unito, Francia, Germania, Spagna, USA) è prevista, sulla base di considerazioni sul rischio/beneficio individuale, la vaccinazione di persone ad aumentato rischio

di contrarre la malattia (ad esempio i soggetti immunodepressi e le persone esposte per motivi occupazionali come il laboratoristi) e l'utilizzo del vaccino nel corso di focolai epidemici.

Tre paesi (Belgio, Irlanda e Canada) non hanno ancora preso una posizione ufficiale.

Nei paesi che hanno espresso una posizione, sono ancora oggetto di valutazione i seguenti aspetti: assenza di dati di efficacia clinica del vaccino, limitata evidenza di persistenza degli anticorpi battericidi contro i quattro antigeni vaccinali, mancanza di dati sulla durata della protezione, difficoltà di integrare il nuovo vaccino nel calendario vaccinale, mancanza di dati conclusivi sull'effetto del vaccino sull'acquisizione dello stato di portatore.

Per valutare l'inserimento nel calendario vaccinale del vaccino anti-meningococco B sono state considerate le due possibili schedule vaccinali raccomandate nell'RCP del vaccino e sono state ipotizzate le diverse possibilità di somministrazione.

Per la schedula 3 dosi +1 prevista per il lattante tra i 2 e i 5 mesi di età, sono ipotizzabili 5 scenari con un numero di sedute nel primo anno di vita che varia da un minimo di 4 (due sedute vaccinali con co-somministrazione di tre vaccini) a un massimo di 6 (quando il vaccino 4CMenB viene somministrato sempre da solo). Per i bambini di età superiore a sei mesi la schedula vaccinale prevista è 2 dosi +1 e, se il vaccino contro il MenB viene somministrato da solo, sono necessarie 5 sedute nel primo anno di vita. I sei scenari prevedono una dose di richiamo tra i 13 e i 15 mesi, periodo in cui è raccomandata anche la somministrazione dei vaccini MPR, Varicella e MenC.

L'incremento delle sedute vaccinali conseguente all'introduzione del vaccino antimeningococco B potrebbe avere ripercussioni sull'accettabilità e sull'adesione alla vaccinazione da parte dei genitori; questi elementi andrebbero, quindi, presi in considerazione nella definizione della schedula vaccinale. Nella definizione della schedula vaccinale va anche considerato che la co-somministrazione del 4CMenB con i vaccini di routine aumenta considerevolmente la probabilità di febbre, per cui è consigliato l'utilizzo profilattico del paracetamolo.

Considerazioni conclusive

Rispetto ad altre malattie prevenibili da vaccino, l'incidenza della malattia invasiva da meningococco sierogruppo B (3,44 per 100.000 nei bambini nel primo anno di vita e 1,07 per 100.000 in quelli di età 1-4 anni) non è elevata; tuttavia si tratta di una patologia con un alto tasso di letalità e rischio elevato di complicanze. Anche in termini di anni di vita vissuti con disabilità l'impatto della malattia invasiva da Men B risulta 3 volte superiore rispetto, ad esempio, al morbillo.

Il vaccino 4CMenB mostra, ad oggi, un buon profilo di immunogenicità nei confronti delle malattie invasive da meningococco B. Restano tuttavia aperti alcuni quesiti relativi all'efficacia clinica, la possibile comparsa di reazioni avverse rare, la durata della risposta immunitaria nel tempo e l'effetto della vaccinazione sui portatori sani.

Sembra esserci consenso sull'uso del vaccino 4CMenB nel corso di focolai epidemici e sull'offerta a gruppi ad alto rischio di contrarre la malattia (ad esempio i soggetti immunodepressi), sulla base di considerazioni sul rischio/beneficio individuale.

Per l'implementazione di una strategia di vaccinazione estesa devono, invece, essere considerati anche gli aspetti relativi sia al vaccino sia alle possibili ricadute della sua introduzione sull'organizzazione dei servizi vaccinali e sull'accettazione da parte delle famiglie.

Nell'ipotesi di una vaccinazione universale, essendo l'incidenza dell'infezione maggiore nel primo anno di vita, l'avvio precoce del ciclo vaccinale è indispensabile per prevenire il maggior numero di casi. La possibilità di somministrazione del 4CMenB insieme ad altri vaccini deve

essere attentamente valutata, sia per non comprometterne l'accettabilità a causa dell'incrementato rischio di eventi avversi sia per non compromettere l'adesione o il completamento dei cicli vaccinali di routine. I dati sulla frequenza di febbre e sull'utilità della profilassi con paracetamolo in caso di somministrazione del solo vaccino Men B non sono a oggi conclusivi.

L'introduzione di sedute vaccinali aggiuntive nel calendario nazionale potrebbe avere ricadute sull'organizzazione dei servizi vaccinali e sulla compliance alla vaccinazione da parte delle famiglie.

La conduzione di un'indagine finalizzata a comprendere la percezione dei genitori sulla gravità della malattia e l'eventuale accettabilità della vaccinazione e dell'aumento degli accessi vaccinali rappresenterebbe un elemento utile per agevolare il processo decisionale sull'introduzione di una strategia vaccinale di massa contro il Men B e le eventuali modalità di offerta.

Infine, per il nuovo vaccino 4CMenB è richiesto all'Azienda produttrice un monitoraggio addizionale per 5 anni. Pertanto, le Regioni/ASL che offrono la vaccinazione dovrebbero prevedere un sistema di sorveglianza attiva per monitorare le reazioni avverse alla vaccinazione.

Ricordiamo che in questa disamina non sono considerati gli aspetti economici, che in ottica di sanità pubblica non possono essere sottovalutati.

In un contesto in cui il numero di vaccini disponibili è in aumento, è indispensabile che il processo decisionale per l'introduzione di una nuova vaccinazione nel calendario vaccinale non consideri solo gli aspetti inerenti al singolo vaccino, ma tenga conto dell'impatto sulle vaccinazioni già offerte alla popolazione e valuti la possibilità di modificare, se necessario, l'offerta vaccinale in base alle priorità e alla fattibilità degli interventi.

1. FINALITÀ DEL DOCUMENTO

Il PNPV 2012-2014, al paragrafo “Criteri e percorsi per l’introduzione di ulteriori nuove vaccinazioni tra le strategie di prevenzione”, riporta le linee guida dell’OMS e identifica il percorso decisionale utile per l’introduzione di nuove vaccinazioni tra le strategie di prevenzione.

Il documento prevede infatti la necessità di disgiungere la disamina tecnico-scientifica dal momento decisionale, per cui ritiene opportuno affidare la fase istruttoria a un organo tecnico-scientifico che operi secondo modalità condivise a priori. La fase istruttoria ha quindi lo scopo di identificare, reperire e valutare tutte le informazioni tecniche e scientifiche necessarie per la fase decisionale.

Su richiesta del Coordinamento Inter-regionale di Prevenzione, il Ministero della Salute ha incaricato il Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute (CNESPS) dell’Istituto Superiore di Sanità di condurre un’istruttoria tecnico-scientifica, necessaria all’assunzione di decisioni condivise e basate sulle evidenze, in merito all’introduzione della vaccinazione anti-meningococco B nei nuovi nati e negli adolescenti.

Tale richiesta è stata formulata allo scopo di condividere i dati disponibili utili a formulare indicazioni, anche per raggiungere l’obiettivo generale del PNPV 2012-2014, sottoscritto da tutte le Regioni e PP.AA., di "armonizzazione delle strategie vaccinali in atto nel nostro Paese, al fine di garantire equità nella prevenzione delle malattie suscettibili di vaccinazione superando i ritardi e le insufficienze presenti e assicurando parità di accesso alle prestazioni vaccinali da parte di tutti i cittadini".

1.1 Gli obiettivi del documento

- Analizzare le evidenze scientifiche disponibili relative all’immunogenicità, persistenza della risposta immunitaria e sicurezza del nuovo vaccino coniugato a quattro componenti contro il meningococco B (4CMenB) e al suo possibile impatto sui quadri clinici causati da *Neisseria meningitidis* B (Nm).
- Illustrare le posizioni assunte da alcuni paesi europei ed extraeuropei in merito all’utilizzo del nuovo vaccino.
- Fornire elementi utili ai decisori per valutare l’opportunità di includere il nuovo vaccino nel calendario vaccinale o/e definire le modalità di utilizzo e la popolazione target dell’offerta vaccinale.

1.2 La struttura del documento

Per il raggiungimento degli obiettivi sopra elencati, il gruppo di lavoro ha predisposto un documento strutturato nei seguenti capitoli:

Il documento in sintesi

Il documento si apre con una sintesi delle principali evidenze disponibili sul vaccino anti-meningococco B.

***Neisseria meningitidis* e i vaccini anti-meningococco**

Il capitolo descrive il patogeno e le caratteristiche, la disponibilità e i volumi di vendita e i dati disponibili di copertura vaccinale dei vaccini anti-meningococcici attualmente commercializzati in Italia. Vengono inoltre riportate le caratteristiche e le indicazioni terapeutiche del nuovo vaccino anti meningococco B.

Immunogenicità e sicurezza del vaccino anti-meningococco B

Il capitolo riporta i dati disponibili relativi al profilo di immunogenicità del vaccino nei bambini e negli adolescenti. Riporta inoltre le principali evidenze relative al profilo di sicurezza e ai dati disponibili di co-somministrazione con altri vaccini.

Epidemiologia delle infezioni da *Neisseria meningitidis*

Dopo una breve introduzione sulle caratteristiche generali del batterio e una breve descrizione della sua diffusione a livello mondiale ed europeo, il capitolo analizza l'impatto delle infezioni da *Neisseria meningitidis* in Italia in termini di incidenza di malattie invasive, frequenza di ricovero in ospedale e decesso, anni di vita persi (YLL) e anni di vita sana persi a causa di disabilità (DALY).

La posizione di alcuni Paesi

Il capitolo mette a confronto le differenti posizioni assunte da alcuni paesi europei ed extraeuropei relativamente all'utilizzo del vaccino antimeningococco B recentemente autorizzato all'immissione in commercio.

La strategia vaccinale

L'ultimo capitolo, infine, analizza le possibili strategie vaccinali per l'introduzione del vaccino antimeningococco B, alla luce della necessità di inserire nel calendario vaccinale 3 dosi aggiuntive di vaccino ai bambini nel primo anno di età.

Il presente documento potrà essere aggiornato qualora dovessero essere disponibili nuove evidenze scientifiche.

2. **NEISSERIA MENINGITIDIS E I VACCINI ANTI-MENINGOCOCCO**

2.1 Il patogeno

La malattia invasiva da meningococco è provocata dal patogeno *Neisseria meningitidis* (Nm), noto come meningococco. Si tratta di un diplococco Gram-negativo, aerobico, ossidasi-positivo. Le manifestazioni più frequenti sono la meningite e la sepsi, o una combinazione di entrambe; meno frequentemente la malattia meningococcica si presenta come polmonite o infezione localizzata come miocardite, pericardite, artrite, congiuntivite, uretrite, faringite, cervicite.

Il meningococco può essere capsulato o non capsulato; i ceppi di *Neisseria meningitidis* che causano la malattia invasiva generalmente sono capsulati. La capsula polisaccaridica è un importante fattore di virulenza; la sua presenza impedisce la fagocitosi, la lisi complemento-mediata e maschera le proteine della membrana esterna, rilevante bersaglio della risposta anticorpale dell'ospite una volta che il meningococco ha raggiunto il circolo ematico. La stessa capsula, mascherando adesine e invasine della superficie batterica, impedisce il processo di adesione alle cellule epiteliali. Le Neisserie patogene hanno evoluto sofisticati meccanismi per evadere la risposta immunitaria dell'ospite, naturale e indotta dal vaccino; in particolare meccanismi per scambiare il materiale genetico responsabile della biosintesi della capsula (variazione di fase e variazione antigenica, trasferimento orizzontale di sequenze di DNA, trasposizione di elementi mobili) con conseguente modifica ("switching") del fenotipo capsulare.

La Nm presenta i seguenti determinanti antigenici:

- antigeni polisaccaridici della capsula
- proteine della membrana esterna (OMP, Outer Membrane Proteins)
- lipopolisaccaridi

Sulla base della specificità antigenica dei polisaccaridi capsulari, i meningococchi possono essere classificati in 13 sierogruppi (A, B, C, D, 29E, H, I, K, L, W-135, X, Y, Z); sei di questi (A, B, C, X, Y, W-135) sono riconosciuti come responsabili della quasi totalità di casi di malattia invasiva da meningococco.

Delle cinque classi di OMP, riconosciute sulla base del loro peso molecolare, quelle della classe 5 sono ipervariabili, mentre quelle della classe 4 non variano tra i diversi ceppi. Le proteine di classe 1-3 sono porine e sono stabili all'interno di un ceppo, mentre variano tra i diversi isolati, pertanto ben si prestano ai fini di classificazione. Tutti i meningococchi possiedono OMP di classe 2 o 3 (PorB), che identificano il sierotipo di un ceppo, mentre le OMP di classe 1 (PorA) identificano il siero sottotipo.

Infine l'immunotipo è determinato dai lipopolisaccaridi presenti sulla parete cellulare.

L'uso di moderne tecniche molecolari (Multilocus Enzyme Electrophoresis, Multilocus Sequence Typing e la Pulsed-Field Gel Electrophoresis) ha permesso l'ulteriore classificazione in tipi elettroforetici (electrophoretic type, ET) e in base alla sequenza (sequence type, ST) (Figura 1)(1).

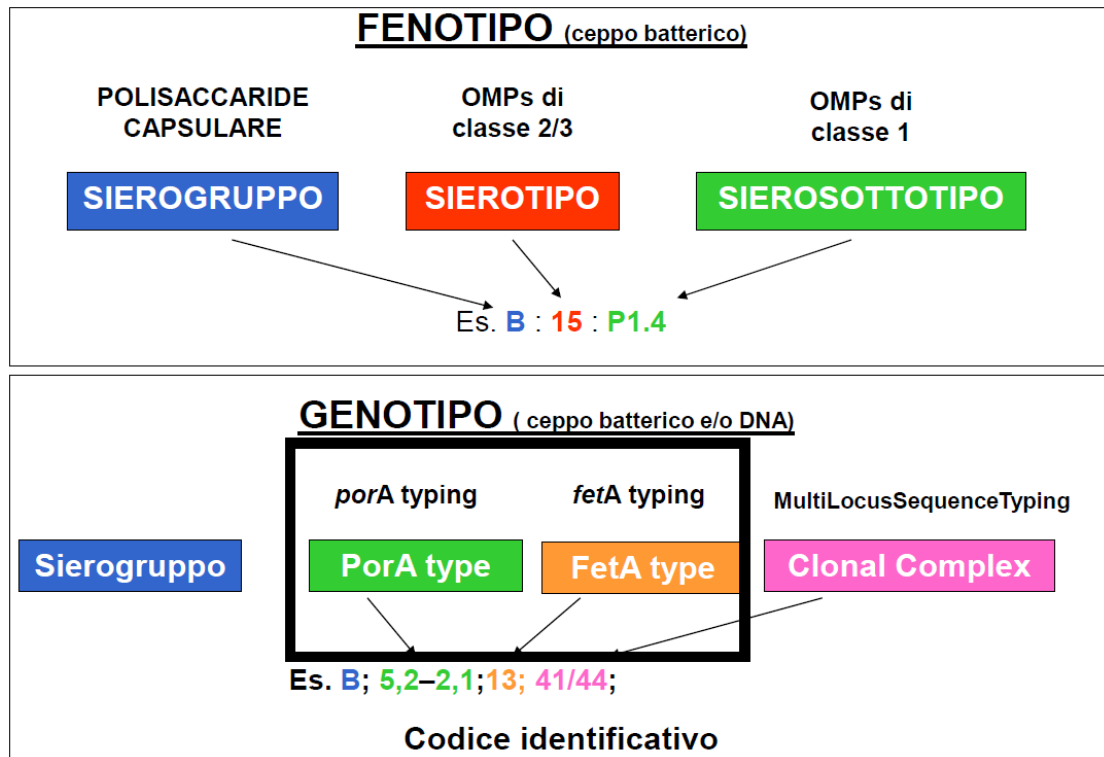


Figura 1: Nomenclatura della *Neisseria Meningitidis* (2).

2.2 I vaccini anti-meningococco

Fino al gennaio 2013, in Italia, esistevano in commercio tre tipi di vaccino antimeningococcico:

- il vaccino tetravalente antimeningococco A, C, W 135, Y non coniugato
- il vaccino tetravalente antimeningococco A, C, W 135, Y coniugato
- il vaccino monovalente antimeningococco C coniugato

I vaccini polisaccaridici non coniugati sono composti di soli polisaccaridi (antigeni "deboli") e non sono in grado di stimolare le difese immunitarie nei bambini di età inferiore ai due anni. Nei bambini più piccoli, infatti, a causa di un difetto fisiologico della sottoclasse IgG2 (che è principalmente coinvolta nella risposta ad antigeni polisaccaridici), la risposta, soprattutto al polisaccaride C, è totalmente carente (1).

Il vaccino tetravalente polisaccaridico non coniugato conferisce protezione nei confronti della meningite causata da diversi sierogruppi di meningococco: A, C, W135 e Y. Questo vaccino è indicato soprattutto per le persone che si recano in paesi diversi dal nostro dove i ceppi A, W135 e Y sono causa di estese epidemie. La vaccinazione consiste in una singola dose somministrata per via sottocutanea che protegge dopo 7-14 giorni ed è efficace per tre anni. I vaccini polisaccaridici sono disponibili anche in formulazioni bivalenti (A, C), trivalenti (A, C, W135) e quadrivalenti (A, C, W135, Y).

I vaccini coniugati sono composti da un polisaccaride legato con legame chimico a una proteina "carrier". La combinazione di questi due antigeni migliora la risposta immunitaria,

stimolando sia la risposta B-mediata che quella T-mediata; questi vaccini sono quindi in grado di generare una memoria immune a lungo termine e di indurre titoli anticorpali protettivi anche nei soggetti con meno di 2 anni di età.

I vaccini coniugati sono disponibili in formulazioni monovalenti (C) o quadrivalenti (A, C, W135 e Y). In questi vaccini le componenti batteriche sono coniugate al tossoide tetanico, al tossoide difterico o ad una tossina difterica mutante non tossica (CRM 197). Inoltre, è disponibile un vaccino combinato contro l'*Haemophilus influenzae* di tipo b e la *Neisseria meningitidis* di sierogruppo C.

Il vaccino monovalente coniugato conferisce protezione soltanto nei confronti della meningite causata dal meningococco del gruppo C. Il Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) riporta che:

- l'immunizzazione primaria dei bambini da 2 mesi di età fino a 12 mesi consiste in 2 dosi, che devono essere somministrate con un intervallo di almeno 2 mesi più una dose di richiamo dopo il completamento del programma di vaccinazione primaria. Il tempo di somministrazione di questa dose deve essere in accordo con le raccomandazioni ufficiali disponibili.
- per i bambini sopra i 12 mesi, adolescenti e adulti: 1 dose singola da 0,5 ml. La necessità di una dose di richiamo in questi soggetti non è stata ancora accertata.

Il vaccino tetravalente antimeningococco A, C, W 135, Y coniugato conferisce protezione nei confronti della meningite causata da 4 diversi sierogruppi di meningococco. Essendo il vaccino coniugato, cioè potenziato, è sufficiente di norma una sola dose, senza necessità di eventuali richiami. Il vaccino è indicato per l'immunizzazione attiva di soggetti a rischio di esposizione ai gruppi A, C, W135 e Y di *Neisseria meningitidis* per prevenire l'insorgenza di patologie invasive a partire dai 12 mesi di età.

2.3 Le raccomandazioni del Piano nazionale di Prevenzione Vaccinale 2012-2014

Il Piano Nazionale Vaccini 2005-2007 raccomandava la ricerca attiva e la vaccinazione gratuita dei soggetti con condizioni di salute particolarmente a rischio per la meningite meningococcica (es. pazienti splenectomizzati, o con malattie con alterazione della cascata del complemento) e la disponibilità, gratuita ovvero con partecipazione alla spesa sanitaria sulla base degli orientamenti regionali, nelle Aziende Sanitarie Locali, per i bambini nei primi anni di vita per i quali vi era uno specifico programma regionale.

Il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012-2014 (3) ha incluso il vaccino contro il meningococco C nel calendario vaccinale con l'obiettivo del raggiungimento e mantenimento nei nuovi nati e negli adolescenti (11-18 anni) di coperture vaccinali $\geq 95\%$.

Il PNPV prevede la vaccinazione con una dose di vaccino contro il MenC nei bambini a 13-15 mesi e negli adolescenti non precedentemente vaccinati, a 11-18 anni. Inoltre, il Piano raccomanda l'identificazione e l'immunizzazione con vaccino antimeningococco coniugato C dei soggetti a rischio di infezione invasiva meningococcica perché affetti dalle seguenti patologie o per la presenza di particolari condizioni di vita:

- talassemia e anemia falciforme
- asplenia funzionale o anatomica
- condizioni associate a immunodepressione (come trapianto d'organo o terapia antineoplastica, compresa la terapia sistemica corticosteroidica ad alte dosi)
- diabete mellito tipo 1

- insufficienza renale con creatinina clearance <30 ml/min
- infezione da HIV
- immunodeficienze congenite
- malattie epatiche croniche gravi
- perdita di liquido cerebrospinale
- difetti congeniti del complemento (C5 – C9)
- difetti dei toll like receptors di tipo 4
- difetti della properdina

In alcune regioni, il vaccino coniugato contro i meningococchi A, C, W135 e Y viene utilizzato come dose di recupero in adolescenti e per la vaccinazione delle categorie a rischio sopra elencate e dei viaggiatori in zone endemiche.

2.4 La copertura vaccinale in Italia

A partire dal 2005-2006 la vaccinazione antimeningococco C è stata offerta con modalità diverse dalle diverse regioni. E' solo a partire dal 2009-2010 che il vaccino viene offerto gratuitamente e, molto spesso con chiamata attiva, dalla maggior parte delle regioni, a tutti i nuovi nati e nel 2012 è stato incluso nel Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2012-2014(3).

Tuttavia, la raccolta routinaria dei dati di copertura vaccinale per meningococco C fino ad oggi non è stata effettuata a livello nazionale. Per questo motivo, il CNESPS-ISS, in accordo con il Ministero della Salute e con le Regioni, ha effettuato un'indagine *ad hoc* nel corso del 2014 per valutare la copertura vaccinale a 24 mesi di età.

In Tabella 1 vengono riportati i dati di copertura per le coorti di nascita 2005-2010 rilevati nelle regioni che hanno partecipato all'indagine. La tabella evidenzia la grande variabilità delle coperture vaccinali registrate nel 2012 tra le regioni, con valori compresi tra il 37,4% e il 93,2%. I dati di copertura vaccinale per adolescenti e categorie a rischio non sono disponibili.

Tabella 1: Coperture vaccinali per vaccino antimeningococco C in alcune regioni Italiane* per anno di rilevazione (coorti di nascita 2005-2010)

Regioni	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Abruzzo	17,7	24,5	29,1	28,1	30,1	37,4
Basilicata	75,0	81,2	84,9	86,9	89,3	86,5
P.A. di Bolzano	14,6	36,2	50,5	57,6	59,9	65,3
P.A. di Trento	20,1	47,2	68,8	73,6	74,7	78,4
Calabria	45,3	55,3	63,4	71,4	75,8	92,0
Emilia-Romagna	88,5	92,4	93,2	92,3	92,5	92,2
Friuli-Venezia Giulia	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	81,0	83,0
Lombardia	43,1	48,8	53,9	56,7	59,1	65,2
Liguria	73,0	81,8	84,9	85,0	84,8	n.d.
Marche	16,7	30,9	40,5	49,0	81,7	81,9
Molise	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	74,5
Piemonte	6,9	17,0	22,8	26,2	71,5	86,4
Puglia	61,4	70,0	72,0	74,5	81,9	82,4
Sardegna	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	93,0	93,2
Sicilia	n.d.	n.d.	30,8	35,0	65,4	83,2
Toscana	73,0	83,5	87,2	88,0	90,5	89,4
Umbria	n.d.	n.d.	71,1	89,0	90,3	91,7
Valle d'Aosta	n.d.	n.d.	84,4	85,7	84,7	83,3
Veneto	90,1	91,9	92,4	93,2	94,4	92,9

* Campania e Lazio non hanno fornito il dato

2.4.1 Dati di consumo del vaccino antimeningococco C in Italia

Nella Figura 2 è riportato l'andamento del consumo, espresso in numero di dosi vendute, dei vaccini antimeningococco C monovalenti e dei vaccini tetravalenti ACW135Y (ATC: J07AH) in Italia. I dati si riferiscono all'acquisto da parte delle strutture pubbliche (farmacie ospedaliere, strutture sanitarie pubbliche, aziende sanitarie, ecc.) relativamente al periodo 2010-2012 utilizzando come fonte quella della "Tracciabilità del Farmaco" (4). I dati sono presentati utilizzando come denominatore la popolazione, delle singole Regioni, di età inferiore o uguale a 18 anni, popolazione per la quale il PNPV prevede la vaccinazione.

Complessivamente, fino al 2012, sono state vendute circa 2 milioni di dosi di vaccino; il vaccino più venduto è stato il vaccino antimeningococco C (monovalente) con circa 1.400.000 dosi. Nei primi sei mesi del 2013 sono state distribuite oltre 350.000 dosi.

