

vol. n.
64/1

Cited in Index Medicus / Medline
NLM ID 921440 (Pub-Med)

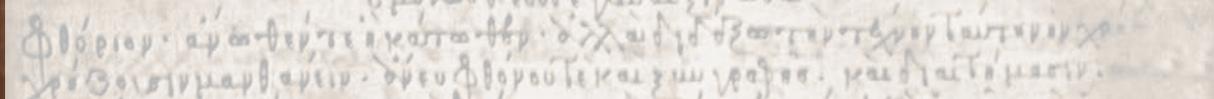
March
2023



Supplemento 1

Il nuovo vaccino coniugato antipneumococcico 15-valente per la prevenzione delle infezioni da *S. pneumoniae* in età pediatrica: una valutazione di HTA

The new 15-valent pneumococcal conjugate vaccine for the prevention of S. pneumoniae infections in pediatric age: a Health Technology Assessment



JOURNAL OF PREVENTIVE Medicine AND Hygiene

the ORIGINAL DOCUMENT OF HIPPOCRATES' OATH



The Journal has been accredited, on occasion of the 17th December 2004 Meeting of the Executive and Scientific SItH Councils, by the Italian Society of Hygiene, Preventive Medicine and Public Health



JOURNAL OF PREVENTIVE MEDICINE AND HYGIENE

Editors

Roberto Gasparini

Full Professor of Hygiene and Preventive Medicine

Giancarlo Icardi

Full Professor of Hygiene and Preventive Medicine

Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy

Interuniversity Research Centre on Influenza and other infections (CIRI-IT), University of Genoa, Italy

International Board

Daniela Amicizia

Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy

Interuniversity Research Centre on Influenza and Other Infections (CIRI-IT), University of Genoa, Italy

Roy Anderson

FRS FMedSci, London Centre for Neglected Tropical Disease Research, London, United Kingdom

Department of Infectious Disease Epidemiology, School of Public Health Faculty of Medicine, London, United Kingdom

MRC Centre for Global Infectious Disease Analysis

Italo Francesco Angelillo

Department of Experimental Medicine, University of Campania "Luigi Vanvitelli", Naples, Italy

Filippo Ansaldi

Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy

Interuniversity Research Centre on Influenza and Other Infections (CIRI-IT), University of Genoa, Italy

Novita Intan Arovah

Department of Sports Science, Faculty of Sports Science, Yogyakarta State University, Yogyakarta, Indonesia

Mario Alberto Battaglia

Department of Life Sciences, University of Siena, Italy

Paolo Bonanni

Department of Health Sciences, University of Florence, Italy

Maria Luisa Cristina

Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy

Francesco D'Agostini

Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy

Àngela Dominguez

Department of Medicine, University of Barcelona, Spain

Consortium for Biomedical Research in Epidemiology Public Health (CIBERESP), Madrid, Spain

Alexander Domnich

Hygiene Unit, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genoa, Italy

Paolo Durando

Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy

Giovanni Gabutti

Full Professor of Hygiene and Preventive Medicine

Arti Gupta

Department of Community and Family Medicine, All India Institute of Medical Sciences Mangalagiri, Andhra Pradesh, India

Alberto Izzotti

Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy

Pablo Francisco Martina

Department of Biology Sciences, University of Misiones, Argentina

Emanuele Montomoli

Department of Molecular and Developmental Medicine, University of Siena, Italy

Nicola Nante

Department of Molecular and Developmental Medicine, University of Siena, Italy

Andrea Orsi

Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy

Interuniversity Research Centre on Influenza and Other Infections (CIRI-IT), University of Genoa, Italy

Donatella Panatto

Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy

Interuniversity Research Centre on Influenza and Other Infections (CIRI-IT), University of Genoa, Italy

Vana Papaevangelou

Pediatric Infectious Diseases Third Department of Pediatrics General University Hospital Attikon, Athens, Greece

Bettina Fuzne Piko

Department of Behavioral Sciences, University of Szeged, Hungary

Mario Ramirez

Instituto de Microbiologia Faculdade de Medicina, University of Lisboa, Portugal

Rino Rappuoli

Fondazione Biocentro di Siena, Siena, Italy

Linda Sanftenberg

Institute of General Practice and Family Medicine, University Hospital, LMU Munich, Germany

Laura Sticchi

Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy

Interuniversity Research Centre on Influenza and Other Infections (CIRI-IT), University of Genoa, Italy

Fiona Timmins

School of Nursing and Midwifery, Trinity College, Dublin, Ireland

Pierre Van Damme

Center for Health Economics Research and Modeling Infectious Diseases, Vaccine and Infectious Disease Institute, University of Antwerp, Belgium

Editorial Board

Daniela Amicizia

Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy

Interuniversity Research Centre on Influenza and Other Infections (CIRI-IT), University of Genoa, Italy

Piero Luigi Lai

Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy

Interuniversity Research Centre on Influenza and Other Infections (CIRI-IT), University of Genoa, Italy

Donatella Panatto

Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy

Interuniversity Research Centre on Influenza and Other Infections (CIRI-IT), University of Genoa, Italy

© Copyright by Pacini Editore Srl, Pisa, Italy

Managing Editor: Patrizia Alma Pacini

Publisher: Pacini Editore Srl, Via Gherardesca 1, 56121 Pisa, Italy

Tel. +39 050 313011 - Fax +39 050 3130300

info@pacinieditore.it - www.pacinimedica.it

Published online June 2023

Authorization Tribunal of Genoa, Italy n. 507 - 10/6/1960

Journal registered at "Registro pubblico degli Operatori della Comunicazione" (Pacini Editore srl registration n. 6269 - 29/8/2001).

Volume 64 - Issue 1 Supplement 1 March 2023

www.jpmmh.org



Il nuovo vaccino coniugato antipneumococcico 15-valente per la prevenzione delle infezioni da *S. pneumoniae* in età pediatrica: una valutazione di HTA

The new 15-valent pneumococcal conjugate vaccine for the prevention of *S. pneumoniae* infections in pediatric age: a Health Technology Assessment

GIOVANNA ELISA CALABRÒ^{1,2}, FRANCESCO VITALE³, CATERINA RIZZO⁴, ANDREA PUGLIESE⁵, SARA BOCCALINI⁶, ANGELA BECHINI⁶, DONATELLA PANATTO^{7,8}, DANIELA AMICIZIA^{7,8}, ALEXANDER DOMNICH⁹, EMANUELE AMODIO³, CLAUDIO COSTANTINO³, MARIA LUISA DI PIETRO¹, CRISTINA SALVATI⁶, FLORIANA D'AMBROSIO¹, FRANCESCA ORSINI¹⁰, ADA MAIDA¹, ANNA DOMINICI¹¹, DANIA CLEMENTE¹¹, MARINA CECCI¹¹, ANDREA PELLACCHIA¹¹, FRANCESCA DI SERAFINO⁴, KEVIN BAKKER¹², TUFAIL MOHAMMAD MALIK¹², OLUWASEUN SHAROMI¹², MIRIAM BELLUZZO³, FRANCESCO LEONFORTE³, LUIGI ZAGRA³, EMANUELE LA GATTA¹, LUIGI PETRELLA¹, PAOLO BONANNI⁶, CHIARA DE WAURE¹¹

¹ Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia; ² VIHTALI (Value In Health Technology and Academy for Leadership & Innovation), Spin-off dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia; ³ Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro", Università degli Studi di Palermo; ⁴ Dipartimento di Ricerca Traslationale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Pisa, Pisa, Italia; ⁵ Dipartimento di Matematica, Università di Trento, Trento, Italia;

⁶ Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze, Firenze, Italia;

⁷ Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Genova, Genova, Italia;

⁸ Centro Interuniversitario di Ricerca sull'Influenza e le altre Infezioni Trasmissibili (CIRI-IT), Genova, Italia;

⁹ UO Igiene, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova, Italia;

¹⁰ Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (ALTEMS), Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia;

¹¹ Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia, Italia;

¹² Health Economic and Decision Sciences (HEDS), Biostatistics & Research Decision Sciences (BARDS), Merck Research Laboratories, West Point, Pennsylvania

Autore corrispondente: Giovanna Elisa Calabrò, Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia. E-mail: giovannaelisa.calabro@unicatt.it

Realizzato con il supporto non condizionante di MSD Italia S.r.l.

Questa pubblicazione riflette i punti di vista e le esperienze dell'autore/degli autori e non necessariamente quelli di MSD. Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il riassunto delle caratteristiche del prodotto fornito dalla ditta produttrice.

Il progetto è stato realizzato da VIHTALI (Value In Health Technology and Academy for Leadership & Innovation), Spin-off dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma.

Contents

Introduzione

L'Health Technology Assessment come strumento *value-based* per la valutazione delle tecnologie sanitarie
Giovanna Elisa Calabrò E5

Capitolo 1

Caratteristiche epidemiologiche, cliniche ed economiche delle infezioni da *S. pneumoniae* nel bambino
Giovanna Elisa Calabrò, Sara Boccalini, Angela Bechini, Cristina Salvati, Floriana D'Ambrosio, Francesca Orsini,
Ada Maida, Anna Dominici, Dania Clemente, Marina Cecci, Andrea Pellacchia, Paolo Bonanni, Chiara de Waure E11

Capitolo 2

La vaccinazione antipneumococcica in età pediatrica: i vaccini attualmente disponibili in Italia
Donatella Panatto, Daniela Amicizia E64

Capitolo 3

Il vaccino coniugato anti-pneumococcico 15-valente per la prevenzione delle infezioni
da *Streptococcus pneumoniae* in età pediatrica: immunogenicità, efficacia e sicurezza
Alexander Domnich E83

Capitolo 4

La valutazione dell'impatto clinico ed economico dell'introduzione del vaccino coniugato antipneumococcico
15-valente (PCV15) nel contesto italiano attraverso un modello a trasmissione dinamica
Caterina Rizzo, Francesca Di Serafino, Kevin Bakker, Tufail Mohammad Malik, Oluwaseun Sharomi, Andrea Pugliese
E105

Capitolo 5

Aspetti organizzativi della vaccinazione antipneumococcica in età pediatrica e le nuove sfide
per una strategia preventiva efficace e appropriata contro le malattie invasive pneumococciche in Italia
Emanuele Amodio, Claudio Costantino, Miriam Belluzzo, Francesco Leonforte, Luigi Zagra, Francesco Vitale
E138

Capitolo 6

Analisi etica dell'introduzione del vaccino coniugato antipneumococcico 15-valente per la popolazione pediatrica
in Italia
Maria Luisa Di Pietro, Emanuele La Gatta, Luigi Petrella
E148

Capitolo 7

Elementi chiave per il processo decisionale
Giovanna Elisa Calabrò, Francesco Vitale, Caterina Rizzo, Andrea Pugliese, Sara Boccalini, Angela
Bechini, Donatella Panatto, Daniela Amicizia, Alexander Domnich, Emanuele Amodio, Claudio Costantino,
Maria Luisa Di Pietro, Cristina Salvati, Floriana D'Ambrosio, Francesca Orsini, Ada Maida, Anna Dominici,
Dania Clemente, Marina Cecci, Andrea Pellacchia, Francesca Di Serafino, Kevin Bakker, Tufail Mohammad Malik,
Oluwaseun Sharomi, Miriam Belluzzo, Francesco Leonforte, Luigi Zagra, Emanuele La Gatta, Luigi Petrella,
Paolo Bonanni, Chiara de Waure E156

How to cite this article: Calabrò GE, Vitale F, Rizzo C, Pugliese A, Boccalini S, Bechini A, Panatto D, Amicizia D, Domnich A, Amodio E, Costantino C, Di Pietro ML, Salvati C, D'Ambrosio F, Orsini F, Maida A, Dominici A, Clemente D, Cecci M, Pellacchia A, Di Serafino F, Bakker K, Malik TM, Sharomi O, Belluzzo M, Leonforte F, Zagra L, La Gatta E, Petrella L, Bonanni P, de Waure C. Il nuovo vaccino coniugato antipneumococcico 15-valente per la prevenzione delle infezioni da *S. pneumoniae* in età pediatrica: una valutazione di HTA. *J Prev Med Hyg* 2023;64(1 suppl.1):E1-E160. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2023.64.1s1>

© Copyright by Pacini Editore Srl, Pisa, Italy

This is an open access article distributed in accordance with the CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International) license. The article can be used by giving appropriate credit and mentioning the license, but only for non-commercial purposes and only in the original version. For further information: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.en>

L'Health Technology Assessment come strumento value-based per la valutazione delle tecnologie sanitarie

GIOVANNA ELISA CALABRÒ^{1,2}

¹ Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;

² VIHTALI (Value In Health Technology and Academy for Leadership & Innovation), Spin-off dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

L'HTA come strumento evidence-based per supportare scelte di valore

L'**Health Technology Assessment** (HTA) è riconosciuto come lo strumento principe per bilanciare l'esigenza di raggiungere la più ampia accessibilità/copertura possibile al netto degli alti costi che l'innovazione registra all'affaccio sul mercato, utilizzato con l'obiettivo di accertare il valore complessivo di una tecnologia con riferimento all'utilità sociale della prestazione sanitaria erogata/offerta [1].

L'HTA, inteso come la valutazione sistematica e multidimensionale di una nuova tecnologia nel settore sanitario, ha un ruolo chiave nel fornire le informazioni *evidence based* necessarie affinché i *decision maker* prendano le giuste decisioni al fine di promuovere la vera innovazione ad alto valore [2].

L'HTA, inoltre, è impiegato oggi come strumento di supporto alle decisioni politiche e gestionali in tema di salute e si configura come strumento di *governance*, in quanto consente di guidare in maniera razionale i sistemi sanitari. In tale prospettiva appare evidente come anche la Sanità Pubblica, ossia la scienza che si occupa di promuovere la salute della comunità dei cittadini, debba avvalersi di tale strumento per supportare scelte di valore per l'intera popolazione [3].

Le malattie invasive batteriche da *S. pneumoniae*: priorità per la Sanità Pubblica

Le Malattie Batteriche Invasive (MaBI) hanno un rilevante impatto clinico, organizzativo ed economico sul Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e includono frequenti patologie anche gravi: meningiti, batteriemie, sepsi, polmoniti e altri quadri clinici con isolamento di batteri da siti normalmente sterili. Le MaBI sono causate da batteri diversi che colpiscono in maniera sporadica e difficilmente prevedibile, o che più raramente possono dare origine a focolai epidemici. L'identificazione esatta del patogeno è essenziale per avviare interventi di sanità pubblica finalizzati al contenimento della diffusione dei batteri più frequentemente responsabili di MaBI prevenibili con la vaccinazione, ovvero *Neisseria meningitidis* (meningococco), *Streptococcus pneumoniae* (pneumococco) e *Haemophilus influenzae* (emofilo) [4].

La diffusione di questi patogeni avviene tramite contatti con soggetti malati o portatori sani: i batteri vengono ospitati a livello del nasofaringe da dove possono essere trasmessi ad altri tramite goccioline (*droplets*) che, emesse parlando, tossendo o starnutando, possono depositarsi sulla congiuntiva, sulla bocca, sulla mucosa nasale. Considerato che le *droplets* si diffondono in un'area ristretta, soltanto un contatto ravvicinato (< 1 m) e non protetto permette la trasmissione di tali batteri [4].

Streptococcus pneumoniae (pneumococco) è un batterio gram positivo, che si presenta nella tipica forma lanceolata o piriforme (cocco), generalmente in coppia (diplococco) o disposto in corte catenelle. Tali patogeni sono capsulati, asporigeni, aerobianerobi facoltativi e non possiedono l'enzima catalasi. Il principale fattore di virulenza dello *S. pneumoniae* è rappresentato dalla capsula polisaccaridica, dotata di un intrinseco potere antifagocitario che, insieme alla produzione di sostanze tossiche (come pneumolisina e autolisina), aumenta la diffusione sistemica e l'invasività del patogeno. La capsula è anche in grado di neutralizzare gli anticorpi specifici che l'organismo produce durante la fase avanzata dell'infezione [4].

S. pneumoniae è l'agente più comune di MaBI e può causare quadri clinici noti come malattie invasive pneumococciche (MIP), che includono patologie gravi quali meningite e sepsi, o meno gravi, come batteriemie o polmoniti batteriemiche. È, inoltre, frequentemente responsabile di quadri localizzati come polmonite, infezioni delle alte vie respiratorie, otite media acuta. I gruppi più colpiti sono i bambini sotto i 5 anni e gli anziani sopra i 65 anni [5]. Lo stato di portatore è molto frequente nei bambini di età < 5 anni (30-60%), ma il batterio è presente anche negli adulti, sebbene in percentuale inferiore [6, 7].

Attualmente si conoscono oltre 90 sierotipi capsulari di *S. pneumoniae*, riuniti in circa 40 sierogruppi, di cui solo alcuni sono contenuti nei vaccini disponibili in commercio [5]. Solo un ristretto numero di essi è virulento ed è responsabile di infezioni gravi: più dell'80% dei ceppi isolati da pazienti con infezione invasiva da pneumococco è imputabile ai sierotipi 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 14, 18, 19, 23. Non bisogna sottovalutare, inoltre, che in tutto il mondo è in costante crescita il fenomeno della multi-antibiotico resistenza che complica l'approccio terapeutico a tali patologie [4]. Ciò, in aggiunta all'esistenza di un numero limitato di sierotipi virulenti, ha favorito lo

sviluppo di vaccini per tale microorganismo, come fondamentali strumenti di prevenzione [8].

Considerato che le MaBI si associano frequentemente a gravi complicanze e mortalità, è importante monitorarne la diffusione e caratterizzare i patogeni che le causano. Per tale motivo, dal 2007 è stato implementato in Italia un sistema di sorveglianza nazionale, coordinato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) che prevede la segnalazione di tutti i casi di MIB causate da meningococco, pneumococco ed emofilo e di tutte le meningiti batteriche [8].

Dal 2015 al 2019 il numero di casi notificati di MIP è progressivamente aumentato, verosimilmente in conseguenza di una maggiore sensibilità diagnostica e attenzione al problema. L'incidenza di MIP per 100.000 abitanti, in Italia, è aumentata dal 2,1 nel 2015 al 2,8 nel 2019, dati inferiori alla media europea che secondo i dati dell'*European Centre for Disease Prevention and Control* risultano di 5,6 nel 2015 e di 5,8 nel 2019 (più alto tra gli adulti ≥ 65 anni e i neonati) [9]. Nel 2020 (ultimi dati disponibili), invece, verosimilmente anche a causa della pandemia da COVID-19, è stata registrata una riduzione dei casi notificati di MIP con valori di incidenza pari a 0,84 per l'Italia e a 2,6 per la media europea [9]. Secondo quanto riportato nell'ultimo rapporto dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS), relativo al triennio 2019-2021 [10], in Italia si osserva un trend in diminuzione nel numero di segnalazioni di MIP fino a registrare nel 2021 valori pari a 0,81. Viene confermato un tipico andamento stagionale e un maggiore numero di casi durante i mesi invernali.

