

Il vaccino tetravalente 4CMenB: efficacia e impatto di un programma di immunizzazione con due dosi nel primo anno di vita. Uno studio di coorte

Parikh SR, Andrews NJ, Beebeejaun K, et al.

Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study

Lancet. 2016;388(10061):2775-2782

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Lo studio, osservazionale di coorte, vuole valutare l'efficacia e l'impatto del vaccino multicomponente antimeningococco B (4CMenB, Bexero) somministrato con uno schema di immunizzazione primaria di 2 dosi nel primo anno di vita invece delle 3 dosi previste dalle raccomandazioni ufficiali della casa produttrice.

Popolazione

I bambini nati in Inghilterra dal 1 maggio 2015 sono stati considerati tutti eleggibili alla somministrazione del vaccino 4CMenB all'interno di un programma nazionale di immunizzazione finanziato con fondi pubblici. All'interno della coorte di bambini eleggibili alla vaccinazione, sono stati distinti i seguenti gruppi: il gruppo "catch up" (bambini nati in maggio o giugno 2015 cui è stato offerto il vaccino durante le sedute già programmate a 3 e 4 mesi, con la schedula 3-4-12 mesi o 4-12 mesi), il gruppo di routine (nati a partire dal 1 luglio 2015 cui è stata offerta la vaccinazione secondo lo schema 2-4-12 mesi).

Esposizione

Vaccino 4CMenB, tetravalente ricombinante somministrato con ciclo primario di due dosi, rispettivamente a due e quattro mesi, come stabilito nel 2014 dal JCVI inglese (Joint Committee on Vaccination and Immunisation). L'invito alla vaccinazione è stato effettuato dai medici di base dei bambini durante le visite di routine.

Outcome/Esiti

Partendo dai casi di malattia invasiva da Meningococco B confermati in laboratorio e diagnosticati dal 1° settembre 2015 al 30 giugno 2016 si sono calcolati:

- l'efficacia del vaccino 4CmenB, utilizzando il metodo screening che confronta l'incidenza dei casi nei vaccinati rispetto ai non vaccinati.
- l'impatto del vaccino 4CmenB, riduzione dei casi di malattia invasiva da meningococco B nei bambini eleggibili al vaccino, rispetto ai casi diagnosticati in una coorte equivalente nei quattro anni precedenti l'introduzione del vaccino anti MenB.

Tempo

Casi di malattia segnalati tra il 1 settembre 2015 ed il 30 giugno 2016.

Risultati principali

Nella coorte di routine la copertura vaccinale all'età di 6 mesi ha raggiunto il 95.5% per una dose e l'88.6% per due dosi, mentre per il gruppo "catch up" per i nati a giugno è risultata dell'88.8% per una dose e 75.2% per due dosi e per i nati nel mese di maggio del 76,6% per l'unica dose effettuata a quattro mesi di vita. Nel periodo di osservazione i casi di malattia invasiva da Meningococco B sono stati 37, dei quali 4 (11%) si sono verificati nei nati a maggio (di cui 2 non vaccinati, 1 vaccinato con una dose e 1 vaccinato inavvertitamente per due dosi), 5 (14%) nei nati a giugno (di cui 2 non vaccinati e 3 dopo la prima dose) e i restanti 28 (75%) nella coorte di routine (di cui 2 non vaccinati, 17 con una dose sola e 9 con due dosi). Dopo due dosi di vaccino l'efficacia misurata con il metodo screening è risultata essere dell'82.9% contro tutti i casi di malattia invasiva da meningococco B, equivalente a un 94.2% contro i ceppi coperti dal vaccino rispetto a una previsione dell'88%. L'impatto del vaccino, cioè la riduzione dei casi nella coorte vaccinati rispetto alle coorti equivalenti nei quattro anni precedenti la sua introduzione è risultato del 50% (37 casi vs 74 media casi nei quattro anni precedenti, IRR 0.50, IC 95% 0.36, 0.71; p=0.0001). Se si calcola l'impatto vaccinale dopo l'aggiustamento per la tendenza di malattia nelle coorti precedenti al vaccino, la riduzione complessiva risulta del 36% dei casi (37 casi vs 58 previsti).

Conclusioni

Lo schema a due dosi nel primo anno di vita del vaccino 4CMenB è risultato efficace nella prevenzione di malattia invasiva da MenB, determinando un dimezzamento dei casi nei primi 10 mesi del programma vaccinale.