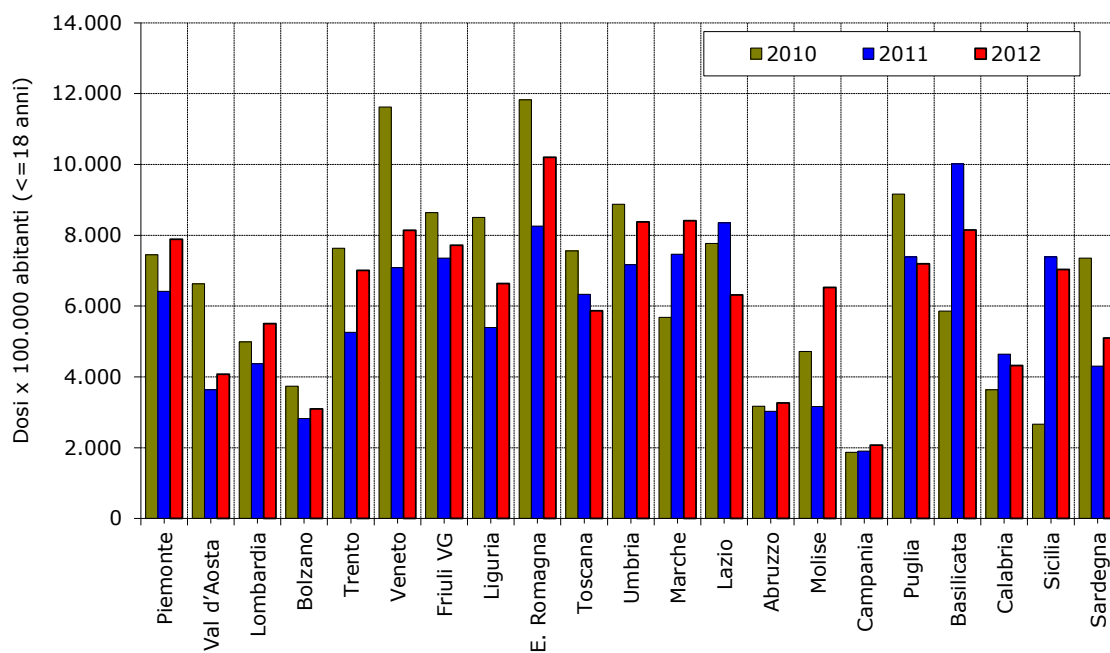


Figura 2. Vendite del vaccino antimeningococco C in Italia (per 100.000 abitanti di età ≤18 anni). 2010-2012)

2.5 Il nuovo vaccino multicomponente contro il meningococco di sierogruppo B

La tecnica adottata per lo sviluppo del vaccino anti-meningococco B è stata quella della “reverse vaccinology”, che consente la preparazione di un vaccino a partire dal genoma dell’agente infettivo, individuando i geni che codificano le proteine che fungono da antigene. La tecnica consta di due momenti fondamentali: la caratterizzazione del genoma della *Neisseria meningitidis* e la ricerca di proteine che siano comuni a tutti i sierotipi del gruppo B.

Questo approccio, completamente diverso da quello utilizzato per lo sviluppo dei vaccini per la profilassi delle infezioni dovute a tutti gli altri sierogruppi di *Neisseria meningitidis*, è stato utilizzato perché la struttura chimica del polisaccaride capsulare del meningococco B è molto simile a quella di alcune componenti molecolari presenti nel tessuto neuronale umano e quindi può essere considerata come un auto-antigene la cui somministrazione può causare reazioni immunitarie nel ricevente. Inoltre il polisaccaride capsulare ha una scarsissima immunogenicità, che non viene modificata neppure dal processo di coniugazione con una proteina di trasporto.

Il 14 gennaio 2013 la Commissione Europea ha rilasciato un’autorizzazione all’immissione in commercio per il nuovo vaccino multicomponente contro il meningococco di sierogruppo B (Bexsero®), valida in tutta l’Unione Europea. Questo è un vaccino multicomponente composto da tre proteine antigeniche ricombinanti purificate di *Neisseria meningitidis* sierogruppo B e da vescicole della membrana esterna (OMV) del batterio.

In dettaglio, il vaccino contiene:

- Proteina legante il fattore H del complemento umano (fHbp o proteina 936-741) di *Neisseria meningitidis* sierogruppo B ottenuta mediante tecnologia di DNA ricombinante, fusa con la proteina accessoria GNA2091.

- Proteina di adesione A (NadA o proteina 961c) di *Neisseria meningitidis* sierogruppo B ottenuta mediante tecnologia di DNA ricombinante.
- Antigene di fusione legante l'eparina (NHBA o proteina 936-741) di *Neisseria meningitidis* sierogruppo B ottenuta mediante tecnologia di DNA ricombinante, fusa con la proteina GNA1030.
- Vescicole della membrana esterna di *Neisseria meningitidis* sierogruppo B, ceppo NZ98/254 misurate come quantità di proteina totale contenente PorA P1.4.

La maggior parte dei ceppi di meningococco B circolante presenta diversi livelli di espressione di almeno uno dei quattro antigeni contenuti nel vaccino.

Secondo quanto riportato nell'RCP (Appendice B) il vaccino è indicato per l'immunizzazione attiva di soggetti di età pari o superiore ai 2 mesi contro la malattia meningococcica invasiva causata da *Neisseria meningitidis* di gruppo B.

La posologia raccomandata e l'intervallo tra le dosi, in base all'età di inizio del ciclo primario è riportata nel capitolo 6.

2.6 Sintesi

Fino al gennaio 2013 sono stati disponibili in commercio in Italia tre tipi di vaccino antimeningococcico:

- il vaccino tetravalente antimeningococco A, C, W 135, Y non coniugato
- il vaccino tetravalente antimeningococco A, C, W 135, Y coniugato
- il vaccino monovalente antimeningococco C coniugato

Il vaccino tetravalente polisaccaridico non coniugato conferisce protezione nei confronti della meningite causata da diversi sierogruppi di meningococco: A, C, W135 e Y. I vaccini coniugati sono disponibili in formulazioni monovalenti (C) o quadrivalenti (A, C, W135 e Y).

Dal 14 gennaio 2013 la Commissione Europea ha autorizzato l'immissione in commercio del nuovo vaccino contro il meningococco di sierogruppo B (Bexsero®). Si tratta di un vaccino multicomponente composto da tre proteine antigeniche ricombinanti purificate di *Neisseria meningitidis* sierogruppo B e da vescicole della membrana esterna (OMV) del batterio, indicato per l'immunizzazione attiva di soggetti di età pari o superiore ai 2 mesi contro la malattia meningococcica invasiva causata da *Neisseria meningitidis* di gruppo B.

Vengono inoltre riportate le raccomandazioni del Piano Nazionale Vaccini 2012-2014 (3) di estendere l'offerta del vaccino contro il meningococco C ai nuovi nati e agli adolescenti (11-18 anni) con coperture vaccinali $\geq 95\%$ e l'identificazione e l'immunizzazione con vaccino antimeningococco coniugato C dei soggetti a rischio di infezione invasiva meningococcica.

Un'indagine *ad hoc* condotta nel 2014 del CNESPS-ISS ha fornito i dati di copertura del 2012 per MenC nei bambini a 2 anni età in 19 regioni mostrando una notevole variabilità con valori compresi tra il 37,4% e il 93,2%.

3. IMMUNOGENICITÀ E SICUREZZA DEL VACCINO ANTI-MENINGOCOCCO B

Le conoscenze attualmente disponibili sull'immunogenicità e sicurezza del vaccino antimeningococco B derivano dagli studi clinici che sono stati alla base della procedura di registrazione, e immissione in commercio, del vaccino stesso e che sono documentati all'interno della scheda tecnica del prodotto. L'efficacia, come riportato nella scheda tecnica, non è stata direttamente valutata mediante sperimentazioni cliniche ma è stata dedotta attraverso l'analisi delle risposte anticorpali verso i quattro antigeni del vaccino: NadA, fHbp, NHBA, PorA P1.4. La risposta anticorpale è stata misurata in due modi: come media geometrica del titolo anticorpale (GMT) misurato prima della somministrazione e dopo trenta giorni dall'ultima somministrazione del vaccino; come proporzione di persone che raggiungevano, a trenta giorni dall'ultima somministrazione, un titolo anticorpale $\geq 1:4$ (% sieropositivi).

3.1 Correlati di protezione

L'approccio utilizzato per licenziare i vaccini contro il meningococco è stato quello di dimostrare che essi inducono la produzione di anticorpi sierici con attività battericida verso la Nm utilizzando il test hSBA. Si tratta di un test che misura non solo la quantità di anticorpi, ma anche la loro funzionalità. Diluizioni seriali del siero vengono incubati con i ceppi di Nm in presenza di complemento umano e il titolo viene espresso come la maggiore diluizione in grado di uccidere più del 50% dei batteri.

Utilizzando tale metodica è stato possibile stabilire come soglia di protezione clinica un titolo battericida $\geq 1:4$ misurato con il complemento umano (5, 6). Il test hSBA rappresenta quindi un buon surrogato dell'immunità protettiva associata con la malattia naturale.

Un indicatore addizionale utilizzato è l'evidenza di un incremento ≥ 4 volte del titolo anticorpale battericida tra il siero prelevato prima della vaccinazione e quello prelevato 1 mese dopo la vaccinazione. Le raccomandazioni dell'OMS (6) per l'utilizzo del test hSBA come correlato di protezione per licenziare un nuovo vaccino prevedono che almeno il 90% dei soggetti vaccinati abbia un aumento del titolo anticorpale di almeno 4 volte, quando testato contro il ceppo target.

Per il vaccino coniugato contro il meningococco C, il saggio hSBA prevede l'utilizzo di un solo ceppo di meningococco C. Invece, per il 4CMenB è necessario effettuare 4 test hSBA ciascuno diretto verso un ceppo Nm che esprima uno solo dei 4 antigeni del vaccino (fHbp, NadA, NHBA e PorA) (Figura 3). I quattro ceppi di meningococco B utilizzati per il test hSBA, perché rappresentanti ciascuno un singolo componente del vaccino contro il MenB, sono definiti ceppi indicatori.

Il saggio hSBA diretto verso i 4 antigeni permette di misurare negli studi clinici la capacità di ciascun componente del vaccino di indurre una risposta immunitaria protettiva.

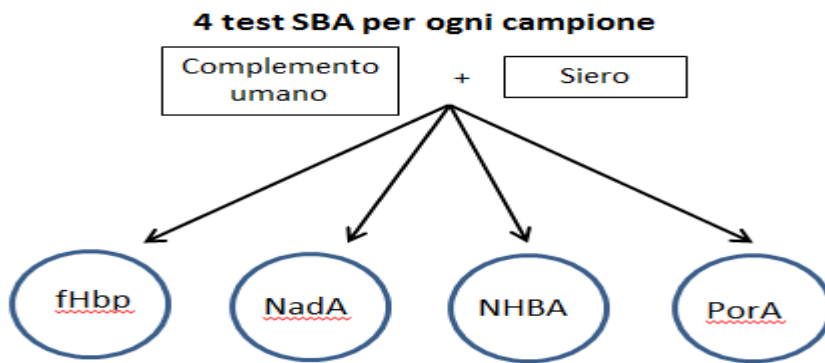


Figura 3: hSBA per il 4CMenB. Per valutare se e come funziona ciascuna componente del vaccino, sono necessari 4 test hSBA, ognuno dei quali utilizzi un ceppo che esprime uno solo dei 4 antigeni. (Adattata da Roderick (7))

La maggior parte dei ceppi di meningococco B circolanti può presentare diversi livelli di espressione di almeno uno dei 4 antigeni, variabile nel tempo e per area geografica. Per fare delle previsioni sulla copertura del vaccino in una determinata popolazione è necessario avere un test per misurare la presenza e il livello di espressione degli antigeni vaccinali dei ceppi di meningococco B in quella popolazione.

L'utilizzo del test hSBA su sieri pre e post-vaccinazione con un ampio numero di ceppi potrebbe teoricamente fornire questa informazione; tuttavia ciò richiederebbe un enorme consumo di tempo e risorse e sarebbe necessario un tale volume di siero, soprattutto di bambini, da rendere questo approccio non fattibile.

Perciò è stato messo a punto un nuovo metodo di tipizzazione, il Meningococcal Antigen Typing System (MATS), in grado di misurare l'espressione degli antigeni da parte dei ceppi batterici e di prevedere se un test hSBA su siero proveniente da un soggetto vaccinato sarà positivo (cioè se i ceppi di meningococco B possano essere riconosciuti ed eliminati dagli anticorpi indotti dal vaccino contro il MenB) (Figura 4).

Tale metodo permette, quindi, di prevedere la percentuale di ceppi circolanti di meningococco B potenzialmente suscettibili agli anticorpi indotti dal vaccino contro il MenB.

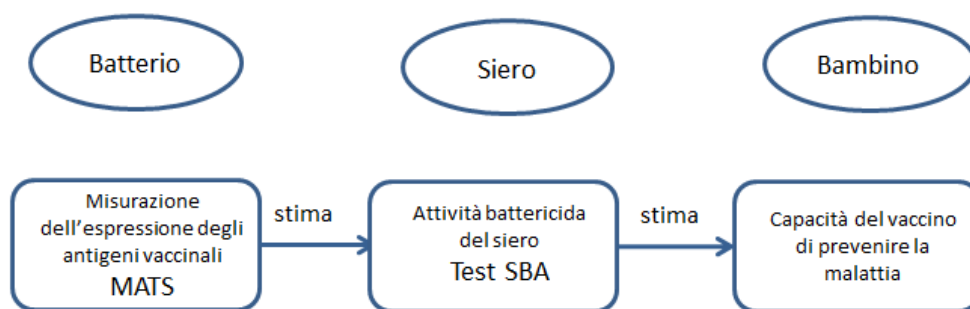


Figura 4: Relazione tra l'espressione degli antigeni dei batteri, l'attività battericida del siero e la protezione. (Adattata da Roderick (7))

Così come un test hSBA è in grado di predire se un vaccino è in grado di proteggere contro la malattia, un test MATS che misura l'espressione degli antigeni batterici, può predire se l'hSBA sarà in grado di uccidere determinati ceppi(7).

Il MATS collega le informazioni genotipiche e fenotipiche di ciascun isolato di meningococco B alla loro suscettibilità agli anticorpi generati in risposta alla vaccinazione: tre piastre ELISA, ognuna specifica per un componente del vaccino (NadA, fHbp e NHBA), misurano il livello di espressione e la distanza antigenica rispetto alle varianti incluse nel 4CMenB delle proteine NadA, fHbp e NHBA espresse dai ceppi isolati clinicamente. Per rilevare la presenza della proteina PorA P1.4, predittiva del contributo battericida del componente OMV, viene utilizzato il sequenziamento convenzionale del DNA mediante PCR. Le informazioni ottenute dai due metodi vengono combinate per stimare la probabilità che i sieri dei soggetti vaccinati contro il MenB possano eliminare un isolato clinico di meningococco B nel saggio hSBA(8).

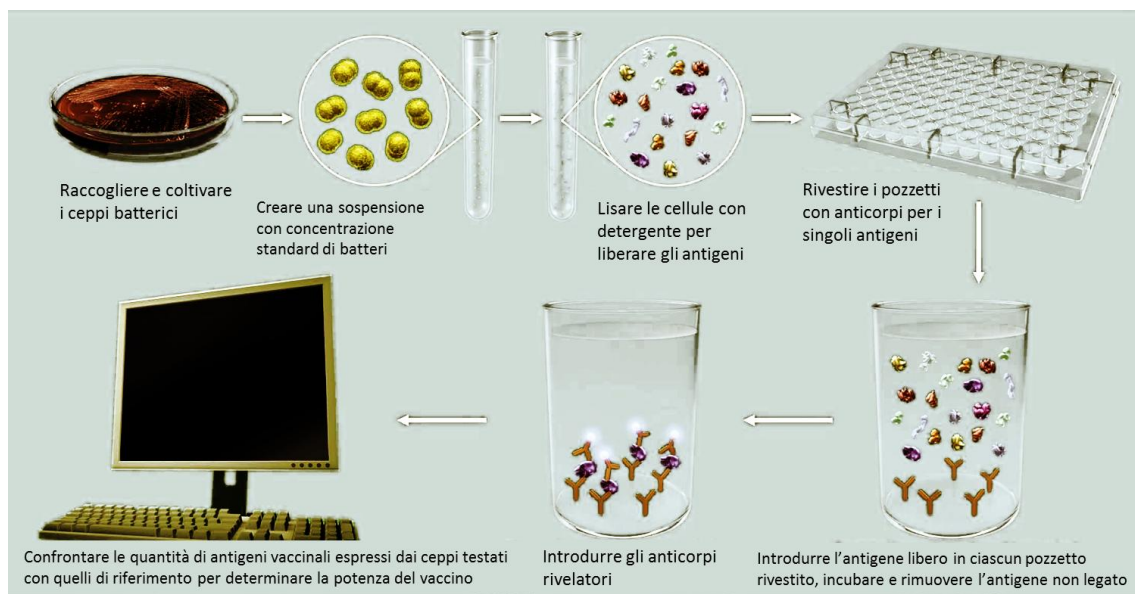


Figura 5: Descrizione del metodo MATS. (Adattata da Stefanelli (2))

Diversi laboratori indipendenti in Inghilterra e Galles, Germania, Francia, Norvegia e Italia hanno condotto uno studio di standardizzazione inter-laboratori per dimostrare la consistenza e robustezza del sistema MATS. Sono stati analizzati 1052 isolati clinici di MenB raccolti nel periodo 2007-2008 e 408 ceppi addizionali raccolti nel periodo 2007-2010 in Spagna e Repubblica Ceca ed è stata definita la potenziale copertura del vaccino contro il MenB. I dati ottenuti hanno permesso di stimare che il vaccino contro il MenB abbia il potenziale di proteggere verso il 78% (95% IC: 64-90%) dei ceppi circolanti in Europa. Di questi, la maggior parte (50%) è protetta da più di un antigene. Questo dato è importante perché il vaccino mantiene la sua efficacia anche in caso di mutazione o perdita di uno o più degli antigeni espressi sulla superficie del batterio.

In Italia sono stati raccolti e analizzati dall'Istituto Superiore di Sanità 54 ceppi invasivi di meningococco B. In base all'analisi MATS la stima di copertura è dell'87% (IC 95%: 70%-

93%), pari a 45/54 ceppi potenzialmente riconosciuti da anticorpi generati dal vaccino contro il MenB.

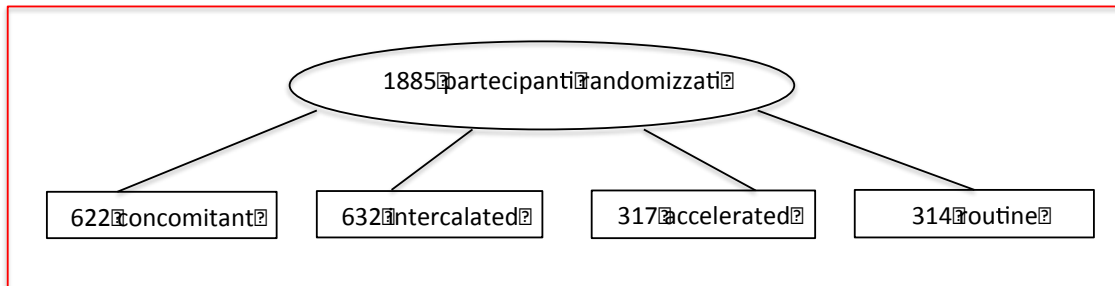
Dato che il MATS non prende in considerazione l'effetto sinergico dei diversi componenti del vaccino contro il MenB e la diversità di espressione di alcune componenti del vaccino in vivo rispetto alle condizioni in vitro, questo valore di copertura viene considerato una stima conservativa della reale copertura (9).

3.2 Immunogenicità e sicurezza: sintesi delle principali conoscenze disponibili

È stata effettuata una ricerca preliminare sul sito "clinicaltrials.gov" relativa agli studi clinici registrati. Sono stati identificati 18 studi pertinenti. Attraverso i codici NCT di questi studi è stata fatta una ricerca bibliografica sulla banca dati PubMed che ha consentito di trovare 6 lavori scientifici pubblicati. Successivamente, è stata interrogata la banca dati PubMed attraverso la stringa "(meningococcal serogroup B vaccine) OR (4CMenB)" relativamente al periodo 2009-2014. Sono risultate 62 citazioni bibliografiche (che includevano i 6 lavori precedentemente identificati). Sono state inoltre identificate 4 revisioni pubblicate nel periodo 2013-2014. Da un controllo delle citazioni bibliografiche di queste revisioni, sono risultati complessivamente pubblicati 12 lavori scientifici pertinenti. Cinque articoli riguardavano i bambini, 1 gli adolescenti, 2 gli adulti, e 4 erano relativi alla persistenza della risposta anticorpale. Nell'analisi successiva non sono stati presi in considerazione gli studi riguardanti gli adulti. Per quanto riguarda i bambini sono stati analizzati i 3 studi che sono stati alla base del processo di registrazione e che sono documentati nella scheda tecnica (RCP), i due lavori non considerati riguardavano studi pilota, di bassa numerosità pubblicati nel 2010.

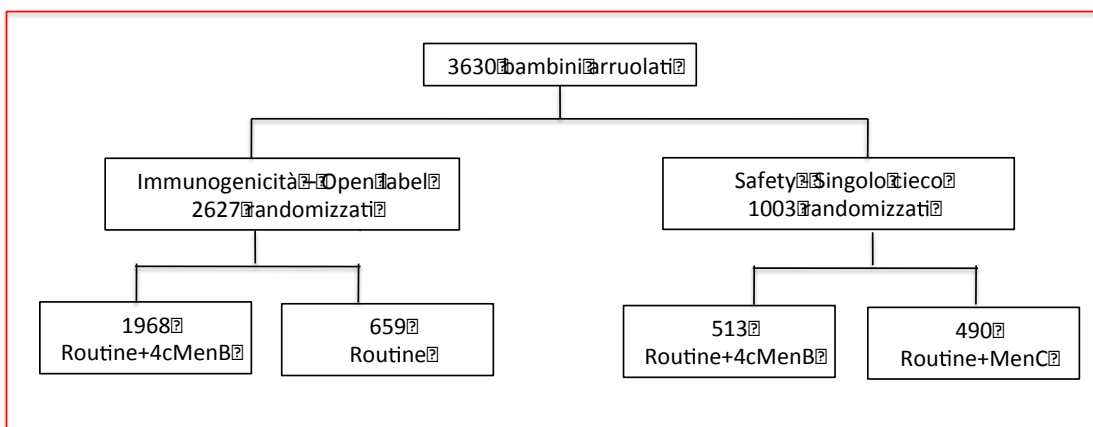
Di seguito vengono riportati i risultati relativi ai neonati, bambini e adolescenti dei trial clinici di fase II e III. Gli studi relativi alla persistenza della risposta anticorpale sono discussi nel paragrafo 3.3

Il primo (V72P12) (10) è uno studio open-label di fase IIb condotto in Belgio, Regno Unito, Repubblica Ceca, Germania, Italia e Spagna su 1885 bambini con età inferiore a 1 anno. Nel trial sono state confrontate tre diverse schedule vaccinali con un gruppo di controllo che riceveva le vaccinazioni di routine (difterite, tetano, pertosse, epatite B, polio inattivato, influenza B, PC7v). La risposta anticorpale è stata misurata prima della prima dose e 30 giorni dopo la terza dose. I dati sulle reazioni avverse sono stati registrati dai genitori per 7 giorni dopo ogni dose, con un follow-up a sei mesi per i bambini trattati e a dieci mesi per il gruppo di controllo. I quattro bracci del trial erano i seguenti:



Concomitant: 4CMenB a 2, 4 e 6 mesi insieme alla vaccinazione di routine
Intercalated: 4CMenB a 2, 4 e 6 mesi più vaccinazione di routine a 3, 5 e 7 mesi
Accelerated: 4CMenB a 2, 3 e 4 mesi insieme alla vaccinazione di routine
Routine: Vaccinazione di routine a 2, 3 e 4 mesi

Il secondo trial (V72P13/ V72P13E1) (11) è uno studio di fase III condotto in 70 centri clinici in Finlandia, Repubblica Ceca, Austria, Germania e Italia su 3630 bambini con età inferiore/uguale a 1 anno. Sono stati confrontati bambini trattati con 4CMenB a 2, 4 e 6 mesi insieme alla vaccinazione di routine (difterite, tetano, pertosse, epatite B, polio inattivato, influenza B, PC7v), o vaccinazione di routine insieme alla vaccinazione antimeningococco C, con bambini che ricevevano soltanto le vaccinazioni di routine. Lo studio, con un disegno abbastanza complesso, era composto da due fasi: una fase primaria, con due sottogruppi, e una fase booster. La fase primaria comprendeva due studi: *immunogenicity* – studio randomizzato open-label condotto su 2627 bambini con l’obiettivo primario di valutare l’immunogenicità; *safety* – studio in singolo cieco per una valutazione della sicurezza condotto su 1003 bambini.



Fase primaria open-label:

4CMenB a 2, 4 e 6 mesi insieme alla vaccinazione di routine
 Vaccinazione di routine a 2, 4 e 6 mesi

Fase primaria a singolo cieco:

4CMenB a 2, 4 e 6 mesi insieme alla vaccinazione di routine
 MenC insieme alla vaccinazione di routine a 2, 4 e 6 mesi

A tutti i genitori dei bambini che avevano completato la prima fase è stato proposto di partecipare alla fase booster, 1555 hanno accettato di partecipare. I 1555 bambini a 12 mesi di

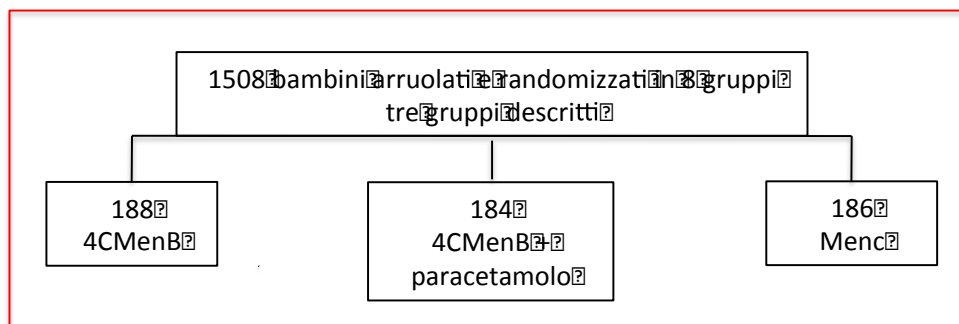
età sono stati randomizzati a ricevere una dose booster di 4CMenB da solo o insieme alla vaccinazione MPRV (morbillo, parotite, rosolia, varicella).

La risposta anticorpale è stata misurata prima della prima dose e 30 giorni dopo la terza dose nella fase primaria, prima della prima dose e 30 giorni dopo la dose booster. I dati sulle reazioni avverse sono stati registrati dai genitori per 7 giorni dopo ogni dose. Nei bambini di 12 mesi la temperatura rettale o ascellare è stata monitorata dai genitori per 7 giorni dopo il 4CMenB e per 28 giorni dopo la vaccinazione MPRV.

Un ulteriore studio (V72P16) (12) ha valutato l'effetto sull'immunogenicità della profilassi con paracetamolo. Nei trial condotti in fase pre-registrativa era stato notato, infatti, un aumento dell'incidenza della febbre nei gruppi trattati. All'interno di un trial di fase II che, in generale, aveva l'obiettivo di analizzare diverse formulazioni dei componenti del vaccino, è stato, quindi, incluso un braccio trattato con 4CMenB+paracetamolo. 558 bambini, dei 1508 totali, sono stati inclusi in questa fase dello studio.

