



RAPPORTI ISTISAN 15|12

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Vaccinazione anti-meningococco B: dati ed evidenze disponibili per l'introduzione in nuovi nati e adolescenti

M.C. Rota, A. Bella, F. D'Angelo,
M. Fabiani, C. Giambi, E. Lacorte, M. Maggini,
R. Raschetti, C. Rizzo, S. Declich



EPIDEMIOLOGIA
E SANITÀ PUBBLICA

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 trial (V72P12) (11) 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 sono riportati in Figura 6.

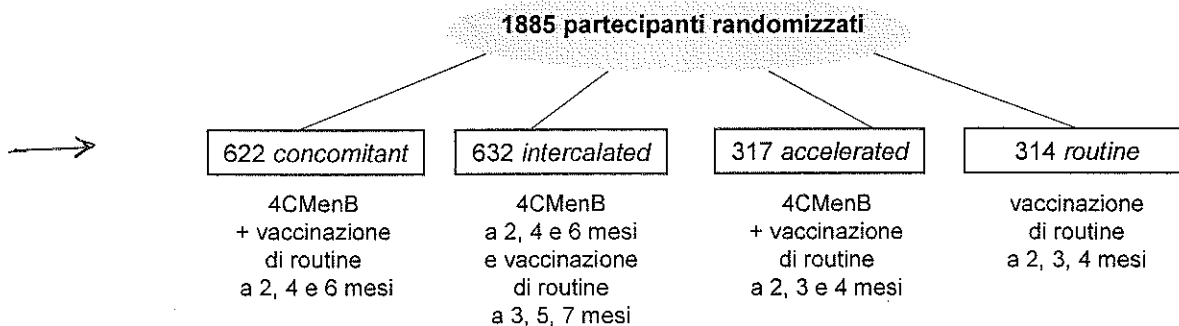


Figura 6. Schema del trial V72P12

Il secondo trial (V72P13/ V72P13E1) (12) 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 (Figura 7). 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.

Tabella 2. Bambini con età ≤6 mesi (n. e %, IC 95%) con risposte anticorpali battericide sieriche 1 mese dopo la terza dose di vaccino e GMT (IC 95%) per antigene in tre diversi studi

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

* % di soggetti che hanno raggiunto un hSBA ≥ 1:5.

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.

2.2.2. 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 (11). 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 (15, 16). 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 (11) l'incidenza di febbre (≥ 38°C) nei quattro bracci era la seguente:

- Concomitant: 80%
- Intercalated: 71%
- Accelerated: 76%
- Routine: 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* (13) 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* (12) 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 (14) le reazioni avverse più frequenti sono risultate: dolore in sede di iniezione (86%), dolore forte (17%), malèssere (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.

SU UN TOTALE DI A 5'600 VACCINATI CON MEN B NEI 4 TRIAL

2.2.3. Monitoraggio addizionale

Il nuovo vaccino 4CMenB è sottoposto a monitoraggio addizionale. L'Unione Europea ha introdotto una nuova procedura per contrassegnare i medicinali che sono oggetto di uno sfretto 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'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC) risultati sull'uso a lungo termine o su reazioni avverse rare riscontrate nel corso della sperimentazione clinica).

Tutti questi medicinali vengono identificati da un simbolo nero, un triangolo equilatero rovesciato ▼, incluso nei fogli illustrativi e negli RCP, insieme ad una dicitura standard, per informare pazienti e operatori sanitari che il farmaco è soggetto a monitoraggio addizionale. Il monitoraggio addizionale 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.

2.3. Persistenza della risposta immunitaria

Per valutare la persistenza della risposta immunitaria indotta dal vaccino 4CMenB sono stati consultati quattro articoli (17-20), 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 (17) 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 MenB.