Che cosa aggiunge questo studio?

Questo studio è il primo che ha valutato l'efficacia sul campo e l'impatto di questo vaccino nella riduzione dei casi di meningite invasiva da MenB; questo vaccino è stato infatti introdotto solo sulla base della sua immunogenicità e del profilo di safety; inoltre questo studio è il primo che ha verificato come uno schema vaccinale a 2+1 dosi nel primo anno di vita sia sufficiente per

garantire una buona efficacia della vaccinazione.

Altri studi sull'argomento

Attualmente non ci sono altri studi che hanno verificato l'efficacia sul campo di 4CMenB. La ricerca tramite il sistema MATS (**Box**) viene in genere utilizzata come surrogato per stimare l'efficacia dei vaccini antimeningococco [1-5]. Questo è stato fatto in diversi paesi e i risultati sono variabili in base alla zona geografica, ma soprattutto non sono costanti nel tempo. In uno studio del 2013, finanziato dalla Novartis, in Italia i ceppi coperti dal vaccino 4CMenB nel periodo luglio 2007-agosto 2008 sarebbero stati l'87% (IC 70-93) [3]. Un altro studio cofinanziato dal sistema pubblico inglese e da GlaxoSmithKline attraverso il confronto tramite MATS dei ceppi circolanti nei periodi 2007-2008 e 2014-2015 ha evidenziato cambiamenti nei ceppi circolanti; infatti anche se la copertura in Gran Bretagna nei due periodi è risultata simile (66% nel 2014-15 vs 73% nel 2007-08), si sono modificati i ceppi che hanno reagito a un solo antigene presente nel vaccino o a più di uno [6]. Si sottolinea pertanto l'importanza di un monitoraggio costante nel tempo dei ceppi circolanti, in particolare dopo l'introduzione estensiva della vaccinazione.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: la popolazione e l'esposizione sono ben definite. I dati dello studio provengono dal sistema nazionale di sorveglianza della malattia invasiva meningococcica che già da numerosi anni è attivo nel Regno Unito e che permette di mantenere alta e costante la capacità diagnostica nei confronti di questa infezione. Le Meningococco Reference Unit (MRU), dove afferiscono i campioni biologici per la conferma diagnostica, sono poi in contatto con unità locali di protezione (HPTS) formate da medici di base e ospedalieri che raccolgono i dati demografici, la storia vaccinale, la presentazione e l'esito della malattia. Per quanto riguarda la copertura vaccinale i dati vengono forniti da ImmForm, un sistema online non nominale utilizzato dal sistema sanitario inglese (PHE) per monitorare la copertura vaccinale nell'ambito di alcuni programmi. Questo sistema così ben collegato e collaudato assicura dati certi e aderenti alla realtà. La raccolta dei dati quindi appare robusta e credibile, e si è inoltre proceduto ad aggiustare il confronto tra casi e controlli (per esempio calcolando le coperture vaccinali aggiustate per mese di nascita ed età all'evento). L'efficacia viene valutata attraverso il rapporto vaccinati/non vaccinati tra i casi, a sua volta confrontato con il rapporto vaccinati/non vaccinati (= copertura/non copertura) nella popolazione inglese di pari età e calendario. Con pochi passaggi si può verificare come questa formula complessa corrisponda alla riduzione relativa del rischio ($1 - \text{rischio relativo}$), in altri termini come "sconto" sulla morbilità da MenB. L'efficacia della vaccinazione dopo due dosi appare molto elevata (oltre 80%). L'impatto invece è studiato attraverso il confronto con le coorti corrispondenti dei 4 anni precedenti, come rapporto dei tassi di incidenza, in due modi: come rapporto semplice (casi osservati / casi attesi in base alla media dei 4 anni precedenti), e come rapporto aggiustato per il trend (casi osservati / casi attesi in base al trend dei 4 anni precedenti, in discesa anche nei non vaccinati. Nel primo caso si stima un dimezzamento dei casi, nel secondo (aggiustamento per il trend) una riduzione intorno