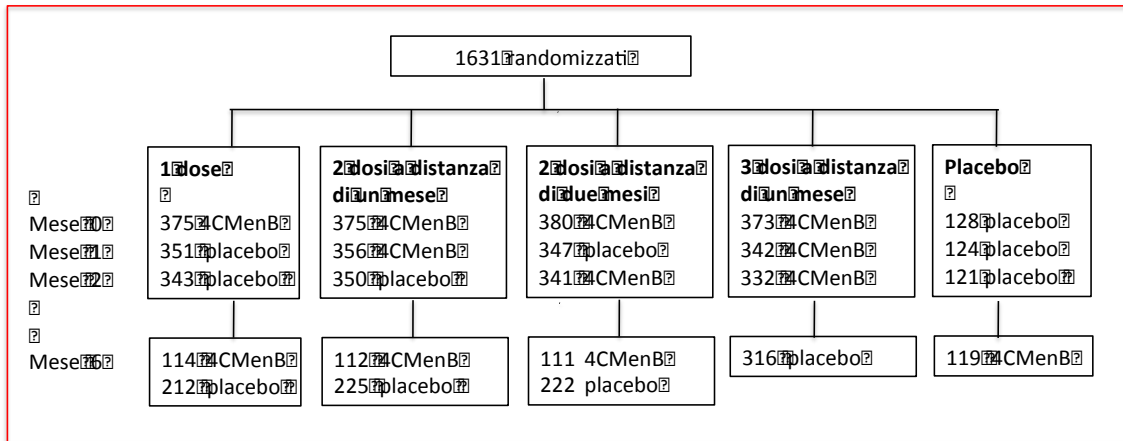
Sono stati confrontati tre gruppi di bambini, di età inferiore/uguale a 1 anno, trattati a 2, 3 e 4 mesi con 4CMenB, 4CMenB+paracetamolo, MenC.

A 12 mesi di età è stata somministrata una dose booster di 4CMenB (prima dose per il gruppo precedentemente trattato con MenC).



Negli adolescenti è stato condotto un trial di fase IIb/III (V72P10)(13) in 12 centri clinici del Cile su 1631 ragazzi di età compresa tra 11 e 17 anni. Nel trial è stata confrontata immunogenicità e sicurezza tra gruppi trattati con 4CMenB, usando diverse dosi e diverse schedule, con un gruppo di adolescenti trattati con placebo. Lo studio è stato condotto in due fasi. Nella prima fase tutti i ragazzi hanno ricevuto tre iniezioni, a distanza di un mese, costituite da una, due o tre dosi di 4CMenB o placebo secondo lo schema riportato di seguito.

Nella seconda fase, a 6 mesi, i partecipanti per cui erano disponibili i sieri per i test di immunogenicità, sono stati di nuovo randomizzati a ricevere una quarta dose di vaccino o placebo. I ragazzi che avevano ricevuto una o due dosi di 4CMenB nella prima fase hanno ricevuto la quarta dose o il placebo; quelli che avevano ricevuto tre dosi di 4CMenB nella prima fase hanno ricevuto soltanto il placebo, mentre i ragazzi che erano stati trattati solo con placebo hanno ricevuto una dose di 4CMenB.



3.2.1 Immunogenicità

Gli studi condotti sul vaccino 4CMenB hanno dimostrato un profilo beneficio rischio accettabile nei bambini e negli adolescenti. Nei trial di fase IIb e III, nei bambini di età ≤ 6 mesi, tre dosi di vaccino hanno dimostrato nella maggioranza dei trattati una risposta anticorpale contro i quattro antigeni del vaccino, in particolare per gli antigeni fHbp, NadA e PorA P1.4. Nella Figura 6, tratta dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (Bexsero®) sono riportate le risposte anticorpali, nei bambini con età ≤ 6 mesi, dopo la terza dose di vaccino espresse come media geometrica del titolo anticorpale (GMT) e come % di sieropositivi. La risposta non è modificata da un'eventuale aggiunta a scopo profilattico del paracetamolo.

Antigene		Vesikari, 2013	Gossger, 2012	Prymula, 2014
		Studio V72P13 2, 4, 6 mesi	Studio V72P12 2, 3, 4 mesi	Studio V72P16 2, 3, 4 mesi
fHbp	% sieropositivi* (95% CI)	N=1149 100% (99-100)	N=273 99% (97-100)	N=170 100% (98-100)
	hSBA GMT** (95% CI)	91 (87-95)	82 (75-91)	101 (90-113)
NadA	% sieropositivi (95% CI)	N=1152 100% (99-100)	N=275 100% (99-100)	N=165 99% (97-100)
	hSBA GMT (95% CI)	635 (606-665)	325 (292-362)	396 (348-450)
PorA P1.4	% sieropositivi (95% CI)	N=1152 84% (82-86)	N=274 81% (76-86)	N=171 78% (71-84)
	hSBA GMT (95% CI)	14 (13-15)	11 (9,14-12)	10 (8,59-12)
NHBA	% sieropositivi (95% CI)	N=100 84% (75-91)	N=112 37% (28-46)	N=35 43% (26-61)
	hSBA GMT (95% CI)	16 (13-21)	3,24 (2,49-4,21)	3,29 (1,85-5,83)

Figura 6. Risposte anticorpali battericide sieriche 1 mese dopo la terza dose di vaccino in bambini con età ≤ 6 mesi

La quasi totalità (99-100%) degli adolescenti (11-17 anni) trattati è sieropositiva a sei mesi dalla seconda dose di vaccino, e la terza dose non conferisce alcuna immunogenicità aggiuntiva. Sebbene ci siano prove a sostegno dell'immunogenicità degli antigeni contenuti nel 4CMenB, bisogna ricordare che i ceppi testati sono soltanto una frazione di tutti quelli che possono causare una malattia invasiva e che sono stati selezionati per la loro adeguatezza al test SBA. Differenti ceppi di meningococco possono, infatti, comportarsi diversamente al test.

3.2.2 Sicurezza

In tutti gli studi considerati gli eventi avversi sono stati analizzati attraverso un processo di imputabilità basato, a giudizio degli investigatori, sulla relazione temporale e la plausibilità biologica (10). Non sempre sono disponibili, quindi, tutti i dati relativi agli eventi rilevati ma soltanto quelli relativi agli eventi giudicati imputabili al vaccino. Questa procedura, sebbene spesso utilizzata negli studi clinici, è discutibile dal momento che la procedura di randomizzazione dovrebbe assicurare la migliore confrontabilità tra i gruppi in studio, il miglior controllo dei fattori di confondimento e, di conseguenza, la possibilità di definire la relazione di causalità tra trattamento ed effetti osservati sia per gli effetti positivi (efficacia) sia per quelli negativi (rischio).

Nei vari studi che sono stati condotti, la reazione avversa più rilevante è stata la febbre (14, 15). Come riportato nella scheda tecnica, nei bambini vaccinati a 2, 4 e 6 mesi di età, la febbre è stata riportata dal 69%-79% dei vaccinati con 4CMenB insieme ai vaccini di routine rispetto al 44%-59% nei gruppi che avevano ricevuto solo vaccini di routine.

Nello studio di Gossger (10) l'incidenza di febbre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) nei quattro bracci era la seguente:

<i>Concomitant-</i>	80%
<i>Intercalated-</i>	71%
<i>Accelerated-</i>	76%
<i>Routine-</i>	51%

Episodi di febbre $\geq 39^{\circ}\text{C}$ sono riportati nel 15-17% dei gruppi *Concomitant* e *Accelerated* rispetto al 12% del gruppo *Intercalated* e 6% nel gruppo con vaccinazione di routine. Sei bambini sono stati ricoverati in ospedale a causa della febbre successiva alla vaccinazione con 4CMenB. Un indolenzimento grave in sede di iniezione, con gonfiore e indurimento, è stato riportato nel 12% dei bambini del gruppo *Concomitant* e nel 16% di quello *Accelerated*, e nell'1% - 3% dopo le vaccinazioni di routine.

Le reazioni avverse gravi considerate potenzialmente correlate alla vaccinazione sono state:

- 4 crisi convulsive (1 febbrile)
- 1 caso di sindrome di Kawasaki
- 1 meningite asettica
- 1 perdita transitoria di udito
- 1 apnea transitoria
- 1 sinovite transitoria dell'anca
- 1 distrofia retinica
- 1 ipotonia-iporesponsività

Nello studio di Prymula (12) l'incidenza di febbre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ è stata 70% nel gruppo 4CMenB, 39% nel gruppo 4CMenB+paracetamolo e 27% nel gruppo trattato con MenC. Complessivamente, nei tre gruppi, sono state riportate 42 reazioni avverse gravi che non sono

state descritte nel lavoro dato che nessuna è stata giudicata potenzialmente correlata alle vaccinazioni.

Nello studio di Vesikari (11) le reazioni avverse sono state analizzate considerando il pool dei partecipanti alla fase open-label e a quella a singolo cieco. Episodi di febbre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ sono stati riportati nel 65% dei bambini trattati con 4CMenB + routine rispetto al 32% nei trattati con vaccini di routine. Per 29 bambini (1,2%) trattati con 4CMenB + routine la temperatura era $\geq 40^{\circ}\text{C}$. Il 93% dei bambini del gruppo 4CMenB + routine è stato trattato con antipiretici rispetto al 66%-71% dei gruppi di controllo.

La reazione locale più frequente è stata rappresentata da gonfiore e indurimento in sede di iniezione nell'87% dei bambini trattati con 4CMenB + routine; il 29% dei casi è stato descritto come grave (pianto quando la gamba viene spostata). Nei gruppi di controllo la frequenza è più bassa, 59%-68%, ed è più bassa anche la frequenza (8%) degli eventi gravi. Le reazioni avverse gravi considerate potenzialmente correlate alla vaccinazione sono state:

- 4 crisi convulsive di cui 2 febbrili (altri quattro casi sono stati giudicati non correlati)
- 2 casi di sindrome di Kawasaki (un altro caso giudicato non correlato)
- 1 cecità e microcefalia

Negli adolescenti (13) le reazioni avverse più frequenti sono risultate: dolore in sede di iniezione (86%), dolore forte (17%), malessere (51%), cefalea (42%). Episodi di febbre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ sono stati riportati nel 4% dei ragazzi trattati con 4CMenB rispetto al 2% nei trattati con placebo. Due casi di artrite giovanile sono stati considerati potenzialmente correlati alla vaccinazione con 4CMenB.

Durante il trial sono state segnalate altre reazioni avverse gravi, considerate non correlate alla vaccinazione, che comprendevano: 2 decessi, 1 reazione vasovagale (che ha portato all'uscita dallo studio), 4 casi di appendicite, 1 infezione da shigella, 1 meningite da pneumococco, 1 crisi asmatica, 1 caso di orticaria, 1 intossicazione da farmaco.

3.2.3 Monitoraggio aggiuntivo

Il nuovo vaccino 4CMenB è sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. L'Unione Europea ha introdotto una nuova procedura per contrassegnare i medicinali che sono oggetto di uno stretto e specifico monitoraggio da parte delle aziende produttrici e delle agenzie regolatorie, si tratta in particolare di:

- medicinali contenenti nuove sostanze attive autorizzate in Europa dopo il 1 gennaio 2011;
- medicinali biologici (quali i vaccini e i derivati del plasma) e biosimilari per i quali i dati di esperienza post commercializzazione sono limitati;
- prodotti la cui autorizzazione è subordinata a particolari condizioni (è il caso in cui l'Azienda è tenuta a fornire ulteriori dati) o autorizzati in circostanze eccezionali (quando sussiste una specifica motivazione per cui l'Azienda non può fornire un set esaustivo di dati);
- medicinali soggetti a studi sulla sicurezza dopo la concessione dell'AIC (risultati sull'uso a lungo termine o su reazioni avverse rare riscontrate nel corso della sperimentazione clinica).

Questi medicinali vengono identificati da un simbolo nero, un triangolo equilatero rovesciato ▼, incluso nei fogli illustrativi e nei Riassunti delle Caratteristiche del Prodotto, insieme ad una dicitura standard, per informare pazienti e operatori sanitari che il farmaco è soggetto a monitoraggio aggiuntivo. Il monitoraggio aggiuntivo è richiesto per un periodo di cinque anni.

In generale questo permette di stimolare la partecipazione di pazienti e operatori sanitari nella segnalazione di sospette reazioni avverse al fine di garantire che i benefici di tali medicinali siano sempre superiori ai loro rischi e per poter intraprendere adeguate azioni regolatorie, quando necessario. Nel caso del vaccino 4CMenB questa attività ha lo scopo di approfondire le conoscenze relative al profilo beneficio-rischio del vaccino in una popolazione più ampia rispetto ai circa 7.500 bambini, adolescenti e adulti trattati nelle fasi pre-registrative.

3.3 Persistenza della risposta immunitaria

Per valutare la persistenza della risposta immunitaria indotta dal vaccino 4CMenB sono stati consultati quattro articoli (16-19), reperiti attraverso la metodologia descritta nel paragrafo 3.2.

I quattro trial clinici hanno valutato:

1. la persistenza degli anticorpi battericidi hSBA in bambini di 40-44 mesi vaccinati nel primo anno di vita con una schedula 2-4-6-12 mesi;
2. la persistenza degli anticorpi battericidi hSBA in bambini di 40-44 mesi vaccinati nel primo anno di vita con una schedula 6-8-12 mesi;
3. la persistenza degli anticorpi battericidi hSBA in bambini di 60 mesi vaccinati nel primo anno di vita con una schedula 6-8-12 mesi e con un booster a 40-44 mesi;
4. la persistenza degli anticorpi battericidi hSBA in adolescenti valutata 18-24 mesi dopo l'immunizzazione con 1, 2 o 3 dosi di vaccino.

Il primo lavoro (16) ha valutato la risposta immunitaria in 68 bambini di 40-44 mesi divisi in quattro gruppi che avevano ricevuto due diverse formulazioni di vaccino contro il meningococco B (4CMenB, rMenB) con due schedule diverse nel primo anno di vita. Ogni gruppo è stato confrontato con un gruppo di controllo costituito da 43 bambini, che non avevano ricevuto alcuna dose di vaccino contro il meningococco B. Di seguito sono elencati i 5 gruppi inclusi nello studio:

1. 17 bambini vaccinati con 4 dosi di 4CMenB a 2-4-6-12 mesi
2. 29 bambini vaccinati con 4 dosi di rMenB a 2-4-6-12 mesi
3. 8 bambini vaccinati con 1 dose di 4CMenB a 12 mesi
4. 14 bambini vaccinati con 1 dose di rMenB a 12 mesi
5. 43 bambini mai vaccinati contro il Men B

Al momento dell'arruolamento a tutti i bambini è stato eseguito un prelievo di sangue per misurare il titolo di hSBA al fine di stimare la proporzione di soggetti protetti in ogni gruppo. Un titolo per hSBA \geq di 1:4 è stato considerato come correlato di protezione. Dopo il prelievo è stata, inoltre, somministrata una dose dello stesso vaccino usato per il ciclo primario e sono stati valutati i titoli anticorpali un mese dopo la vaccinazione. Ai soggetti appartenenti ai gruppi 3 e 4 e ai controlli è stata somministrata un'ulteriore dose 2 mesi dopo la prima, con successiva rivalutazione dei titoli anticorpali.

Il prelievo effettuato all'arruolamento ha evidenziato una riduzione dei titoli hSBA a 40-44 mesi in ogni gruppo, indipendentemente dal tipo di vaccino e dalla schedula vaccinale.

Relativamente al primo gruppo (vaccinati con 4CMenB a 2-4-6-12 mesi), al momento dell'arruolamento (a un'età di 40-44 mesi) la proporzione di bambini con un titolo anticorpale protettivo verso una delle componenti del vaccino era 65% per fHbp, 76% per NadA, 67% per NHBA e 41% per PorA. Dopo la somministrazione della dose booster, la proporzione di bambini con titolo anticorpale protettivo per le singole componenti contenute nel vaccino era compresa tra 89% (Por A) e 100% (fHbp e NadA).

Inoltre, è stato misurato il titolo hSBA verso altri 4 ceppi non contenuti nel vaccino; al momento dell'arruolamento una quota variabile dal 6 all'88% dei bambini aveva un titolo

protettivo per almeno una delle componenti del vaccino; dopo la dose di richiamo il 50%-100% dei bambini aveva prodotto un titolo protettivo.

Al momento dell'arruolamento, l'attività anticorpale battericida contro fHpb (ceppo 44/76-SL) e NHBA (ceppo M10713) è risultata simile tra il gruppo di bambini vaccinati con 4 dosi di 4CMenB nel primo anno di vita e il gruppo di controllo, suggerendo un'immunità naturale contro questi due ceppi. Tuttavia, dopo la somministrazione della dose di vaccino, la risposta anamnestica è risultata notevolmente più elevata nel gruppo di bambini precedentemente immunizzati (100% vs 89% aveva un titolo protettivo per fHpb e 94% vs 76% per NHBA).

Nel secondo studio (17), lo stesso gruppo di lavoro, utilizzando un disegno simile, ha valutato la persistenza della risposta anticorpale a una diversa schedula vaccinale (tre dosi a 6, 8 e 12 mesi) in bambini di 40-44 mesi e la risposta a una dose di richiamo. I 71 bambini erano suddivisi nei seguenti gruppi:

1. Bambini vaccinati con 3 dosi di 4CMenB a 6-8-12 mesi (14 bambini)
2. Bambini vaccinati con 3 dosi di rMenB a 6-8-12 mesi (16 bambini)
3. Bambini mai vaccinati contro il meningococco B (41 bambini)

I dati di questo studio confermano una riduzione dell'attività anticorpale battericida nel tempo ed evidenziano che una dose booster somministrata in età prescolare è in grado di aumentare il titolo anticorpale hSBA. Nello specifico al momento dell'arruolamento il 100% dei bambini vaccinati con 4CMenB presentava un titolo anticorpale hSBA protettivo per NadA, il 79% per NHBA, il 36% per fHbp, il 14% per PorA; un mese dopo la somministrazione di una dose di richiamo la proporzione di bambini con titolo anticorpale protettivo per le componenti contenute nel vaccino era compresa tra 93% (Por A e NHBA) e 100% (fHbp e NadA).

La persistenza della risposta anticorpale negli stessi bambini è stata valutata successivamente a 60 mesi (19). Parte di questi bambini sono stati persi al follow up, riducendo così la numerosità dei gruppi in studio:

1. Bambini vaccinati con 3 dosi di 4CMenB a 6-8-12 mesi – 1 booster a 40 mesi (12 bambini)
2. Bambini vaccinati con 3 dosi di rMenB a 6-8-12 mesi – 1 booster a 40 mesi (10 bambini)
3. Bambini vaccinati con 2 dosi di 4CMenB a 40 – 42 mesi (24 bambini)

Relativamente al primo gruppo (bambini che avevano ricevuto 3 dosi di 4CMenB nel primo anno di vita e 1 dose di richiamo a 4 anni), il 100% dei bambini presentava un titolo anticorpale hSBA protettivo per NadA a 60 mesi, il 45% per NHBA, il 67% per fHbp, il 17% per PorA.

Dei 24 bambini che avevano ricevuto due dosi di 4CMenB a 40 e 42 mesi, il 100% manteneva un titolo anticorpale hSBA protettivo per NadA, l'83% per NHBA, il 38% per fHbp, nessun bambino aveva un titolo hSBA protettivo per PorA.

Questi risultati confermano i dubbi sulla persistenza dell'attività anticorpale battericida nel tempo dopo vaccinazione con 4CMenB.

Un altro trial clinico (18) ha studiato la persistenza della risposta anticorpale dopo 18-24 mesi dall'ultima dose di vaccino 4CMenB in adolescenti di 11-17 anni. I 666 soggetti erano stati suddivisi in otto gruppi vaccinati con differenti schedule (una, due o tre dosi di vaccino a 1, 2 o 6 mesi di intervallo); in aggiunta è stato arruolato un gruppo di controllo naïve al vaccino, costituito da 151 ragazzi. Un mese dopo la conclusione del ciclo primario, il 93-100% degli adolescenti aveva un titolo protettivo verso almeno una delle tre componenti del vaccino per cui era stata testata l'attività battericida (fHpb, NadA, PorA). Dopo 18-24 mesi dall'ultima dose, il 64% degli adolescenti, vaccinati con una schedula a 2 dosi, presentava ancora un titolo protettivo per tutte e tre le componenti valutate.

Dagli studi considerati emerge che i titoli anticorpali diminuiscono dopo il ciclo primario. Una dose booster in età prescolare è risultata ben tollerata e in grado di indurre una risposta anamnestica.

Tuttavia, il numero di studi che valutano la persistenza della risposta immunitaria è limitato e i lavori condotti sui bambini si basano su un campione molto piccolo (17 bambini avevano ricevuto il vaccino 4CMenB con schedula a 4 dosi 2-4-6-12 mesi e 14 bambini con schedula a tre dosi 6-8-12).

Inoltre, l'immunogenicità indotta dal vaccino è stata valutata utilizzando diversi ceppi di meningococco B; la riduzione dei titoli anticorpali nel tempo è risultata molto variabile a seconda dei ceppi considerati. Non è chiaro se questo rifletta una reale differenza della persistenza dell'immunogenicità per i ceppi testati o se questo rifletta soltanto una diversa suscettibilità dei ceppi all'attività battericida del test. In presenza di una reale differenza, si apre la possibilità che l'efficacia del vaccino possa variare tra i ceppi a seconda della persistenza o meno degli anticorpi verso le proteine espresse da questi ceppi.

I dati valutati sono quindi al momento insufficienti per trarre conclusioni definitive sulla persistenza della risposta immunitaria.

3.4 La co-somministrazione del vaccino anti-meningococco B con altri vaccini

Secondo quanto riportato nell'RCP:

“Bexsero® può essere somministrato in concomitanza con uno qualsiasi dei seguenti antigeni vaccinali, sia come vaccino monovalente o combinato: difterite, tetano, pertosse acellulare, Haemophilus influenzae di tipo b, poliomielite inattivato, epatite B, pneumococcico eptavalente coniugato, morbillo, parotite, rosolia e varicella...”

La co-somministrazione di Bexsero® con vaccini diversi da quelli sopra menzionati non è stata studiata”.

3.5 Sintesi

Sono attualmente disponibili soltanto studi di immunogenicità e sicurezza del vaccino antimeningococco B, mentre l'efficacia, come riportato nella scheda tecnica, non è stata direttamente valutata mediante sperimentazioni cliniche ma è stata dedotta attraverso l'analisi delle risposte anticorpali verso i quattro antigeni del vaccino: NadA, fHbp, NHBA, PorA P1.4. Gli studi condotti sul vaccino 4CMenB hanno dimostrato un profilo beneficio rischio accettabile nei bambini e negli adolescenti. Nei trial di fase IIb e III, nei bambini di età ≤ 6 mesi, tre dosi di vaccino hanno dimostrato nella maggioranza dei trattati una risposta anticorpale contro i quattro antigeni del vaccino. La risposta non sembra essere modificata dalla somministrazione concomitante (a scopo profilattico) di paracetamolo. Sebbene ci siano prove a sostegno dell'immunogenicità degli antigeni contenuti nel 4CMenB, bisogna, tuttavia, ricordare che i ceppi testati sono soltanto una frazione di tutti quelli che possono causare una malattia invasiva e che sono stati selezionati per la loro adeguatezza al test hSBA. Differenti ceppi di meningococco possono, infatti, comportarsi diversamente al test.

La reazione avversa più rilevante e frequente è stata la febbre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) riportata dal 69%-79% dei bambini vaccinati con 4CMenB insieme ai vaccini di routine rispetto al 44%-59% nei gruppi che avevano ricevuto solo vaccini di routine. Episodi di febbre $\geq 39^{\circ}\text{C}$ sono stati riportati nel 15-17% dei casi. Al momento non sono disponibili dati sufficienti sulla frequenza di reazioni avverse, in particolare la febbre, successive alla vaccinazione con solo 4CMen B. Sono

stati segnalati, inoltre, ricoveri in ospedale a causa della febbre successiva alla vaccinazione, casi di crisi convulsive e sindrome di Kawasaki.

Relativamente alla persistenza della risposta immunitaria, i dati disponibili non sono sufficientemente solidi per trarre conclusioni definitive. Dagli studi considerati sembra che i titoli anticorpali, misurati circa 3 anni dopo il completamento del ciclo primario, diminuiscano; una dose booster in età prescolare è risultata ben tollerata e in grado di indurre una risposta anamnesticca. Inoltre la riduzione dei titoli anticorpali nel tempo è risultata molto variabile a seconda dei diversi ceppi di meningococco B utilizzati per valutare la risposta immunitaria; non è chiaro se questo rifletta una reale differenza della persistenza dell'immunogenicità per i ceppi testati o soltanto una diversa suscettibilità dei ceppi all'attività battericida del test.

Va, infine, ricordato che il nuovo vaccino 4CMenB è sottoposto a monitoraggio addizionale. L'Unione Europea, infatti, ha introdotto una nuova procedura per contrassegnare i medicinali che sono oggetto di uno stretto e specifico monitoraggio da parte delle aziende produttrici e delle agenzie regolatorie. Questa attività ha lo scopo di approfondire le conoscenze relative al profilo beneficio-rischio del vaccino in una popolazione più ampia rispetto ai circa 7.500 bambini, adolescenti e adulti trattati nelle fasi pre-registrative.

4. EPIDEMIOLOGIA DELLE INFEZIONI DA *NEISSERIA MENINGITIDIS*

4.1 Caratteristiche generali dell'infezione

La trasmissione del meningococco avviene per via respiratoria, per aerosolizzazione o contatto di secrezioni del tratto respiratorio. L'unico serbatoio del meningococco è l'uomo, che ospita la *Neisseria meningitidis* nella mucosa delle vie aeree superiori (nasofaringe). Gran parte dei casi di malattia meningococcica sono acquisiti attraverso contatto con portatori asintomatici. Si stima che il 5-10% degli adulti (in periodi non epidemici) siano portatori sani di meningococco (20); la prevalenza di portatori asintomatici varia con l'età ed è maggiore negli adolescenti e nei giovani adulti (21) e può arrivare fino al 25% negli adolescenti sani (22). Lo stato di portatore è transitorio e termina con la comparsa di anticorpi specifici. Nella maggior parte dei casi il batterio rimane nel nasofaringe per giorni o settimane, ma può permanere anche mesi.

La colonizzazione delle vie respiratorie è un fattore necessario ma non sufficiente per lo sviluppo della malattia meningococcica. Fattori legati all'ospite, al patogeno, fattori ambientali e comportamentali concorrono allo sviluppo della malattia. Condizioni di immunocompromissione, come l'asplenia o il deficit del complemento, aumentano la suscettibilità dell'ospite all'infezione. La compromissione della mucosa respiratoria, dovuta a fumo, a co-infezioni virali o batteriche o a particolari condizioni ambientali, può facilitare lo sviluppo della malattia. Alcuni ceppi del patogeno sono più virulenti di altri. Fattori comportamentali, come vivere o frequentare comunità chiuse o semi-chiuse, favoriscono la trasmissione del patogeno. Nei paesi industrializzati, la maggior parte dei casi sono sporadici e i casi secondari sono rari, tuttavia i contatti stretti del malato hanno un rischio maggiore rispetto agli altri di sviluppare la malattia.