Nel 2021 sono stati segnalati 480 casi di MIP; nel 2020 e 2019, rispettivamente, 501 e 1680. L'incidenza delle MIP risulta maggiore nei bambini < 1 anno e negli adulti > 64 anni. Nel 2021 l'incidenza (x 100.000 abitanti) della MIP nei bambini < 1 anno è stata di 2,47, in linea con l'incidenza riscontrata nel 2020 (2,65) ma in netta diminuzione rispetto a quella del 2019 (6,50). Negli adulti > 64 anni, nel 2021 l'incidenza si è attestata al 2,02, anch'essa in linea rispetto al 2020 (2,04) ma in diminuzione rispetto al 2019 (7,37). Il quadro clinico più frequente nel periodo 2019-2021 è stato rappresentato da sepsi/batteriemia (tra il 37 e il 55% dei casi), seguito dalla polmonite associata a sepsi/batteriemia (tra il 25 e il 36%), e dalla meningite associata o meno a sepsi/batteriemia (tra il 18 e il 25% dei casi). Quadri clinici di polmonite, pleurite e peritonite con isolamento da siti sterili diversi dal sangue sono stati rari [10].

Informazioni sul sierotipo risultano disponibili per il 58,9% dei casi notificati nel 2019, per il 44,9% dei casi nel 2020 e per il 46,8% dei casi nel 2021. La diversa attitudine delle singole regioni a partecipare alla sorveglianza, e negli ultimi due anni anche il sovraccarico delle strutture sanitarie dovuto alla emergenza da COVID-19, hanno determinato una diminuzione del numero dei casi con sierotipizzazione. Tale dato sottolinea come sia fondamentale promuovere il ricorso alla tipizzazione e alla condivisione dei dati, al fine di stabilire l'esatta quota di casi prevenibili con la vaccinazione e rilevare l'eventuale aumento di sierotipi non presenti nei vaccini attual-

mente utilizzati (fenomeno del "rimpiazzo dei sierotipi" o *replacement*) [10-12].

I sierotipi prevalenti nella popolazione generale nel 2021 sono stati, in ordine di frequenza decrescente, 8, 3, 23A, 19A, 10A, 9N, 11A e 15A, di questi solo i sierotipi 3 e 19A sono compresi nel vaccino 13-valente (PCV13 - 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F). Tutti i sierotipi maggiormente riscontrati, a eccezione del 23A e del 15A, sono presenti nel vaccino polisaccaridico 23-valente (PPSV23 - 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F) [10].

I sierotipi identificati nei bambini 0-4 anni nel 2021 sono stati, in ordine di frequenza decrescente, 11A, 3, 8, 10A e 15A. In particolare, nel triennio 2019-2021 si è osservato un aumento costante dei sierotipi 3 e 10A. Considerando la classe di età > 64 anni, i sierotipi 8, 3, 23A, 10A, 15A, 9N, 19A, e 23B sono stati quelli maggiormente rappresentati nel 2021 [10].

Nei bambini 0-4 anni il numero di casi segnalati prevenibili con la vaccinazione 13-valente si mantiene basso, mentre casi prevenibili dal 10-valente non sono stati segnalati nel biennio 2020-2021. Negli adulti > 64 anni la percentuale di casi prevenibili da PPSV23 è diminuita dal 73,7% (448/608 casi) nel 2019 al 64,5% (89/138 casi) nel 2021 mentre la percentuale di casi prevenibili da PCV13 è diminuita dal 31,6% (192/608 casi) al 28,3% (39/138 casi) [10].

Va comunque evidenziato che le attitudini di alcune regioni a inviare gli isolati per la sierotipizzazione ai laboratori regionali o presso l'ISS e le differenze regionali nelle coperture vaccinali possono influenzare la rappresentatività di questi dati. Inoltre, la bassa numerosità dei casi in bambini 0-4 anni, causa ampie fluttuazioni delle percentuali anche a fronte di piccole variazioni di frequenza [10].

Per l'importante impatto delle malattie causate da pneumococco nell'infanzia e nella popolazione anziana, negli obiettivi del Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019 [13], viene indicato specificamente il raggiungimento e mantenimento nei nuovi nati di coperture vaccinali $\geq 95\%$ per la vaccinazione antipneumococcica e il raggiungimento, nei sessantacinquenni, di coperture del 75%. Nel nuovo PNPV 2023-2025, attualmente in valutazione in Conferenza Stato-Regioni [14], viene indicato il raggiungimento, a medio termine, nei nuovi nati di coperture vaccinali $\geq 90\%$ per la vaccinazione antipneumococcica e il raggiungimento, a medio-lungo termine, nei sessantacinquenni, di coperture $\geq 75\%$.

Attualmente, in Italia, per l'immunizzazione dell'età pediatrica, sono disponibili:

- **tre vaccini coniugati**, ottenuti legando alcune proteine alle sostanze (polisaccaridi) della superficie dello pneumococco, per rendere il vaccino più efficace anche nei primi mesi di vita. Questi vaccini sono: il **vaccino glicoconiugato 10-valente (PCV10 - 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F)** e il **vaccino coniugato 13-valente (PCV13 - 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F)** [15]; il **vaccino coniugato**

15-valente (PCV15 - 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F), di recente approvazione (ottobre 2022). Si precisa, inoltre, che è in attesa di approvazione, per l'utilizzo in età pediatrica, anche il **vaccino coniugato 20-valente (PCV20** - 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F);

- **il vaccino polisaccaridico 23 valente (PPSV23** - 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F) [5].

Il vaccino polisaccaridico (PPV23) [16], autorizzato all'immissione in commercio il 3 maggio 2000 (AIC poi rinnovata il 3 maggio 2010), è indicato per l'immunizzazione attiva contro l'infezione pneumococcica in bambini di età ≥ 2 anni, adolescenti e adulti. La vaccinazione primaria consiste di una singola dose. La rivaccinazione dopo un intervallo < 3 anni non è raccomandata perché aumenta il rischio di reazioni avverse, mentre è generalmente ben tollerata quando viene effettuata a intervalli ≥ 3 anni tra una dose e l'altra. Rispetto alla vaccinazione primaria è stato osservato un modesto incremento della percentuale di reazioni locali, di spontanea risoluzione. La rivaccinazione è raccomandata negli individui a elevato rischio di grave infezione pneumococcica vaccinati da oltre 5 anni o soggetti a una rapida diminuzione dei livelli anticorpali pneumococcici [5, 8].

Il vaccino PCV10 [17], che contiene i polisaccaridi dei 10 sierotipi sopra riportati, autorizzato all'immissione in commercio con procedura centralizzata il 30 marzo 2009, è stato poco utilizzato in quanto quasi contemporaneamente (dicembre 2009) è stato autorizzato il **PCV13** [18] che copre anche i sierotipi 3, 6A e 19A.

Secondo quanto riportato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) il PCV10 è indicato per l'immunizzazione attiva contro la patologia invasiva, la polmonite e l'otite media acuta causata da *S. pneumoniae* in neonati e bambini da 6 settimane a 5 anni d'età [17].

Le indicazioni terapeutiche del PCV13 riportate in RCP sono: immunizzazione attiva per la prevenzione di patologia invasiva, polmonite e otite media acuta, causate da *S. pneumoniae* in neonati, bambini e adolescenti di età compresa tra 6 settimane e 17 anni; immunizzazione attiva per la prevenzione di patologia invasiva e di polmonite, causata da *S. pneumoniae* in adulti di età ≥ 18 anni e anziani [18].

Da segnalare che le indicazioni terapeutiche del PCV13 sono state progressivamente estese: inizialmente autorizzato per tutti i nuovi nati da 6 settimane e fino a 5 anni di età, nel settembre 2011 l'indicazione d'uso è stata estesa agli adulti di età ≥ 50 anni, quindi nel febbraio 2013 ai soggetti di età compresa tra 6 e 17 anni e a maggio 2013 ai soggetti di età compresa tra 18 e 50 anni [15, 18].

Inoltre, la vaccinazione antipneumococcica è consigliata nei soggetti di qualsiasi età a rischio di contrarre la malattia per la presenza di patologie o condizioni predisponenti [14]:

- alcolismo cronico;
- asplenia anatomica o funzionale e candidati alla splenectomia;

- cardio/pneumo/epatopatie croniche;
- diabete mellito;
- emoglobinopatie quali anemia falciforme e talassemia;
- epatopatie croniche, inclusa la cirrosi epatica e le epatopatie croniche evolutive da alcool;
- immunodeficienze congenite o acquisite;
- infezione da HIV;
- insufficienza renale/surrenalica cronica, sindrome nefrosica;
- malattie polmonari croniche;
- neoplasie diffuse;
- patologie onco-ematologiche (leucemie, linfomi e mieloma multiplo);
- patologie richiedenti un trattamento immunosoppressivo a lungo termine;
- portatori di impianto cocleare;
- soggetti con perdite liquorali da traumi o intervento;
- trapianto d'organo o di midollo;
- difetti congeniti e acquisiti del complemento.

In questi casi, secondo quanto riportato nel nuovo PNPV 2023-2025, in corso di approvazione [14], è previsto un numero di dosi come da scheda tecnica a seconda dell'età e in funzione della patologia o condizione. Per bambini > 2 anni e adulti, è prevista la schedula sequenziale PCV/PPSV23 (una prima dose di PCV seguita ad almeno 8 settimane di distanza da una dose di PPSV23). Invece, una sola dose di PCV è prevista a partire dalla coorte dei 65enni. L'offerta va eventualmente integrata con schedula sequenziale (PCV + PPSV) in funzione della tipologia di vaccino PCV utilizzato.

Per quanto concerne la vaccinazione in età pediatrica, è importante sottolineare che se da un punto di vista teorico la "miglior protezione disponibile" nei confronti dello pneumococco sembrerebbe offerta dal PCV13, che include tre sierotipi in più del PCV10, in realtà, il presupposto che i 3 sierotipi aggiuntivi del PCV13 riducano l'incidenza delle MIP non è dimostrato da studi testa a testa tra i due vaccini. Pertanto, allo stato attuale delle conoscenze scientifiche, l'efficacia di PCV10 e PCV13 nel ridurre l'*overall burden* delle MIP, secondo il recente *statement* dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), è comparabile [5]. La mancata corrispondenza tra numero di sierotipi aggiuntivi del PCV13 e prevenzione delle MIP è dovuta a numerosi fattori non sempre noti: variabile circolazione dei sierotipi; efficacia dei due vaccini per ciascun sierotipo; durata della protezione; protezione crociata (*cross protection*); capacità di indurre protezione indiretta (*herd immunity*); fenomeno del rimpiazzo (*replacement*) dei sierotipi; quadri clinici di MIP non sottoposti a sorveglianza o di difficile diagnosi eziologica [5, 19, 20].

Pertanto, la "migliore protezione disponibile" non si correla necessariamente con il numero maggiore di sierotipi contenuti in un vaccino ma bensì con le prove di immunogenicità, *effectiveness* e le evidenze scientifiche a supporto di una maggiore protezione nei confronti dei sierotipi circolanti e del relativo *burden* clinico-epidemiologico.

La Sanità odierna è costantemente alla ricerca di strategie efficaci nell'ambito della prevenzione; fra tutte, la vaccinazione occupa sicuramente un ruolo di assoluta preminenza. Per questo motivo, soprattutto in considerazione del rilevante impatto clinico, organizzativo ed economico sul SSN, legato alle MIP, sono stati recentemente approvati nuovi vaccini contro lo *S. pneumoniae*, tra cui il vaccino coniugato **PCV15** [21, 22]. PCV15 è un vaccino antipneumococcico coniugato indicato per la prevenzione della malattia da pneumococco negli adulti e nei bambini; è costituito da polisaccaridi pneumococcici da 15 sierotipi coniugati con la proteina *carrier* CRM197 e include i sierotipi 22F e 33F, sierotipi comunemente associati alla malattia invasiva da pneumococco e non contenuti nel vaccino antipneumococcico coniugato attualmente disponibile.

Gli studi a oggi condotti su questo nuovo vaccino dimostrano come questa nuova tecnologia sanitaria generi una robusta risposta immunitaria per tutti i 15 sierotipi inclusi e rafforza il potenziale per questo vaccino di proteggere sia bambini che adulti dalla malattia pneumococcica [21]. I sierotipi di pneumococco non presenti negli attuali vaccini antipneumococcici, come il 22F o il 33F, presenti invece in PCV15, sono comunemente associati a malattia invasiva da pneumococco in tutto il mondo. I sierotipi 22F e 33F attualmente causano il 13% delle MIP negli Stati Uniti e dal 7 al 13% in Europa negli adulti con età superiore ai 65 anni. In Italia, nel 2017, i sierotipi 22F e 33F sono stati causa di MIP per il 9% dei casi osservati nella popolazione adulta sulla base dei dati di sorveglianza dell'ISS. Inoltre, il sierotipo 3 rimane una delle cause principali delle MIP negli adulti e nei bambini nonostante sia contenuto nei vaccini attualmente disponibili [5]. Negli Stati Uniti, il 15% delle MIP negli adulti con età superiore ai 65 anni sono causate dal sierotipo 3; in Europa il valore è compreso tra il 12 e il 18% (in Italia nel 2017 il 16,7%) [4]. Il programma di sviluppo clinico di Fase 3 di PCV15 comprende diversi trials clinici volti a studiare la sicurezza, la tollerabilità e l'immunogenicità del vaccino in varie popolazioni ad aumentato rischio di malattia pneumococcica, inclusi gli adulti anziani sani, i bambini e le persone con immunocompromissione o affette da malattie croniche.

Le malattie causate da sierotipi non coperti dagli attuali vaccini coniugati pneumococcici stanno aumentando nel mondo e possono variare tra nazione e nazione. Inoltre, si continuano a osservare casi di malattia pneumococcica da sierotipi contenuti nei vaccini attualmente disponibili. Pertanto, la continua innovazione scientifica nella prevenzione della malattia da pneumococco deve mirare a proteggere dai sierotipi a maggior rischio per specifiche popolazioni e, contemporaneamente, mantenere livelli di risposta immunitaria quando vengono aggiunti nuovi sierotipi.

In un contesto come quello attuale, la disponibilità di nuove tecnologie vaccinali deve essere valutata al fine di massimizzare i risultati in termini di salute e garantire alla collettività un'adeguata protezione per le malattie prevenibili tramite vaccinazione. La vaccinazione rappresenta un mezzo importante per ridurre il carico epi-

demilogico ed economico delle MIP, garantendo benefici clinici significativi per tutti gli individui, soprattutto quelli più fragili come bambini e anziani, nonché importanti benefici economici per il nostro SSN. Pertanto, l'immunizzazione contro lo *S. pneumoniae* rappresenta una priorità per la salute pubblica, in particolare nei Paesi, come il nostro, in cui l'invecchiamento della popolazione è in continuo aumento.

Negli ultimi due secoli la ricerca scientifica orientata allo sviluppo dei vaccini ha avuto un progresso coerente con la necessità di ridurre l'impatto delle malattie infettive. Tra gli elementi che orientano la ricerca in campo vaccinale vi è lo sviluppo di nuove tecnologie che guidano la conoscenza scientifica a superare eventuali barriere preesistenti nella lotta verso un determinato patogeno, ovvero a migliorare eventualmente anche uno strumento vaccinale già disponibile.

Sulla base delle premesse descritte, il presente report si pone come obiettivo principale quello di effettuare una valutazione, secondo la metodologia dell'*Health Technology Assessment* (HTA), del nuovo vaccino coniugato antipneumococcico 15-valente per la prevenzione delle infezioni da *S. pneumoniae* in età pediatrica, al fine di fornire una visione d'insieme sull'impatto clinico, epidemiologico, economico, organizzativo ed etico del suo utilizzo nel contesto di cura italiano.

L'HTA è impiegato oggi come strumento di supporto alle decisioni politiche e gestionali in tema di salute. Le caratteristiche salienti dell'HTA sono rappresentate dalla sua multidisciplinarietà e interdisciplinarietà, indispensabili per analizzare da più prospettive l'impatto della tecnologia sanitaria, e dalle sue finalità di veicolo delle informazioni scientifiche al mondo decisionale. Altro aspetto fondamentale del processo di HTA è la sistematicità: alimentano una valutazione HTA, infatti, le evidenze scientifiche, adeguatamente raccolte, analizzate e sintetizzate [23]. Tali evidenze riguardano diversi aspetti della tecnologia, descritti nei nove domini del *core model*, tool prodotto dallo *European Network per l'Health Technology Assessment* (EUnetHTA) con l'obiettivo di standardizzare processi e contenuti dell'HTA [24]. Tali domini comprendono: il problema di salute e l'uso corrente della tecnologia, le caratteristiche della tecnologia, la sicurezza, l'efficacia, i costi e la valutazione economica, gli aspetti etici, organizzativi, legati al paziente, gli aspetti sociali e, infine, quelli legali [24].

Il presente report, principalmente focalizzato sul contesto italiano, è stato costruito seguendo il *framework* EUnetHTA (*Core Model*). I domini inseriti nel presente report HTA sono i seguenti:

1. dominio CUR (problema di salute, popolazione target e uso corrente della tecnologia);
2. dominio TEC (descrizione e caratteristiche tecniche del vaccino);
3. dominio SAF (sicurezza della tecnologia sanitaria in valutazione);
4. dominio EFF (efficacia della tecnologia sanitaria in valutazione);
5. dominio ECO (costi e valutazione economica);

6. dominio ORG (aspetti organizzativo-gestionali della tecnologia sanitaria);

7. dominio ETH (analisi etica).

Pertanto, la presente valutazione HTA, focalizzata al contesto di cura italiano, affronta le seguenti tematiche:

- caratteristiche epidemiologiche, cliniche ed economiche delle infezioni da *S. pneumoniae* nel bambino;
- la vaccinazione antipneumococcica in età pediatrica: i vaccini attualmente disponibili in Italia;
- il vaccino coniugato antipneumococcico 15-valente per la prevenzione delle infezioni da *S. pneumoniae* in età pediatrica: immunogenicità, efficacia e sicurezza;
- la valutazione dell'impatto clinico ed economico dell'introduzione del vaccino coniugato antipneumococcico 15-valente (PCV15) nel contesto italiano attraverso un modello a trasmissione dinamica;
- gli aspetti organizzativi della vaccinazione antipneumococcica in età pediatrica e le nuove sfide per una strategia preventiva efficace e appropriata contro le MIP in Italia;
- l'analisi etica dell'introduzione del vaccino coniugato antipneumococcico 15-valente per la popolazione pediatrica in Italia.

Il report si chiude, infine, con gli elementi chiave per il processo decisionale che sintetizzano quanto descritto nel report. L'elaborazione di questo Report è avvenuta, secondo la metodologia HTA, attraverso la creazione di un gruppo di lavoro multidisciplinare che ha identificato, analizzato e, successivamente, sintetizzato tutte le informazioni disponibili sull'argomento. Sono state, quindi, eseguite revisioni della letteratura scientifica esistente e le evidenze sono state selezionate secondo criteri di inclusione precostituiti, organizzate sulla base dei domini HTA seguendo il Core Model[®] di EuNetHTA) [24]. La stesura del presente report si è conclusa il 24 marzo 2023.