Box

Non è stato possibile sviluppare un vaccino coniugato anti meningococco B perchè il suo polisaccaride capsulare è strutturalmente analogo a una glicoproteina presente nelle molecole di adesione delle cellule neuronali fetali, cosa che lo rende un antigene scarsamente immunogeno e potenzialmente a rischio di scatenare reazioni autoimmuni. Il vaccino 4CMenB include 3 proteine ricombinanti, dette fHbp (factor H binding protein), NadA (Neisserial adhesin A), NHBA (Neisserial Heparin Binding Antigen) e le vescicole della membrana esterna (OMV) del ceppo New Zealand 98/254 contenenti la porina PorA. Il vaccino induce la produzione di anticorpi battericidi contro questi antigeni, che però possono essere presenti in varia misura o assenti nei vari ceppi di Meningococco B. Per valutare l'effetto degli anticorpi prodotti e quindi per stimare l'efficacia del vaccino nei confronti dei diversi ceppi di Men B, è stata messa a punto una metodica detta MATS, Meningococcal Antigen Typing System. Si tratta di un ELISA che quantifica l'espressione degli antigeni associati al vaccino insieme alla capacità degli anticorpi indotti dal 4CMenB di riconoscere questi antigeni presenti sulla superficie di ogni ceppo di meningococco isolato. In Inghilterra e in Galles MATS prevede che il 73% dei MenB isolati in corso di malattia invasiva nel 2007-2008 sarebbe stato ucciso dagli anticorpi indotti dal vaccino. Tuttavia in uno studio in vitro, sieri di bambini e adolescenti immunizzati con 4CMenB uccisero l'88% dei ceppi di MenB isolati nel Regno Unito nel 2007-2008. Nelle analisi costo-beneficio perciò, si è calcolato che il MenB proteggesse contro il 73-88% dei ceppi circolanti.

al 36%. In entrambi i casi si tratta di valori statisticamente significativi. La domanda che sorge è: perchè a un valore così elevato di efficacia non corrisponde un altrettanto valore di impatto? A questo proposito non va dimenticato che non siamo in presenza di uno studio randomizzato: pertanto è possibile un bias di selezione. In altri termini, data una copertura (per esempio) del 95%, non è detto che i vaccinati siano perfettamente paragonabili ai non vaccinati; anzi molto spesso si osserva che i non vaccinati presentano caratteristiche socio-economiche peggiori, e talvolta una maggiore suscettibilità ad ammalarsi. Questa ipotesi, tutta da verificare, potrebbe essere testata con un (a questo punto improbabile) trial randomizzato, oppure con tecniche di aggiustamento come l'applicazione di adeguati propensity scores. Resta naturalmente da valutare il profilo di costo-efficacia.

Esiti: l'efficacia è stata calcolata separatamente per una e due dosi secondo la formula dello screening method (Il denominatore è il numero dei bambini che, nel mese in questione, raggiunge le 26 settimane di età e i numeratori sono il numero di bambini al denominatore che ricevono rispettivamente la prima e la seconda dose del vaccino 4CMenB tra le 8 e le 26 settimane di età). Se lo sviluppo della malattia avveniva entro i 14 giorni dalla vaccinazione il caso veniva catalogato come se non avesse ancora ricevuto la vaccinazione, in quanto non era ancora passato il tempo necessario per consentire la reazione del sistema immunitario. Per limitare fattori confondenti, per ogni caso diagnosticato di malattia da meningococo B, la copertura vaccinale è stata calcolata per tutti i bambini nati in Inghilterra nello stesso mese e con

14 giorni meno dell'età del caso di malattia da Men B nella data della raccolta del campione biologico (the comparator group). Anche nel calcolo dell'impatto del vaccino, espresso come tassi di incidenza della malattia nei 4 anni precedenti l'introduzione del vaccino, si è tenuto conto dei possibili fattori di confondimento.

Conflitto di interesse: lo studio è finanziato dal Public Health England (PHE). Due degli autori dichiarano di avere un contratto di ricerca con industrie farmaceutiche (GSK, Sanofi Pasteur e Pfizer) ma di non ricevere personalmente remunerazione alcuna.