Il periodo d'incubazione della malattia varia da 1 a 10 giorni, anche se di solito i sintomi si sviluppano nell'arco di 3-4 giorni. La meningite è il quadro clinico più rappresentato (80-85% di tutti i casi riportati di malattia meningococcica), con o senza sepsi. L'incidenza è più elevata sotto i 5 anni di età, con un picco nel primo anno di vita; inoltre viene descritto un ulteriore picco di incidenza tra i 15 e i 19 anni. La malattia invasiva meningococcica ha un tasso di letalità di circa il 10% (20), anche in caso di terapia antibiotica tempestiva. Il tasso di letalità aumenta con l'età, è più elevato in caso di infezione da sierogruppo C piuttosto che da sierogruppo B, è maggiore in presenza di sepsi (20, 22, 23). In tale condizione il tasso di letalità può arrivare fino al 40% (20). Nel 10% dei casi permangono sequele neurologiche e nel 3-7% dei casi sequele maggiori (deficit cognitivi o motori, sordità, convulsioni, disturbi della vista, idrocefalo). In particolare, nel 2,1% dei casi si verifica sordità, nel 2,1% disturbi maggiori della vista, nello 0,8% deficit motori (Javid, Meningococcemia. Disponibile su <http://emedicine.medscape.com/article/221473-overview>. Ultimo accesso 18 Giugno 2014). Nei casi di meningite permangono lesioni cutanee nel 48% dei casi e nell'8% dei casi vengono effettuate amputazioni (24). Meno frequentemente viene segnalato deficit mentale residuo, che ha una frequenza stimata dello 0,4% dei casi, e convulsioni, che si verificano nello 0,5% dei casi (25).

4.2 Epidemiologia delle infezioni da meningococco

L'incidenza della malattia meningococcica e la distribuzione di sierogruppi e sierotipi presentano fluttuazioni nel tempo e per area geografica (20, 23, 26). La ragione di tale variabilità non è chiara, ma è presumibilmente legata alla biologia del meningococco e alla sua alta variabilità genetica e antigenica. Nella Figura 7 è illustrata la distribuzione dei sierogruppi per area geografica secondo una revisione della letteratura pubblicata nel 2013 (27).



Figura 7: Distribuzione dei sierogruppi di meningococco per area geografica. I sierogruppi predominanti sono indicati in grassetto

A livello globale il numero stimato di casi di malattia invasiva da meningococco per anno è pari a 500.000 - 1.200.000, con 50.000-135.000 decessi (20, 27). L'incidenza più elevata si osserva nella cosiddetta cintura della meningite nell'Africa sub-sahariana; l'incidenza annuale è pari a 10-20 casi per 100.000 e durante le epidemie, che ricorrono annualmente durante la stagione secca, il tasso d'attacco supera 1000 casi per 100.000(28). Il sierogruppo predominante è il sierogruppo A (27).

In Australia i tassi d'incidenza di malattia meningococcica sono superiori a 3/100.000 casi. In Nuova Zelanda, negli anni 90 e nei primi anni 2000, è stata osservata la comparsa di un ceppo di sierogruppo B ST-41/44, con incidenza superiore a 10/100.000 per molti anni; una massiva campagna avviata nel 2004 con vaccino OMV contro il meningococco B ha drasticamente ridotto l'incidenza (28).

I dati per America Latina e Regione asiatica sono limitati. In America Latina le incidenze descritte variano da valori inferiori allo 0,1/100.000 in Messico a 2 casi/100.000 in Brasile, con i sierogruppi B e C predominanti (28). Nella Regione Asiatica si registrano incidenze inferiori a 0,1/100.000, con il sierogruppo A come prevalente (27).

La maggior parte dei paesi americani ed europei rientra tra i paesi a bassa endemia, con un numero di casi inferiore a 2/100.000 per anno. In Canada è stata registrata un'incidenza di malattia meningococcica del 0,62 per 100.000 nel 2002 e 0,42 nel 2006.

I sistemi europei di sorveglianza delle malattie da meningococco hanno prodotto dati d'incidenza (http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EU_IBD/Pages/index.aspx) che vanno interpretati tenendo conto della diversità dei sistemi di sorveglianza in atto nei vari paesi Europei. Nel 2011 (29) un totale di 3.808 casi confermati di malattia invasiva da meningococco sono stati segnalati da 29 paesi (i 27 paesi dell'UE, Norvegia e Islanda); il tasso di notifica globale è pari a 0,77 casi per 100.000 (0,09-1,99). Il sierogruppo più rappresentato è il sierogruppo B (73,6%), seguito da C (14,4%) e Y (8,2%). L'incidenza della malattia invasiva da meningococco B è stimata intorno a 0,5 per 100.000; l'incidenza è maggiore nei bambini con meno di un anno (10,0 per 100.000) e nei bambini di 1-4 anni (3,3 per 100.000); un altro picco si osserva nella classe di età 15-24 anni (0,80 per 100.000).

L'Italia si pone tra i paesi con incidenza più bassa, con un tasso riportato pari a 0,25 casi per 100.000.

4.3 Epidemiologia delle infezioni da meningococco in Italia

Per descrivere l'epidemiologia delle malattie invasive da *Neisseria meningitidis* in Italia sono stati utilizzati gli archivi nazionali delle schede di dimissione ospedaliera (SDO) e della sorveglianza per le malattie batteriche invasive (MIB).

L'analisi dei dati di ricovero ha rilevato un numero di ospedalizzazioni per malattia invasiva da meningococco superiore al numero di notifiche segnalate al sistema di sorveglianza. Tenendo conto della severità clinica della malattia in oggetto, ci si aspetta che tutti i casi, o la stragrande maggioranza, siano ospedalizzati. Pertanto, è verosimile che esista un problema di sottotifica del sistema di sorveglianza delle MIB.

L'archivio delle SDO non fornisce informazioni sulla tipizzazione dei casi; la distribuzione per sierogruppo si evince, invece, dall'analisi dei dati del sistema di sorveglianza delle MIB.

Pertanto l'incidenza di malattia invasiva da meningococco B in Italia è stata stimata applicando la distribuzione per sierotipo fornita dal sistema di sorveglianza sul numero di casi desunto dall'archivio delle SDO.

Di seguito vengono descritte le due fonti di dati e riportate le stime di incidenza prodotte integrando i due archivi.

4.3.1 I ricoveri ospedalieri

Per la stima del numero e dell'incidenza delle ospedalizzazioni in Italia, sono stati utilizzati i dati delle SDO dal 2001 al 2012. Nell'analisi, in particolare, sono stati considerati solo i ricoveri ordinari e tutte le diagnosi, principale e secondarie. I codici ICD9-CM utilizzati sono riportati in Appendice C2.

Nel periodo compreso tra il 2001 e il 2012, sono stati osservati 3.710 ricoveri ordinari per malattie da meningococco. Allo scopo di ottenere i ricoveri univoci e poter quindi stimare il numero di casi di malattie da meningococco, sono stati esclusi i ricoveri ripetuti relativi allo stesso individuo (pari al 10,9% del totale), ottenendo in tal modo, nell'intero periodo in studio, 3.306 ricoveri ordinari la cui distribuzione per anno e diagnosi è riportata in Tabella 2.

In particolare sono stati osservati 1.673 (50,6%) casi di meningite da meningococco, 106 (3,2%) di encefalite da meningococco, 1.077 (32,6%) di meningococcemia, 151 casi (4,6%) di sindrome Waterhouse-Friderichsen, 59 casi (1,8%) di cardite da meningococco, 82 casi (2,5%)

di altre forme specificate di infezioni da meningococco e 158 casi (4,8%) di infezioni da meningococco non specificate (Tabella 2).

Tabella 2. Distribuzione dei ricoveri ordinari delle malattie da meningococco per anno e diagnosi. Italia 2001 – 2012. (Fonte: SDO)

Anno	Meningite	Encefalite	Meningo- coccemia	Sindrome W-F	Cardite	Altre forme spec di infezione	Infezione non spec	Totale
2001	127	12	74	11	8	4	9	245
2002	159	8	87	22	7	7	19	309
2003	168	11	128	18	4	7	13	349
2004	193	12	124	14	7	9	14	373
2005	201	11	169	15	13	10	21	440
2006	118	6	85	12	6	6	14	247
2007	130	4	84	18	2	4	19	261
2008	113	9	88	10	3	8	19	250
2009	149	6	71	11	3	6	7	253
2010	100	7	60	9	1	8	9	194
2011	117	13	59	9	1	8	5	212
2012	98	7	48	2	4	5	9	173
Totale	1.673	106	1.077	151	59	82	158	3.306

Nel complesso dei ricoveri per meningococco, non è stata osservata una differenza significativa nella frequenza tra i due sessi (51,1% nei maschi vs 48,8% nelle femmine).

Analizzando l'andamento dei ricoveri per tutte le malattie da meningococco si osserva un trend crescente dal 2001 al 2005 passando da un'incidenza di 0,40 a 0,75 per 100.000; negli anni successivi l'incidenza dei ricoveri decresce raggiungendo il valore di 0,30 casi per 100.000 nel 2012. Lo stesso andamento si osserva per le sole meningiti e per le sepsi da meningococco (Figura 8).

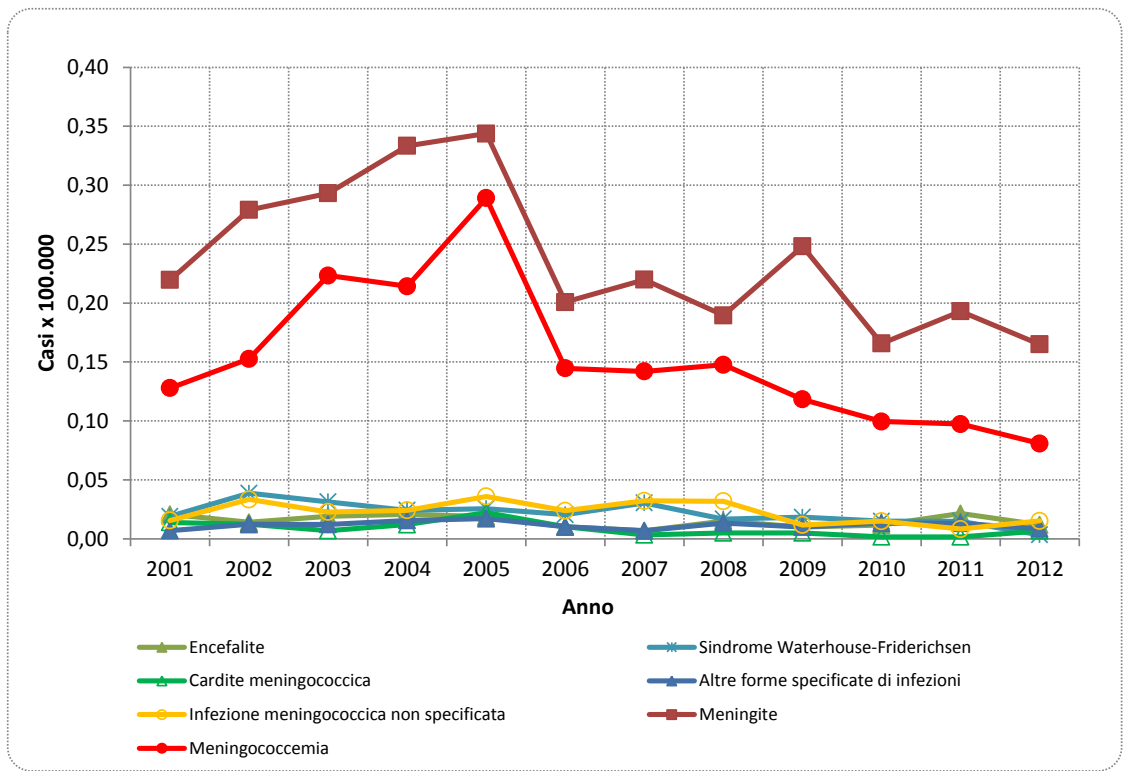


Figura 8. Incidenza (per 100.000) dei ricoveri per le malattie da meningococco, per anno e diagnosi. Italia 2001-2012. (Fonte: SDO)

Analizzando l'andamento dei ricoveri per tutte le malattie da meningococco per fascia di età si osserva un trend decrescente con un'incidenza pari a 5,2 per 100.000 nei bambini sotto l'anno di età e 2,3 per 100.000 nei bambini di età compresa tra uno e quattro anni. L'incidenza decresce all'aumentare dell'età, tranne che nella fascia di età 15-19, in cui si osserva un aumento dell'incidenza con un valore pari a 1,1 per 100.000 (Figura 9).

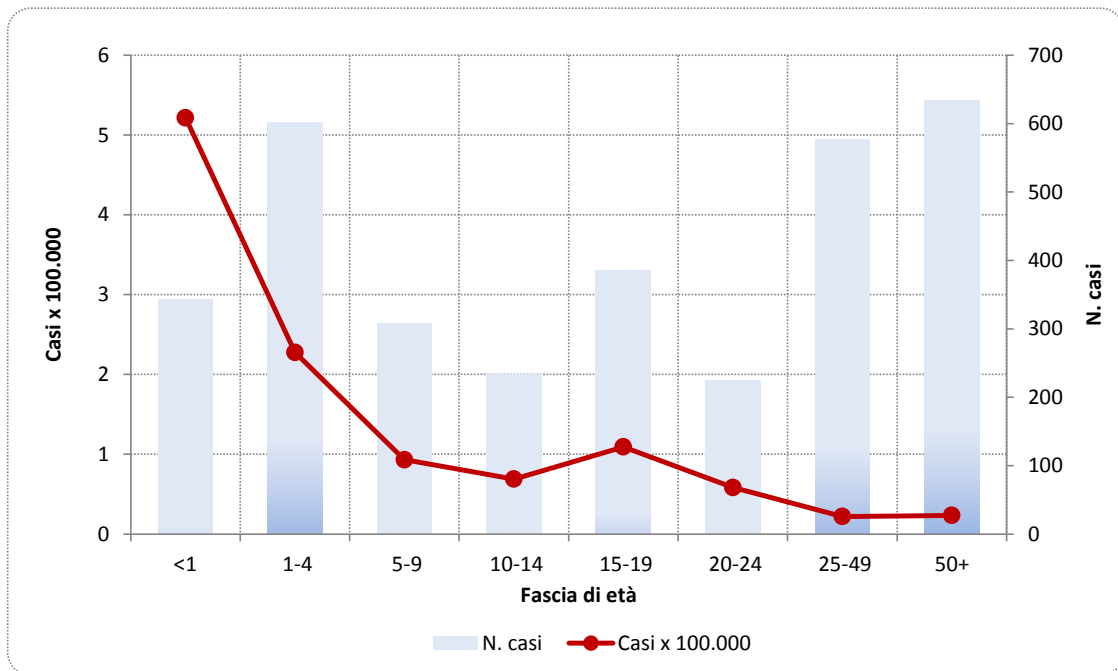


Figura 9: Numero e incidenza dei ricoveri per malattia invasiva da meningococco per fascia di età. Italia 2001-2012. (Fonte: SDO)

Il numero totale di ricoveri per malattie da meningococco sotto l'anno di vita, nel periodo considerato, è 343. In Figura 10 è riportata la distribuzione per mese di età.

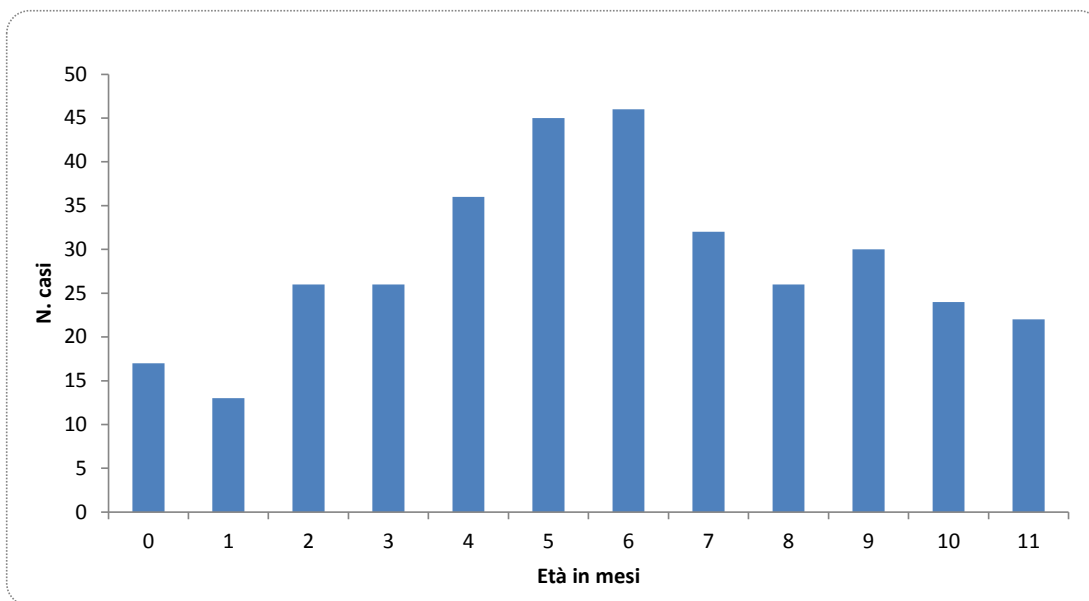


Figura 10. Distribuzione dei ricoveri per malattie da meningococco per età in mesi sotto l'anno di vita. Italia 2001-2012. (Fonte: SDO)

Considerando i ricoveri per tutte le malattie da meningococco per anno e fascia di età si osserva un trend crescente dal 2001 fino a raggiungere un picco nel 2005. Tale aumento è più evidente nei bambini al di sotto dell'anno di età (da 3,5 a 8,3 per 100.000) e nella fascia 1-4 anni (da 1,9 a 4,4 per 100.000). Dal 2006 l'incidenza si riduce, raggiungendo in queste due fasce di età un valore di incidenza pari a 3,2 e 1,6 per 100.000 rispettivamente, nel 2012 (Figura 11).

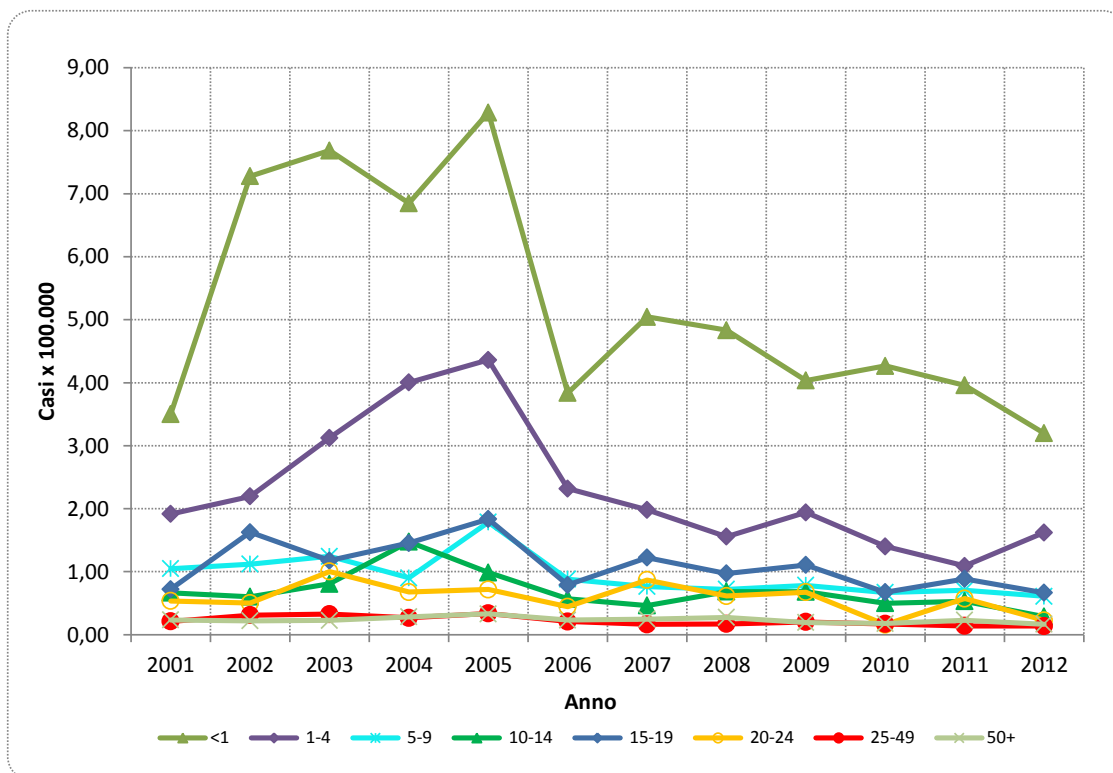


Figura 11. Incidenza (per 100.000) dei ricoveri per malattia da meningococco, per anno ed età. Italia 2001-2012. (Fonte: SDO)

La durata mediana del ricovero per tutte le malattie da meningococco risulta pari a 11 giorni (IQR = 10 giorni). Per le meningiti la mediana è pari a 11 giorni (IQR = 8 giorni) e per le sepsi è pari a 10 giorni (IQR = 9 giorni). Come atteso la durata mediana del ricovero cresce all'aumentare dell'età.

La distribuzione dei ricoveri per tutte le malattie da meningococco per Regione/PP.AA. e fascia d'età è riportata In Tabella 3.

Tabella 3: Distribuzione dei ricoveri per malattie da meningococco per Regione/PP.AA. ed età. Italia 2001 – 2012. (Fonte: SDO)

Regione/PP.AA.	<1	1-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-49	50+	Totale
Piemonte	18	34	23	16	41	12	56	51	251
Valle D'Aosta	0	0	1	0	0	0	0	2	3
Lombardia	90	151	78	49	85	43	123	117	736
P.A. di Bolzano	4	22	8	13	21	4	10	6	88
P. A. di Trento	2	8	2	7	6	4	1	3	33
Veneto	31	51	16	17	33	24	55	60	287
Friuli V.G.	4	3	3	2	8	4	14	9	47
Liguria	4	13	10	7	14	6	14	11	79
Emilia-Romagna	26	40	21	20	24	15	49	49	244
Toscana	19	45	21	16	31	25	40	56	253
Umbria	11	12	6	6	16	12	21	21	105
Marche	7	15	6	3	15	4	9	15	74
Lazio	44	55	27	15	28	23	76	66	334
Abruzzo	1	4	5	0	2	3	7	12	34
Molise	0	0	0	1	0	1	1	3	6
Campania	37	73	39	23	23	8	36	56	295
Puglia	6	20	11	15	11	13	17	38	131
Basilicata	4	5	2	0	1	2	4	2	20
Calabria	1	2	4	3	3	2	5	9	29
Sicilia	18	28	16	11	6	4	19	27	129
Sardegna	16	20	8	9	17	16	20	22	128
Totale	343	601	307	233	385	225	577	634	3.306

4.3.2 Sistema di sorveglianza delle malattie batteriche invasive

Nel periodo 1994-2012 sono stati notificati al sistema di sorveglianza delle MIB 3.929 casi di malattia invasiva da meningococco, di cui 2.280 casi (58,0%) sono stati tipizzati. La proporzione di ceppi tipizzati è aumentata nel tempo, passando dal 36% nel 1994 al 76,1% nel 2012. Il sierogruppo B è il più frequente, costituendo il 60,3% dei casi tipizzati (1.375 casi), seguito dal sierogruppo C con 760 casi (Figura 12).

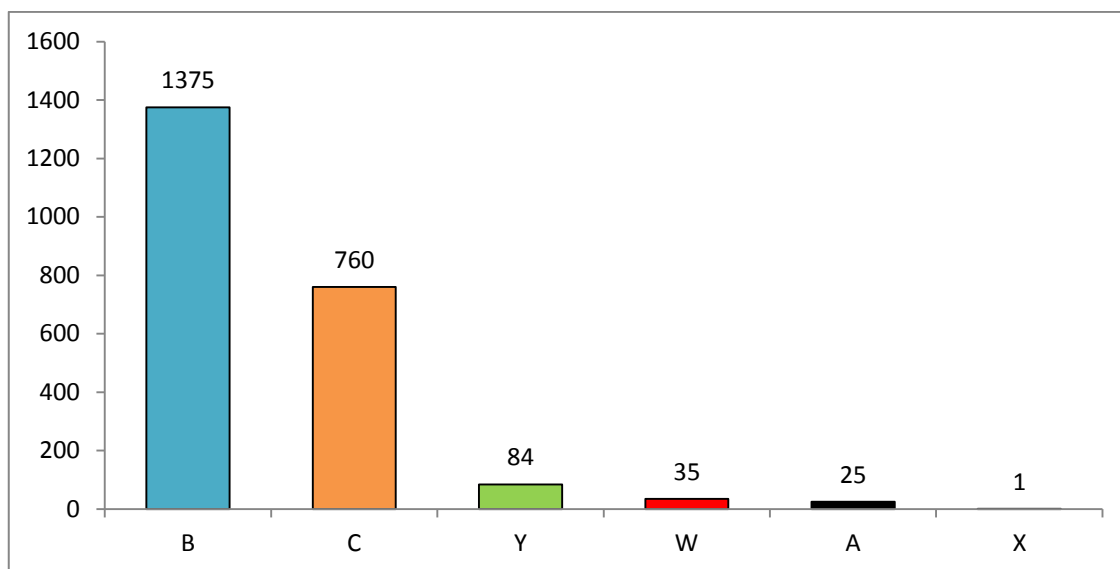


Figura 12. Numero di casi di malattia invasiva da meningococco per sierotipo. Italia, 1994-2012.
(Fonte: Sorveglianza MIB)

Nelle Figure 13 e 14 è riportato il numero di casi per siero-gruppo specifico. Questi dati vanno interpretati con cautela; infatti, essendo la tipizzazione disponibile solamente per una proporzione dei casi totali (variabile negli anni e per gruppo di età), i numeri assoluti di casi specifici per siero-gruppo possono risultare sottostimati, non sempre in maniera omogenea nei diversi anni o tra le diverse classi di età, ponendo così dei limiti anche nell'interpretazione dei trend. Inoltre, il numero assoluto di casi notificati al sistema di sorveglianza potrebbe risentire del metodo diagnostico utilizzato. Ad esempio, la PCR, ritenuto lo strumento diagnostico più sensibile per l'identificazione del meningococco (30), è stata utilizzata nel 16,7% dei casi, con un range dal 5,1% nel 2007 al 35,5% nel 2012 (Tabella 4).