Bibliografia

- Calabrò GE, La Torre G, de Waure C, Villari P, Federici A, Ricciardi W, Specchia ML. Disinvestment in healthcare: an overview of HTA agencies and organizations activities at European level. *BMC Health Serv Res* 2018;18:148. <https://doi.org/10.1186/s12913-018-2941-0>
- EUnetHTA HTA definition. Available at: <http://www.eunetha.eu/about-us/faq#t287n73> (Accessed on: 28/10/2022).
- Expert Panel on Effective Ways of Investing in Health (EXPH). Draft Opinion on Defining value in "value-based healthcare". 14 May 2019. Available at: https://ec.europa.eu/health/expert_panel/sites/expertpanel/files/024_valuebasedhealthcare_en.pdf (Accessed on: 28/10/2022).
- Dipartimento Malattie Infettive - Istituto Superiore Di Sanità. Sorveglianza delle Malattie Batteriche Invasive in Italia. Rapporto consolidato 2019. Novembre 2020. Available at: <https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+consolidato+MIB+2019.pdf/1faeb457-9859-f800-b9aa-bf8aea405093?t=1612517562338> (Accessed on: 28/10/2022).
- GIMBE. La vaccinazione anti-pneumococcica in età pediatrica. Report Osservatorio GIMBE n. 9/2019. Available at: https://www.gimbe.org/osservatorio/Report_Osservatorio_GIMBE_2019.09_Vaccinazione_antipneumococcica_eta_pediatria.pdf (Accessed on: 28/10/2022).
- Camilli R, Daprai L, Cavrini F, Lombardo D, D'Ambrosio F, Del Grosso M, Vescio MF, Landini MP, Pascucci MG, Torresani E, Garlaschi ML, Sambri V, Pantosti A. Pneumococcal carriage in young children one year after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in Italy. *PLoS One* 2013;8:e76309. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076309>
- Pasinato A, Indolfi G, Marchisio P, Valleriani C, Cortimiglia M, Spanevello V, Chiamenti G, Buzzetti R, Resti M, Azzari C; Italian Group for the Study of Bacterial Nasopharyngeal Carriage in Children. Pneumococcal serotype distribution in 1315 nasopharyngeal swabs from a highly vaccinated cohort of Italian children as detected by RT-PCR. *Vaccine* 2014;32:1375-81. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.01.023>
- Rizzo C, Bonanni P, Carsetti R, Ciofi degli Atti M, Esposito S, Lippi F, Logiudice M, Nicolosi L. La vaccinazione antipneumococco nel bambino sano e con condizione di rischio. *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2013;(03);40-3. Available at: https://www.siaip.it/upload/riap/1642_vaccinazione_antipneumococco.pdf (Accessed on: 28/10/2022).
- European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance Atlas of Infection Diseases. Invasive pneumococcal disease. Available at: <https://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>. Accessed on 27.02.2023.
- Fazio C, Camilli R, Giufré M, Urciuoli R, Boros S, Neri A, Del Grosso M, Vacca P, Giancristofaro S, Siddu A, Orioli R, Maraglino F, Palamara AT, Pezzotti P, D'Ancona FP, Stefanelli P. Sorveglianza nazionale delle malattie batteriche invasive. Dati 2019-2021. Available at: https://www.iss.it/documents/20126/6703853/RIS-3_2022.pdf. Accessed on 27.02.2023.
- D'Ancona F, Caporali MG, Del Manso M, Giambi C, Camilli R, D'Ambrosio F, Del Grosso M, Iannazzo S, Rizzuto E, Pantosti A. Invasive pneumococcal disease in children and adults in seven Italian regions after the introduction of the conjugate vaccine, 2008-2014. *Epidemiol Prev* 2015;39(4 Suppl 1):134-8.
- Savulescu C, Krizova P, Lepoutre A, Mereckiene J, Vestrheim DF, Ciruela P, Ordobas M, Guevara M, McDonald E, Morfeldt E, Kozakova J, Varon E, Cotter S, Winje BA, Munoz-Almagro C, Garcia L, Castilla J, Smith A, Henriques-Normark B, Celentano LP, Hanquet G; SpIDnet group. Effect of high-valency pneumococcal conjugate vaccines on invasive pneumococcal disease in children in SpIDnet countries: an observational multicentre study. *Lancet Respir Med* 2017;5:648-56. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30110-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30110-8). Epub 2017 Mar 27.
- Ministero della Salute. PNPV 2017-2019. Available at: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf (Accessed on: 28/10/2022).
- Ministero della Salute. PNPV 2023-2025. Available at: <https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato1679488094.pdf>. Accessed on 22.03.2023.
- Di Pietro ML, Kheiraoui F, de Waure C, Specchia ML, Cadeddu C, Capizzi S, Gualano MR, Sferrazza A, Nicolotti N, Ferriero AM, Veneziano MA, Di Nardo F, Gliubizzi MD, La Torre G, Saule R, Zollo A, Reggio P, Mantonavi L, Furneri G, Cortesi P. Il vaccino pneumococcico 13-valente per la prevenzione delle infezioni da *S. pneumoniae* in età adulta: una valutazione di HTA. *QIJP* 2013;2(4). Available at: <https://www.ijph.it/hta-vaccino-pneumococcico-13-valente> (Accessed on: 28/10/2022).
- Agenzia Italiana per il Farmaco. Pneumovax. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Aggiornamento: 7.11.2019. Available at: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001117_034933_RCP.pdf&sys=m0b113 (Accessed on: 28/10/2022).
- Agenzia Italiana per il Farmaco. Synflorix. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Aggiornamento 17.09.2022. Available at: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000231_039104_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113 (Accessed on: 28/10/2022).

- [18] Agenzia Italiana per il Farmaco. Prevenar 13. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Aggiornamento 10.12.2020. Available at: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004849_039550_FI.pdf&sys=m0b113 (Accessed on: 28/10/2022).
- [19] Lodi L, Ricci S, Nieddu F, Moriondo M, Lippi F, Canessa C, Mangone G, Cortimiglia M, Casini A, Lucenteforte E, Indolfi G, Resti M, Azzari C. Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Severe Invasive Disease Caused by Serotype 3 Streptococcus Pneumoniae in Italian Children. *Vaccines (Basel)* 2019;7:128. <https://doi.org/10.3390/vaccines7040128>
- [20] Andrews NJ, Waight PA, Burbidge P, Pearce E, Roalfe L, Zancolli M, Slack M, Ladhani SN, Miller E, Goldblatt D. Serotype-specific effectiveness and correlates of protection for the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: a postlicensure indirect cohort study. *Lancet Infect Dis* 2014;14:839-46. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70822-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70822-9)
- [21] Clinical Trials.gov. V114. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=V114&cntry=&state=&city=&dist=> (Accessed on: 28/10/2022).
- [22] EMA. Vaxneuvance. Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP). Ottobre 2022. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxneuvance-epar-product-information_it.pdf (Accessed on: 22/03/2023).
- [23] de Waure C, Calabrò GE, Ricciardi W; Value(s) of Vaccination Project Steering Committee. Recommendations to drive a value-based decision-making on vaccination. *Expert Rev Vaccines* 2022;21:289-296. <https://doi.org/10.1080/14760584.2022.2021880>
- [24] EuNetHTA. HTA Core Model. Available at: <https://www.eunetha.eu/hta-core-model/> (Accessed on 28/10/2022).

Caratteristiche epidemiologiche, cliniche ed economiche delle infezioni da *S. pneumoniae* nel bambino

GIOVANNA ELISA CALABRÒ^{1,2}, SARA BOCCALINI³, ANGELA BECHINI³, CRISTINA SALVATI³, FLORIANA D'AMBROSIO¹, FRANCESCA ORSINI⁴, ADA MAIDA¹, ANNA DOMINICI⁵, DANIA CLEMENTE⁵, MARINA CECCI⁵, ANDREA PELLACCHIA⁵, PAOLO BONANNI³, CHIARA DE WAURE⁵

¹ Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia; ² VIHTALI (Value In Health Technology and Academy for Leadership & Innovation), Spin-off dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia; ³ Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze, Firenze, Italia;

⁴ Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (ALTEMS), Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;

⁵ Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia, Italia

Introduzione

L'infezione da *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae* o pneumococco) rappresenta in tutto il mondo un'importante causa di mortalità e morbosità [1].

S. pneumoniae è un organismo anaerobio facoltativo di forma lanceolata, gram-positivo, che si presenta tipicamente in coppia o in catene corte [2]. Fondamentale nella sua struttura è la capsula polisaccaridica che avvolge la parete cellulare e funge da fattore di virulenza poiché ostacola i meccanismi di clearance immunitaria dell'ospite [3], sfuggendo alla fagocitosi e impedendo l'accesso dei granulociti alla parete sottostante [4]. I polisaccaridi della capsula aiutano nell'identificazione e nella sierotipizzazione dei batteri: a oggi esistono fino a 100 sierotipi di polisaccaridi riconosciuti [5].

S. pneumoniae si caratterizza per la capacità di colonizzare il rinofaringe: infatti il 20-30% degli adulti sani e quasi il 40-50% dei bambini sani sono portatori [6]. In generale più del 95% dei bambini presenta un episodio di colonizzazione pneumococcica nasofaringea entro i 2 anni di età [7].

L'infezione normalmente non si verifica a meno che un paziente non abbia fattori di rischio predisponenti, entri in contatto con un ceppo particolarmente virulento di *S. pneumoniae* e abbia un'alterazione delle barriere naturali o del sistema immunitario [8].

S. pneumoniae provoca uno spettro di malattie che vanno da forme invasive e gravi (*Malattie Invasive Pneumococciche*, MIP), quali meningite, setticemia e polmonite batteriemia [9], a infezioni localizzate più lievi ma più comuni (non-MIP), come la sinusite, l'otite media acuta (OMA) e la polmonite non batteriemia [10]. Inoltre, in seguito alla diffusione batteriemia possono instaurarsi, in pazienti debilitati, quadri di artrite secondaria a polmonite e meningite [11, 12].

Le MIP derivano dalla penetrazione degli pneumococchi attraverso il rinofaringe o altre strutture delle vie aeree superiori con invasione di siti normalmente sterili e colpiscono con maggior frequenza i bambini fino a 2 anni di età e gli adulti oltre i 65 anni, soprattutto in presenza di fattori di rischio [13]. Lo *S. pneumoniae* è riconosciu-

to come l'agente eziologico più comune della meningite batterica [14], la quale presenta un alto tasso di mortalità [15] e di complicanze del sistema nervoso centrale (SNC) [16].

La polmonite, che rappresenta la manifestazione clinica più comune dell'infezione da pneumococco [17], può derivare dall'aspirazione di pneumococchi o dalla diffusione degli stessi dalle vie aeree superiori a quelle inferiori, spesso insieme ad altri batteri e virus [18]. Va ricordato come la polmonite acquisita in comunità rivesta un'importanza notevole sia per le problematiche connesse alla sua gestione clinica, sia per le ricadute in termini di impegno assistenziale e costi per la collettività, nonché per la sua elevata frequenza nella popolazione generale [19]. Un'alta incidenza della patologia si riscontra nelle popolazioni pediatriche e anziane e negli individui immunocompromessi [9].

Infine, le otiti medie acute colpiscono prevalentemente neonati e bambini piccoli e rappresentano una delle ragioni principali di trattamento antibiotico in età pediatrica [20, 21]. Quando si parla di otite media si intende un'inflammatione dell'orecchio medio senza riferimento all'eziologia o alla patogenesi [22]; qualora insorgano segni e sintomi di infiammazione la patologia diviene acuta [23]. La forma ricorrente è definita tale quando si hanno tre o più episodi documentati nei 6 mesi precedenti o quattro o più episodi nei 12 mesi precedenti con più di un episodio negli ultimi 6 mesi [23], mentre la forma cronica si verifica quando l'otite persiste per oltre 3 mesi dalla data di insorgenza (se nota) o dalla data di diagnosi (se di insorgenza non nota) [24]. L'OMA è l'infezione batterica pediatrica più comune e colpisce fino al 75% dei bambini prima dei 5 anni di età [25]. Il rischio di otiti medie acute si associa a una moltitudine di fattori di natura genetica, costituzionali (sesso maschile, età infantile, cambiamenti nell'anatomia della tromba di Eustachio) e modificabili (basso status socioeconomico, frequenza all'asilo nido e esposizione al fumo) [26].

È stato stimato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) che le infezioni da pneumococco sono responsabili dell'11% delle morti nei bambini al di sotto dei 5 anni di età [27]. Al fine di ridurre il loro *burden*,

nel corso degli ultimi 20 anni, sono stati introdotti tre vaccini pneumococcici coniugati per la vaccinazione nel bambino, i quali hanno portato a importanti cambiamenti nell'epidemiologia delle MIP a livello europeo [28].

Il primo vaccino, autorizzato in Italia nel 2001 e diretto verso i sierotipi 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F (PCV7), ha portato a una significativa riduzione delle malattie invasive e non invasive dovute ai sierotipi vaccinali [29], sia nei bambini che negli adulti, da ricondurre ad un effetto di immunità di gregge [30]. Tuttavia, è stato osservato un graduale incremento delle MIP dovute a sierotipi non coperti da vaccino, a causa del fenomeno di *replacement* [31].

In particolare, dopo l'introduzione di PCV7 è stato osservato un aumento del sierotipo 19A [32] e in minor misura dei sierotipi 1 e 7F [31]. Successivamente il PCV7 è stato rimpiazzato dal PCV10 e dal PCV13, contenenti rispettivamente tre (1, 5 e 7F) e sei (1, 3, 5, 6A, 7F e 19A) sierotipi aggiuntivi [33], che hanno a loro volta portato a una riduzione delle MIP da sierotipi vaccinali ma contemporaneamente all'emergere di nuovi sierotipi non vaccinali (8, 12F, 22F, 33F e 15B/C) [28].

Sulla base di queste premesse, l'obiettivo di questo capitolo è quello di raccogliere e sistematizzare le evidenze sulle malattie pneumococciche nella popolazione pediatrica italiana analizzando i dati relativi tanto all'infezione che alle sue conseguenze con un focus sul contributo dei diversi sierotipi e anche sul *carriage*.

Materiali e metodi

STRATEGIA DI RICERCA

Per la stesura del capitolo sono state condotte diverse revisioni di letteratura e sono state consultate fonti istituzionali, quali l'ultimo rapporto epidemiologico annuale (anno 2018) sulla malattia pneumococcica invasiva dell'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) [34], basato sui dati informazioni provenienti dal Sistema di sorveglianza Tessy (*The European Surveillance System*) per le malattie infettive nei Paesi dell'Unione Europea (UE) e dell'Area Economica Europea (*European Economic Area*, EEA) e il sistema di sorveglianza delle malattie batteriche invasive da *S. pneumoniae* in Italia.

La sorveglianza nazionale delle Malattie Batteriche Invasive (MaBI) causate da *S. pneumoniae* è attiva in Italia dal 1994 presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS), insieme alla sorveglianza delle altre malattie invasive causate da *N. meningitidis* e *H. influenzae* [35].

I casi di malattia batterica invasiva sono notificati dall'operatore sanitario che effettua la diagnosi tramite una specifica scheda di segnalazione al Servizio di Igiene Pubblica competente. L'Azienda Sanitaria Locale (ASL) responsabile verifica la completezza dei dati ed effettua la registrazione del caso sulla piattaforma informatizzata MaBI. Allo stesso tempo, l'operatore sanitario o la struttura che ha osservato e notificato il caso provvede alla raccolta e all'invio del ceppo isolato e/o del campione clinico in caso di esame colturale negativo per la confer-

ma di laboratorio a un Laboratorio di riferimento Regionale e/o al Laboratorio di riferimento Nazionale presso l'ISS, che provvede a integrare le informazioni inserite dalla ASL nella piattaforma MaBI. I dati ottenuti dalla sorveglianza delle malattie batteriche invasive causate da *S. pneumoniae* vengono poi condivisi dall'ISS con l'ECDC. Inoltre, ogni anno viene pubblicato un report contenente i dati consolidati relativi all'anno precedente, in cui sono presentati i dati principali per ogni agente patogeno: numero di casi totali e distribuzione per Regione, incidenza totale e suddivisa per classi di età, distribuzione dei sierogruppi/sierotipi circolanti, casi prevenibili mediante la vaccinazione.

Per questo capitolo sono stati consultati i report del MaBI dal 2011 al 2021 [35] e sono stati analizzati i dati di maggiore rilevanza riguardanti l'incidenza e la distribuzione sierotipica dello *S. pneumoniae* nella popolazione giovanile.

Per completare la descrizione del quadro epidemiologico è stata eseguita una revisione sistematica sui database *PubMed*, *Scopus* e *Web of Science* aggiornata al 30 novembre 2022. La ricerca è stata condotta mediante l'utilizzo delle stringhe riportate nella Tabella I ed è stata volta all'identificazione degli studi italiani relativi all'epidemiologia delle malattie pneumococciche.

Con riferimento alle complicità delle malattie pneumococciche, il lavoro è stato articolato su due diversi piani, uno internazionale e l'altro italiano. Rispetto al primo sono stati innanzitutto rielaborati i dati sanitari riportati dal report dell'ECDC [34], ed è stata poi condotta su *PubMed* una revisione della letteratura internazionale, prendendo in considerazione solo revisioni sistematiche già pubblicate. La ricerca, aggiornata al 30 novembre 2022, è stata realizzata attraverso la stringa riportata in Tabella II. Per il focus sul *burden* clinico dell'infezione pneumococcica in Italia è stata invece condotta una revisione sistematica di letteratura consultando tre differenti database elettronici (*PubMed*, *Web of Science* e *Scopus*), per ciascuno dei quali, in Tabella II, sono riportati maggiori dettagli riguardanti le stringhe di ricerca. Anche in questo caso la ricerca è stata aggiornata al 30 novembre 2022.

Anche la sistematizzazione delle evidenze sull'impatto economico delle infezioni da *S. pneumoniae* è stata suddivisa in due parti: la prima riguardante la letteratura internazionale e la seconda quella nazionale. Per quanto riguarda la letteratura internazionale, sono state ricercate e consultate solo le revisioni sistematiche riportate nel database *PubMed*, utilizzando la stringa di ricerca presente in Tabella III (aggiornata al 30 novembre 2022). In seguito, per la letteratura nazionale, sono stati consultati tre database (*PubMed*, *Web of Science* e *Scopus*) utilizzando le stringhe riportate in Tabella III e aggiornando la ricerca al 30 novembre 2022.

CRITERI DI INCLUSIONE/ESCLUSIONE

Sono stati considerati eleggibili tutti gli studi contenenti dati sulla popolazione pediatrica/giovanile (fascia d'età 0-18 anni) relativi a:

Tab. I. Stringhe di ricerca per le revisioni di letteratura sui dati epidemiologici delle infezioni da *S. pneumoniae*.

Database	Stringa di ricerca	Filtri applicati
PubMed	("streptococcus pneumoniae" OR pneumococcus OR pneumococcal infection OR S. pneumoniae OR pneumococcal disease) AND (Italy OR italian) AND (children OR newborns OR infants OR toddlers OR adolescents OR pediatric) AND (meningitis OR pneumonia OR bacteremia OR "invasive pneumococcal disease" OR IPD OR sepsis OR septicemia OR otitis OR serotypes OR serogroups OR carriage OR colonization OR carrier) AND (frequency OR distribution OR epidemiolog* OR prevalence OR incidence)	-
Web of science	ALL=!("streptococcus pneumoniae" OR pneumococcus OR pneumococcal infection OR S. pneumoniae OR pneumococcal disease) AND (Italy OR italian) AND (children OR newborns OR infants OR toddlers OR adolescents OR pediatric) AND (meningitis OR pneumonia OR bacteremia OR "invasive pneumococcal disease" OR IPD OR sepsis OR septicemia OR otitis OR serotypes OR serogroups OR carriage OR colonization OR carrier) AND (frequency OR distribution OR epidemiolog* OR prevalence OR incidence)	-
Scopus	TITLE-ABS-KEY (("streptococcus pneumoniae" OR pneumococcus OR pneumococcal AND infection OR s. AND pneumoniae OR pneumococcal AND disease) AND (Italy OR italian AND (children OR newborns OR infants OR toddlers OR adolescents OR pediatric) AND (meningitis OR pneumonia OR bacteremia OR "invasive pneumococcal disease" OR ipd OR sepsis OR septicemia OR otitis OR serotypes OR serogroups OR carriage OR colonization OR carrier) AND (frequency OR distribution OR epidemiolog* OR prevalence OR incidence))	-

Tab. II. Stringhe di ricerca per le revisioni di letteratura sull'impatto clinico delle infezioni da *S. pneumoniae*.