Trasferibilità

Popolazione studiata: sulla base anche di uno studio di valutazione di costo/efficacia, finanziato dal Ministero dell'Università e della Ricerca e pubblicato nel 2016 [7] in Italia la vaccinazione 4CMenB è stata introdotta per i nati nel 2017 con una scheda a 4 dosi dai 3 ai 13 mesi. Dal 2007 è attivo un sistema di sorveglianza nazionale delle meningiti batteriche che include i casi di malattia invasiva da meningococco (dati di sorveglianza delle malattie batteriche invasive aggiornati al 3 aprile 2017; da: Epicentro, il portale dell'epidemiologia per la sanità pubblica). Nel 2016 sono stati segnalati 232 casi di malattia invasiva da meningococco, con un'incidenza pari a 0.38 casi per 100.000; l'incidenza è in lieve aumento rispetto agli anni precedenti (0.23 nel 2012, 0.29 nel 2013, 0.27 nel 2014, 0.31 nel 2015). Il meningococco B è stato il sierogruppo identificato con maggiore frequenza fino al 2014 (65%, 51%, 48%, 48% rispettivamente nel 2011, 2012, 2013, 2014). Successivamente, fino al 2016 il sierogruppo C è diventato il sierogruppo predominante in Italia. Il primo anno di vita rappresenta il periodo di vita con la maggiore incidenza di infezioni invasive da meningococco B. In Italia questo valore è stimato attorno ai 3/100.000 mentre nel Regno Unito raggiunge i 25/100.000. Rimane relativamente alto (19% nel 2016) il numero delle infezioni segnalate per cui non è disponibile l'informazione relativa al sierogruppo capsulare. Inoltre la ricerca del DNA batterico con PCR non è eseguita di routine in associazione all'esame colturale. Nell'esperienza inglese le diagnosi eseguite con la sola PCR rappresentano il 70% dei casi, pertanto è verosimile una sottostima dei casi.

Tipo di intervento: l'esperienza di valutazione condotta in Inghilterra potrebbe essere trasferita anche in Italia solo disponendo di un sistema nazionale di identificazione dei casi e di monitorag-

gio dei dati di copertura. E' possibile pensare che una riduzione delle dosi da 3+1 a 2+1 nel primo anno di vita semplificando il calendario vaccinale, potrebbe aumentare la compliance e quindi favorire l'adesione della popolazione alla vaccinazione.

1. Budroni S, Kleinschmidt A, Boucher P, et al. Pooled-sera hSBA titres predict individual seroprotection in infants and toddlers vaccinated with 4CMenB Vaccine 2016;34:2579-2584
2. Mowlaboccus S, Perkins TT, Smith H, et al. Temporal Changes in BEXSERO Antigen Sequence Type Associated with Genetic Lineages of Neisseria meningitidis over a 15-Year Period in Western Australia PLoS One 2016;11(6):e0158315
3. Vogel U, Taha MK, Vazquez JA, et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. Lancet Infect Dis. 2013;13(5):416-25
4. Simões MJ, Bettencourt C, De Paola R, et al. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Portugal. PLoS One 2017;12(5):e0176177
5. Abad R, Medina V, Stella M, et al. Predicted Strain Coverage of a New Meningococcal Multicomponent Vaccine (4CMenB) in Spain: Analysis of the Differences with Other European Countries. PLoS One 2016;11(3):e0150721
6. Parikh SR, Newbold L, Slater S, et al. Meningococcal serogroup B strain coverage of the multicomponent 4CMenB vaccine with corresponding regional distribution and clinical characteristics in England, Wales, and Northern Ireland, 2007-08 and 2014-15: a qualitative and quantitative assessment. Lancet Infect Dis. 2017;17(7):754-762
7. Gasparini R, Landa P, Amicizia D, et al. Vaccinating Italian infants with a new multicomponent vaccine (Bexsero®) against meningococcal B disease: A cost-effectiveness analysis. Hum Vaccin Immunother. 2016;12(8):2148-2161

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Milano:

Riccardo Cazzaniga, Gian Piero Del Bono, Lucia Di Maio, Marta Gozzi, Alessandra Lazzarotti, Giuseppe Lietti, Laura Martelli, Maria Luisa Melzi, Maria Antonietta Pelagatti, Ambrogina Pirola, Ferdinando Ragazon, Patrizia Rogari, Claudio Ronconi, Alessandra Sala, Elisabetta Sala, Francesca Sala, Federica Zanetto.

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Modena:

Bosi Roberta, Bussetti Chiara, Chiarolanza Jennifer, Cionini Roberto, Denti Sara, Giubbarelli Francesca, Guaraldi Nicola, Latorraca Angela Mangialavori Claudio, Marchi Silvia, Massari Maila, Prodi Miriam, Rosafio Cristiano, Tediosi Giulia.