Tabella 4: Distribuzione dei metodi diagnostici utilizzati per anno. Italia, 2007 – 2012.
(Fonte: Sorveglianza MIB)

Regione/PP.AA.	PCR ¹	Coltura ²	Altro Metodo ³	Totale ⁴
2007	9 (5,1)	133 (74,7)	36 (20,2)	178 (100)
2008	12 (6,8)	137 (77,4)	28 (15,8)	177 (100)
2009	37 (21,8)	115 (67,6)	18 (10,6)	170 (100)
2010	24 (16,0)	107 (71,3)	19 (12,7)	150 (100)
2011	30 (19,7)	108 (71,1)	14 (9,2)	152 (100)
2012	49 (35,5)	75 (54,3)	14 (10,1)	138 (100)
Totale	161 (16,7)	675 (69,9)	129 (13,4)	965 (100)

¹ Diagnosi tramite PCR ed eventuali altri metodi

² Diagnosi tramite coltura ed eventuali altri metodi eccetto PCR

³ Altri metodi (ricerca antigene e/o esame microscopico) eccetto PCR e coltura

⁴ Metodo diagnostico non indicato per 26 casi

Nella Figura 13 è riportato l'andamento del numero dei casi di malattia invasiva da meningococco nell'ultimo ventennio, per sierogruppo.

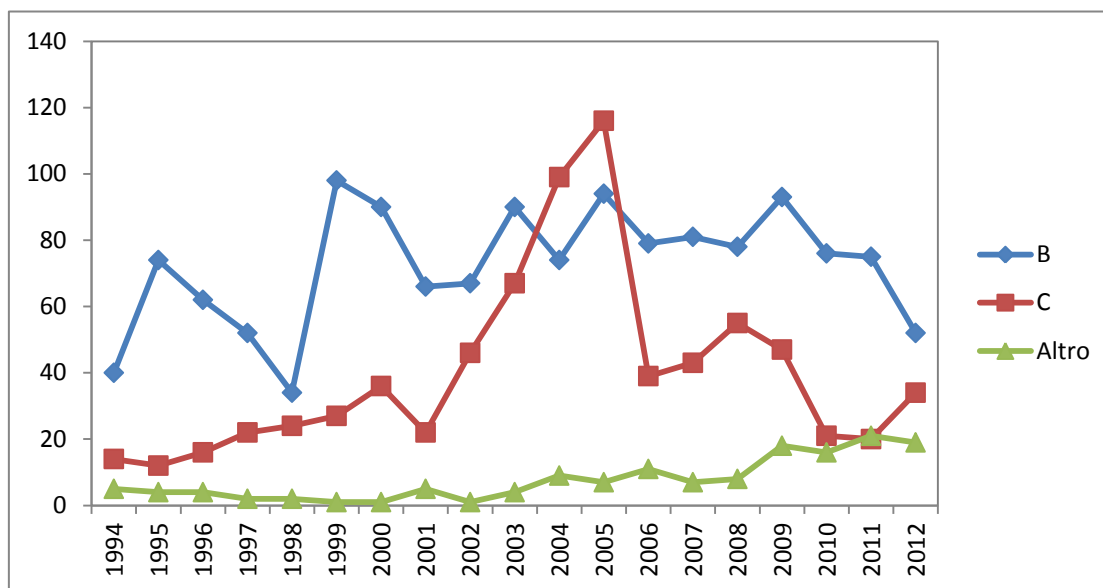


Figura 13: Numero di casi di malattia invasiva da meningococco per sierogruppo e anno. Italia, 1994-2012. (Fonte: Sorveglianza MIB)

Per quanto riguarda il meningococco B, in accordo con quanto descritto in letteratura, è evidente la presenza di fluttuazioni d'incidenza nel tempo. Il numero di casi da sierogruppo B è

sempre stato maggiore rispetto al numero di casi da sierogruppo C, tranne che negli anni 2004 e 2005.

Il sierogruppo C presenta un incremento progressivo dal 1994 al 2005; dal 2006 è evidente una riduzione del numero di casi, presumibilmente legato all'introduzione del vaccino coniugato contro il meningococco C nei calendari regionali. In Italia la vaccinazione è stata offerta con tempi e strategie diverse tra le Regioni/PP.AA. a partire dal 2005-2006; solo dal 2009-2010 il vaccino è offerto dalla maggior parte delle regioni gratuitamente a tutti i nuovi nati e nel 2012 è stato inserito nel Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale. Con questa premessa, non è possibile spiegare pienamente il brusco calo del numero di casi registrato nel 2006 (rispetto all'anno precedente).

Nel 2012 si osserva un calo dei casi da B e un aumento dei casi da C rispetto all'anno precedente; tale andamento va monitorato, ma potrebbe rientrare nelle oscillazioni temporali che caratterizzano l'epidemiologia del meningococco.

Si osserva, inoltre, un graduale aumento dei sierogruppi diversi da B e C, prevalentemente attribuibile a un aumento dei casi da sierogruppo Y, in accordo con quanto riportato anche negli altri paesi europei ed extraeuropei.

Un'analisi più approfondita è stata effettuata limitatamente agli ultimi anni, per avere una fotografia più aggiornata dell'epidemiologia del patogeno. E' stato scelto il periodo 2007-2012, poiché nel 2007 il sistema di sorveglianza è stato esteso alle sepsi da *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*; sebbene questa modifica non abbia interessato le forme da meningococco, è ipotizzabile che la revisione del sistema abbia migliorato la sensibilità dello stesso con coinvolgimento di tutti gli agenti eziologici.

Il sistema di sorveglianza ha rilevato 991 casi di malattia invasiva da meningococco dal 2007 al 2012, con una media di 165 casi l'anno.

Informazioni sulla tipizzazione sono disponibili per 764/991 casi (77,1%). Il sierogruppo B è quello più rappresentato (455 casi), costituendo il 59,6% dei casi tipizzati, seguito dal sierogruppo C (220 casi) e dal sierogruppo Y (59 casi). La Figura 14 mostra il numero di casi per anno e sierogruppo nel periodo 2007-2012.

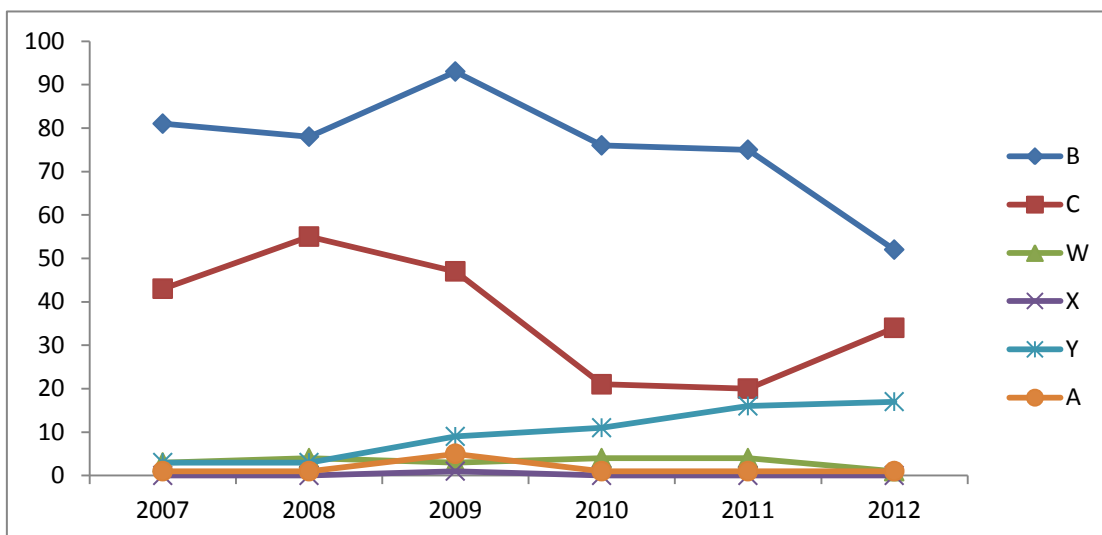


Figura 14: Numero casi di malattia da meningococco, per sierogruppo e anno. Italia, 2007-2012. (Fonte: Sorveglianza MIB)

Nel periodo considerato si osserva una riduzione del numero di casi di meningococco B (da 81 nel 2007 a 52 nel 2012) e C (da 43 nel 2007 a 34 nel 2012); mentre è evidente un graduale incremento del numero di casi da sierogruppo Y (da 3 nel 2007 a 17 nel 2012). Come detto sopra, la riduzione dei casi da sierogruppo B e C potrebbe, però, rientrare nelle oscillazioni tipiche dell'epidemiologia di questi sierogruppi.

La Figura 15 mostra la distribuzione dei casi di malattia invasiva da meningococco per fascia di età e sierogruppo. Nell'interpretazione del grafico va considerato che le fasce d'età sono di ampiezza diversa: i bambini al di sotto di un anno di età sono stati considerati separatamente, mentre le ultime due classi di età (25-49 e oltre 50) sono più ampie.

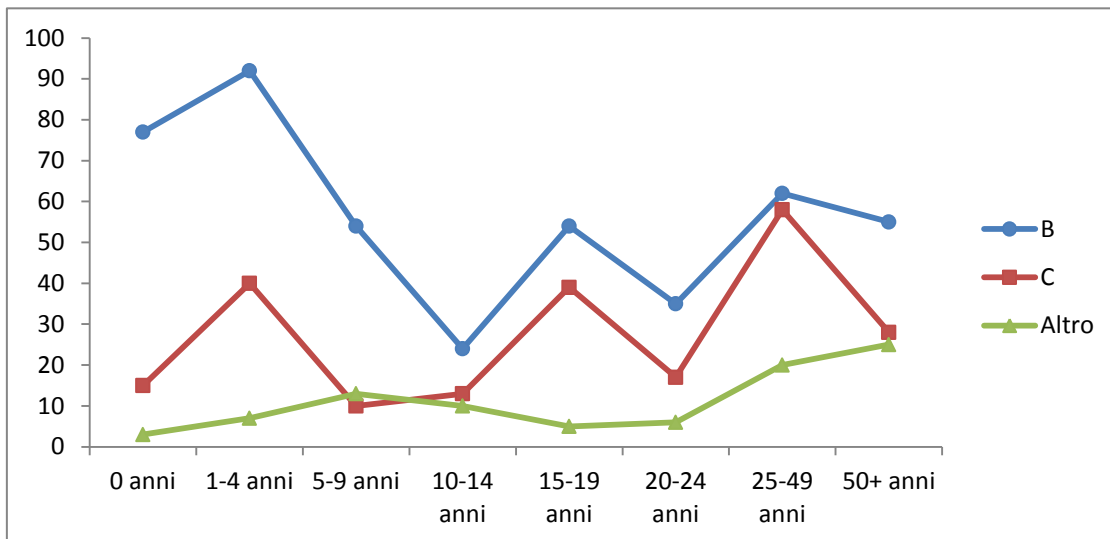


Figura 15: Numero casi di malattia invasiva da meningococco, per sierogruppo e fascia di età. Italia, 2007-2012. (Fonte: Sorveglianza MIB)

La malattia invasiva da meningococco di sierogruppo B e C colpisce prevalentemente i bambini sotto i 5 anni di età e in particolare nei primi 12 mesi di vita; un secondo picco, più modesto, è visibile nella fascia di età 15-19 anni.

In particolare, il 37,1% dei casi di malattia da sierogruppo B segnalati negli anni 2007-2012 si è verificato nei bambini fino ai 4 anni di età (169 casi). Di questi, quasi la metà si sono verificati nel primo anno (77 casi) e in particolare nei primi 5 mesi di vita (41 casi) (Figura 16). In questa fascia d'età la percentuale di tipizzazione nel periodo preso in esame è pari all' 82%.

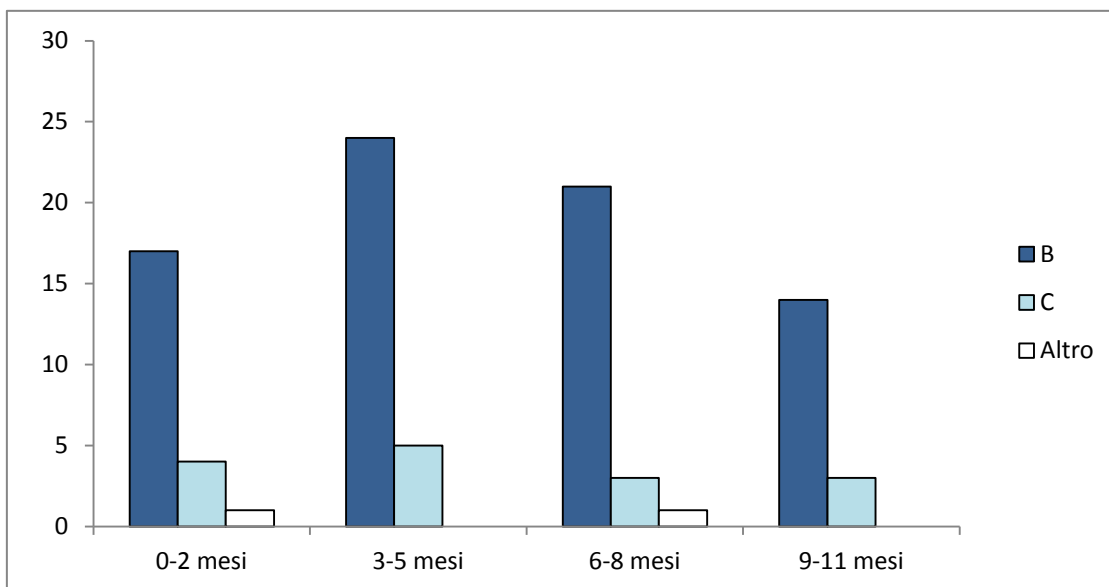


Figura 16: Numero casi di malattia invasiva da meningococco nel primo anno di vita, per sierogruppo e trimestre di età. Italia, 2007-2012. (Fonte: Sorveglianza MIB)

Analizzando la distribuzione dei sierogruppi per fascia di età, si osserva che il sierogruppo B è il gruppo più frequente nelle fasce di età più giovani. Infatti, considerando i 762 casi tipizzati per cui si hanno informazioni sull'età, il sierogruppo B rappresenta l'81,1% (77/95) di tutti i casi verificatisi nel primo anno di vita, il 66,2% (92/139) dei casi di 1-4 anni e il 70,1% (54/77) dei casi di 5-9 anni; nelle altre fasce di età rappresenta circa il 50% dei casi. Il sierogruppo C è meno rappresentato nei più piccoli, presumibilmente per effetto dei programmi d'immunizzazione contro questo sierogruppo.

Relativamente al quadro clinico, nel periodo 2007-2012, il 46,8% (213/455) dei casi di malattia invasiva da meningococco B ha sviluppato meningite, il 26,4% (120/455) sepsi e il 26,8% (122/455) sia meningite che sepsi. La sepsi è più frequente nei bambini più piccoli; infatti il 70,1% (54/77) dei casi nel primo anno di vita ha presentato setticemia, a fronte del 43,6% (24/55) degli individui oltre i 50 anni (Figura 17).

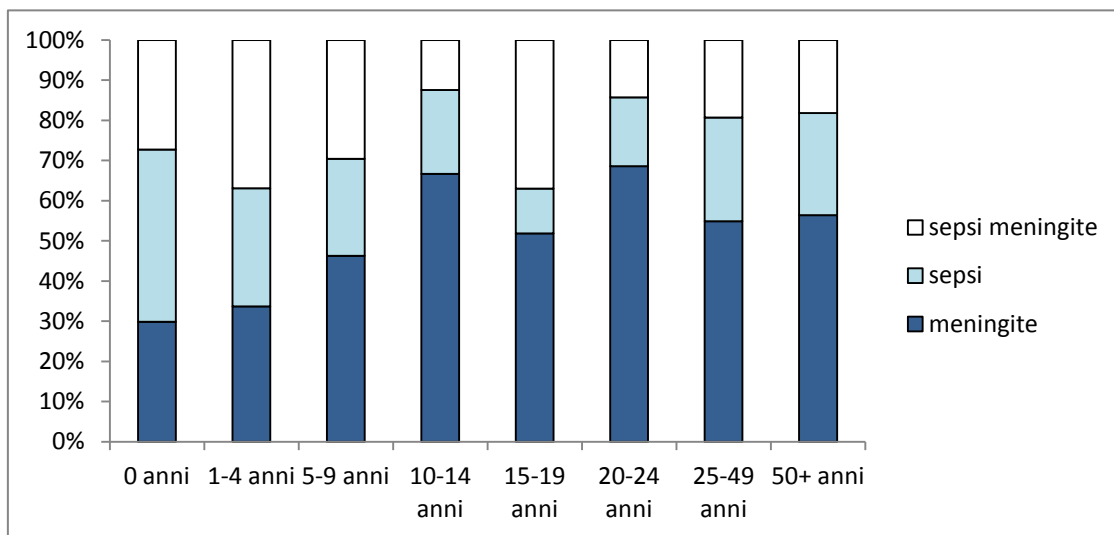


Figura 17. Distribuzione del quadro clinico delle malattie invasive da meningococco B, per fascia di età. Italia, 2007-2012. (Fonte: Sorveglianza MIB)

4.3.3 Stima dell'incidenza da meningococco da gruppo B

Il confronto tra il numero di casi di malattia invasiva da meningococco desunto dalle SDO e quello desunto dal sistema di sorveglianza ha evidenziato un problema di sottotifica relativo a quest'ultima fonte. In particolare, la percentuale di sottotifica del sistema di sorveglianza è stata di circa il 25% nel periodo 2007-2012, con un decremento dal 30% nel 2007 al 20% nel 2012 (Figura 18).

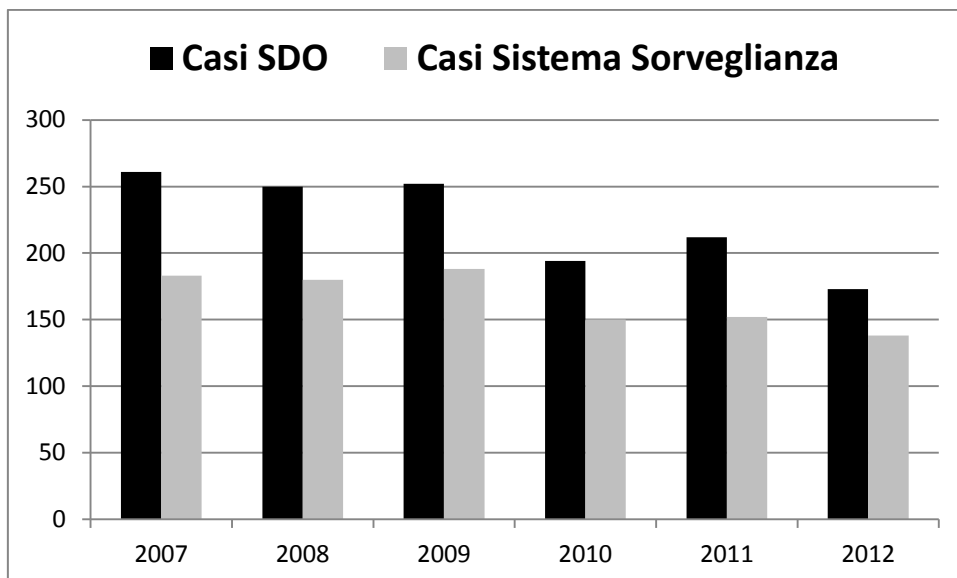


Figura 18. Numero di casi di malattia invasiva da meningococco per fonte di dati. Italia, 2007-2012.
(Fonte: Sorveglianza MIB e SDO)

Di conseguenza, al fine di stimare il numero di casi da meningococco B, la proporzione di casi da sierogruppo B desunta dal sistema di sorveglianza è stata applicata al numero di casi totali di malattia invasiva da meningococco riportati nelle SDO. Questo procedimento può essere considerato valido assumendo come ragionevole l'assenza di distorsioni dovute a una diversa probabilità di tipizzare i casi di meningococco B rispetto agli altri sierogruppi.

In Tabella 5, sono presentate le percentuali di casi dovuti al sierogruppo B rilevate dal sistema di sorveglianza per anno e fascia di età. Essendo queste percentuali stimate sul sottogruppo di casi tipizzati nell'ambito della sorveglianza, sono stati calcolati gli intervalli di confidenza al 95% con riferimento alla "popolazione" di casi totali riportati nelle SDO.

Tabella 5. Percentuale di casi di malattia invasiva da Men-B e IC 95% stimata tra i casi tipizzati nel sistema di sorveglianza per anno e fascia di età. Italia, 2007-2012.

Anno	Classi di età (in anni)								Totale
	0	1-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-49	50+	
2007	87,5 (76,7-98,3)	54,8 (45,2-64,5)	70,0 (48,9-91,1)	50,0 (0,0-100,0)	55,6 (39,1-72,0)	62,5 (47,1-77,9)	50,0 (36,8-63,2)	64,3 (42,4-86,2)	61,2 (55,2-67,2)
2008	78,9 (68,8-89,1)	63,2 (48,3-78,0)	66,7 (54,4-78,9)	55,6 (31,4-79,8)	36,8 (23,9-49,8)	70,0 (49,9-90,1)	44,4 (34,2-54,7)	43,5 (27,2-59,8)	55,3 (49,9-60,7)
2009	76,9 (61,5-92,4)	67,6 (60,1-75,2)	61,5 (44,2-78,9)	61,5 (46,3-76,8)	56,5 (45,2-67,8)	68,8 (57,4-80,1)	36,7 (26,6-46,7)	56,3 (36,5-76,0)	58,9 (54,2-63,6)
2010	82,6 (79,4-85,8)	78,9 (67,1-90,8)	85,7 (76,1-95,4)	37,5 (14,7-60,3)	45,5 (25,2-65,7)	66,7 (28,9-100)	60 (45,0-75,0)	53,3 (32,8-73,8)	67,3 (61,7-72,9)
2011	76,9 (61,9-91,9)	75 (66,3-83,7)	68,8 (58,3-79,2)	50,0 (25,5-74,5)	84,6 (70,5-98,8)	50,0 (28,7-71,3)	52,9 (36,7-69,2)	52,6 (34,3-71,0)	64,7 (58,8 - 70,5)
2012	81,8 (67,9-95,8)	62,5 (44,6-80,4)	66,7 (44,9-88,4)	42,9 (29 - 56,7)	57,1 (43,5-70,8)	0 (0,0- 0,0)	29,2 (21,5-36,9)	42,9 (28,1-57,6)	49,5 (43,5 - 55,5)
2007-2012	81,1 (76,5-85,6)	66,2 (61,5-70,9)	70,1 (64,0-76,2)	51,1 (41,3-60,9)	55,1 (48,9-61,3)	60,3 (52,3-68,4)	44,3 (39,4-49,2)	50,9 (43,4-58,5)	59,4 (57,2-61,7)

Applicando le percentuali di casi dovuti al sierogruppo B desunte dal sistema di sorveglianza al numero di casi di malattia invasiva da meningococco riportati nelle SDO, otteniamo la stima del numero di casi da meningococco B (Tabella 6)

Tabella 6. Numero di casi di malattia invasiva da Men-B e IC 95% per anno e fascia di età. Italia, 2007-2012.

Anno	Classi di età (in anni)								Totale
	0	1-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-49	50	
2007	25 (23-26)	24 (23-25)	15 (12-17)	7 (1-12)	20 (17 - 23)	17 (15-19)	18 (16-20)	36 (27-45)	160 (152-168)
2008	21 (21-22)	22 (20-24)	13 (13-14)	11 (8-13)	11 (9-12)	13 (11-15)	17 (16-18)	27 (21-34)	138 (132-144)
2009	18 (16-19)	30 (29-31)	14 (12-15)	12 (11-13)	19 (18-20)	14 (14-15)	17 (15-18)	25 (20-31)	148 (144-153)
2010	20 (20-20)	25 (24-27)	16 (16-17)	5 (4-7)	9 (7-11)	3 (3-4)	23 (20-25)	22 (17-28)	130 (126-135)
2011	17 (16-18)	19 (18-19)	14 (13-14)	8 (6-9)	22 (20-24)	9 (7-11)	16 (14-19)	29 (22-36)	137 (131-143)
2012	14 (13-15)	23 (19-26)	11 (10-13)	3 (3-4)	11 (10-12)	0 (0-0)	8 (8-9)	17 (14-20)	86 (82-90)
2007-2012	114 (112-116)	143 (139-147)	83 (81 - 86)	45 (41-49)	90 (86-94)	59 (55-62)	96 (92-100)	153 (139-168)	798 (785-811)

Utilizzando la numerosità della popolazione residente in Italia nei singoli anni presi in considerazione (fonte: ISTAT) è stata stimata l'incidenza annuale di malattia invasiva da meningococco B per anno e fascia di età (Tabella 7 e Figura 19).

In base ai dati presentati sopra, l'incidenza annuale nel periodo 2007-2012 della malattia invasiva da meningococco B è risultata pari allo 0,23 per 100.000. L'incidenza è maggiore nei bambini di 0-4 anni: in particolare è pari a 3,44 per 100.000 nel primo anno di vita e 1,07 per 100.000 nei bambini di 1-4 anni; con l'aumentare dell'età l'incidenza diminuisce, presentando un ulteriore lieve picco negli adolescenti di età 15-19 anni (0,52 per 100.000). In particolare, il numero annuale medio di casi da malattia invasiva da meningococco B nel periodo 2007-2012 è risultato pari a 133, di cui 43 tra bambini con meno di 5 anni e 19 tra i bambini nel primo anno di vita.

Tuttavia, il numero di casi prevenibili potrebbe essere inferiore a quello sopra riportato (Tabella 7 e Figura 19), perché in base ai dati italiani desunti dall'analisi MATS, descritta nel § 3.1 il vaccino 4CMenB è in grado di proteggere contro l'87% (IC 95%: 70% - 93%) dei ceppi di meningococco B circolanti.

Tabella 7. Incidenza di malattia invasiva da meningococco B (x 100.000) e IC 95% per anno e fascia di età; 2007-2012.