Database	Stringa di ricerca	Filtri applicati
Ricerca di revisioni sistematiche (dati di letteratura internazionale)		
PubMed	("streptococcus pneumoniae" OR pneumococcus OR pneumococcal infection OR S. pneumoniae OR pneumococcal disease) AND (children OR newborns OR infants OR toddlers OR adolescents OR pediatric) AND (meningitis OR pneumonia OR bacteremia OR "invasive pneumococcal disease" OR IPD OR sepsis OR septicemia OR otitis OR serotypes OR serogroups OR carriage OR colonization OR carrier) AND (complication OR sequelae OR hospitalization OR death OR drug resistance, microbial)	Systematic review, English, Humans
Ricerca di letteratura nazionale		
PubMed	("streptococcus pneumoniae" OR pneumococcus OR pneumococcal infection OR S. pneumoniae OR pneumococcal disease) AND (Italy OR italian) AND (children OR newborns OR infants OR toddlers OR adolescents OR pediatric) AND (meningitis OR pneumonia OR bacteremia OR "invasive pneumococcal disease" OR IPD OR sepsis OR septicemia OR otitis OR serotypes OR serogroups OR carriage OR colonization OR carrier) AND (complication OR sequelae OR hospitalization OR death OR drug resistance, microbial)	English/Italian language
Web of science	((ALL=!("streptococcus pneumoniae" OR pneumococcus OR pneumococcal infection OR S. pneumoniae OR pneumococcal disease))) AND ALL=((Italy OR italian) AND (children OR newborns OR infants OR toddlers OR adolescents OR pediatric))) AND ALL=((meningitis OR pneumonia OR bacteremia OR "invasive pneumococcal disease" OR IPD OR sepsis OR septicemia OR otitis OR serotypes OR serogroups OR carriage OR colonization OR carrier))) AND ALL=((complication OR sequelae OR hospitalization OR death OR drug resistance, microbial))	English/Italian language
Scopus	("streptococcus pneumoniae" OR pneumococcus OR pneumococcal AND infection OR s.pneumoniae OR pneumococcal disease) AND (Italy OR italian) AND (children OR newborns OR infants OR toddlers OR adolescents OR pediatric) AND (meningitis OR pneumonia OR bacteremia OR "invasive pneumococcal disease" OR ipd OR sepsis OR septicemia OR otitis OR serotypes OR serogroups OR carriage OR colonization OR carrier) AND (complication OR sequelae OR hospitalization OR death OR drug AND resistance, AND microbial) AND (LIMIT-TO (AFFILCOUNTRY, "Italy")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE, "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE, "Italian"))	English/Italian language; Country (Italy)

- incidenza, prevalenza e distribuzione delle malattie da *S. pneumoniae* (MIP e non-MIP) e del carriage, per la revisione della letteratura sui dati epidemiologici;
- complicanze, ospedalizzazioni, mortalità e antibiotico-resistenza, per la revisione della letteratura sui dati del burden clinico;
- costi delle malattie da *S. pneumoniae*, per la revisione della letteratura sull'impatto economico.

Per le revisioni della letteratura internazionale, sono state incluse solo le revisioni sistematiche, pubblicate in lingua inglese, condotte in paesi sia europei che extra europei.

Per le revisioni della letteratura nazionale, sono stati considerati eleggibili solo studi primari scritti in lingua inglese e italiana e condotti sulla popolazione pediatrica italiana.

Sono stati esclusi tutti i lavori non rispondenti agli obiettivi della ricerca, ai filtri preimpostati resi disponibili dal database consultato, di cui non è stato possibile reperire il *full text* o privi di informazioni pertinenti o sufficienti per le nostre finalità.

PROCESSO DI SELEZIONE ED ESTRAZIONE DEI DATI

Gli articoli trovati sono stati inseriti in un foglio di lavoro Excel dedicato per essere, successivamente, valutati secondo specifici criteri di inclusione/esclusione. Dopo la rimozione dei duplicati, si è proceduto con uno *screening* per titolo e abstract e, successivamente, con la lettura dei *full text* dei lavori ritenuti eleggibili. Inoltre, gli articoli sono stati sottoposti a un processo di *snowballing*, esaminando i riferimenti bibliografici e le citazioni presenti, al fine di identificare ulteriori lavori rispondenti ai criteri di inclusione.

Tab. III. Stringhe di ricerca per le revisioni di letteratura sull'impatto economico delle infezioni da *S. pneumoniae*.

Database	Stringa di ricerca	Filtri applicati
Ricerca di revisioni sistematiche (dati di letteratura internazionale)		
PubMed	("streptococcus pneumoniae" OR pneumococcus OR pneumococcal infection OR S. pneumoniae OR pneumococcal disease) AND (children OR newborns OR infants OR toddlers OR adolescents OR pediatric) AND (meningitis OR pneumonia OR bacteremia OR "invasive pneumococcal disease" OR IPD OR sepsis OR septicemia OR otitis OR serotypes OR serogroups OR carriage OR colonization OR carrier) AND (cost OR costs OR cost of illness OR cost analysis OR economic burden OR economic impact)	Systematic Review, English, Humans
Ricerca di letteratura nazionale		
PubMed	("streptococcus pneumoniae" OR pneumococcus OR pneumococcal infection OR S. pneumoniae OR pneumococcal disease) AND (Italy OR italian) AND (children OR newborns OR infants OR toddlers OR adolescents OR pediatric) AND (meningitis OR pneumonia OR bacteremia OR "invasive pneumococcal disease" OR IPD OR sepsis OR septicemia OR otitis OR serotypes OR serogroups OR carriage OR colonization OR carrier) AND (cost OR costs OR cost of illness OR cost analysis OR economic burden OR economic impact)	English/Italian language
Web of science		English/Italian language; Country (Italy)
Scopus		English/Italian language; Country (Italy)

Il processo di selezione dei lavori è stato effettuato in maniera indipendente da almeno due ricercatori, per ogni revisione sistematica condotta. In caso di dubbi riguardanti l'inclusione/esclusione di un lavoro, gli stessi sono stati risolti mediante discussione con un ricercatore *senior*.

Nell'ambito del processo di estrazione dei dati, i lavori inclusi sono stati inseriti in apposite tabelle riassuntive. Nello specifico, le revisioni sistematiche incluse sono state riassunte in una tabella riportante informazioni sul nome del primo autore e anno di pubblicazione; numero di studi inclusi in ciascuna revisione sistematica analizzata; *setting*; principali informazioni riguardanti la popolazione target (numero di soggetti inclusi, età, sesso); sierotipi dello *S. pneumoniae*, quando specificati; risultati principali sul *burden* clinico della malattia, in termini di complicanze, antibiotico-resistenza, ospedalizzazioni e mortalità.

Gli studi primari inclusi nella revisione sistematica di letteratura italiana, invece, sono stati inseriti in una tabella riportante informazioni sul nome del primo autore e anno di pubblicazione; *setting* o regione italiana in cui si è svolto lo studio; disegno di studio e sua durata; caratteristiche della popolazione target (numero di soggetti inclusi, età, sesso) e principali risultati.

Risultati

I DATI EPIDEMIOLOGICI DELLE INFEZIONI DA *S. PNEUMONIAE*

L'ultimo report dell'ECDC [34], pubblicato nel 2020 e contenente dati relativi alla sorveglianza sanitaria della malattia pneumococcica invasiva nell'intervallo temporale 2014-2018, ne stima un tasso medio di incidenza pari a 6,4 per 100.000 abitanti, con valori di 14,4 casi confermati per 100.000 abitanti tra i bambini di età < 1 anno, rispetto ai 18,7 casi per 100.000 tra gli adulti di età ≥ 65 anni. Nel complesso, in tutte le fasce di età con-

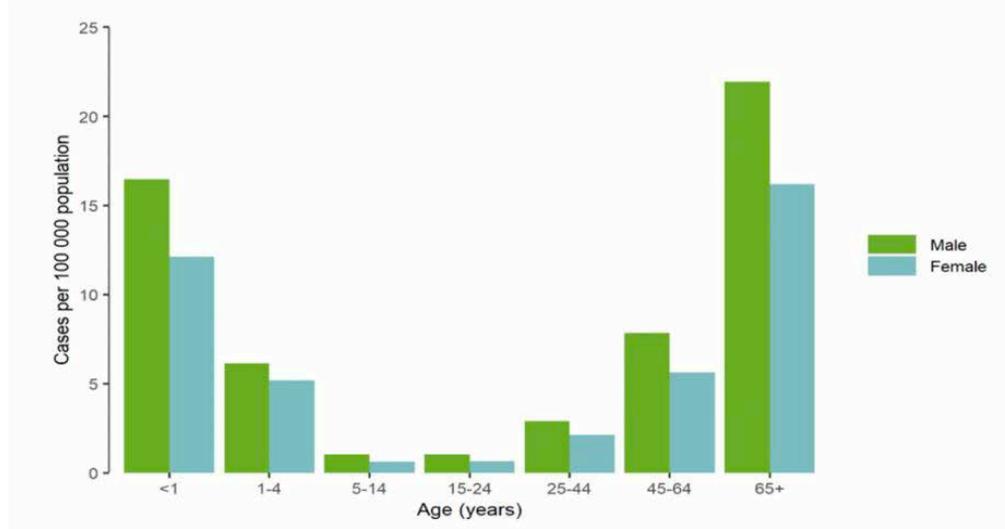
siderate, il sesso più colpito risulta quello maschile, con un rapporto tra maschi e femmine di 1,2:1 (Fig. 1).

La distribuzione stagionale dei casi di MIP segue un modello simile a quello di molte altre malattie respiratorie, con un numero di casi più basso durante l'estate e in rapido aumento con l'inizio dell'autunno. Per quel che riguarda la distribuzione sierotipica dello pneumococco, essa varia in considerazione delle differenti fasce d'età. Al di sotto del primo anno di vita, infatti, cinque sono i sierotipi risultati maggiormente predominanti, quali 8, 10A, 3, 19A e 24F e, tra questi, 24F, 3 e 19A soprattutto nella fascia di età 1-4 anni con una frequenza, rispettivamente, del 12,2, 9,2 e 8,4% (Tab. IV).

Più nello specifico, sempre dai dati riferiti al 2018, emerge che, tra tutti i casi presenti in bambini di età < 5 anni, il 7% è stato attribuito a uno dei sierotipi contenuti nel vaccino pneumococcico coniugato (PCV) 7-valente (4, 6A, 6B, 9V, 14, 18C, 19F + 23F), l'1% a un sierotipo presente nel PCV10-valente/non PCV7-valente (1, 5 e 7F), il 16% a un sierotipo presente nel PCV13-valente/non PCV10-valente (3 e 19A) e il 75% a un sierotipo non incluso nei vaccini citati. Inoltre, dalle segnalazioni dei Paesi che, in modo sistematico, hanno eseguito una sierotipizzazione dei casi in bambini di età < 5 anni, dal 2013 al 2017, si nota una diminuzione della percentuale di sierotipi presenti nel PCV7 dal 14 al 6% e di quelli presenti nel PCV10/non PCV7 dal 5 all'1%, un leggero aumento della proporzione di sierotipi presenti nel PCV13/non PCV10 dal 13 al 16% e un aumento dei sierotipi non presenti nei PCVs dal 68 al 75% (Fig. 2). Informazioni aggiuntive sulle manifestazioni cliniche delle forme invasive di malattia sono state rese disponibili per il 34% dei casi totali segnalati (8.423 casi), riportando, nel complesso, casi di polmonite batteriemiche (43%), meningite (19%), meningite e setticemia (1%) e altre tipologie di manifestazioni (2%).

Nell'ambito della popolazione pediatrica, nei soggetti di età < 1 anno e di età compresa tra 5-14 anni, la meningite è risultata la manifestazione più comune. Nei bambini di età compresa tra 1-4 anni, invece, sono risultate

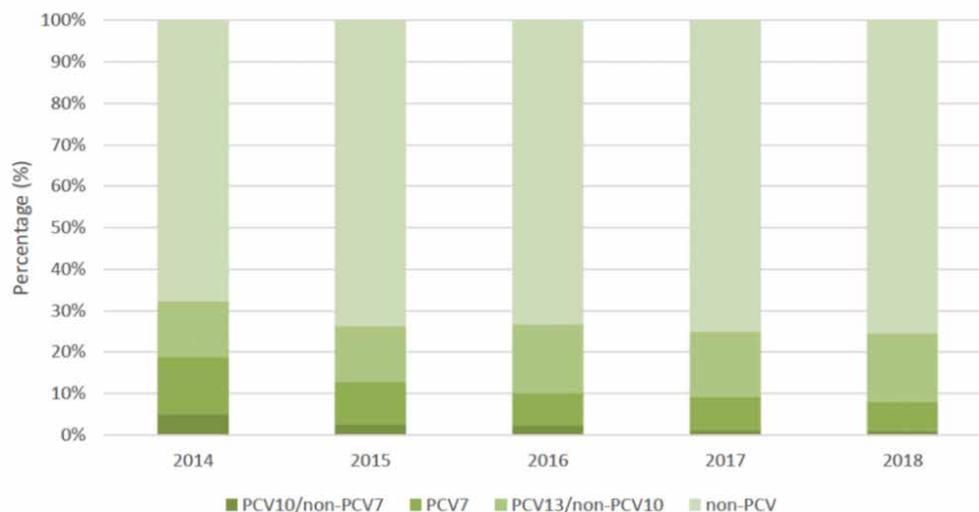
Fig. 1. Distribuzione dei casi confermati UE/EEA di malattia invasiva pneumococcica (MIP) per 100.000 abitanti, stratificati per età e sesso. Anno 2018 (Fonte dati: ECDC. Invasive Pneumococcal Disease. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm 2020) [34].



Tab. IV. Prevalenza dei cinque sierotipi più frequenti di *S. pneumoniae* da casi confermati di MIP, per fascia di età. Anno 2018 (Fonte dati: ECDC. Invasive Pneumococcal Disease. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm 2020) [34].

Fasce d'età	< 1	1-4	5-14	15-24	25-44	45-64	≥ 65
% dei 5 sierotipi più frequenti per fascia d'età	8 (11,0%)	24F (12,2%)	8 (10%)	8 (32,5%)	8 (28%)	8 (21,5%)	3 (14,7%)
	10A (8,4%)	3 (9,2%)	19A (8,3%)	12F (10%)	3 (11,3)	3 (14,6%)	8 (14,0%)
	3 (7,6%)	19A (8,4%)	12F (7,5%)	19A (8,7%)	12F (9,5%)	19A (7,2%)	19A (7,6%)
	19A (7,0%)	12F (7,3%)	23B (7,1%)	3 (7,3%)	19A (7,6%)	12F (7,1%)	22F (7,4%)
	24F (6,5%)	23B (7,3%)	3 (5%)	33F (4,7%)	9N (4,5%)	22F (6,4%)	9N (5,4%)

Fig. 2. Casi confermati di MIP nei bambini di età < 5 anni: distribuzione dei sierotipi contenuti nei vaccini pneumococcici coniugati (PCV) per anno, dal 2014 al 2018 (Fonte dati: ECDC. Invasive Pneumococcal Disease. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm 2020) [34].



ugualmente frequenti sia la setticemia sia la polmonite batteriemicca, quest'ultima più comune a partire dai 15 anni di età.

Per quanto riguarda la suscettibilità antimicrobica non è disponibile una stratificazione per età. Nel complesso, sono stati riportati 5.001 casi di MIP con suscettibilità

alla penicillina, di cui l'82% (n = 4.081) segnalato come sensibile, il 16% (n = 825) con suscettibilità intermedia e il 2% (n = 95) come resistente. I dati sulla suscettibilità all'eritromicina sono stati invece resi disponibili per 5.003 casi di MIP, di cui l'82% (n = 4.090) segnalato come sensibile, lo 0,6% (n = 29) con suscettibilità interme-

dia e il 18% (n = 883) come resistente, mentre, rispetto alle cefalosporine (4.112 casi), il 93% (n = 3.815) dei casi è risultato sensibile, il 6% (n = 262) con suscettibilità intermedia e l'1% (n = 31) resistente.

Molto più esigui sono, infine, i dati riguardanti la mortalità infantile causata da pneumococco. Dalle segnalazioni disponibili si nota un tasso di mortalità correlato con la MIP che aumenta con l'età, raggiungendo un valore di circa il 4% nella popolazione di età < 15 anni.

I DATI DEL SISTEMA DI SORVEGLIANZA ITALIANO DELLE MALATTIE BATTERICHE INVASIVE

La Figura 3 riporta i casi totali (tutte le fasce di età) di malattia pneumococcica invasiva causati da *S. pneumoniae* riportati dal MaBi in Italia per il periodo 2011-2021. Si evidenzia un incremento nel tempo dei casi totali registrati dal 2011 al 2019 nella popolazione generale. Tale andamento può essere attribuibile a una maggiore sensibilità del sistema di sorveglianza, oltre che a un effettivo incremento dei casi. Il numero più alto di episodi è stato rilevato nel 2017 (1.721 casi): di questi il 58% (997 casi) faceva riferimento a persone sopra i 64 anni di età mentre il 5,88% (99 casi) alla popolazione pediatrica di 0-14 anni.

Nel 2020 è evidente un brusco calo delle segnalazioni (501 casi di MIP rispetto ai 1.680 casi nel 2019 e ai 1.547 casi nel 2018) che può essere attribuito sia all'adozione di norme di prevenzione messe in atto per il controllo dell'emergenza sanitaria da SARS-CoV-2, che a una sottotifica dovuta al sovraccarico delle strutture sanitarie in tale periodo a causa della pandemia [36]. Sia nel 2020 che nel 2021, il numero più alto di episodi è stato riscontrato nella popolazione anziana > 64 anni (n = 283; 56,5% per il 2020 e n = 281; 58,5% per il 2021).

In generale, nel periodo di osservazione 2011-2021, ci sono stati 12.138 casi totali registrati dal MaBi. Tra que-

sti, circa il 7,5% (915 casi) degli episodi è stato registrato nella popolazione più giovane di 0-14 anni (di cui 232 casi tra i neonati d'età inferiore a 1 anno e 395 casi tra i bambini tra 1 e 4 anni) e il 57,6% (6.997 casi) nella popolazione anziana d'età superiore ai 64 anni.

La Figura 4, invece, mostra l'incidenza delle malattie batteriche invasive da *S. pneumoniae* nel periodo 2011-2021 in Italia, suddivisa per fasce d'età. L'incidenza media per l'intera popolazione nel periodo considerato è stata di 1,9 casi/100.000 soggetti. Le fasce d'età con la maggiore incidenza risultano essere quella dei bambini sotto i 5 anni di età (soprattutto quelli di età inferiore a un anno) e gli anziani di età superiore ai 64 anni. Infatti, l'incidenza media nel periodo 2011-2021 è di 3,0 casi/100.000 soggetti per i bambini (0-4 anni) e di 4,8 casi/100.000 soggetti per gli anziani > 64 anni di età. L'incidenza media delle altre fasce di età è di 0,6 casi/100.000 soggetti nella fascia 5-9 anni, 0,3 casi/100.000 soggetti nella fascia 10-14 anni, 0,2 casi/100.000 soggetti nella fascia 15-24 anni e 1,1 casi/100.000 soggetti nella fascia 25-64 anni.