Anno	Classi di età (in anni)								Totale
	0	1-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-49	50+	
2007	4,41 (4,17-4,64)	1,1 (1,04-1,15)	0,54 (0,46-0,63)	0,24 (0,04-0,44)	0,69 (0,59-0,80)	0,56 (0,50-0,62)	0,08 (0,07-0,09)	0,16 (0,12-0,20)	0,27 (0,26-0,29)
2008	3,81 (3,67-3,96)	0,99 (0,89-1,10)	0,49 (0,46-0,51)	0,39 (0,30-0,47)	0,37 (0,32-0,41)	0,44 (0,38-0,50)	0,08 (0,07-0,08)	0,12 (0,09-0,15)	0,24 (0,23-0,25)
2009	3,11 (2,84-3,38)	1,33 (1,30-1,37)	0,49 (0,43-0,55)	0,43 (0,39-0,46)	0,64 (0,60-0,68)	0,48 (0,46-0,50)	0,08 (0,07-0,08)	0,11 (0,08-0,13)	0,25 (0,24-0,26)
2010	3,55 (3,54-3,55)	1,13 (1,06-1,20)	0,59 (0,57-0,60)	0,19 (0,14-0,24)	0,31 (0,25-0,37)	0,11 (0,09-0,14)	0,11 (0,09-0,12)	0,1 (0,07-0,12)	0,22 (0,21-0,23)
2011	3,09 (2,84-3,33)	0,84 (0,82-0,86)	0,49 (0,48-0,51)	0,27 (0,21-0,33)	0,76 (0,70-0,83)	0,3 (0,24-0,35)	0,08 (0,07-0,09)	0,12 (0,09-0,15)	0,23 (0,22-0,24)
2012	2,62 (2,46-2,78)	1,01 (0,85-1,17)	0,41 (0,34-0,47)	0,12 (0,12-0,13)	0,38 (0,36-0,40)	0 (0-0)	0,04 (0,04-0,04)	0,07 (0,06-0,08)	0,14 (0,14-0,15)
2007-2012	3,44 (3,38-3,50)	1,07 (1,04-1,10)	0,50 (0,49-0,52)	0,27 (0,25-0,30)	0,52 (0,49-0,54)	0,32 (0,31-0,34)	0,07 (0,07-0,08)	0,11 (0,10-0,12)	0,23 (0,22-0,23)

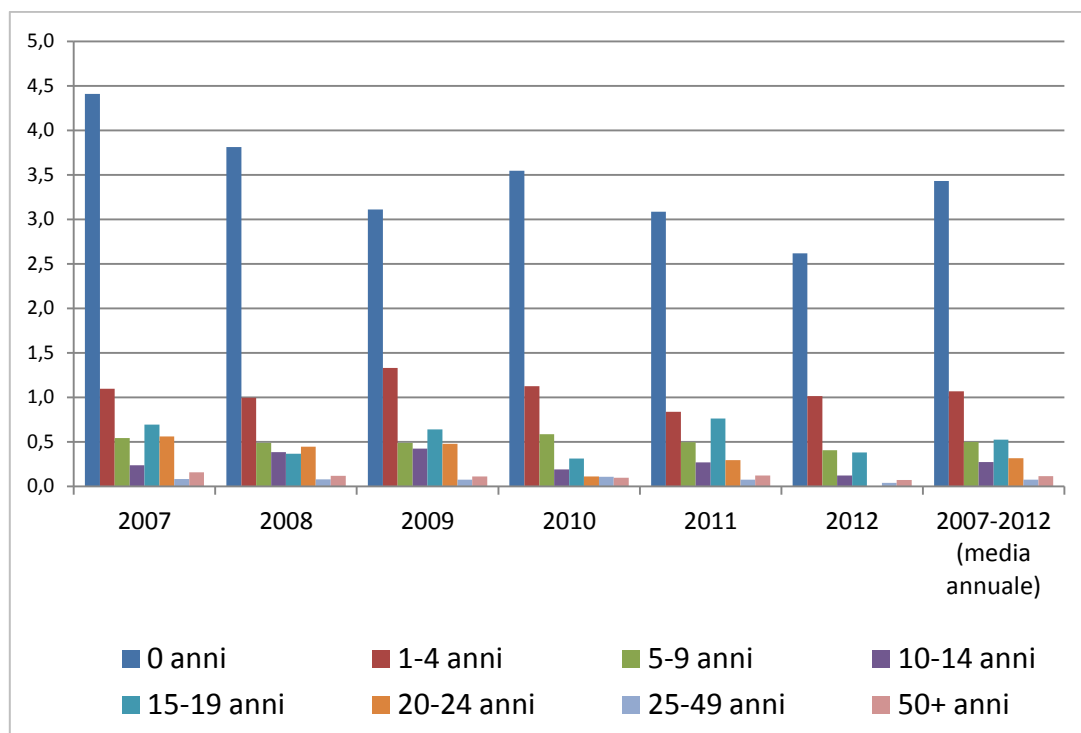


Figura 19. Incidenza di malattia invasiva da meningococco B (x 100.000) per anno e fascia di età. Italia, 2007-2012.

4.3.4 La mortalità

Per la stima della mortalità per diagnosi in Italia, è stata utilizzata la Banca Dati della Mortalità disponibile presso l'Ufficio di Statistica dell'Istituto Superiore di Sanità. Maggiori dettagli sulla metodologia sono riportati in Appendice C2.

Complessivamente, nel periodo 2003-2010 (i dati di mortalità per il 2004 e il 2005 non sono disponibili), sono stati riportati 112 decessi per malattie da meningococco la cui distribuzione per diagnosi è riportata in Tabella 8.

Tabella 8. Distribuzione dei decessi per le malattie da meningococco. Italia, 2003-2010. (Fonte: Banca dati di Mortalità)

Diagnosi	Decessi
Meningite meningococcica	36
Sindrome di Waterhouse-Friderichsen	17
Meningococcemia acuta	8
Meningococcemia cronica	0
Meningococcemia non specificata	45
Cardiopatía meningococcica	0
Altre infezioni meningococciche	3
Infezione meningococcica non specificata	3
Totale	112

In Figura 20 sono riportati, per anno, il numero di decessi e il tasso di mortalità standardizzato. Nel periodo considerato sono stati osservati circa 19 decessi l'anno per tutte le malattie da meningococco. Il 35% dei decessi si verifica nei bambini sotto i cinque anni di età.

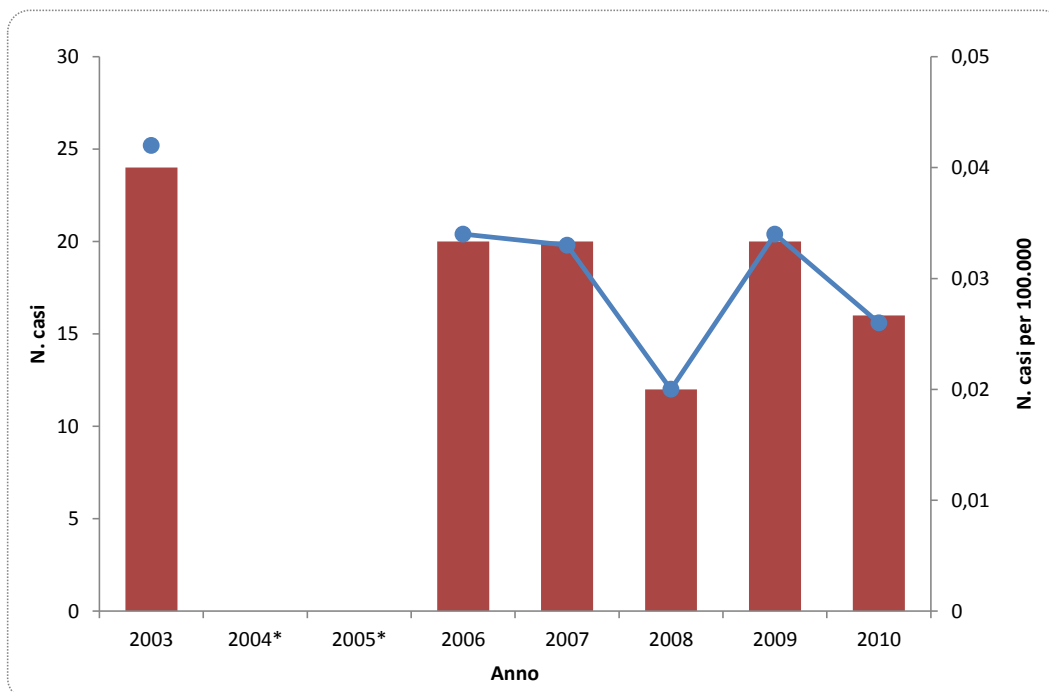


Figura 20. Distribuzione dei decessi per anno di tutte le malattie da meningococco. Italia, 2003-2010. (Fonte: Banca dati di Mortalità)

4.3.5 L'impatto della malattia da meningococco B nella popolazione italiana

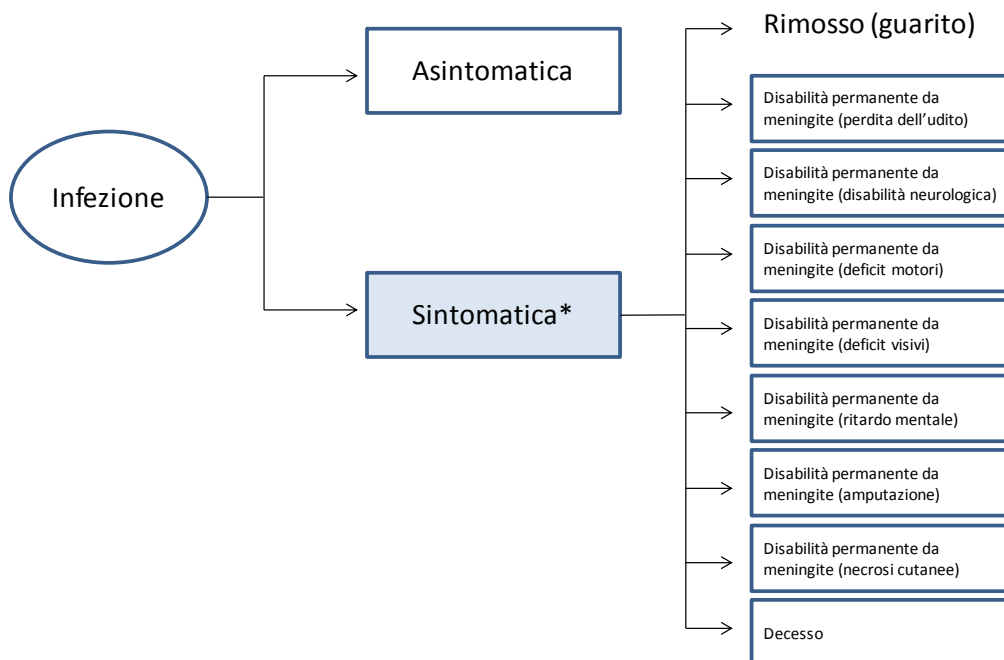
Per la stima dell'impatto della malattia invasiva da meningococco B nella popolazione italiana è stato utilizzato un modello messo a punto dall'ECDC che permette di calcolare attraverso una specifica metodologia (31) gli anni di vita persi (YLL), gli anni di vita sana persi a causa di disabilità (YLD) e di conseguenza gli anni di vita vissuti con disabilità (DALY=YLL+YLD).

La metodologia che sottende il modello è il risultato di un progetto finanziato dall'ECDC che ha l'obiettivo di stimare l'impatto delle malattie infettive in Europa. Il metodo è stato testato in 4 paesi Europei: Olanda, Germania, Italia ed Estonia. Dettagli sulla metodologia e sulla fonte dei dati utilizzati per il modello sono disponibili sul sito dell'ECDC all'indirizzo http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/burden_of_communicable_diseases/project/pages/project.aspx.

Per stimare l'impatto della malattia e delle relative sequele è stato sviluppato un albero decisionale. Tale schema permette una rappresentazione della progressione della malattia nel tempo definendo la sequenza degli eventi morbosi che si potrebbero verificare in seguito all'infezione e illustrando la loro interdipendenza. Il rischio di sviluppare sequele dopo meningite è stato considerato lo stesso per tutti i sierogruppi. Nell'ambito del modello è stata

considerata la percentuale di soggetti sintomatici che sviluppano complicanze e la loro durata nel tempo (vedi paragrafo 4.1).

In particolare, sono state considerate le sequele più gravi che solitamente colpiscono i soggetti affetti da meningite: perdita dell'udito, disabilità neurologica inclusa l'epilessia, deficit motori, deficit visivi, ritardo mentale, amputazione e necrosi cutanee (Figura 21).



*include meningiti e sepsi; la polmonite non invasiva, non è stata considerata nel calcolo dell'impatto perché i dati epidemiologici a supporto non sono disponibili

Figura 21. Rappresentazione qualitativa della progressione della malattia da Men B nel tempo.

L'incidenza media della malattia da Men B in Italia nel periodo 2007-2012 utilizzata per il calcolo dell'impatto è stata stimata applicando la distribuzione per sierotipo fornita dal sistema di sorveglianza sul numero di casi desunto dall'archivio delle SDO aggregati per fasce di età quinquennali (Tabella 9).

Tabella 9. Incidenza media stimata di malattia invasiva da meningococco B. Italia, 2007-2012.

Classe di età (in anni)	Incidenza per 100.000 (IC 95%)
0	3,44 (3,38 - 3,5)
1-4	1,07 (1,04 - 1,1)
5-9	0,5 (0,49 - 0,52)
10-14	0,27 (0,25 - 0,3)
15-19	0,52 (0,49 - 0,54)
20-24	0,32 (0,31 - 0,34)
25-29	0,08 (0,06 - 0,09)
30-34	0,07 (0,07 - 0,08)
35-39	0,07 (0,06 - 0,08)
40-44	0,08 (0,07 - 0,08)
45-49	0,08 (0,07 - 0,08)
50-54	0,08 (0,06 - 0,1)
55-59	0,11 (0,09 - 0,14)
60-64	0,07 (0,06 - 0,08)
65-69	0,14 (0,11 - 0,16)
70-74	0,12 (0,09 - 0,16)
75-79	0,16 (0,11 - 0,21)
80-84	0,1 (0,05 - 0,16)
85+	0,15 (0,1 - 0,2)
Totale	0,23 (0,22 - 0,23)

Nel periodo in studio, l'impatto medio stimato della malattia invasiva da Men B è risultato pari a 5.194 DALY per anno. Tuttavia, va sottolineato il peso della mortalità che incide per 4.817 YLL per anno rispetto alle sequele che contribuiscono per 376 YLD. In Tabella 10 sono riportate le stime ottenute attraverso il modello. Dai risultati appare chiaro come la maggior parte dei DALY per anno siano concentrati nella fase acuta della malattia e come quindi la malattia invasiva abbia un peso molto maggiore rispetto alle sequele.

Tabella 10. Impatto della malattia invasiva e delle sequele da meningococco B in Italia, 2007-2012

Malattia	Casi (x anno)	Incidenza (x 100,000)	YLD (x anno)	YLL (x anno)	DALY (x anno)	DALY (x caso sintomatico)	DALY (x 100,000)
Malattia invasiva acuta		1,32	2,29		4.819,53	6,13	8,08
<i>case</i>	786		2,29		2,29		
<i>decessi</i>	82,49	0,14		4.817,24	4.817,24		
Totale malattia invasiva acuta			2,29	4.817,24	4.819,53	6,13	8,08
Sequela							
Perdita dell'udito			104,44	0,00	104,44	0,13	0,18
<i>case</i>	7,81	0,01	104,44		104,44		
<i>decessi</i>	0,00	0,00					
Disabilità neurologica			10,86	0,00	10,86	0,01	0,02
<i>case</i>	1,86	3,12	10,86		10,86		
<i>decessi</i>	0,00	0,00		0,00	0,00		
Deficit motori			66,19	0,00	66,19	0,08	0,11
<i>case</i>	2,97	4,99	66,19		66,19		
<i>decessi</i>	0,00	0,00		0,00	0,00		
Deficit visivi			49,25	0,00	49,25	0,06	0,08
<i>case</i>	7,81	0,01	49,25		49,25		
<i>decessi</i>	0,00	0,00		0,00	0,00		
Ritardo mentale			39,87	0,00	39,87	0,05	0,07
<i>case</i>	1,49	2,49	39,87		39,87		
<i>decessi</i>	0,00	0,00		0,00	0,00		
Amputazione			100,86	0,00	100,86	0,13	0,17
<i>case</i>	7,86	0,01	100,86		100,86		
<i>decessi</i>	0,00	0,00		0,00	0,00		
Necrosi cutanee			2,75	0,00	2,75	3,5	4,62
<i>case</i>	47,16	0,09	2,75		2,75		
<i>decessi</i>	0,00	0,00		0,00	0,00		
Totale sequele			374,22	0,00	374,22	0,48	0,63
Totale generale			376,52	4.187,24	5.193,75	6,61	8,71

E' stato, inoltre, confrontato l'impatto della malattia invasiva da Men B con una malattia estremamente diffusiva come il morbillo (considerando la media dei casi di morbillo segnalati in Italia dal 2010 al 2012 ed un fattore di sottotifica pari a 3 fino ai 30 anni di età). Per il morbillo si ottiene una stima di 1.780,63 DALY per anno. Il confronto con i risultati relativi al Men B, mette in evidenza come l'impatto della malattia invasiva da Men B sia 3 volte superiore rispetto al morbillo, in termini di DALY per anno (Figura 22).

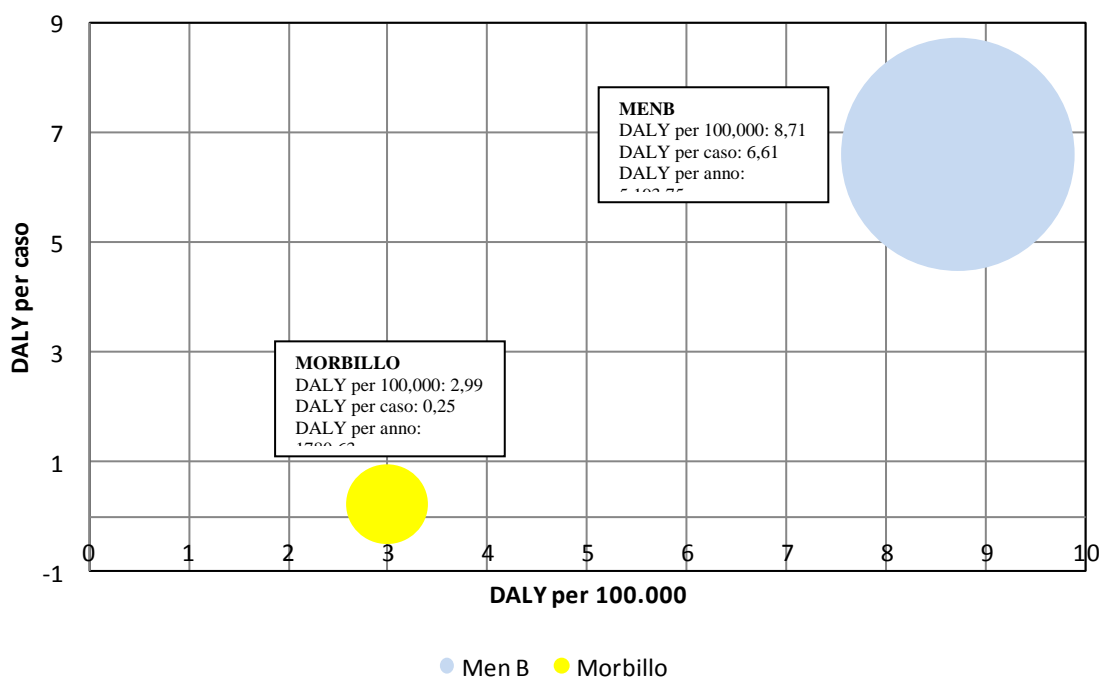


Figura 22. Confronto dei DALY per anno per morbillo e malattia invasiva da meningococco B

Utilizzando le stime d'incidenza per fascia di età, è stato calcolato il numero di bambini al di sotto dell'anno di età da vaccinare per evitare un caso di malattia invasiva da meningococco B, considerando una efficacia compresa tra il 75% e l'85%, in assenza di immunità di gregge (32, 33). L'intervallo di efficacia vaccinale ipotizzato è stato definito assumendo una efficacia sul campo compresa fra 85%-95% contro l'87% dei ceppi di Men B circolanti in Italia.

Inoltre, poiché non è possibile che il ciclo vaccinale primario sia completato prima del compimento del 5/6 mese di vita, a seconda della schedula vaccinale adottata, è stato calcolato il numero di bambini da vaccinare assumendo che solo i casi nei bambini tra 6 e 12 mesi siano prevenibili.

Assumendo una incidenza media del periodo (2007-2012) pari a 3,4 per 100.000, per tutti i bambini di età <1 anno e un'efficacia vaccinale del 75% e 85%, sarebbe necessario vaccinare rispettivamente, 39.216 e 34.602 bambini per prevenire un caso di malattia. Se invece assumiamo di poter prevenire solo i casi nei soggetti di età compresa fra 6-12 mesi il numero di bambini da vaccinare si duplica utilizzando i due scenari di efficacia (rispettivamente, 78.431 e 69.204).

4.4 Sintesi

L'incidenza della malattia meningococcica e la distribuzione di sierogruppi e sierotipi presentano fluttuazioni nel tempo e per area geografica; la ragione di tale variabilità non è chiara, ma è presumibilmente legata alla biologia del meningococco e alla sua alta variabilità genetica e antigenica.

L'Italia rispetto agli altri paesi europei si pone tra i paesi con incidenza più bassa per malattia invasiva da meningococco. Il sierogruppo B è il più frequente, costituendo il 60,3% dei

casi tipizzati, seguito dal sierogruppo C (33%). In Italia l'incidenza annuale nel periodo 2007-2012 della malattia invasiva da meningococco B è risultata pari allo 0,23 per 100.000. Tale valore è stato stimato applicando la distribuzione per sierotipo fornita dal sistema nazionale di sorveglianza MIB sul numero di casi desunto dall'archivio delle schede di dimissione ospedaliera. Tenendo conto della severità clinica della malattia in oggetto, ci si aspetta, infatti, che la stragrande maggioranza dei casi siano ospedalizzati e quindi l'utilizzo delle SDO appare la fonte di informazioni più affidabile.

L'incidenza di malattia invasiva da Men B è maggiore nei bambini nel primo anno di vita (3,44 per 100.000) e in quelli di età 1-4 anni (1,07 per 100.00), con due lievi picchi tra i bambini di età compresa tra i 5 e i 9 anni (0,50 per 100.00) e tra gli adolescenti di età 15-19 anni (0,52 per 100.000). In particolare, il numero annuale medio di casi da malattia invasiva da meningococco B nel periodo 2007-2012 è risultato pari a 133, di cui 43 tra bambini con meno di 5 anni e 19 tra i bambini nel primo anno di vita. In base ai dati italiani desunti dall'analisi MATS, il vaccino 4CMenB è in grado di proteggere contro l'87% (IC 95%: 70% - 93%) dei ceppi di meningococco B. Di conseguenza, il numero di casi prevenibili potrebbe essere inferiore a quello sopra riportato, per una quota che dipende dalla diffusione dei ceppi non coperti dal vaccino.

L'impatto medio stimato della malattia invasiva da Men B, nel periodo in studio è pari a 5.194 DALY per anno, con un impatto medio della mortalità equivalente a 4.817 anni di vita persi per anno e delle sequele pari a 376 anni di vita con disabilità per anno.

5. LA POSIZIONE DI ALTRI PAESI

Sono stati analizzati i principali documenti disponibili sul web in lingua inglese, francese o spagnola:

- Linee guida governative
- Linee guida di società scientifiche
- *Position papers*

Inoltre, a seguito delle raccomandazioni emanate dal Joint Committee on Vaccination and Immunization (JCVI) del Regno Unito per l'utilizzo del nuovo vaccino Bexsero®, i colleghi belgi, a settembre 2013, hanno inviato, attraverso la piattaforma Epis (Epidemic intelligence System) dell'ECDC, a cui hanno accesso i referenti nazionali per le malattie prevenibili da vaccino, una richiesta di informazioni sulle posizioni dei vari paesi europei relativamente all'introduzione del vaccino.

Prendendo spunto da questa indagine sono stati contattati i colleghi europei che avevano risposto e le informazioni fornite sulla piattaforma sono state integrate con documenti successivamente inviati da loro o reperiti nel web.

Nella Tabella 11 vengono riassunte le posizioni di alcuni paesi rispetto all'utilizzo del vaccino 4CMenB e i dati di incidenza più recenti disponibili sul web.

Tabella 11. Posizione di altri paesi sull'introduzione della vaccinazione contro il Men B

Paese	Raccomandazioni/posizione	Incidenza MIB da Men B	Referenza
Belgio	Valutazione in corso da parte del Superior Health Council, basata sulle evidenze disponibili e sulla situazione epidemiologica. Studi di costo efficacia in corso.	Nel 2011 l'incidenza è stata: Totale: 0,8/100.000 <1 anno: 10,8/100.000 1-4 anni: 4,3/100.000	EPIS (settembre 2013) http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/invasive-bacterial-diseases-surveillance-2011.pdf
Francia	Non raccomandato come vaccino di routine nei bambini e negli adolescenti. Il vaccino è raccomandato per le persone ad aumentato rischio di MIB a causa di malattie immunologiche sottostanti, per il personale di laboratorio che lavora specificamente con <i>Neisseria meningitidis</i> e per alcune popolazioni target per il controllo di situazioni epidemiologiche locali come cluster o focolai epidemici.	Nel 2011 l'incidenza è stata: Totale: 0,6/100.000 <1 anno: 8,4/100.000 1 - 4 anni:2,8/100.000	http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=386). Ultimo accesso: 11/06/2014 http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/invasive-bacterial-diseases-surveillance-2011.pdf
Germania	Attualmente non raccomandato. Può essere utile per persone ad aumentato rischio di contrarre la malattia, ma la decisione di vaccinare deve essere basata su considerazioni di rischio/beneficio individuali	Nel 2011 l'incidenza è stata: Totale: 0,3/100.000 <1 anno: 5,9/100.000 1 - 4 anni:1,7/100.000	http://www.rki.de/EN/Content/Prevention/Vaccination/recommendations/STIKO_statement_Men_SgB.html . Ultimo accesso: 11/06/2014 http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/invasive-bacterial-diseases-surveillance-2011.pdf
Irlanda	Valutazione in corso da parte del National Immunization Advisory Committee. Studio di costo efficacia in corso (da parte di una struttura indipendente).	Nel 2012 l'incidenza è stata: Totale: 1,3/100.000 <1 anno: 23,5/100.000 1 anno:17,9/100.000 2 anni: 6,9/100.000	EPIS (settembre 2013) http://www.immunisation.ie/en/Conferences/2013VPDConference/PDFFile_17227_en.pdf
Portogallo	Valutazione in corso da parte del National Immunization Committee	Nel 2011 l'incidenza è stata: Totale: 0,3/100.000 <1 anno: 17,8/100.000 1 - 4 anni:2,7/100.000	EPIS (settembre 2013) http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/invasive-bacterial-diseases-surveillance-2011.pdf

Regno Unito	Raccomandato a condizione che il vaccino sia disponibile a basso costo. Il vaccino dovrebbe essere offerto anche agli stessi gruppi ad alto rischio ai quali viene offerto il vaccino antimeningococco coniugato ACWY.	Nel 2011 l'incidenza è stata: Totale: 1,3/100.000 <1 anno: 25,3/100.000 1-4 anni: 8,6/100.000	https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/224896/JC_VI_interim_statement_on_meningococcal_B_vaccination_for_web.pdf https://www.gov.uk/government/publications/meningococcal-b-vaccine-jcvi-position-statement . Ultimo accesso 11/06/2014 http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/invasive-bacterial-diseases-surveillance-2011.pdf
Spagna	Attualmente non raccomandato. Le autorità sanitarie possono valutare l'opportunità di utilizzare il vaccino per specifiche situazioni di rischio elevato (focolai epidemici) e per pazienti immunocompromessi.	Nel 2011 l'incidenza è stata: Totale: 0,7/100.000. < 1 anno: 13,1/ 100.000 1-4 anni : 4,4/100.000	http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/MenB.pdf http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/invasive-bacterial-diseases-surveillance-2011.pdf
Stati Uniti	Attualmente utilizzato solo per gruppi di individui identificati come a maggior rischio di contrarre la MIB durante focolai epidemici.	Nel 2012, l'incidenza è stata: Totale: 0,06/100.000 < 1 anno: 1,24/100.000 1 anno: 0,41/100,000 2-4 anni : 0,13/100.000	http://www.cdc.gov/meningococcal/outbreaks/princeton.html . Ultimo accesso : 11/6/2014 http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/mening12.pdf
Canada	Attualmente non raccomandato	Nel periodo 2002-2009 l'incidenza è stata: Totale: 0,23/100.000 <1 anno: 6,2/1000.000 1-4 anni : 0,4-1,4/100.000	Bettinger JA et al. Expert Reviews 2013

5.1 Regno Unito

Il Joint Committee on Vaccination and Immunization (JCVI), un comitato indipendente di esperti, nonché organo istituzionale con il compito di fornire raccomandazioni al ministro della salute del Regno Unito sulle vaccinazioni, si è espresso sull'opportunità di introdurre la vaccinazione antimeningococco B per la prima volta a luglio 2013 (34) riportando che le evidenze erano insufficienti per supportare la raccomandazione dell'introduzione della vaccinazione routinaria con Bexsero®.