È opportuno precisare che il tasso d'incidenza è influenzato dalla proporzione dei casi di malattia batterica invasiva per i quali è stata eseguita una diagnosi e una caratterizzazione dell'agente eziologico. Questo implica che nei casi in cui vi sia stato un mancato accertamento eziologico o una mancata notifica di un caso di malattia, il tasso di incidenza può risultare sottostimato [36].

La Tabella V riporta, in maggiore dettaglio, i dati relativi all'incidenza della malattia batterica invasiva causata da *S. pneumoniae* nella popolazione giovanile (0-14 anni). Considerando le varie fasce d'età, l'incidenza media più alta è stata riscontrata nei bambini nel primo anno di vita (4,33/100.000 soggetti) e la più bassa nella fascia di età 10-14 anni (0,29/100.000 soggetti), con un andamento decrescente inversamente proporzionale all'età. In linea con il maggior *burden* di malattia pneumococcica nel

Fig. 3. Numero totale di casi di malattia invasiva *S. pneumoniae* in Italia negli anni 2011-2021 (Fonte dei dati: MaBi).

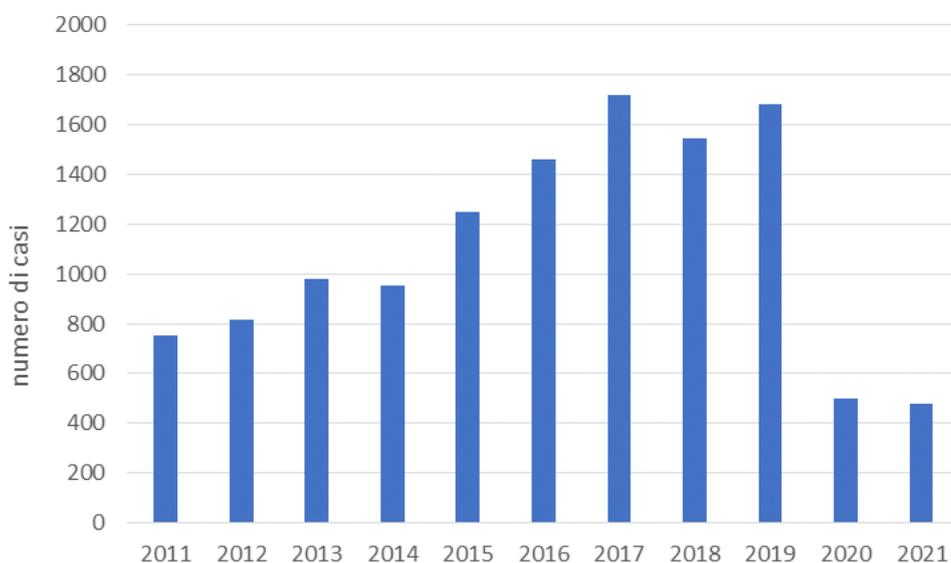
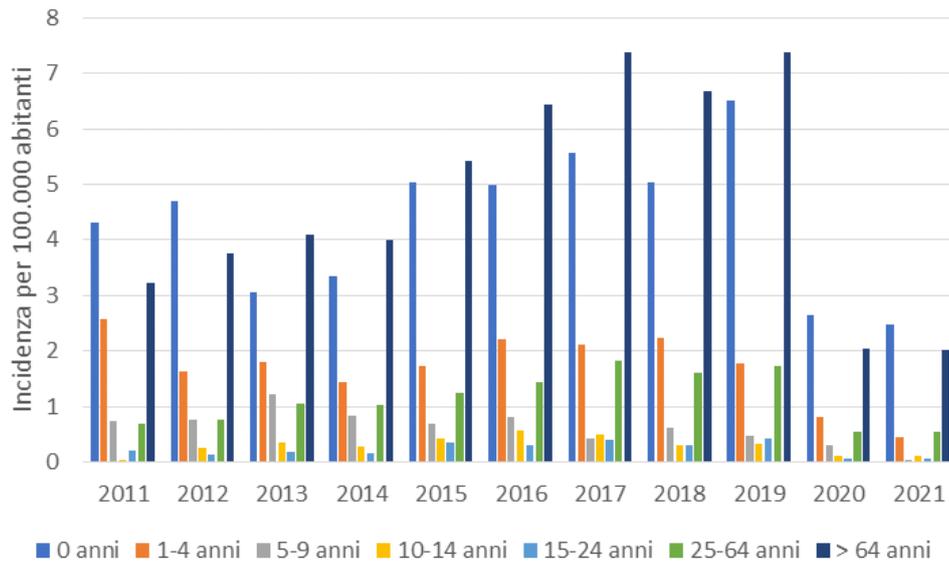


Fig. 4. Incidenza (per 100.000 abitanti) della malattia invasiva *S. pneumoniae* in Italia (Fonte dei dati: MaBI).



Tab. V. Incidenza (per 100.000 abitanti) della malattia invasiva da *S. pneumoniae* nella popolazione giovanile (Fonte dati: MaBI).

Anno	0 anni	1-4 anni	5-9 anni	10-14 anni
2011	4,32	2,58	0,74	0,04
2012	4,7	1,62	0,75	0,25
2013	3,05	1,81	1,21	0,36
2014	3,34	1,44	0,84	0,28
2015	5,03	1,72	0,7	0,42
2016	5	2,2	0,81	0,56
2017	5,56	2,11	0,42	0,49
2018	5,04	2,23	0,61	0,31
2019	6,5	1,78	0,48	0,32
2020	2,65	0,81	0,3	0,11
2021	2,47	0,44	0,04	0,11
Incidenza media	4,33	1,7	0,63	0,29

primo anno di vita, i calendari di immunizzazione riconoscono, infatti, come prioritaria proprio questa fascia d'età.

Osservando l'andamento dell'incidenza per le singole fasce d'età, nei bambini nel primo anno di vita è stato registrato un abbassamento dell'incidenza dal 2011 (4,32/100.000 soggetti) al 2013 (3,05/100.000 soggetti) e poi un incremento fino al 2019 (6,50/100.000 soggetti). Invece per il gruppo dei bambini di 1-4 anni l'incidenza più alta si è avuta nel 2011 (2,58/100.000 soggetti) con un decremento nel 2014 (1,44/100.000 soggetti) e poi un aumento successivo fino al 2018 (2,23/100.000 soggetti). Per i bambini di 5-9 anni l'incidenza più alta è stata osservata nel 2013 (1,21/100.000 soggetti) e la più bassa nel 2021 (0,04/100.000 soggetti), con un andamento opposto a quello delle precedenti fasce di età. Infine, per la fascia 10-14 anni, l'incidenza più alta è riportata per il 2016 (0,56/100.000 soggetti) e la più bassa nel 2011 (0,04/100.000 soggetti).

Presentazione clinica della malattia

Nelle Tabelle VI e VII è riportata la distribuzione dei casi di malattia batterica invasiva da *S. pneumoniae* in base alla presentazione del quadro clinico (meningite, polmonite e sepsi/batteriemia) dei casi registrati tra i diversi gruppi d'età della popolazione giovanile (0-14 anni).

I dati riguardanti i casi registrati dal 2011 al 2015 comprendenti quadri clinici misti caratterizzati da sepsi e meningite sono stati classificati come "meningite" mentre dal 2016 al 2021 i dati riportati includono i quadri di meningite associati a sepsi/batteriemia e i quadri di meningite con solo isolamento da liquor. Risulta evidente che per quanto riguarda la meningite, la fascia d'età maggiormente colpita della popolazione pediatrica è stata quella dei bambini d'età inferiore ai 5 anni, con 213 casi (108 episodi tra i bambini < 1 anno e 105 tra i bambini 1-4 anni di età) sul totale dei casi di meningite registrati dal 2011 al 2021 (340 casi), con un andamento decrescente inversamente proporzionale all'età. Se si considerano i casi totali di meningite da *S. pneumoniae* in tutte le fasce d'età, dal 2011 al 2021, la popolazione pediatrica (0-14 anni) ha contribuito per circa il 10% del totale (340/3.488) e la fascia 0-4 anni per il 6,11% del totale (213/3.488).

Il 2017 è stato l'anno con più casi di meningite (487): nel dettaglio l'8,42% (41) dei casi è stato riportato nei giovani di 0-14 anni. Al contrario, il 2021 è stato l'anno con meno casi registrati (86) e di questi il 9,30% erano casi segnalati nella popolazione giovanile.

Gli episodi riguardanti altre manifestazioni cliniche diverse dalla meningite rientranti nello spettro della malattia invasiva pneumococcica sono riportati nella Tabella VI. I casi di polmoniti batteriemiche sono stati classificati come "sepsi" nel periodo 2011-2015, mentre dal 2016 al 2021 è stato possibile classificare i casi con un quadro clinico più preciso. Le manifestazioni cliniche

Tab. VI. Casi di meningite da *S. pneumoniae* (Fonte dei dati: MaBI).

	0 anni	1-4 anni	5-9 anni	10-14 anni	Casi totali nella popolazione giovanile	Casi totali nella popolazione generale
2011	12 (4,42%)	17 (6,27%)	8 (2,95%)	0 (0%)	37 (13,65%)	271
2012	12(4,56%)	9 (3,42%)	6 (2,28%)	6 (2,28%)	33 (12,55%)	263
2013	8 (2,56%)	20 (7,60%)	11 (3,52%)	7 (2,24%)	46 (14,74%)	312
2014	7 (2,11%)	10 (3,02%)	8 (2,42%)	4 (1,21%)	29 (8,76%)	331
2015	13 (3,39%)	6 (1,56%)	6 (1,56%)	6 (1,56%)	31 (8,07%)	384
2016	12 (2,70%)	12 (2,70%)	10 (2,25%)	8 (1,80%)	42 (9,46%)	444
2017	16 (3,29%)	12 (2,46%)	4 (0,82%)	9 (1,85%)	41 (8,42%)	487
2018	10 (2,47%)	8 (1,98%)	7 (1,73%)	5 (1,24%)	30 (7,43%)	404
2019	13 (3,42%)	7 (1,84%)	5 (1,32%)	6 (1,58%)	31 (8,16%)	380
2020	2 (1,59%)	2 (1,59%)	5 (3,97%)	3 (2,38%)	12 (9,52%)	126
2021	3 (3,49%)	2 (2,33%)	-	3 (3,49%)	8 (9,30%)	86
Totale	108 (3,09%)	105 (3,01%)	70 (2%)	57 (1,63%)	340 (9,75%)	3.488

Tab. VII. Casi di polmonite e sepsi/batteriemia da *S. pneumoniae* (Fonte dei dati: MaBI).

		0 anni N (%)	1-4 anni N (%)	5-9 anni N (%)	10-14 anni N (%)	Casi totali nella popolazione giovanile N (%)	Casi totali nella popolazione generale N
2011	Sepsi	12 (2,50%)	42 (8,76%)	13 (2,71%)	1 (0,21%)	68 (14,2%)	479
	Altro*	0	0	0	0	0	0
2012	Sepsi	13 (2,36%)	26 (4,74%)	15 (2,73%)	1 (0,18%)	55 (10,0%)	549
	Altro*	0	1 (33,3%)	0	0	1 (33%)	3
2013	Sepsi	8 (1,21%)	20 (3,03%)	23 (3,48%)	3 (0,45%)	54 (8,17%)	661
	Altro*	0	0	0	0	0	4
2014	Sepsi	10 (1,61%)	22 (3,53%)	16 (2,57%)	4 (0,64%)	52 (8,35%)	623
	Altro*	0	0	0	0	0	1
2015	Sepsi	12 (1,39%)	30 (3,48%)	14 (1,62%)	6(0,69%)	62 (7,19%)	862
	Altro*	0	1 (25%)	0	0	1 (25%)	4
2016	Polmonite con Sepsis/Batteriemia	2 (0,42%)	7 (1,49%)	4 (0,85%)	5(1,07%)	18 (3,84%)	469
	Sepsi/Batteriemia	10 (1,74%)	23 (4%)	10 (1,74%)	3(0,52%)	46 (8%)	575
	Altro quadro clinico con Sepsis/Batteriemia	1 (2,5%)	3 (7,5%)	0	0	4 (10%)	40
	Altro**	0	0	0	0	0	3
2017	Polmonite con Sepsis/Batteriemia	1 (0,17%)	14 (2,33%)	1 (0,17%)	2(0,33%)	18 (3%)	600
	Sepsi/Batteriemia	8 (1,35%)	12 (3,72%)	7 (1,18%)	3 (0,51%)	30 (5,07%)	592
	Altro quadro clinico con Sepsis/Batteriemia	2 (5,41%)	7 (18,9%)	0	0	9 (24,3%)	37
	Altro**	0	0	1 (33%)	0	1 (33%)	3
2018	Polmonite con Sepsis/Batteriemia	1 (0,19%)	17 (3,29%)	0	0	18 (3,5%)	516
	Sepsi/Batteriemia	10 (1,70%)	18 (3,06%)	9 (1,53%)	3 (0,51%)	40 (6,80%)	588
	Altro quadro clinico con Sepsis/Batteriemia	2 (6,66%)	1 (3,33%)	1 (3,33%)	1 (3,33%)	5 (17%)	30
	Altro**	0	0	0	0	0	9
2019	Polmonite con Sepsis/Batteriemia	6 (0,99%)	6 (0,99%)	3 (0,49%)	2 (0,33%)	17 (2,82%)	603
	Sepsi/Batteriemia	9 (1,38%)	17 (2,62%)	5 (0,77%)	1 (0,15%)	32 (4,94%)	649
	Altro quadro clinico con Sepsis/Batteriemia	0	4 (10,3%)	0	0	4 (10,3%)	39
	Altro**	0	0	0	0	0	9
2020	Polmonite con Sepsis/Batteriemia	1 (0,60%)	2 (1,22%)	0	0	3 (1,83%)	164
	Sepsi/Batteriemia	8 (4,30%)	10 (5,38%)	3 (1,61%)	0	21 (11,29%)	186
	Altro quadro clinico con Sepsis/Batteriemia	0	1 (8,33%)	0	0	1 (8,33%)	12
	Altro**	0	0	0	0	0	13
2021	Polmonite con Sepsis/Batteriemia	0	0	0	0	0	121
	Sepsi/Batteriemia	6 (2,27%)	6 (2,27%)	1 (0,39%)	0	13 (4,92%)	264
	Altro quadro clinico con Sepsis/Batteriemia	1 (0,25%)	0	0	0	1 (1,25%)	4
	Altro**	0	0	0	0	0	5
Totale		123 (1,41%)	290 (3,33%)	126 (1,45%)	35 (0,40%)	574 (6,58%)	8.712

* Altro include: 3 polmoniti nel 2012; 3 polmoniti e un'artrite settica nel 2013; una peritonite nel 2014; due polmoniti, una pleurite e una peritonite nel 2015; 3 polmoniti nel 2016 (prendendo in considerazione la popolazione totale). ** Altro include casi di polmonite o altro quadro clinico con isolamento da sito sterile diverso da sangue.

di polmonite con sepsi/batteriemia, sepsi/batteriemia e i casi definiti sotto altra voce sono state riportate con una maggiore frequenza nel gruppo d'età 1-4 anni, con 290 episodi su 574 casi della popolazione giovanile (50,5%) e rappresentando il 3,3% delle notifiche rispetto ai casi della popolazione totale.

Considerando la distribuzione dei casi nel periodo esaminato, il 2011 e il 2016 sono stati gli anni con più episodi registrati (68 casi) nella popolazione giovanile, in cui è prevalso principalmente il quadro della sepsi/batteriemia. Il 2021 risulta l'anno con il minor numero di episodi (14 casi).

Sierotipi di *S. pneumoniae* nella popolazione pediatrica

La sorveglianza MaBI riporta i sierotipi tipizzati di *S. pneumoniae* riscontrati nella popolazione giovanile solo per la fascia d'età 0-4 anni. Durante il periodo 2011-2015 i ceppi tipizzati di *S. pneumoniae* sono stati circa 35 e tra quelli maggiormente riscontrati sono emersi il sierotipo 12F, 23B, 8, 12B, 15B, 10A, 22F, 1, 14 e 19A. Nel 2016 e 2017 sono stati tipizzati 31 ceppi: quelli riportati più frequentemente sono stati i sierotipi 3, 9, 10A, 12 F, 15B/C, 19F, 22F, 23B e 24F. Nel 2018, 2019 e 2020 i sierotipi rilevati sono stati 11 e di questi quelli riscontrati con maggiore frequenza sono stati il 10A, 3 e 8. La Figura 5 mostra il numero totale di sierotipi tipizzati di *S. pneumoniae* nei bambini (0-4 anni) nel periodo 2011-2021, e i sierotipi prevenibili mediante la vaccinazione anti-pneumococcica 13-valente e 15-valente.

L'andamento nel tempo del numero di sierotipi totali tipizzati mostra una diminuzione progressiva dal 2011 al 2014, poi un aumento fino al 2017 e di nuovo un abbassamento dal 2018 in poi. Invece, per quanto riguarda il numero di sierotipi prevenibili mediante vaccinazione 13-valente e 15-valente, l'andamento nel periodo di riferimento differisce da quello dei sierotipi totali. In

particolare, nel caso dei sierotipi prevenibili mediante vaccinazione 15-valente, dopo l'abbassamento del numero nel 2016, si è avuto un nuovo aumento dal 2017. In generale, la quantità di casi da sierotipi prevenibili mediante vaccinazione 15-valente risulta sempre maggiore rispetto a quella da sierotipi prevenibili mediante vaccinazione 13-valente, a eccezione del 2020.

La Tabella VIII riporta nel dettaglio il numero di sierotipi prevenibili mediante la vaccinazione anti-pneumococcica 13-valente e 15-valente nei bambini di 0-4 anni nel periodo 2011-2021. Si evidenzia come tra i sierotipi prevenibili mediante vaccinazione 13- e 15-valente, quelli maggiormente riscontrati nel periodo 2011-2021 siano stati: 1, 3, 14, 19 A, 19F e 22F e 33F.

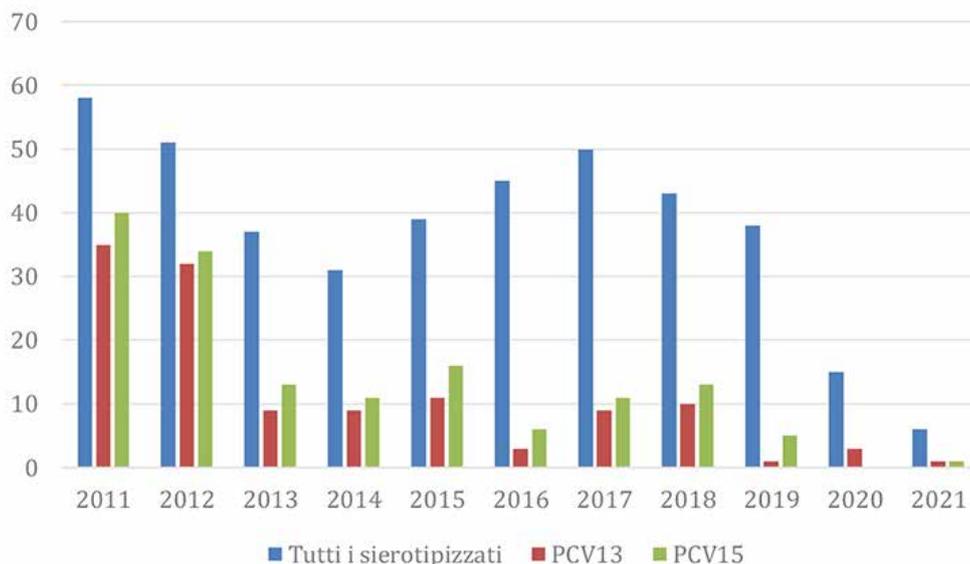
Infine, in Figura 6 è riportato il numero di sierotipi tipizzati 22F e 33F, prevenibili con il vaccino 15-valente, e il sierotipo 3, nei bambini di 0-4 anni. Nel 2020 e 2021 non risultano casi dovuti ai sierotipi 22F e 33F.

È opportuno però ricordare che le diverse attitudini di alcune Regioni a inviare gli isolati per la sierotipizzazione ai laboratori regionali o presso l'ISS e le differenze regionali nelle coperture vaccinali possono influenzare la rappresentatività di questi dati. Inoltre, la bassa numerosità dei casi nei bambini di 0-4 anni causa ampie fluttuazioni delle percentuali anche a fronte di piccole variazioni di frequenza [36].

I DATI DELLA LETTERATURA NAZIONALE SULL'EPIDEMIOLOGIA DELLE MALATTIE PNEUMOCOCCICHE

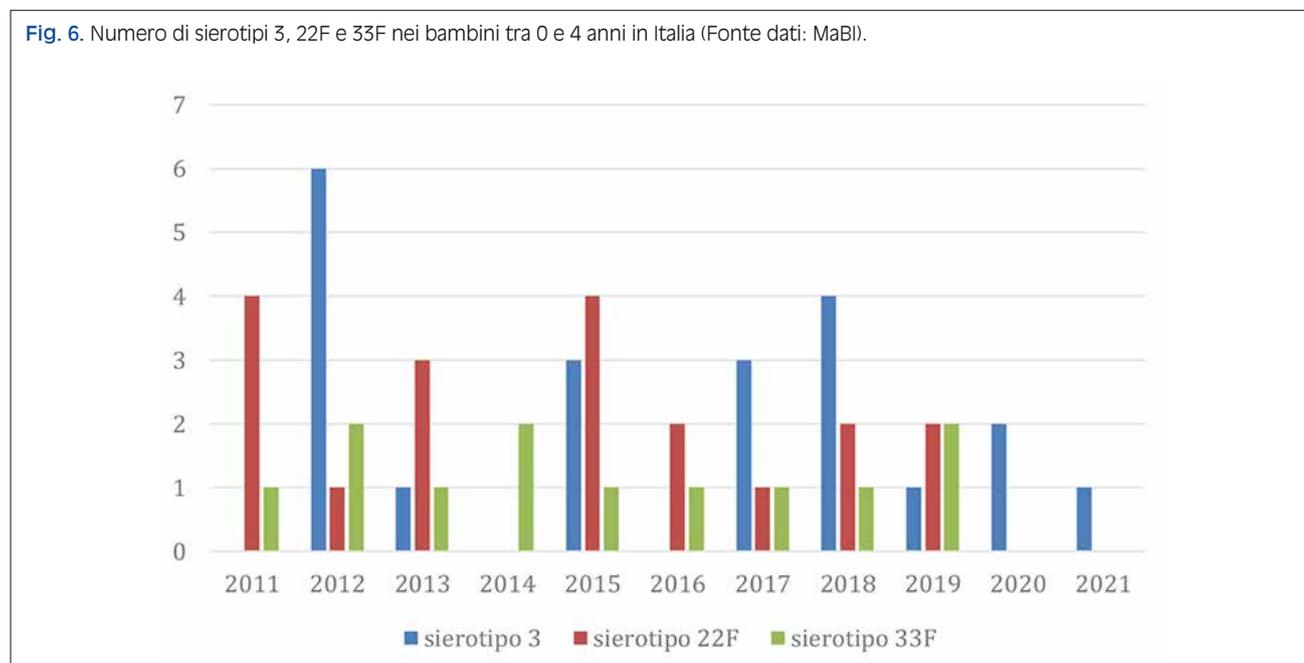
Dalla revisione sistematica di letteratura degli studi italiani riportanti dati epidemiologici sono stati selezionati 43 articoli: 18 relativi alle MIP, 12 inerenti alle malattie pneumococciche non invasive e 13 allo stato di portatore (Appendice 1, Fig. 1; Appendice 2, Tab. I).

Fig. 5. Numero di sierotipi totali e prevenibili mediante la vaccinazione anti-pneumococcica 13-valente e 15-valente, in Italia nel periodo 2011 -2021 (Fonte dati: MaBI).



Tab. VIII. Numero di sierotipi prevenibili mediante la vaccinazione anti-pneumococcica 13-valente e 15-valente nei bambini di 0-4 anni nel periodo 2011-2021 (Fonte dati: MaBI).

	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Totale
1	11 (45,8)	4 (16,6%)	4 (16,6%)	3 (12,5%)	0	1 (4,2%)	0	1 (4,2%)	0	0	0	24
3	0	6 (28,6%)	1 (4,8%)	0	3 (14,3%)	0	3 (14,3%)	4 (19,1%)	1 (4,8%)	2 (9,5%)	1 (4,8%)	21
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	1 (100%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
6A	0	0	0	1 (50%)	0	0	0	1 (50%)	0	0	0	2
6B	1 (33,3%)	2 (66,6%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
7F	4 (40%)	3 (30%)	1 (10%)	0	0	0	0	0	2 (20%)	0	0	10
9V	2 (100%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
14	3 (16,6%)	8 (44,4%)	1 (5,5%)	1 (5,5%)	0	1 (5,5%)	3 (16,6%)	1 (5,5%)	0	0	0	18
18C	1 (50%)	1 (50%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
19A	9 (34,6%)	7 (26,9%)	0	4 (15,4%)	4 (15,4%)	1 (3,8%)	0	0	0	1 (3,8%)	0	26
19F	3 (21,4%)	1 (1,1%)	1 (7,1%)	0	3 (21,4%)	0	3 (21,4%)	3 (21,4%)	0	0	0	14
22f	4 (21,1%)	1 (5,3%)	3 (15,8%)	0	4 (21,1%)	2 (10,5%)	1 (5,3%)	2 (10,5%)	2 (10,5%)	0	0	19
23F	2 (0,4%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)	0	1 (0,2%)	0	0	0	0	0	0	5
33F	1 (8,3%)	2 (16,6%)	1 (8,3%)	2 (16,6%)	1 (8,3%)	1 (8,3%)	1 (8,3%)	1 (8,3%)	2 (16,6%)	0	0	12
Totale	42 (26,4%)	36 (22,6%)	13 (8,2%)	11 (6,9%)	16 (10,1%)	6 (3,8%)	11 (6,9%)	13 (8,2%)	7 (4,40%)	3 (1,88%)	1 (0,6%)	159

Fig. 6. Numero di sierotipi 3, 22F e 33F nei bambini tra 0 e 4 anni in Italia (Fonte dati: MaBI).

Si riporta di seguito la descrizione di quanto emerso dalle fonti consultate partendo dall'epidemiologia del *carriage* nasofaringeo passando poi alle malattie non invasive, per terminare con la descrizione delle MIP, analizzando in ogni sezione le evidenze sul contributo dei diversi sierotipi.

Il carriage nasofaringeo

I dati disponibili relativi alla prevalenza in Italia dello stato di portatore di *S. pneumoniae* nella popolazione pediatrica derivano da studi pubblicati tra il 2001 e il 2016, quattro dei quali sono riferiti all'era precedente l'utilizzo dei vaccini anti-pneumococco in Italia [37-40], mentre i restanti nove sono stati condotti successivamente all'in-

troduzione della vaccinazione nella popolazione pediatrica italiana [41-49].

Nel periodo antecedente all'uso del vaccino PCV7 nei bambini sani di età < 6-7 anni in Italia si è osservata una prevalenza di *carriage* nasofaringeo variabile dal 3,8 [37] al 18,29% [40]. In questo periodo solamente uno studio ha riportato dati di prevalenza stratificati per età, registrando una prevalenza di portatori pari al 6,2% nei soggetti di età inferiore ai 2 anni, a 9,5% nella fascia 2-5 anni e a 8,5% nei bambini con età superiore ai 5 anni, non rilevando una differenza significativa tra i diversi gruppi [38].

Uno studio di Marchisio et al. [47] che ha indagato le variazioni stagionali dello stato di portatore ha riportato

una prevalenza del 3,8% in autunno e del 4,7% in primavera, senza differenze significative.

Le analisi univariate e multivariate indicano come fattore di rischio per il *carriage* nasofaringeo una sinusite nei precedenti 3 mesi (unico fattore di rischio associato nell'analisi multivariata di Marchisio et al. con un OR di 2,48, IC 95% 1,11-5,0) [38] e il vivere con più di tre persone nella stessa casa (solo fattore associato nelle analisi univariate di Petrosillo et al. con un OR di 1,70, IC 95% 1,04-2,79) [39].

In questo periodo pre-vaccinale i sierotipi più comuni isolati sono stati quelli successivamente ricompresi nei vaccini PCV7 o PCV13: 23F (presente dall'11,2 al 25,8% dei casi rispetto al totale dei positivi, contenuto nel PCV7), 6A (20%) contenuto nel PCV13, 6B (dal 9,9 all'11,7%) contenuto nel PCV7, 3 (11,6%) contenuto nel PCV13, 19F (dal 7,0 all'11,2%) contenuto nel PCV7, 19A (dal 4,7 al 10,7%) contenuto nel PCV13, 14 (6,6%) contenuto nel PCV7 [38, 39].

Nel periodo successivo all'introduzione della vaccinazione la letteratura italiana presenta dati riferiti agli anni 2010-2014: cinque studi prendono in considerazione bambini al di sotto di 5-6 anni di età [41-44, 46], due lavori trattano la popolazione sana dai 6 ai 17 anni [45, 47], mentre altri due si occupano di popolazioni particolari sempre dai 6 ai 17 anni, quali quella oncologica e quella affetta da fibrosi cistica [48, 49].

Nei bambini sani con età inferiore ai 5-6 anni si è osservata una prevalenza variabile dal 27 [43] al 50,1% [41]. Pasinato et al. [44] è il solo studio che ha indagato la prevalenza anche nei bambini con infezioni respiratorie, riportando un valore totale del 55,5%, maggiore tuttavia nei bambini con infezioni respiratorie (61,3%), rispetto a quelli sani (50%) con un Rischio Relativo di colonizzazione (RR) di 1,23 (IC 90% 1,13-1,33).

Stratificando per età il *trend* generale è quello di un aumento della prevalenza del *carriage* all'aumentare dell'età, con tre studi che mostrano una prevalenza variabile dal 7,1 [42] al 22% nel primo anno di vita [41] fino a un valore massimo del 60% nel terzo-quarto anno [41]. Tra i fattori associati a un maggior rischio di *carriage* nasofaringeo sono stati ritrovati la presenza di fratelli o sorelle a casa (sino a un PR di 2,23 per due o più persone dall'analisi multivariata di Zuccotti et al. [43]) e frequentare un asilo (PR di 2,27 dalla sopra-citata analisi multivariata [43]), mentre nell'analisi multivariata di Camilli et al. si osserva inaspettatamente che avere almeno un genitore fumatore riduce il rischio con un OR di 0,70 (IC 95% 0,61-0,80), anche se da un'ulteriore analisi su un sottogruppo di bambini con dati più dettagliati a disposizione, avere madri fumatrici mostra un OR di 3,66 (IC 95% 1,53-8,73) [42].

Per quanto riguarda invece lo stato vaccinale si riscontrano prevalenze simili tra bambini vaccinati completamente e non vaccinati, rispettivamente 61,9 e 54% ($p = 0,08$) in Pasinato et al. [44] e le diverse analisi univariate e multivariate non dimostrano un'associazione tra l'immunizzazione e la colonizzazione da qualsiasi sierotipo [43].

Negli anni successivi all'introduzione della vaccinazione nella popolazione di età inferiore a 5-6 anni aumenta nei portatori la percentuale di sierotipi coperti da vaccini, arrivando, come mostrato da Ansaldi et al. [41], al 10,3% per i sierotipi contenuti nel PCV7, 20,3% per quelli del PCV10 e 27,5% per quelli del PCV13. In particolare, i sierotipi più comunemente rilevati nei portatori sono stati il 19A (dall'8,1 all'8,8% dei casi sul totale dei colonizzati [41, 43]) e il 6C (dal 7,9 al 10,3% [42, 46]); percentuali ancora più alte sono state raggiunte dal 15A con il 23,4% [46], dal 10F con 22,9% [41] e dal 35F con il 18,9% [44].

La prevalenza di sierotipi del PCV13 si riduce nei bambini vaccinati con PCV13 rispetto ai non vaccinati: in Zuccotti et al. [43] passa dal 4% dei bambini non vaccinati allo 0% dei vaccinati con PCV13, mentre in Mameli et al. [46], unico studio di coorte che ha valutato i bambini con 3 PCR al tempo 0 e a 6 e 12 mesi di distanza e nel quale la percentuale di vaccinati appropriatamente con PCV13 aumentava dal 27,7% del T0, al 67,2% del T6, fino al 92% del T12, il sierotipo 19A si è attestato al 4,0, 0,0 e 1,6% rispettivamente al T0, T6 e T12, ma al tempo stesso il 15A (non vaccinale) è incrementato durante lo studio dal 4,0, all'8,5, al 23,4%, dal T0 al T12. Questo dimostra una certa protezione data dalla vaccinazione completa verso il *carriage* dei sierotipi di *S. pneumoniae* contenuti nel PCV13, seppur si assista contestualmente a un graduale *shift* della prevalenza verso i sierotipi non vaccinali.

Nei ragazzi sani dai 6 ai 17 anni riscontriamo, invece, una prevalenza di colonizzazione più elevata, con valori dal 51,6 [45] al 57,9% [47].

Diversamente da quanto osservato nei bambini più piccoli, la stratificazione in gruppi di età mostra come la prevalenza diminuisca all'aumentare dell'età, con valori a 6-9 anni del 70,8-74,9%, per passare a un 42,7-51,8% a 10-14 anni, finendo a un 29,4-32,7% a partire dai 15 anni [45, 47].

Nello studio di Principi et al. all'analisi univariata i portatori sono risultati più spesso maschi ($p < 0,001$), con genitori non fumatori ($p = 0,03$), allattati esclusivamente al seno per almeno 3 mesi ($p = 0,02$), con *prick test* negativo ad allergeni ($p = 0,004$), vaccinati contro il meningococco ($p = 0,01$) e mai vaccinati per influenza ($p = 0,001$) [47], mentre in Esposito et al. non è stata trovata un'associazione tra il *carriage* dello *S. pneumoniae* e quello dello *Staphylococcus aureus* [45]. I sierotipi maggiormente presenti in questa fascia di età sono il 19F, il 5, il 9V e il 4, tutti compresi nel PCV7 o nel PCV13, rispettivamente riscontrati nel 31,5, 17,4, 8,1 e 6,8% dei casi; addirittura dallo studio di Principi et al. [47] emerge come i sierotipi presenti nel PCV7 o nel PCV13 mostrino prevalenze persino maggiori nei soggetti vaccinati rispetto ai non vaccinati, anche se con una differenza non significativa. Questo implica una probabile assenza di efficacia a lungo termine della vaccinazione nei confronti dello stato di portatore e la necessità di indagare più approfonditamente l'utilizzo di un possibile *booster* negli adolescenti al fine di aumentare l'immunità di gregge.

In riferimento, invece, ai ragazzi di 6-17 anni di età affetti da fibrosi cistica o da cancro si riscontra una prevalenza di portatori rispettivamente del 19,8 e del 18,8% (20% nei tumori ematologici e 11,9% nei tumori solidi) [48, 40]. Anche in questo caso osserviamo una diminuzione del carriage nei ragazzi di età maggiore con una prevalenza del 28,6 e del 44,8% nei minori di 10 anni, 17,6 e 36,8% nella fascia 10-14 anni e del 12,7 e 18,4% nei più grandi [48, 49]. Le analisi multivariate dimostrano solamente una riduzione del rischio con l'assunzione di qualsiasi antibiotico negli ultimi 3 mesi negli affetti da fibrosi cistica (OR 0,23, IC 95% 0,07-0,69 per antibiotici per via sistemica e OR 0,26, IC 95% 0,08-0,77 per antibiotici per via inalatoria) [48] o con la profilassi con cotrimossazolo nei ragazzi con cancro (OR 0,41, IC 95% 0,19-0,89) [49], mentre non si osserva una differenza significativa tra vaccinati e non vaccinati. I sierotipi più comuni anche per questi gruppi sono il 19F, 5, 9V e 4.

Le malattie non invasive

I dati disponibili relativi alle malattie non invasive in Italia dovute a *S. pneumoniae* nella popolazione pediatrica derivano da dodici studi pubblicati tra il 1992 e il 2014, sette dei quali valutano il tasso di ospedalizzazione per polmoniti acquisite in comunità [50-56], e sei l'incidenza delle otiti medie e delle complicanze associate [52, 57-61].

Polmoniti

Come detto nell'introduzione, la polmonite rappresenta la manifestazione clinica più comune dell'infezione da pneumococco. Su un campione di 640 bambini ricoverati in ospedale a Siena dal 1992 al 2006 con una coltura positiva per *S. pneumoniae*, 334 (52,2%) avevano una malattia pneumococcica localizzata [50].

I bambini sotto i 5 anni di età e gli anziani sono le fasce di età più colpite dalla polmonite pneumococcica. Lo studio di Baldo et al. [51], pubblicato nel 2016, ha analizzato tutti i ricoveri per polmonite dal 2004 al 2013 nell'Italia nord-orientale tramite la raccolta delle cartelle cliniche che presentavano una diagnosi primaria o secondaria di polmonite batterica. Ne è emerso un tasso medio annuo di ospedalizzazione per polmonite di 204,6 per 100.000 abitanti con un picco nei bambini di età compresa tra 0 e 4 anni (325,6 per 100.000 nei maschi, 288,9 per 100.000 nelle femmine) e negli adulti di età superiore ai 65 anni (844,9 per 100.000 nei maschi, 605,7 per 100.000 nelle femmine).

Sempre riguardo ai tassi di ospedalizzazione per polmonite pneumococcica, due studi italiani hanno analizzato l'impatto che l'avvento dei vaccini coniugati ha avuto su di essi. Lo studio di Ansaldi et al. [52] ha esaminato l'effetto del programma di immunizzazione con PCV7 sui ricoveri ospedalieri per polmonite o altre patologie pneumococciche in soggetti di 0-2 anni nati prima e dopo l'introduzione del programma. L'incidenza su 10.000 anni persona è passata da 1,91, nella coorte di bambini nati prima dell'introduzione del programma vaccinale, a 0,56 nella corte di bambini nati dopo l'introduzione del

vaccino. Lo stesso si è visto sulla popolazione pediatrica toscana in uno studio che ha considerato una fascia di età più ampia, cioè 0-9 anni, durante l'epoca pre-vaccinale (2002-2007) e nel periodo post-vaccinale (2009-2014): il tasso medio annuo di ospedalizzazione per polmoniti e otiti pneumococciche è diminuito del 29,1%, da 1142,5/100.000 a 809,5/100.000 [53].