Tuttavia, a seguito dei numerosi commenti suscitati fra i gruppi di interesse dal documento preliminare, il JCVI l'ha completamente rivisto, includendo nuove informazioni ottenute da studi recentemente pubblicati e nuove evidenze.

Nel secondo documento pubblicato a marzo 2014 (35) il JCVI raccomanda l'uso del vaccino MenB con una schedula vaccinale a 2, 4, 12 mesi di età (2+1) da inserire in un programma vaccinale attentamente pianificato, a condizione che il vaccino sia disponibile a basso costo.

Il JCVI non raccomanda una dose tra 5 e 12 mesi poiché questo non è stato specificamente considerato nell'analisi costo-efficacia e neppure il richiamo a 1-4 anni, a causa dell'incremento marginale del rapporto costo-efficacia rispetto al ciclo primario. Suggerisce invece di dare priorità all'attuazione del programma di vaccinazione di base. Il JCVI inoltre raccomanda che una volta che il programma di vaccinazione con MenB sia stato attuato nei bambini e i programmi di vaccinazione con MenC negli adolescenti e negli studenti universitari siano ben avviati (programmi che garantiranno la protezione indiretta dei bambini contro il MenC), la dose di MenC, attualmente somministrata a 3 mesi di età, venga eliminata dal calendario vaccinale. Il JCVI raccomanda anche di intraprendere uno studio di popolazione sugli adolescenti per valutare l'impatto del vaccino 4CMenB sull'acquisizione dello stato di portatore.

Infine il JCVI si rende disponibile a rivedere nei prossimi due anni l'impatto del programma di vaccinazione infantile (nel caso in cui venga raggiunto l'accordo su un prezzo costo-efficace); le evidenze sull'impatto del vaccino sullo stato di portatore negli adolescenti; l'analisi costo-efficacia di un programma mirato agli adolescenti; il programma di vaccinazione contro il MenC negli adolescenti; e la possibilità di ridurre il numero di dosi di vaccino per il MenC nell'infanzia.

5.2 Spagna

In Spagna le conclusioni del Comitato per i programmi di vaccinazione (36) sull'introduzione del nuovo vaccino antimeningococco B (4CMenB) sono riassumibili nei seguenti punti:

- In Spagna nel periodo 2011-2012 si è osservato un decremento dell'incidenza delle malattie invasive da meningococco, con tassi di incidenza più bassi degli ultimi 12 anni, in tutti i gruppi di età e in tutto il paese. Negli ultimi 6 anni si è osservata anche una riduzione del 50% sia della mortalità che della letalità.
- Le tecniche di tipizzazione molecolare per la caratterizzazione degli isolati sono state introdotte nel periodo 2009-2010 e da allora il genosubtipo *porA* è stato identificato nel 37,7% dei ceppi isolati, e le varianti più frequenti sono state la 22,14, la 22,9 e la 19,15. Questa informazione coincide con quella ottenuta mediante

anticorpi monoclonali che indicano una netta prevalenza dei sierosubtipi P1.22,14 e P1.22,9. Queste varianti sono maggiormente associate ai complessi clonali ST-213, ST-269 y ST-32, rispettivamente, che sono i complessi clonali più frequenti nel periodo 2009-2010.

- Nella prima infanzia i titoli anticorpali post vaccinali per alcuni antigeni decrescono rapidamente per cui non è nota la persistenza dei livelli anticorpali protettivi.
- La co-somministrazione del vaccino con il vaccino esavalente o il vaccino antipneumococcico Prevenar 7® evidenzia una tendenza alla diminuzione della risposta anticorpale per epatite B, poliovirus tipo 2, *S. pneumoniae* sierotipo 6B e alcuni antigeni di 4CMenB. Non sono disponibili dati di co-somministrazione con il vaccino antimeningococco coniugato di sierogruppo C né con vaccino antipneumococcico coniugato 10 o 13valente.
- Per quanto riguarda la sicurezza del vaccino, negli studi clinici condotti, si è osservata una proporzione elevata di reazioni locali e febbre $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ nei lattanti vaccinati. Inoltre si è osservata una proporzione maggiore di reazioni avverse negli altri gruppi d'età vaccinati rispetto ai gruppi di controllo. A causa della maggiore reattogenicità e della minore immunogenicità della co-somministrazione del vaccino 4CMenB con gli altri vaccini inclusi nel calendario vaccinale dell'infanzia, la sua introduzione potrebbe portare a cambiamenti sostanziali nella schedula vaccinale.
- Non è ancora noto l'impatto del vaccino sui portatori sia di *N. meningitidis* sierogruppo B che di altre *Neisserie* patogene o saprofiti. Sarebbe importante conoscere l'espressione degli altri antigeni vaccinali negli isolamenti nasofaringei.
- I risultati di uno studio condotto mediante l'applicazione del metodo MATS indicano che il 68,7% (IC95% 48,0%-85,3%) dei ceppi analizzati sono potenzialmente coperti dal vaccino 4CMenB. Questi dati permettono di stimare che, con la vaccinazione universale, si potranno prevenire 631 casi in soggetti di età < 5 anni e 4.784,3 anni di vita persa aggiustati per disabilità nei prossimi 5 anni.
- In caso di introduzione nel calendario vaccinale, la disponibilità continuativa della tecnica MATS, sarà imprescindibile per definire i fallimenti vaccinali e quindi l'efficacia vaccinale. Allo stesso modo, sarà necessaria un'accurata sorveglianza epidemiologica e microbiologica per monitorare i possibili cambiamenti genetici dei cloni (MLST) e i profili antigenici e i livelli di espressione fenotipica dei ceppi circolanti al fine di disporre delle informazioni sufficienti per valutare la pressione selettiva esercitata dal vaccino sulla popolazione di *N. meningitidis* sierogruppo B.

In sintesi, da una prospettiva di sanità pubblica, il vaccino 4CMenB presenta numerose incertezze relativamente alla sicurezza, l'efficacia clinica, la sorveglianza e il monitoraggio di laboratorio, che, insieme al trend in diminuzione dell'incidenza della malattia batterica invasiva da meningococco B in Spagna, richiamano a una decisione cauta sull'introduzione di questo vaccino nel calendario vaccinale. Il vaccino potrebbe essere riservato per specifiche situazioni di rischio elevato (focolai epidemici) e per pazienti immunocompromessi.

L'analisi economica non è stata effettuata poiché le principali variabili (prezzo del vaccino, efficacia, schedula vaccinale ottimale, effetto degli eventi avversi al vaccino sull'accettabilità da parte dei genitori, durata della protezione) non sono ancora note.

5.3 Germania

Il “German Standing Committee on Vaccination (STIKO) ha pubblicato di recente sul Bollettino Epidemiologico Nazionale un comunicato provvisorio sui progressi nella valutazione del vaccino Bexsero® (37). Lo STIKO riporta che le evidenze disponibili al momento, basate sui risultati degli studi di copertura, sia clinici che microbiologici, sono insufficienti per raccomandare la vaccinazione in Germania, che ha una bassa incidenza di meningite B e un trend in diminuzione negli ultimi anni. I dati di efficacia clinica del vaccino non sono ancora disponibili, ma i dati di immunogenicità suggeriscono che la vaccinazione con Bexsero® dovrebbe proteggere, almeno a breve termine, contro una proporzione elevata di ceppi che causano la malattia meningococcica invasiva.

Tuttavia, i dati sono insufficienti per valutare la copertura potenziale dei ceppi per fascia d'età, in particolare nei bambini sotto l'anno che rappresentano la popolazione a maggior rischio di malattia. Ulteriori studi per valutare la copertura del vaccino contro i ceppi circolanti, sono in corso. I dati attualmente disponibili sulla persistenza degli anticorpi battericidi contro i 4 antigeni vaccinali, sono molto limitati e suggeriscono una loro rapida diminuzione, anche se differente a seconda dell'antigene vaccinale considerato; il significato di questo dato, ai fini dell'efficacia clinica non è ancora chiaro. Inoltre, i dati sul possibile effetto del vaccino sui portatori e, di conseguenza, sull'immunità di gregge, essenziali per decidere a quali gruppi di età offrire la vaccinazione, sono ad oggi non conclusivi. In aggiunta, poiché solo 7.500 individui sono stati vaccinati fino ad ora, il rischio di possibili eventi avversi rari rimane sconosciuto. Infine, non sono ancora disponibili dati relativi alla possibilità di integrare nel calendario vaccinale un vaccino aggiuntivo che richiede la somministrazione di 4 dosi nel primo anno di vita.

Al fine di valutare questo aspetto, è in corso un'indagine tra i pediatri tedeschi. Ciononostante la vaccinazione con Bexsero, secondo quanto riportato nell'RCP, può essere utile per persone ad aumentato rischio di contrarre la malattia, ma la decisione di vaccinare deve essere basata su considerazioni di rischio/beneficio individuali. Questo principio può essere applicato anche ai contatti stretti di pazienti affetti da MIB da sierogruppo B, specialmente i contatti familiari o persone ad aumentato rischio a causa di difetti immunologici sottostanti quali asplenia o difetti del complemento.

5.4 Francia

Le raccomandazioni per l'uso del vaccino Bexsero®, redatte dall'Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) e pubblicate online nel dicembre 2013 (38) non prevedono l'uso di Bexsero® come vaccino di routine per prevenire MIB da sierogruppo B nei bambini e negli adolescenti. Tuttavia, il vaccino è stato raccomandato per le persone ad aumentato rischio di MIB a causa di malattie immunologiche sottostanti o per il personale di laboratorio che lavora specificamente con *N. meningitidis*. L'utilizzo di Bexsero® è stato raccomandato anche per alcune popolazioni target per controllare situazioni epidemiologiche locali come cluster o focolai epidemici, laddove il ceppo circolante sia coperto dal vaccino. Questo tipo di intervento richiede una valutazione ex-ante da parte di un team multidisciplinare, che includa rappresentanti dell'Istituto nazionale di sanità pubblica (InVS) e del Laboratorio nazionale di riferimento per i meningococchi.

Il vaccino non è stato raccomandato per i contatti familiari di casi di MIB, ad eccezione di situazioni particolari quali cluster o focolai. Il documento francese riporta di aver tenuto in

considerazione molti degli argomenti descritti dai colleghi tedeschi: l'assenza di dati di efficacia clinica del vaccino, la limitata persistenza degli anticorpi battericidi contro i quattro antigeni vaccinali nei bambini più piccoli e la mancanza di dati sulla durata della protezione, la difficoltà di integrare nel calendario vaccinale il nuovo vaccino che richiede la somministrazione di 4 dosi nel primo anno di vita, e la mancanza di dati conclusivi che dimostrino l'effetto del vaccino sull'acquisizione dello stato di portatore.

In Francia è stata effettuata anche una valutazione dell'impatto epidemiologico e del rapporto costo-efficacia della vaccinazione con Bexsero®, utilizzando un modello markoviano di simulazione identico al modello utilizzato per l'analisi costo-efficacia del vaccino contro il meningococco C.

Sono state ipotizzate 3 diverse strategie vaccinali e confrontate all'assenza di vaccinazione:

1. la vaccinazione dei lattanti a 3-5 e 6 mesi con un richiamo a 13 mesi,
2. la vaccinazione dei bambini a 13 e 15 mesi con un richiamo a 27 mesi
3. la vaccinazione degli adolescenti a 15 anni

Per la strategia di vaccinazione dei lattanti, si è ipotizzata una dose addizionale a 15 anni e un recupero dei soggetti di età 2-24 anni. È stata considerata anche una strategia che includeva un primo richiamo a 13 mesi dei lattanti vaccinati e un ulteriore richiamo a 36 mesi.

Nell'analisi di base si è ipotizzata una copertura vaccinale dell'80% per la vaccinazione dei lattanti e solo la protezione diretta dei vaccinati. Sono stati considerati tre possibili prezzi del vaccino: 20 €, 40 € e 60 €. Sono stati considerati tre livelli di copertura vaccinale per i richiami e le strategie di recupero: 30 %, 50 % e 80 %.

Nell'analisi di base, per una copertura vaccinale dell'80% per tutte le dosi, la proporzione di casi evitati è inferiore al 30%, indipendentemente dallo scenario considerato. La riduzione maggiore dell'incidenza (da 524 a 379 casi all'anno, vale a dire il 27,5 %) si ottiene con la strategia vaccinale a 3, 5 e 6 mesi con un primo richiamo a 13 mesi, un secondo a 36 mesi e un terzo a 15 anni. Questo impatto modesto è dovuto essenzialmente alla durata limitata della protezione.

L'impatto della vaccinazione dell'adolescente è molto limitato, inferiore al 10% nei diversi scenari considerati.

5.5 Belgio

Il Belgio non ha ancora preso una posizione ufficiale. Il Conseil Supérieur de la Santé ha discusso l'argomento e ha identificato un gruppo di esperti di vaccinazione e malattie meningococciche a cui ha affidato il compito di elaborare delle raccomandazioni. Tuttavia, a causa delle limitate informazioni disponibili, la stesura delle raccomandazioni è sospesa fino a quando non saranno disponibili i risultati di ulteriori studi. A questo va aggiunto il problema dell'impossibilità di effettuare l'analisi MATS in Belgio, necessaria per valutare la situazione di base e quella post vaccinale dei ceppi circolanti.

5.6 Irlanda

In Irlanda il National Immunisation Advisory Committee sta valutando le evidenze disponibili ed è in attesa dei risultati di uno studio sul rapporto costo/efficacia del vaccino, preparato da un organismo indipendente per emettere delle raccomandazioni nazionali sull'uso del vaccino.

5.7 Gli Stati Uniti

Come riportato sul sito dei CDC (39), il vaccino non è ancora stato approvato negli Stati Uniti e, al momento, viene utilizzato solo per gruppi di individui identificati come a maggior rischio di contrarre la MIB durante focolai epidemici. Il vaccino antimeningococco sierogruppo B è stato infatti utilizzato per la prima volta nell'ambito dell'Investigational New Drug application (un processo di revisione dell'FDA che autorizza l'uso, in situazioni particolari, di farmaci o vaccini ancora non autorizzati negli Stati Uniti), in risposta ad un focolaio epidemico che si è verificato nell'Università di Princeton. Più di 5.000 studenti dell'Università sono stati vaccinati con la prima dose di vaccino nel mese di dicembre 2013. Ad oggi, non si è evidenziata la presenza di reazioni avverse gravi o rare associate al vaccino.

Anche nell'Università Santa Barbara della California, (UCSB) dal novembre 2013 è in corso un focolaio epidemico di meningite da meningococco B, con 4 casi confermati. I CDC, in accordo con le autorità sanitarie locali, hanno richiesto nuovamente all'FDA l'autorizzazione ad utilizzare il vaccino anti-meningococco B licenziato in Europa (gennaio 2013), Canada (dicembre 2013), e Australia (agosto 2013) per vaccinare i soggetti a maggior rischio e circoscrivere il focolaio. L'FDA ha considerato individualmente le circostanze di ciascun focolaio.

Sulla base dei trial clinici condotti in altri paesi che hanno portato all'autorizzazione all'immissione in commercio del vaccino in Europa, Canada e Australia, l'FDA ha autorizzato l'uso del vaccino antimeningococco B per la prevenzione della meningite nei contatti.

5.8 Il Canada

Il vaccino è stato autorizzato al commercio nel dicembre 2013, tuttavia ad oggi il National Advisory Committee on Immunization (NACI) canadese non si è ancora espresso sull'opportunità di usare il vaccino. Una recente revisione pubblicata in letteratura (40) ha messo in evidenza le principali criticità associate all'introduzione della vaccinazione su larga scala.

In breve, la revisione conclude che è necessario ottenere ulteriori evidenze sulla efficacia, persistenza dell'immunità e sicurezza del vaccino e che in assenza di tali evidenze il vaccino sarà probabilmente raccomandato dal NACI ma non finanziato dal Sistema Sanitario Nazionale.

5.9 Sintesi

Solo il Regno Unito, fra i paesi esaminati, ha raccomandato l'introduzione della vaccinazione universale dei nuovi nati, ma a condizione che il vaccino sia disponibile a basso costo.

In cinque (Regno Unito, Francia, Germania, Spagna, USA) è prevista, sulla base di considerazioni di rischio/beneficio individuale, la vaccinazione di persone ad aumentato rischio di contrarre la malattia (ad esempio i soggetti immunodepressi e le persone esposte per motivi occupazionali come il laboratoriisti) e l'utilizzo nel corso di focolai epidemici.

Tre paesi (Belgio, Irlanda e Canada), sebbene stiano discutendo l'argomento, non hanno ancora preso una posizione ufficiale.

Nei paesi che hanno espresso una posizione sembrano ancora oggetto di valutazione i seguenti aspetti: assenza di dati di efficacia clinica del vaccino, limitata evidenza di persistenza degli anticorpi battericidi contro i quattro antigeni vaccinali, mancanza di dati sulla durata della protezione, difficoltà di integrare il nuovo vaccino nel calendario vaccinale, mancanza di dati conclusivi sull'effetto del vaccino sull'acquisizione dello stato di portatore.

6. LA STRATEGIA VACCINALE

Il calendario vaccinale contenuto nel Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2012-2014 è stato predisposto tenendo in considerazione alcuni semplici principi, tra cui i principali sono stati:

- concentrare, per quanto possibile, gli appuntamenti per le sedute vaccinali, utilizzando i vaccini combinati disponibili e le co-somministrazioni;
- garantire che le co-somministrazioni, non aumentino significativamente la frequenza o severità degli effetti collaterali e che non venga compromessa l'immunogenicità dei singoli vaccini, tenendo conto delle evidenze disponibili nella letteratura scientifica e delle indicazioni fornite dal produttore nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto specifico per ciascun vaccino;
- stabilire, per migliorare la compliance alle vaccinazioni, che in ogni seduta vaccinale non siano somministrati contemporaneamente più di due vaccini per via iniettiva, in sede diversa, anche se ciò potrà essere adottato in situazioni di necessità o opportunità;
- garantire la sostenibilità dell'offerta, non richiedendo ulteriori accessi ai servizi vaccinali, rispetto a quanto già in atto in tutte le regioni.

In Tabella 12 è riportato il calendario nazionale attualmente in vigore.

Tabella 12. Calendario nazionale delle vaccinazioni offerte attivamente in età evolutiva. Piano nazionale di prevenzione vaccinale 2012-2014.

Vaccino	Nascita	3° mese	5° mese	6° mese	11° mese	13° mese	15° mese	5-6 anni	11-18 anni
DTPa		DTPa	DTPa			DTPa		DTPa ¹	dTpa
IPV		IPV	IPV			IPV		IPV	
HBV	HBV ³	HBV	HBV			HBV			
Hib		Hib	Hib			Hib			
MPR							MPR	MPR	MPR ⁴
PCV		PCV	PCV			PCV			
Men C							Men C ⁵		Men C ⁵
HPV									HPV ⁶ (3 dosi)
Influenza									
Varicella									Var ⁷ (2 dosi)

Il nuovo vaccino Bexsero® deve essere somministrato secondo la posologia riportata in Figura 23.

Gruppo di età	Immunizzazione primaria	Intervalli tra le dosi primarie	Richiamo
Lattanti di età compresa tra 2 a 5 mesi	Tre dosi da 0,5 ml ciascuna con la prima dose somministrata all'età di 2 mesi	Non meno di 1 mese	Sì, una dose tra i 12 e i 23 mesi ^b
Bambini non precedentemente vaccinati di età compresa tra 6 e 11 mesi	Due dosi da 0,5 ml ciascuna	Non meno di 2 mesi	Sì, una dose nel secondo anno di vita con un intervallo di almeno 2 mesi tra il ciclo primario e la dose di richiamo ^b
Bambini non precedentemente vaccinati di età compresa tra 12 e 23 mesi	Due dosi da 0,5 ml ciascuna	Non meno di 2 mesi	Sì, una dose nell'intervallo compreso tra 12 e 23 mesi tra il ciclo primario e la dose di richiamo ^b
Bambini di età compresa tra 2 e 10 anni	Due dosi da 0,5 ml ciascuna	Non meno di 2 mesi	Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo ^c
Adolescenti (di età pari o superiore agli 11 anni) e adulti	Due dosi da 0,5 ml ciascuna	Non meno di 1 mese	Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo ^c

NB. La prima dose deve essere somministrata all'età di 2 mesi. La sicurezza e l'efficacia di Bexsero® nei lattanti di età inferiore alle 8 settimane di vita non sono state stabilite. Non vi sono dati disponibili.

b. Vedere paragrafo 5.1 dell'RCP. La necessità e la tempistica per ulteriori dosi di richiamo non sono ancora state determinate.

c. Vedere paragrafo 5.1 dell'RCP. Non sono disponibili dati in adulti di età pari o superiore ai 50 anni.

Figura 23 . Quadro riassuntivo della posologia. RCP Bexsero®.

L'RCP del vaccino riporta che la prima dose deve essere somministrata all'età di 2 mesi e che la sicurezza e l'efficacia di Bexsero® nei lattanti di età inferiore alle 8 settimane di vita non sono state stabilite. La necessità e la tempistica per ulteriori dosi di richiamo non sono ancora state determinate.

Per quanto attiene alle modalità di somministrazione, il vaccino deve essere somministrato mediante iniezione intramuscolare profonda, preferibilmente nella parte anterolaterale della coscia nei lattanti o nel muscolo deltoide della parte superiore del braccio in individui di età maggiore. Si devono utilizzare sedi di iniezione separate ove più di un vaccino venga somministrato contemporaneamente.

L'RCP del vaccino riporta inoltre che a causa di un aumentato rischio di febbre, dolorabilità in sede di iniezione, modifica delle abitudini alimentari e irritabilità quando Bexsero® viene somministrato con i vaccini dell'infanzia, quando possibile si può valutare l'opportunità di sedute di vaccinazione separate. La somministrazione profilattica di paracetamolo riduce l'incidenza e la gravità della febbre senza influenzare l'immunogenicità di Bexsero® o dei vaccini di routine.

I fattori da tenere in considerazione nella formulazione di un calendario vaccinale sono numerosi:

- l'età di acquisizione della malattia e l'età di massima incidenza, in modo da pianificare l'immunizzazione prima dell'esposizione al rischio;
- le complicazioni/sequele della malattia
- gli effetti collaterali del vaccino a seconda dell'età di somministrazione,
- il numero di dosi e relativi intervalli richiesti per ottenere una risposta protettiva
- la durata della protezione conferita dal vaccino.

L'epidemiologia delle MIB da meningococco B in Italia ha un andamento simile a quello che si riscontra nei paesi economicamente avanzati, con l'incidenza maggiore nei bambini sotto i 5 anni di età e in particolare nel primo anno di vita. Questo andamento fa sì che la strategia vaccinale più appropriata sia la vaccinazione dei bambini nel primo anno di vita; tuttavia è noto che una quota importante dei casi si verifica in bambini con meno di 5-6 mesi di età. In Italia, circa il 50% dei casi si verifica in questo gruppo di età e questi casi non sono prevenibili con una schedula vaccinale 2, 4, 6 mesi, e, d'altro canto, i risultati di trial clinici dimostrano che anche se una schedula a 2, 3 o 4 mesi può essere accettabile, sono necessarie ulteriori informazioni perché con questa schedula si è osservata una minore immunogenicità.

L'inizio precoce del ciclo vaccinale di base è quindi indispensabile per prevenire il maggior numero possibile di casi. Tuttavia, come riportato in Figura 23, se iniziata prima dei 6 mesi di vita, la vaccinazione prevede 3 dosi nel primo anno e una dose di richiamo tra i 12 e i 23 mesi. E' inoltre da considerare che la co-somministrazione con i vaccini di routine aumenta considerevolmente la probabilità di febbre.

Non sono al momento disponibili dati sull'effetto di immunità di gregge.

In tabella13 vengono ipotizzate le diverse possibilità di somministrazione del vaccino anti Men B, secondo le 2 possibili schedule vaccinali raccomandate dall'RCP.

Per la schedula 3 dosi +1 prevista per il lattante tra i 2 e i 5 mesi di età, sono ipotizzabili 5 scenari con un numero di sedute nel primo anno di vita che varia da un minimo di 4 (due sedute vaccinali con co-somministrazione di tre vaccini) a un massimo di 6 (quando il vaccino 4CMenB viene somministrato sempre da solo). Per i bambini di età superiore a sei mesi la schedula vaccinale prevista è 2 dosi +1 e, se il vaccino contro il MenB viene somministrato da solo, sono necessarie 5 sedute nel primo anno di vita. I sei scenari prevedono una dose di richiamo tra i 13 e i 15 mesi, periodo in cui è raccomandata anche la somministrazione dei vaccini MPR, Varicella e MenC.

L'incremento delle sedute vaccinali conseguente all'introduzione del vaccino antimeningococco B deve essere tenuto in considerazione perché potrebbe avere ripercussioni sull'accettabilità e sull'adesione alla vaccinazione da parte dei genitori.

Tabella 13. Differenti ipotesi di somministrazione del vaccino anti Men B.