Uno studio retrospettivo su una popolazione pediatrica parzialmente vaccinata composta da più di 5.000 bambini ricoverati in ospedale tra il 1999 e il 2009 per polmonite pneumococcica, oltre a valutare l'incidenza delle coinfezioni microbiche e delle complicanze, ha rilasciato il tasso di ospedalizzazione annuale totale per pneumococco stratificato per fascia di età: 28,04 per 100.000 (IC 95%: 26,42-31,23) tra 0 e 5 anni, 0,98 (IC 95%: 0,60-1,37) tra 6 e 12 anni; e 10,06 (IC 95%: 8,48-11,64) tra 13 e 18 anni. Tra i bambini di età < 5 anni i tassi di ricovero per polmonite pneumococcica sono aumentati di 4,15 volte da 12,84 per 100.000 (IC 95%: 7,35-18,34) nel 2001 a 53,27 (IC 95%: 42,67-63,87) nel 2006 per poi stabilizzarsi successivamente. Nel 2009 invece il tasso era di 45,41 (IC 95%: 35,93-54,90) per 100.000 [54].

Per quanto concerne i sierotipi coinvolti nelle polmoniti, uno studio osservazionale condotto tra il 2007 e il 2009 su un'ampia coorte di bambini italiani ricoverati per polmonite in 83 ospedali italiani, ha identificato il sierotipo 1 come il più frequente tra i bambini più grandi e quello più spesso associato a forme complicate. Nei bambini più piccoli invece (< 2 anni) la distribuzione dei sierotipi pneumococcici è risultata più omogenea, con frequenze che andavano dal 5,3 (sierotipi 4, 5 e 18) al 15,8% (sierotipi 19A e 19F). In particolare, il sierotipo 19A è risultato il più frequente [56], ma anche quello significativamente associato a un'età minore [55].

Otite

Alcuni studi sulla popolazione pediatrica italiana hanno analizzato l'impatto a livello epidemiologico di questa patologia spesso, tuttavia, soffermandosi sui casi senza una diagnosi eziologica. Uno studio di coorte ha voluto determinare l'incidenza e le complicanze dell'OMA nei bambini di età < 6 anni, arruolando 5.776 partecipanti provenienti da cinque nazioni nel periodo 2008-2009. Sono state revisionate retrospettivamente le cartelle cliniche e i dati di follow-up prospettico attraverso la collaborazione sia dei medici che dei genitori. Lo studio ha stimato un'incidenza di otite pari a 256/1.000 anni-persona (IC 95% 243-270); l'Italia è risultata la nazione con l'incidenza più bassa (195, IC 95% 171-222), nonché quella con la percentuale più alta di bambini che hanno avuto un solo episodio di otite (86,1%) [57].

Un altro studio italiano ha analizzato tramite il database Pedianet gli episodi di otite acuta non eziologicamente identificata nei bambini di età compresa tra 0 e 6 anni tra il 2003 e il 2007. I tassi di incidenza/100 anni persona sono stati calcolati sia con riferimento agli episodi complessivi di otite che per quelli singoli e ricorrenti. Il tasso di incidenza totale nel periodo di 5 anni è stato di 16,8 episodi per 100 anni-persona (IC 95%: 16,7-16,9), inclusi episodi singoli (15,9 episodi per 100 anni-perso-

na; IC 95%: 15,7-16,1) e ricorrenti (0,9 episodi per 100 anni-persona; IC 95%: 0,9-0,9). Analogamente si è visto che, stratificando per fasce di età, il tasso complessivo è variato da 14,2 (IC 95%: 13,8-14,6) nella fascia di età 0-1 anno a 12,2 (11,8-12,5) nella fascia 5-6 anni con un picco di incidenza nella fascia 3-4 anni (22,2 (IC 95%: 21,8-22,7)), seguita da quella di 1-2 anni, mentre il tasso più basso è stato riscontrato nei bambini di età compresa tra 5 e 6 anni [58].

Con riferimento all'impatto della vaccinazione, uno studio veneto si è posto l'obiettivo di valutare le tendenze nell'incidenza dell'OMA nei bambini di età inferiore ai 15 anni, identificati in Pedianet dal 2010 al 2017, seguendo i cambiamenti nei tassi di incidenza annuale nel periodo precoce di introduzione del vaccino (2010-2013) e in quello più tardivo (2014-2017). Dividendo la popolazione pediatrica dello studio per fasce di età si è visto che nei bambini di 0-2 anni il tasso di incidenza di OMA era di 126 per 1.000 anni-persona (IC 95%: 123-129) nel 2010 e di 79 (IC 95%: 77-82) nel 2017. Nei bambini di 2-4 anni è passato da 213 (IC 95%: 205-221) nel 2010 a 178 (IC 95%: 169-186) nel 2017, mentre nella fascia di età 5-14 anni è passato da 60 (IC 95%: 57-63) nel 2010 a 38 (IC 95%: 36-40) nel 2017 [59]. Lo studio ha quindi dimostrato una riduzione del 6% all'anno dell'incidenza delle OMA sia nel periodo precoce che in quello più tardivo dopo l'introduzione della vaccinazione, senza cambiamenti significativi del *trend* tra i due periodi [59]. I vaccini hanno anche contribuito a variare notevolmente i tassi di ospedalizzazione per OMA. Ad esempio, in Liguria si è visto come in una coorte di circa 12 mila neonati il tasso di ospedalizzazione (incidenza/10.000 anni persona) è variato da 45,22 (IC 95%: 40,37-50,05) nella coorte di nascita prima dell'introduzione del programma di immunizzazione pneumococcica a 28,77 (IC 95%: 25,02-32,92) nella coorte dei nati dopo l'introduzione dello stesso [52].

Uno studio italiano si è proposto di valutare il ruolo eziologico dei principali patogeni batterici associati allo sviluppo di OMA, ovvero *S. pneumoniae*, *H. influenzae* non tipizzabile, ma anche *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pyogenes* e *Staphylococcus aureus*, nei bambini con OMA e perforazione spontanea della membrana timpanica. Lo studio è stato condotto tra il 2015 e il 2016 e ha coinvolto 177 bambini nella fascia di età da 6 mesi a 7 anni completamente vaccinati sia per *H. influenzae* che per *S. pneumoniae* (con PCV7 o PCV13). Si è visto che l'*H. influenzae* non tipizzabile è stato l'agente patogeno più frequentemente identificato in 90 campioni (50,8%), seguito da *M. catarrhalis* (62 casi, 35,0%) e poi da *S. pneumoniae* (48 casi, 27,1%). È interessante notare come *H. influenzae* non tipizzabile è stato maggiormente ritrovato anche nei bambini con co-infezioni, insieme a *M. catarrhalis* in 17 casi (9,6%), *S. pyogenes* in 11 casi (6,2%) e *S. pneumoniae* in 10 casi (5,6%). *H. influenzae* non tipizzabile e *S. pneumoniae* sono stati identificati significativamente più frequentemente nei bambini di età inferiore ai 2 anni [60].

L'OMA può associarsi infine a diverse complicanze, come la perforazione della membrana timpanica e la

mastoidite, e le evidenze riportano come la frequenza di quest'ultima non si sia ridotta negli ultimi anni, forse a causa dell'aumento dell'antibiotico resistenza [61].

Le malattie invasive

I dati disponibili relativi alle MIP nella popolazione pediatrica italiana derivano da 18 studi, che analizzano la situazione italiana a partire dal 1997 fino al 2017. Di questi sette sono riferiti all'epoca pre-vaccinale [62-68] e 11 al periodo successivo alla diffusione della vaccinazione pneumococcica [69-79].

La disponibilità di studi primari sulle MIP è di grande importanza in considerazione delle possibili limitazioni dei dati della sorveglianza nazionale.

Infatti, Quattrone et al. [79], valutando la qualità delle informazioni epidemiologiche fornite dalla sorveglianza nella regione Toscana nel periodo 2016-2017, hanno dimostrato un'importante sottostima dell'incidenza riconducibile, tra i vari motivi, al processo di notifica in parte ancora non digitalizzato e alla non piena consapevolezza dell'importanza della notifica di malattie infettive da parte degli operatori sanitari.

In epoca pre-vaccinale, in Italia, l'incidenza delle MIP e dei relativi sierotipi nei bambini sono stati valutati principalmente attraverso studi di sorveglianza attiva.

Da aprile 2001, per 12 mesi, in Piemonte e in Puglia è stato condotto uno studio di sorveglianza attiva da cui è emersa un'incidenza di MIP di 11,3/100.000 in Piemonte e 5,9/100.000 in Puglia nei bambini al di sotto dei 2 anni. Più nello specifico, in Puglia è stata riscontrata una incidenza di MIP nelle fasce 0-11 mesi e 0-4 anni, rispettivamente, di 7,1 e 2,8/100.000 mentre, nelle stesse fasce d'età, in Piemonte, del 5,6 e 6,3/100.000. I casi confermati con emocoltura o PCR hanno evidenziato una prevalenza di diagnosi di meningiti [62].

Nel 2003 nel Nord Est dell'Italia è stato portato avanti uno studio prospettico di sorveglianza attiva che ha visto la collaborazione di pediatri di libera scelta e pediatri ospedalieri al fine di stimare l'incidenza delle MIP nei bambini di età compresa fra 0 e 36 mesi. I casi sospetti sono stati 32, 12 confermati con emocoltura, di cui quattro casi di batteriemia in bambini fra 0 e 12 mesi, un caso di meningite fra 13 e 24 mesi, e cinque casi di batteriemia, uno di meningite e uno di polmonite fra i bambini di 25-36 mesi. I casi di MIP si sono verificati soprattutto nei mesi più freddi. L'incidenza annuale cumulativa nel 2003 è risultata pari a 58,9/100.000 (IC 95% 30,38-102,71) [63].

Un interessante studio prospettico di sorveglianza di 12 mesi è stato progettato per valutare l'incidenza di MIP nella provincia di Firenze, nel periodo compreso tra dicembre 2005 e novembre 2006, in bambini di età compresa tra 0 e 14 anni. Il tasso di incidenza di MIP confermata con metodi colturali è risultato complessivamente di 3,6/100.000, maggiore tuttavia nelle fasce di età più precoci (4,7/100.000 sotto i 5 anni, 11,5/100.000 sotto i 2 anni e 11,2/100.000 nel primo anno di vita). Utilizzando metodi molecolari, il tasso di incidenza di MIP nei bambini al di sotto dei 14 anni di età è risultato di 19,9/100.000, anche in questo caso maggiore al di

sotto dei 5 anni di età (35,1/100.000) e in particolare, al di sotto di 2 anni (51,8/100.000) e di 1 anno di età (55,8/100.000) [64].

Un'analisi dei sierotipi responsabili di MIP in epoca pre-vaccinale è stata riportata da Zanchi et al [65]. Dal loro studio su 26 isolati di malattie invasive da *S. pneumoniae* raccolti nel periodo 1992-2005 nella provincia senese da pazienti pediatriche con età inferiore a 12 anni ricoverati presso la clinica di malattie infettive di Siena è emerso che il 34,6% dei sierotipi osservati erano contenuti nel vaccino PCV7. Tra i sierotipi prevalenti sono stati riscontrati l'1 (34,6% del totale dei sierotipi isolati), il 6A (11,5%) e il 14 (11,5%). Al di sotto dei 5 anni le percentuali sono state del 21,4% per l'1 e il 6A e del 14,3% per il 14.

Due articoli italiani hanno analizzato specificatamente i casi e l'impatto della meningite pneumococcica nella popolazione pediatrica negli anni che vanno dal 2000 al 2006, integrando dati derivanti sia dal sistema di sorveglianza che da flussi ospedalieri.

Lo studio lombardo di Pavan et al. è stato condotto tra il 2000 e il 2006 utilizzando come fonti le notifiche di malattie infettive trasmesse al Ministero della salute dalle ASL e dalla Regione, le notifiche trasmesse al sistema di Sorveglianza sulla Meningite batterica e i dati derivanti dalle dimissioni ospedaliere. Sono stati analizzati tutti questi dati e per ciascun caso sono state raccolte le informazioni anagrafiche, la storia clinica e l'esito della malattia. Infine, i dati sono stati rielaborati per calcolare i tassi di incidenza annuali. Si può notare che nella fascia pediatrica e neonatale le forme da *N. meningitidis* e da *S. pneumoniae* quasi si equivalgono, con preponderanza, negli anni di studio considerati, delle forme da *N. meningitidis*. Intorno ai 20 anni prevalgono invece i casi dovuti a *N. meningitidis*, mentre dai 30-35 anni fino agli ultrasettantenni prevalgono le forme da *S. pneumoniae*. [67]. Invece, uno studio condotto nel Lazio (con una popolazione di circa 5 milioni di abitanti tra il 2001 e il 2005) ha segnalato, in questa regione, 944 casi di meningite, l'89% dei quali è stato eziologicamente correlato con *S. pneumoniae*; è interessante notare i picchi di incidenza nel primo anno di vita (48,60/100.000/anno) e nei bambini da 1 a 4 anni (11,29/100.000/anno). La popolazione maschile è risultata più colpita rispetto a quella femminile (4,27/100.000 vs 3,12/100.000). Quest'ultimo studio ha anche identificato nei sierotipi 14 (9,9% delle meningiti da pneumococco), 19 (9,9%), 23 (8,8%), 6 (8,8%) quelli più frequentemente associati alla meningite pneumococcica [68]. Analogamente, un altro studio sui sierotipi per questa patologia ma precedente rispetto a quelli sopra riportati (1997-1999) ha identificato nel sierotipo 14 quello maggiormente diffuso nei bambini al di sotto dei 5 anni (28%), seguito dal 6B (20%) e dal 23F (16%) [66].

Successivamente alla diffusione della vaccinazione antipneumococcica sul territorio italiano sono stati pubblicati diversi studi che hanno indagato l'impatto che i nuovi vaccini PCV7 e PCV13 hanno avuto sull'incidenza di MIP nella popolazione pediatrica e sulla prevalenza dei relativi sierotipi, quattro dei quali hanno elaborato

dati provenienti dalla Sorveglianza Nazionale delle MaBI [69-72] mentre altri sei si sono basati sulla sorveglianza attiva [73-78].

Uno studio condotto in sette regioni italiane dal 2008 al 2014 mirava a verificare l'impatto del vaccino coniugato e a monitorare i sierotipi utilizzando i dati della Sorveglianza Nazionale delle MaBI. L'incidenza nazionale di MIP è stata di 1,2/100.000 (6,6/100.000 per i bambini < 1 anno di età, 3,5/100.000 per i bambini di 0-4 anni di età e 2,7/100.000 negli adulti > 64) nel 2008 e 1,4/100.000 nel 2014 (3,3/100.000 per bambini di età inferiore a 1 anno di età, 1,6/100.000 per bambini 0-4 anni e 3,6/100.000 negli adulti > 64) con un trend in discesa nel corso degli anni, in particolare nella fascia di età < 1 anno e nella fascia 0-4 anni. Nelle sette regioni selezionate si sono verificati l'87% (4.975/5.694) dei casi nazionali. Negli anni 2008-2014 per la fascia d'età 0-4 si è osservata una riduzione dell'incidenza delle malattie per tutti i sierotipi da 7,1 a 2,9 casi/100.000: l'incidenza delle forme da sierotipi vaccinali in particolare è scesa da 5,5 a 1,1/100.000, mentre l'incidenza delle forme da sierotipi non vaccinali è aumentata da 1,6 a 2,0/100.000 [69].

Un altro studio [70] portato avanti negli stessi anni conferma la diminuzione dell'incidenza delle MIP nel periodo 2008-2014. Sono stati analizzati i dati provenienti dal sistema di sorveglianza nazionale di cinque regioni italiane ed è stata confermata la diminuzione complessiva nel periodo considerato dei casi di MIP per i bambini di età inferiore a 5 anni da 7,8/100.000 del 2008 a 3,0/100.000 del 2014. Il calo maggiore (64%) è stato osservato nella fascia di età < 1 anno, dove l'incidenza di MIP è scesa da 12,9 a 4,6 casi/100.000 abitanti. Nei vaccinati, l'incidenza di MIP è diminuita da 2,92/100.000 del 2008 allo 0,13/100.000 del 2014. I sierotipi non vaccinali, nel periodo considerato, sono gradualmente aumentati (12F e 24F i più comuni, oltre al 19A, 20, 24, 33).

Nello studio di Monali et al. [71] è stato analizzato e approfondito l'impatto della vaccinazione in Italia sui casi di MIP nel periodo 2007-2017. Nel periodo oggetto dello studio, in Italia sono stati notificati 10.791 casi di MIP con tendenza in aumento. Nel 2007 in Italia sono stati segnalati al Ministero della Salute 524 casi di MIP con un tasso di notifica di 0,88/100.000 abitanti. Nel 2017 sono stati notificati 1.703 casi di MIP con un tasso di notifica di 2,82/100.000 abitanti. In particolare, nel 2017 i tassi di MIP specifici per età erano: 5,7 per 100.000 bambini di età < 1 anno e 2,2 per 100.000 nei bambini di età compresa tra 1 e 4 anni [71].

I dati sulla sierotipizzazione nella popolazione italiana sono risultati disponibili per il 51% dei casi notificati. I sierotipi di *S. pneumoniae* isolati dai casi notificati sono risultati quelli vaccinali ricompresi nel PCV7 nel 31,0% dei casi nel 2007 e nel 6,3% nel 2017. Considerando il PCV10, i sierotipi vaccinali isolati dai casi notificati sono passati dal 13,2% nel 2007 al 2,6% nel 2017, mentre considerando il PCV13, dal 25,3% nel 2010 al 18,3% nel 2017 [71]. I sierotipi che hanno visto l'aumento maggiore nel periodo considerato sono stati il 3, l'8, il

12F e il 22F: nella popolazione di età compresa tra 0 e 4 anni sono risultati in aumento l'8 e il 12F, mentre il 19A e 3 sono diminuiti [71].

La riduzione dell'incidenza di MIP dopo l'introduzione della vaccinazione viene confermata anche da uno studio condotto in Veneto dal 2007 al 2014 con dati estrapolati dal Sistema di Sorveglianza regionale [72]. Il tasso di notifica delle MIP nei bambini < 5 anni è risultato di 3,75/100.000 con un più alto rischio di sviluppare la malattia (RR = 8,9, IC 95%: 5,1-15,9), rispetto alle altre fasce di età. Dall'analisi dei fattori di rischio per lo sviluppo delle MIP emerge inoltre che la malattia invasiva è stata causata principalmente dai sierotipi contenuti nel PCV13, rispetto agli altri sierotipi (RR = 2,9, IC 95%: 2,3-3,9). Tuttavia, una riduzione importante dell'incidenza complessiva di malattia è risultata evidente nel periodo successivo all'introduzione del vaccino PCV13 (RR = 0,4, IC 95%: 0,3-0,5), dimostrando l'efficacia del vaccino PCV13 nei bambini.

Per quanto riguarda gli studi basati sulla sorveglianza attiva nel periodo post vaccinale, Riva et al. [73], nel 2008, hanno portato avanti uno studio osservazionale multicentrico coinvolgendo una rete di 10 ospedali nel nord ovest della Lombardia arruolando bambini al di sotto dei 5 anni di età con sospetta MIP. Su 135 bambini reclutati, i casi confermati sono stati 15. L'incidenza annuale di MIP è stata di 50/100.000 (IC 95% 30,5-82,5/100.000). L'incidenza stratificata per età è risultata 58,3/100.000 (IC 95% 28,8-120,1/100.000) nei bambini < 2 anni e 44,4 (IC 95% 22,9-87,5/100.000) nei bambini fra 2 e 4 anni.