Inizio vaccinazione prima dei 6 mesi (schedula 3 dosi +1)							
3°	4°	5°	6°	8°	11°	Totale sedute nel 1° anno di vita	13°-15°
Esa Pneumo	MenB	Esa Pneumo	MenB	MenB	Esa Pneumo	6	MPR Varicella MenB MenC
Esa Pneumo	MenB	Esa Pneumo MenB	MenB		Esa Pneumo	5	MPR Varicella MenB MenC
Esa MenB	Pneumo MenB	Esa Pneumo	MenB		Esa Pneumo	5	MPR Varicella MenB MenC
Esa Pneumo MenB	MenB	Esa Pneumo MenB			Esa Pneumo	4	MPR Varicella MenB MenC
Esa Pneumo MenB		Esa Pneumo MenB	MenB		Esa Pneumo	4	MPR Varicella MenB MenC
inizio vaccinazione a 6 mesi (schedula 2 dosi +1)							
3°	4°	5°	6°	8°	11°	Totale sedute nel 1° anno di vita	13°-15°
Esa Pneumo		Esa Pneumo	MenB	MenB	Esa Pneumo	5	MPR Varicella MenB MenC

6.1 Sintesi

Per valutare l'inserimento nel calendario vaccinale del vaccino anti-meningococco B sono state considerate le due possibili schedule vaccinali raccomandate nell'RCP del vaccino 4CMenB e sono state ipotizzate le diverse possibilità di somministrazione.

Per la schedula 3 dosi +1 prevista per il lattante tra i 2 e i 5 mesi di età, sono ipotizzabili 5 scenari con un numero di sedute nel primo anno di vita che varia da un minimo di 4 (due sedute vaccinali con co-somministrazione di tre vaccini) a un massimo di 6 (quando il vaccino 4CMenB viene somministrato sempre da solo). Per i bambini di età superiore a sei mesi la schedula vaccinale prevista è 2 dosi +1 e, se il vaccino contro il MenB viene somministrato da solo, sono necessarie 5 sedute nel primo anno di vita. I sei scenari prevedono una dose di richiamo tra i 13 e i 15 mesi, periodo in cui è raccomandata anche la somministrazione dei vaccini MPR, Varicella e MenC.

L'incremento delle sedute vaccinali conseguente all'introduzione del vaccino antimeningococco B potrebbe avere ripercussioni sull'accettabilità e sull'adesione alla vaccinazione da parte dei genitori; questi elementi andrebbero, quindi, presi in considerazione nella definizione della schedula vaccinale.

BIBLIOGRAFIA

1. D'Amelio R., Biselli R. Meningococco. In: Pacini editore, editor. Le vaccinazioni. 2000. p. 359-77.
2. Stefanelli P. Workshop "Sorveglianza delle malattie batteriche invasive". Epicentro 2012 February 29 [Ultimo accesso 2014 Jun 13]; URL: http://www.epicentro.iss.it/problemi/meningiti/wkshpdancona/web_Stefanelli_workshop_MIB_2012.pdf
3. Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2012-2014. Presidenza del Consiglio dei Ministri 2012 February 22 [Ultimo accesso 2014 May 30]; URL: http://www.statoregioni.it/Documenti/DOC_035260_54%20csr%20punto%204.pdf
4. Ministero della Salute. Tracciabilità del farmaco. Direzione Generale del sistema informativo e statistico sanitario - Ufficio IV ex DGSIS 2004 July 15 [Ultimo accesso 2014 Jun 3]; URL: http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_4.jsp?lingua=italiano&area=tracciabilita%20farmaco
5. Ciofi degli AM, Azzari C, Bartolozzi G., Esposito S, Fara GA., Giovanetti F., et al. I correlati immunologici di protezione indotti dalle vaccinazioni. Rivista di immunologia e allergologia pediatrica 2010;27-31.
6. Expert Committee on Biological Standardization. Clinical evaluation of group C meningococcal conjugate vaccines. WHO 2007 [Ultimo accesso 2014 Jun 3]; URL: http://www.who.int/biologicals/vaccines/Annex_3_WHO_TRS_963-4.pdf?ua=1
7. Roderick M, Finn A. Advances towards the prevention of meningococcal B disease: a multidimensional story. J Infect 2014 Jan;68 Suppl 1:S76-S82.
8. Di Pietro ML., Kheiraoui F., deWaure C. Quaranta G. Poscia A., Specchia ML. Veneziano MA., Di Nardo F. Cadeddu C., Lovato E. Ferriero AM. Mancuso A., et al. Health Technology Assessment della vaccinazione contro Meningococco B. Quaderni dell'Italian Journal of public Health 2013;2(13):1-115.
9. 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 May;13(5):416-25.
10. Gossger N, Snape MD, Yu LM, Finn A, Bona G, Esposito S, et al. Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: a randomized controlled trial. JAMA 2012 Feb 8;307(6):573-82.
11. Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kohl I, Toneatto D, et al. 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 Mar 9;381(9869):825-35.

12. Prymula R, Esposito S, Zuccotti GV, Xie F, Toneatto D, Kohl I, et al. A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (I): Effects of prophylactic paracetamol on immunogenicity and reactogenicity of routine infant vaccines and 4CMenB. *Hum Vaccin Immunother* 2014 Apr 24;10(7).
13. Santolaya ME, O'Ryan ML, Valenzuela MT, Prado V, Vergara R, Munoz A, et al. Immunogenicity and tolerability of a multicomponent meningococcal serogroup B (4CMenB) vaccine in healthy adolescents in Chile: a phase 2b/3 randomised, observer-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2012 Feb 18;379(9816):617-24.
14. Martin NG, Snape MD. A multicomponent serogroup B meningococcal vaccine is licensed for use in Europe: what do we know, and what are we yet to learn? *Expert Rev Vaccines* 2013 Aug;12(8):837-58.
15. O'Ryan M, Stoddard J, Toneatto D, Wassil J, Dull PM. A Multi-Component Meningococcal Serogroup B Vaccine (4CMenB): The Clinical Development Program. *Drugs* 2014 Jan;74(1):15-30.
16. Snape MD, Saroey P, John TM, Robinson H, Kelly S, Gossger N, et al. Persistence of bactericidal antibodies following early infant vaccination with a serogroup B meningococcal vaccine and immunogenicity of a preschool booster dose. *CMAJ* 2013 Oct 15;185(15):E715-E724.
17. Snape MD, Philip J, John TM, Robinson H, Kelly S, Gossger N, et al. Bactericidal antibody persistence 2 years after immunization with 2 investigational serogroup B meningococcal vaccines at 6, 8 and 12 months and immunogenicity of preschool booster doses: a follow-on study to a randomized clinical trial. *Pediatr Infect Dis J* 2013 Oct;32(10):1116-21.
18. Santolaya ME, O'Ryan M, Valenzuela MT, Prado V, Vergara RF, Munoz A, et al. Persistence of antibodies in adolescents 18-24 months after immunization with one, two, or three doses of 4CMenB meningococcal serogroup B vaccine. *Hum Vaccin Immunother* 2013 Jun 28;9(11).
19. McQuaid F, Snape MD, John TM, Kelly S, Robinson H, Houlden J, et al. Persistence of Bactericidal Antibodies to 5 Years of Age Following Immunization with Serogroup B Meningococcal Vaccines at 6, 8, 12 and 40 Months of Age. *Pediatr Infect Dis J* 2014 Apr 9.
20. Chang Q, Tzeng YL, Stephens DS. Meningococcal disease: changes in epidemiology and prevention. *Clin Epidemiol* 2012;4:237-45. doi: 10.2147/CLEP.S28410. Epub@2012 Sep@19.:237-45.
21. Soriano-Gabarro M, Wolter J, Hoge C, Vyse A. Carriage of *Neisseria meningitidis* in Europe: a review of studies undertaken in the region. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2011 Sep;9(9):761-74.

22. Public Health England. Immunisation against infectious disease - The Green Book. UK Government 2014 [Ultimo accesso 2014 May 26]; URL: <https://www.gov.uk/government/collections/immunisation-against-infectious-disease-the-green-book#the-green-book>
23. Kriz P, Wieffer H, Holl K, Rosenlund M, Budhia S, Vyse A. Changing epidemiology of meningococcal disease in Europe from the mid-20th to the early 21st Century. *Expert Rev Vaccines* 2011 Oct;10(10):1477-86.
24. Buysse CM, Oranje AP, Zuidema E, Hazelzet JA, Hop WC, Diepstraten AF, et al. Long-term skin scarring and orthopaedic sequelae in survivors of meningococcal septic shock. *Arch Dis Child* 2009;94(5):381-6.
25. Edmond K, Clark A, Korczak VS, Sanderson C, Griffiths UK, Rudan I. Global and regional risk of disabling sequelae from bacterial meningitis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2010 May;10(5):317-28.
26. Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. *Vaccine* 2009 Jun 24;27 Suppl 2:B51-63. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.04.063. Epub@2009 May 27.:B51-B63.
27. Jafri RZ, Ali A, Messonnier NE, Tevi-Benissan C, Durrheim D, Eskola J, et al. Global epidemiology of invasive meningococcal disease. *Popul Health Metr* 2013 Sep 10;11(1):17-1.
28. Al-Tawfiq JA, Clark TA, Memish ZA. Meningococcal disease: the organism, clinical presentation, and worldwide epidemiology. *J Travel Med* 2010 Sep;17 Suppl:3-8. doi: 10.1111/j.1708-8305.2010.00448.x.:3-8.
29. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe. ECDC 2011 [Ultimo accesso 2014 May 28]; URL: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/invasive-bacterial-diseases-surveillance-2011.pdf>
30. Azzari C, Moriondo M, Indolfi G, Massai C, Becciolini L, DE MM, et al. Molecular detection methods and serotyping performed directly on clinical samples improve diagnostic sensitivity and reveal increased incidence of invasive disease by *Streptococcus pneumoniae* in Italian children. *J Med Microbiol* 2008 Oct;57(Pt 10):1205-12.
31. Kretzschmar M, Mangen MJ, Pinheiro P, Jahn B, Fevre EM, Longhi S, et al. New methodology for estimating the burden of infectious diseases in Europe. *PLoS Med* 2012;9(4):e1001205.
32. Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N Engl J Med* 1988 Jun 30;318(26):1728-33.
33. Dang V, Jamieson FB, Wilson S, Rawte P, Crowcroft NS, Johnson K, et al. Epidemiology of serogroup B invasive meningococcal disease in Ontario, Canada, 2000 to 2010. *BMC Infect Dis* 2012;12:202.

34. Joint Committee on Vaccination and Immunization (JCVI). JCVI interim position statement on use of Bexsero® meningococcal B vaccine in the U. JCVI 2013 July [Ultimo accesso 2014 May 28]; URL: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/224896/JCVI_interim_statement_on_meningococcal_B_vaccination_for_web.pdf
35. Joint Committee on Vaccination and Immunization (JCVI). JCVI position statement on use of Bexsero® meningococcal B vaccine in the UK. JCVI 2014 March [Ultimo accesso 2014 May 28]; URL: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/294245/JCVI_Statement_on_MenB.pdf
36. Grupo de trabajo MenB 2013. Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Vacuna frente a enfermedad meningocócica invasora por serogrupo B y su posible utilización en salud pública. Gobierno de España 2013 June [Ultimo acceso 2014 May 28]; URL: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/MenB.pdf>
37. German Standing Committee on Vaccination (STIKO). Epidemiologisches Bulletin. Robert Koch-Institut 2013 [Ultimo accesso 2014 May 30]; URL: http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2013/Ausgaben/49_13.pdf?__blob=publicationFile
38. Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP). Vaccination contre les infections invasives à méningocoque B. Place du vaccin Bexsero®. HCSP 2013 [Ultimo accesso 2014 May 28]; URL: <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=386>
39. Centers for Disease Control and Prevention. Serogroup B Meningococcal Vaccine and Outbreaks. CDC 2014 April 16 [Ultimo accesso 2014 Jun 3]; URL: <http://www.cdc.gov/meningococcal/outbreaks/vaccine-serogroupB.html>
40. Bettinger JA. Controlling serogroup B invasive meningococcal disease: the Canadian perspective. Expert Reviews 2013;12(5):512-7.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSE



**Centro Nazionale di epidemiologia,
sorveglianza e promozione della salute**
VIALE REGINA ELENA, 299 - 00161 ROMA
TEL. 0649904011/12 - FAX 0649904110

Dichiarazione pubblica sul conflitto di interessi

**Attività istruttoria in merito
all'introduzione di nuove vaccinazioni e all'ampliamento dell'offerta corrente**

Nome e cognome
Qualifica
Ente di appartenenza

1- Impiego nell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni, sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura (specificare il nome dell'azienda, il proprio ruolo e le attività svolte):

Partecipazione al processo decisionale all'interno di una ditta farmaceutica (per es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva)

.....

Appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica

.....

Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (per es. tirocinio)

.....

2 - Incarichi di consulenza e di altro genere commissionati, direttamente o indirettamente, dall'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni, sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura (specificare il nome dell'azienda e le attività svolte):

Lavoro di consulenza

.....

Relazioni/presentazioni scientifiche a congressi/incarichi di docenza

.....

.....

Assistenza e sostegno ricevuti dall'industria comprendente o meno benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti (ad es. borse di studio o di ricerca; fellowship; sponsorizzazioni per congressi, etc.)

.....
.....

3 - Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica (es. possesso di azioni):

Nome dell'industria

4 - Altri interessi o fatti che si ritiene debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del proprio nucleo familiare, coniuge, compagno/a, figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato (non è necessario menzionare il nome di tali persone).

.....
.....
.....

5 - Altri interessi finanziari relativi all'attività di questo gruppo di lavoro (per es. benefici contrattuali di categoria derivanti dall'esito di questa istruttoria, responsabilità di una struttura, o di un progetto che ha ricevuto finanziamenti, o altri benefici, dal committente negli ultimi dodici mesi)

.....
.....
.....

6 - Altri interessi non finanziari relativi all'attività di questo gruppo di lavoro (per es. partecipazione a gruppi di lavoro istituzionali, appartenenza a organizzazioni professionali o gruppi di pressione interessati all'argomento trattato)

.....
.....
.....

Il/La sottoscritto/a dichiara di non detenere altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati; dichiara, inoltre, che non ci sono altri motivi per cui si possa ritenere che le opinioni espresse siano state condizionate, e dichiara di impegnarsi a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

Data

Firma

Il modello è stato elaborato secondo il "Modello di dichiarazione pubblica sul conflitto di interessi dello sperimentatore" Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale del 3-3-2008 - Serie generale n. 53, e secondo i modelli adottati dal NICE.

<http://www.nice.org.uk/media/134/39/CodePractice2AdvisoryBodyQuickGuide.pdf>

I modelli firmati sono disponibili su richiesta.

APPENDICE B

SCHEDA TECNICA DEL VACCINO

RCP di Bexsero®: disponibile all'indirizzo:

[http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR -
_Product_Information/human/002333/WC500137881.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002333/WC500137881.pdf)

Ultimo aggiornamento 3 Gennaio 2014.

APPENDICE C

METODOLOGIA UTILIZZATA

C.1 La ricerca bibliografica

Le fonti utilizzate

Per la stesura del presente rapporto sono state utilizzate informazioni derivabili dalla letteratura scientifica (studi primari e secondari) e da documenti ufficiali nazionali e internazionali (linee guida, letteratura grigia, circolari e decreti).

Una prima ricerca della documentazione ufficiale internazionale è stata effettuata utilizzando il servizio NHS Evidence. Il servizio è fornito dal National Institute for Health and Care Excellence (NICE) tramite il portale NICE Evidence Services, ovvero un servizio che fornisce accesso ad evidenze scientifiche e documentazione elaborata da autorità governative o istituzioni internazionali. Il portale consente la consultazione simultanea di più di 100 database specializzati in temi di salute pubblica, inclusi Cochrane Library, British National Formulary, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) e Royal Colleges. Le informazioni rese disponibili includono linee guida e raccomandazioni cliniche e di salute pubblica, policy governative, health technology assessment, revisioni sistematiche, studi clinici e letteratura grigia (1).

Un'ulteriore ricerca di documentazione ufficiale è stata eseguita sulla sezione "Vaccines & Immunization" (2) del sito web dei Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

Per la ricerca di studi primari e secondari sono state interrogate le banche dati PubMed Library.

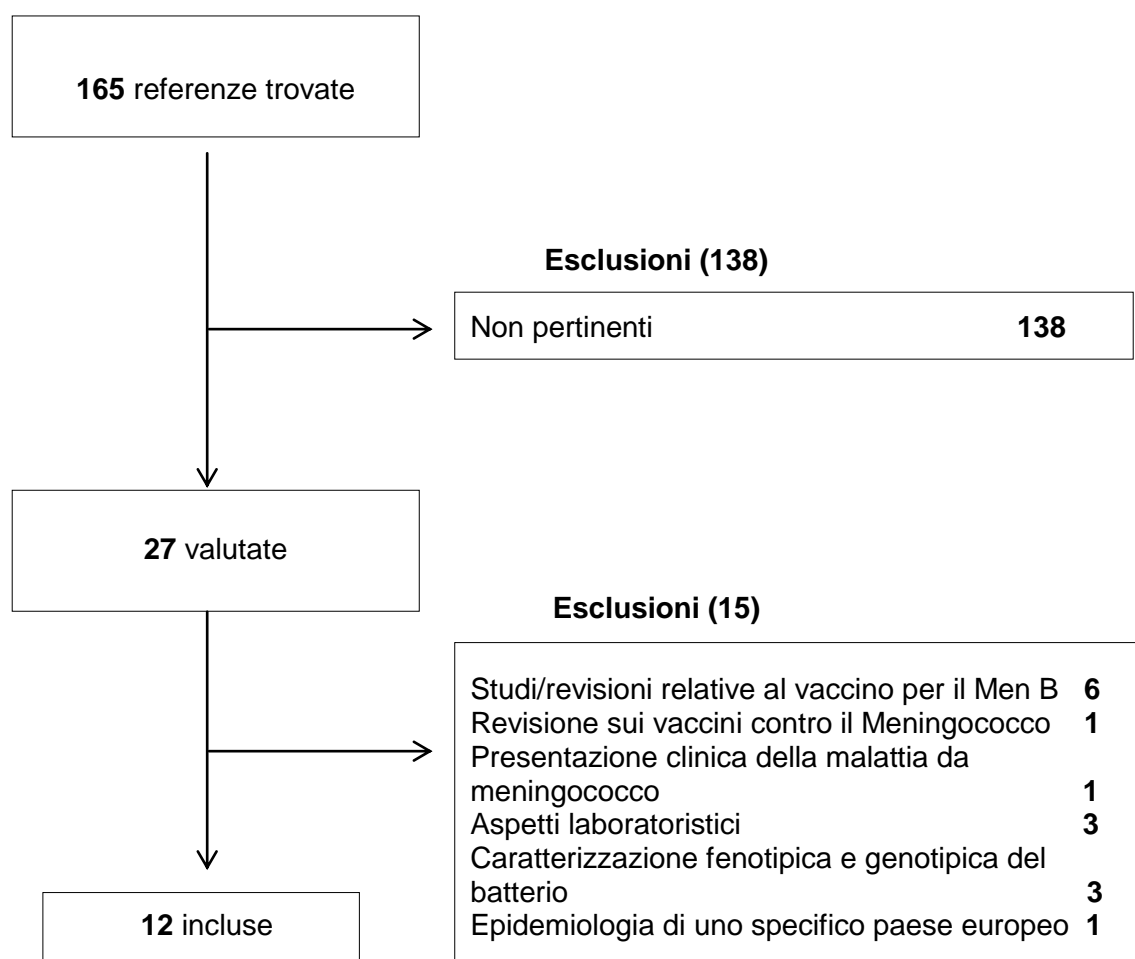
La strategia di ricerca per la descrizione dell'epidemiologia della malattia invasiva da Meningococco

La ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata consultando la banca dati elettronica PubMed. La ricerca è stata limitata al periodo novembre 2008-febbraio 2014. La stringa di ricerca utilizzata è stata la seguente:

((meningococc* OR "meningitis" OR "meningitidis") AND (europ*) AND (incidence OR prevalence OR epidemiolog*))

La ricerca ha permesso di identificare 165 referenze, 138 delle quali sono state escluse perché considerati non pertinenti dopo lettura dell'abstract. Sono stati valutati 27 studi, 15 dei quali sono stati esclusi perché focalizzati su altri aspetti della malattia invasiva da meningococco. Alcuni di questi articoli sono comunque stati consultati e utilizzati per approfondire altri aspetti del presente rapporto (MATS, PCR, ecc.). I 12 studi rimasti sono stati presi in considerazione per la stesura del capitolo.

Nello schema sotto riportato è descritto il processo di selezione delle referenze trovate.



Per descrivere il quadro epidemiologico della Regione Europea, inoltre, è stato utilizzato il Report 2011 della Sorveglianza delle Malattie Batteriche Invasive in Europa dell'ECDC, che annualmente pubblica i dati epidemiologici delle malattie invasive da Pneumococco, Meningococco e Hib raccolti nell'ambito di un network europeo dedicato (3).

C.2 Le banche dati consultate

Sistema di Sorveglianza delle malattie batteriche invasive (MIB)

Per descrivere l'epidemiologia delle malattie invasive da *Neisseria meningitidis* è stato utilizzato l'archivio nazionale della sorveglianza delle malattie batteriche invasive .

Questo sistema di sorveglianza è stato istituito nel 1994 e raccoglie i dati relativi alle meningiti da tutti gli agenti batterici e alle sepsi da *Neisseria meningitidis* (Sistema di

Sorveglianza MIB). Dal 2007 vengono raccolti, oltre ai casi di meningite, anche le sepsi e altri quadri invasivi da *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*.

Nelle analisi sono stati utilizzati i dati del periodo 1994-2012; i dati del 2013 non sono stati considerati poiché non sono ancora definitivi. Per il calcolo dell'incidenza è stata utilizzata la popolazione ISTAT al primo gennaio di ogni anno del periodo considerato (Sito ISTAT: demo.istat.it, 30.05.2014). Le analisi statistiche sono state effettuate con il software IBM SPSS Statistics 21.

Archivio SDO

E' stata utilizzata la banca dati nazionale delle Schede di Dimissione Ospedaliere (SDO). La SDO è stata istituita dal D.M. 28/12/1991 come strumento ordinario per la raccolta delle informazioni relative ad ogni paziente dimesso da tutti gli istituti di ricovero pubblici e privati, in tutto il territorio nazionale. Il D.M. 26/07/1993 istituisce il flusso informativo, e il D.M. n. 380/2000 aggiorna la disciplina del flusso informativo delle SDO. Le informazioni presenti nelle SDO sono sia di tipo amministrativo che sanitario e vengono raccolte con l'obiettivo di conoscere gli aspetti statistici ed epidemiologici dei ricoveri.

Le diagnosi di dimissione, principale e secondarie, vengono codificate secondo la Classificazione Internazionale delle Malattie, 9a revisione, Modificazione Clinica (International Classification of Diseases 9th revision, Clinical Modification, ICD9-CM). Il flusso SDO ha una copertura pressoché totale (98% nel 2006) dei ricoveri effettuati in tutte le strutture pubbliche e private accreditate nell'intero territorio nazionale.

Per la stima dell'incidenza delle ospedalizzazioni in Italia, sono stati utilizzati i dati delle SDO dal 2001 al 2012. Nell'analisi, in particolare, sono stati considerati solo i ricoveri ordinari e tutte le diagnosi, principale e secondarie.

Le diagnosi considerate sono: "Infezione meningococcica" (ICD9 CM: 036), in particolare:

- "Meningite meningococcica" (ICD9 CM: 036.0);
- "Encefalite meningococcica" (ICD9 CM: 036.1);
- "Meningococcemia" (ICD9 CM: 036.2);
- "Sindrome Waterhouse-Friderichsen" (ICD9 CM: 036.3);
- "Cardite meningococcica" (ICD9 CM: 036.4);
- "Altre forme specificate di infezioni meningococciche" (ICD9 CM: 036.8);
- "Infezione meningococcica non specificata" (ICD9 CM: 036.9).

Nei risultati vengono riportati sia i ricoveri totali che quelli ottenuti escludendo i ricoveri ripetuti in base al codice identificativo di ogni soggetto. E' stata calcolata la mediana dei giorni di degenza e il range interquartile (IQR) sia in totale che distinta per diagnosi e per classe di età.

Per il calcolo dell'incidenza è stata utilizzata la popolazione ISTAT al primo gennaio di ogni anno del periodo considerato (Sito ISTAT: demo.istat.it, 30.05.2014). Le analisi statistiche sono state effettuate con i software SAS 9.2 e STATA 11.2.

Archivio della Mortalità

Per la stima del tasso di mortalità per diagnosi in Italia, è stata utilizzata la Banca Dati della Mortalità disponibile presso l'Ufficio di Statistica dell'Istituto Superiore di Sanità. Poiché la mortalità è stata classificata fino al 2002 con i codici ICD9-CM e dal 2003 fino al 2011, ultimo anno disponibile, con la codifica ICD10, per uniformità di codifica sono stati utilizzati solo gli

anni dal 2003 al 2010. Inoltre in Italia, per gli anni 2004 e 2005, il dato di mortalità non è disponibile.

Le diagnosi considerate sono: “Infezione meningococcica” (ICD10: A39). In particolare:

- A39.0 Meningite meningococcica
- A39.1 Sindrome di Waterhouse Friderichsen
- A39.2 Meningococchemia acuta
- A39.3 Meningococchemia cronica
- A39.4 Meningococchemia non specificata
- A39.5 Cardiopatia meningococcica
- A39.8 Altre infezioni meningococciche
- A39.9 Infezione meningococcica non specificata

E' stato calcolato il tasso standardizzato per età e sesso utilizzando la popolazione ISTAT di ogni singolo anno per il calcolo del tasso grezzo e utilizzando la popolazione censuaria del 2001 come popolazione standard.

Coperture vaccinali

Le coperture vaccinali per meningococco C non sono raccolte sistematicamente dal Ministero della Salute. Per tale motivo, il CNESPS-ISS, in accordo con il Ministero della Salute e con le Regioni, ha effettuato un'indagine *ad hoc*, nel corso del 2014, al fine di valutare la copertura vaccinale a 24 mesi di età.

BIBLIOGRAFIA APPENDICE

1. NICE. NHS Evidence. NHS-NICE 2013 [Ultimo accesso 2014 Jun 20]; URL: www.evidence.nhs.uk
2. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccines & Immunization. CDC 2013 [Ultimo accesso 2014 Jun 20]; URL: <http://www.cdc.gov/vaccines/default.htm>
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of invasive bacterial diseases in Europe. ECDC 2011 [Ultimo accesso 2014 May 28]; URL: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/invasive-bacterial-diseases-surveillance-2011.pdf>