Singolare è uno studio prospettico di sorveglianza attiva eseguito in Sicilia sulla popolazione pediatrica da 0 a 59 mesi di età, condotto dal 1° gennaio 2010 al 31 dicembre 2011 [74]. Lo studio ha coinvolto 100 pediatri di famiglia, i bambini coinvolti sono stati 31.618 nel 2010 e 31.109 nel 2011. Di questi solo 40 risultavano casi sospetti ma nessuno è stato confermato come MIP, con un tasso di incidenza di 0,0/100.000 in entrambi gli anni oggetto di studio. Gli autori sottolineano che questo risultato può essere dovuto in parte all'elevata copertura vaccinale – maggiore del 90% – dei bambini siciliani, in parte alla limitata numerosità del campione.

Sempre Amodio et al. [75] ha condotto uno studio longitudinale di sorveglianza attiva delle MIP nella regione Sicilia (Pneumonet) dal 2009 al 2011. La sorveglianza è stata condotta dalle aziende ospedaliere provinciali e da 100 pediatri di libera scelta, nei bambini con un'età compresa fra 0 e 59 mesi interessando circa 30.000 bambini. Di questi gli eleggibili sono stati 136, nove dei quali sono risultati positivi, quattro sia a emocoltura che PCR e cinque solo a PCR. L'incidenza risultante è stata di circa 3/100.000, in linea con l'alto livello di copertura vaccinale della popolazione oggetto dello studio.

Diversi studi hanno più recentemente affrontato la distribuzione dei sierotipi coinvolti nelle MIP nei bambini e negli adolescenti. Nel Lavoro di Nieddu et al. [76] sono stati raccolti dati su adolescenti e adulti con diagnosi di MIP nel periodo 2005-2016, provenienti da tre regioni italiane (Friuli Venezia Giulia, Emilia Romagna e To-

scana). I sierotipi più comunemente isolati sono stati il 3 (13,3%), l'8 (8,5%) e il 19A (7,5%). Complessivamente i sierotipi inclusi nel PCV13 hanno rappresentato il 47,6% degli isolati, ma il 62,3% nell'era pre-PCV13 e il 45,0% nell'era post PCV13. Il sierotipo 7F nell'era pre-PCV13 ha rappresentato il 15,6% degli isolati, mentre nel post-PCV13 solo il 2,8%.

Un ulteriore studio è quello di Azzari et al. [77] che ha valutato la potenziale copertura sierotipica dei tre vaccini pneumococcici coniugati (PCV7, PCV10, PCV13) contro l'infezione pneumococcica invasiva nei bambini. Lo studio, condotto nel periodo compreso tra aprile 2008 e marzo 2011, ha preso in considerazione bambini di 0-16 anni ricoverati in ospedale con diagnosi di MIP (sepsimeningite pneumococcica, polmonite, batteriemia) provenienti da 83 centri pediatrici italiani. I 10 sierotipi più comuni individuati tramite PCR sono stati: 1 (29,9%), 3 (16,0%), 19A (13,2%), 7F (18,3%), 5 (4,2%), 14 (4,2%), 6A (3,5%), 6B (3,5%), 18C (3,5%) e 19F (3,5%). In particolare, negli anni 2009-10-11, i sierotipi più frequenti nella fascia di età considerata sono stati l'1, il 3, e il 19A nei pazienti con polmonite e il 7F, il 3 e il 6A nei pazienti con meningite (nessuno di questi sierotipi è incluso nel PCV7 ma sono inclusi nel PCV13).

Infine, Nicolosi et al. [78] hanno effettuato una revisione delle cartelle cliniche dei bambini ricoverati all'Ospedale Bambin Gesù di Roma nel periodo 2008-2012 per valutare l'impatto dei vaccini PCV7 e PCV13 sulle MIP e identificarne i sierotipi coinvolti. I casi di MIP sono stati 46, l'età media dei bambini era 1,8 anni (range 1 giorno-16,4 anni). I sierotipi osservati sono stati il 19A (26,1%), l'1 (15,2%), il 3 e il 10 (entrambi 8,7%), il 14 (6,5%), mentre 7F, 11A, 15C, e 24F hanno fatto registrare due casi ognuno. I sierotipi del PCV7 sono stati l'8,9%, quelli del PCV13 il 66,7% e quelli non ricompresi nel PCV13 il 33,3%.

IL BURDEN CLINICO DELLE COMPLICANZE CORRELATE ALLE INFEZIONI DA *S. PNEUMONIAE* A LIVELLO INTERNAZIONALE

Al fine di delineare un quadro più completo sul *burden* clinico delle complicanze conseguenti alle infezioni da *S. pneumoniae* a livello internazionale, si è proceduto con la sistematizzazione e l'analisi dei dati emersi dalla revisione sistematica di letteratura.

Dalla ricerca bibliografica condotta, sono stati selezionati 135 *records* riportanti informazioni in linea con gli obiettivi della ricerca e riguardanti la popolazione pediatrica a livello internazionale. Dopo una prima fase di *screening* per titolo e abstract e la valutazione di 51 *full text*, sono state definite eleggibili 16 revisioni sistematiche. Dal processo di *snowballing*, inoltre, sono stati inclusi ulteriori due lavori, portando a un totale complessivo di 18 revisioni sistematiche ritenute eleggibili per la nostra ricerca. I dettagli sul processo di selezione degli studi sono schematizzati in Appendice 1, Figura 2.

Tra i lavori inclusi, quattro (22,3%) riportano dati raccolti in America Latina [80-83]; quattro (22,3%) prendono in esame la popolazione pediatrica della Cina [84-87]; altri tre (16,7%) riportano dati globali riguar-

danti più continenti [27, 88, 89]; due articoli (11,2%) si focalizzano sulla malattia pneumococcica pediatrica in Africa [90, 91]; un lavoro (5,5%) fa riferimento al Giappone [92]; uno (5,5%) alla Thailandia [93]; uno (5,5%) all'India [94]; uno (5,5%) prende in esame il *burden* clinico dell'infezione nel Sud dell'Asia [95]; infine, uno (5,5%) analizza la popolazione pediatrica in Europa occidentale [96].

Analizzando le caratteristiche della popolazione target, la metà dei lavori inclusi (n = 9, 50%) prende come riferimento specifico bambini < 5 anni di età e tre (17%) analizzano gruppi di adolescenti di età ≤ 14 anni [82, 86, 87]. Tra i rimanenti, invece, uno studio (5,5%) si focalizza sulla popolazione di età ≤ 2 anni [96]; uno (5,5%) su bambini < 6 anni [83]; uno (5,5%) sulla popolazione pediatrica < 16 anni [90]; uno (5,5%) sulla popolazione < 15 anni [92]; una revisione (5,5%) valuta una popolazione pediatrica con un ampio *range* di età compresa tra un mese e 12 anni [95]; infine, una revisione (5,5%) include ragazzi < 18 anni di età [84].

Si riporta, di seguito, una sintesi dei principali risultati emersi da questa revisione sistematica, articolata in specifici paragrafi riguardanti, rispettivamente, dati relativi alle principali complicanze correlate allo *S. pneumoniae* e alla sua distribuzione sierotipica, antibiotico-resistenza e, infine, ospedalizzazioni e mortalità correlate alle infezioni pneumococciche (Appendice 2, Tab. II).

Il burden clinico delle complicanze da S. pneumoniae e distribuzione sierotipica a livello internazionale

Tra le malattie legate all'infezione da *S. pneumoniae*, la MIP risulta molto frequente nei bambini di età < 2 anni [80, 96].

Nel contesto europeo, la revisione sistematica condotta da Jefferson et al. [96] rileva un'elevata variabilità tra la popolazione pediatrica di diversi paesi considerati, con un tasso di incidenza oscillante tra 11,83 (IC 95% 10,06-11,25) casi/100.000 abitanti segnalati in Svizzera e 93,48 (IC 95% 76,55-110,42) casi/100.000 abitanti in Spagna.

Come suggerito dal lavoro di Valenzuela et al. [80], il tasso di incidenza media annua di MIP sembra diminuire con l'aumentare dell'età con valori fino a due volte più alti nei bambini di età < 2 anni rispetto a quelli di età < 5 anni.

Nell'ambito delle manifestazioni cliniche della MIP, la meningite e la polmonite batteriemia risultano le forme maggiormente riportate. Il tasso medio di incidenza della meningite, riportato a livello europeo, risulta pari a 8,71 casi per 100.000 nei bambini di età < 2 anni (IC 95% 7,06-10,76), con un valore più basso segnalato in Spagna, e maggiore, invece, nel Regno Unito [96]. Dal lavoro di O'Brien et al., a livello globale, si stimano al 2000 circa 103.000 casi di meningite pneumococcica nella popolazione di età < 5 anni [27]. Dagli studi inclusi nella revisione sistematica di Ramakrishnan et al. [91] si rileva un rischio di sequele post meningiti nel 16-38% dei bambini africani appartenenti alla fascia 1 mese-15 anni [media del 25%, *Range interquartile* (IQR) 21-32%], tra cui perdita dell'udito nel 5% dei casi

e perdita dell'udito, perdita della vista, ritardo motorio e convulsioni nel 2-7% dei bambini.

Due studi inclusi nella revisione di Ishiwada et al. [92] hanno invece riportato dati riguardanti sequele in pazienti con MIP e polmonite pneumococcica, in particolare disabilità dello sviluppo (1,4%) e perdita bilaterale dell'udito (1,4%) in neonati con un'età media di 14 mesi, e un 21,4% di casi di paralisi tra neonati e bambini con MIP, con un *range* di età compreso tra 8 mesi-10 anni.

Tra le forme di malattie pneumococciche insorte in bambini < 5 anni di età, Valenzuela et al. [80] riportano un 12% (n = 1,3 milioni di episodi) di casi di OMA, un 40% (n = 270.000 episodi) di polmonite confermata all'*imaging* e un 6% (n = 59.000 episodi) di forme di consolidamento polmonare rilevate con radiodiagnostica e attribuibili allo *S. pneumoniae*.

Per quanto concerne la distribuzione sierotipica dello *S. pneumoniae* e la correlazione con forme severe di MIP, la revisione di Johnson et al. [88] riporta i sette sierotipi 1, 5, 6A, 6B, 14, 19F e 23F come i più comuni a livello globale, e più specificatamente in Africa e in Asia, dove contribuiscono all'insorgenza del 58-66% di casi di MIP nei bambini di età < 5 anni. Tra tutti, il sierotipo 14 è risultato responsabile del 12-29% di MIP in ciascuna regione di ambedue i continenti, mentre, insieme all'1 e al 5, tali sierotipi sono risultati responsabili del 28-43% dei casi totali di MIP [88].

Nel complesso, la distribuzione dei sierotipi e la loro correlazione con forme più o meno gravi di MIP varia a seconda del paese considerato. In India, ad esempio, i sierotipi 14, 1, 19F, 6B, 5, 6A, 9V e 23F sono risultati – in ordine decrescente di frequenza – la causa più frequente di MIP nei bambini di età < 5 anni [94]. Dall'analisi condotta nel *setting* americano e in alcuni paesi europei, nella revisione a cura di Belsells et al. [89], è emerso invece che i sierotipi 1, 7F e 12F rappresentano i principali responsabili di forme più gravi di MIP in bambini di età < 5 anni.

Dai dati di sorveglianza provenienti da America Latina e Caraibi, invece, i sierotipi maggiormente rilevati sono stati il 14, 1 e 6B [82]. Inoltre, sempre in America Latina, il sierotipo più frequentemente isolato nei bambini con meningite è risultato il 14, seguito dal sierotipo 5 e dal 6B nel 14,2% (IC 95%: 7,7-22,3) dei casi. Per quanto riguarda la batteriemia, il sierotipo maggiormente isolato è risultato invece il 14, seguito dal 6B e dal 19F [81]. In Cina, la revisione di Fu et al. ha stimato tra tutti gli isolati nei casi di MIP con un *range* di età 0-14 anni una prevalenza maggiore, in ordine decrescente, per i sierotipi 19F, 19A, 14, e 23F [85]. Nella fascia < 5 anni, invece, la prevalenza maggiore è stata attribuita al 19F, seguito dal 19A, dal 14, dal 23F e dal 6B [85].

Valori simili sono riportati nella revisione cinese di Men et al. [86] rilevando più frequentemente, tra i 942 campioni pediatrici di bambini < 14 anni di età, il sierotipo 19A, seguito dai sierotipi 19F, 14, 23F, e 6B. Allo stesso modo, in Thailandia, dagli studi inclusi nella revisione di Hocknell et al. [93] sono emersi, tra bambini < 5 anni di età, il 6B, il 23F e il 14 [93].

Antibiotico-resistenza

Il 50% (9/18) [83-88, 90, 94, 96] delle revisioni incluse in questo lavoro riporta dati riguardanti l'antibiotico-resistenza dello *S. pneumoniae* in generale o di suoi specifici sierotipi.

Johnson et al. [88] ha riportato che il sierotipo 19A risulta frequentemente associato alla resistenza agli antibiotici, soprattutto in Europa (6%) rispetto agli altri continenti (range: 3-4%).

Nella revisione di Jefferson et al. [96] gli autori hanno riportato un tasso variabile di antibiotico-resistenza a livello europeo, nello specifico alla penicillina, con valori del 49% registrati in Spagna (49%), a differenza di paesi con una politica più restrittiva circa l'uso di antibiotici, come la Danimarca (3,8%) e la Svezia (1,4%), in cui si segnala un'incidenza inferiore.

Nel continente Africano, nell'ambito dei beta-lattamici, Iroh Tam et al. [90] hanno riportato valori di prevalenza relativi alla suscettibilità alla penicillina del 78,1% (IC 95% 61,9, 89,2), mentre, in riferimento all'ampicillina/amoxicillina e alle cefalosporine di terza generazione, sono stati riscontrati valori, rispettivamente, del 94,7 (IC 95% 80,2-99,4) e del 98,5% (IC 95% 95,1-100,0).

Chen et al. [84], tra oltre 90 sierotipi, ne hanno identificati sette tra i più resistenti (6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F, 23F), riportando, nel complesso, una percentuale variabile dal 15 al 30% di *S. pneumoniae* multi-resistente (cioè resistenti a più di 3 classi di antibiotici) a livello globale.

In Cina, nella revisione di Lyu et al. [87], è stato riportato che i sierotipi 19F, 19A, 23F, 14 e 6B, responsabili sia di forme invasive sia non invasive tra la popolazione pediatrica, presentavano una elevata resistenza agli antibiotici, così come, sempre nella popolazione pediatrica cinese, il lavoro di Fu et al. [85] ha riportato alti tassi di resistenza agli antibiotici, in particolare a eritromicina, clindamicina, tetraciclina e sulfametossazolo, con tassi di resistenza rispettivamente del 94,4 (IC 95%: 90,7-98,1%), 92,3 (IC 95%: 87,4-97,3%), 83,7 (IC 95%: 75,1-92,2%) e 74,4% (IC 95%: 64,5-84,4%).

Allo stesso modo, nei sierotipi 19F, 19A, 14, 6B e 23F, rilevati nella revisione cinese di Men et al., è stata dimostrata un'alta frequenza di resistenza alla cefuroxima, al cefacloro e all'eritromicina [86].

Nel lavoro indiano di Singh et al. [94], invece, è stata descritta una resistenza pneumococcica al trimetoprim/sulfametossazolo, all'eritromicina, alla penicillina, al cloramfenicolo, alla levofloxacina e al cefotaxime, rispettivamente, nell'81, 37, 10, 8, 6 e 4% e riguardante i sierotipi più frequentemente isolati (14, 1, 19F, 6B, 5, 6A, 9V e 23F) nei bambini di età < 5 anni.

Infine, da una revisione condotta specificatamente su dati riguardanti isolati pneumococcici corrispondenti al sierotipo 19A, è stata riscontrata una elevata resistenza alla penicillina nel 53,7% (22/41) nei casi di meningite analizzati, mentre un 10,8% (17/158) e un 3,2% (5/158) di sierotipi 19A, provenienti da isolati di soggetti con manifestazioni cliniche diverse dalla meningite, sono stati classificati, rispettivamente, come sierotipi a intermedia e alta resistenza [83].

Ospedalizzazioni e mortalità

Solo due studi inclusi nella revisione (11,1%) [81, 82] riportano dati riguardanti ospedalizzazioni correlate alle infezioni da *S. pneumoniae* e alcuni dettagli anche sui costi sanitari a esse correlati che non saranno però riportati in questo paragrafo.

In America Latina, Ciapponi et al. [81] hanno descritto una degenza media per i casi di meningite pediatrica, nella fascia < 5 anni, di circa 15 giorni (IC 95% 12,6-17,5). Sempre in America Latina, Bardach et al. [82] hanno stimato una durata media di degenza ospedaliera per casi di polmoniti da pneumococco di circa 10 giorni (IC 95% 7,7-12,3) e un numero medio di visite mediche di 2,8 per caso.

Per quanto riguarda la mortalità correlata alle infezioni da pneumococco, è stato invece possibile estrapolare dati utili da 8 (44%) [27, 80-82, 84, 88, 91, 92] revisioni sistematiche incluse.

Una revisione sistematica condotta a livello internazionale da O'Brien et al. [27] ha attribuito alla malattia pneumococcica circa 826.000 decessi (582.000-926.000) nei bambini di età compresa tra 1 e 59 mesi, di cui 91.000 (63.000-102.000) in bambini HIV-positivi e 735.000 (519.000-825.000) in bambini HIV-negativi. Inoltre, tra i decessi in bambini HIV-negativi, oltre il 61% (449.000 [316.000-501.000]) si è verificato in dieci paesi africani e asiatici, identificando il più alto tasso di mortalità da pneumococco in Africa sub-Sahariana e in Asia del sud.

In America Latina, Valenzuela et al. [80] hanno descritto, ogni anno, un numero di decessi dovuti allo pneumococco in bambini < 5 anni che oscilla tra le 12.000 e le 28.000 morti, con un tasso di letalità del 37% per i casi di meningite e del 35% per le sepsi. Bardach et al. [82], nelle stesse regioni, hanno riportato una mortalità dovuta a polmonite variabile da 0,4 a 5,7/100.000 nei bambini tra 0-59 mesi, con una mortalità complessiva di 2,9/100.000 bambini (IC 95%, 0,3-8,2).

Sempre in America Latina e Caraibi, nell'arco temporale 2000-2010, è stata invece calcolata una mortalità da meningite e da sepsi pneumococcica, nei bambini tra 0-59 mesi, rispettivamente, dell'1,8-14,9 (IC 95% 0,0-21,0) e dello 0,5 (IC 95% 0,3-0,6) per 100.000 bambini [81].

In Africa, tra casi di polmonite batterica in pazienti pediatrici ospedalizzati, i più alti tassi di letalità sono stati osservati per gli episodi di meningite pneumococcica (mediana = 35%), rispetto ai casi dovuti a meningite da *H. influenzae* di tipo b (mediana = 25%), e a quelli dovuti a meningite meningococcica (mediana = 4%). Invece, dati sulla mortalità post-dimissione sono stati riportati in cinque studi, inclusi in questa revisione, e variavano dallo 0 al 18% (mediana 10%) [91].

In Cina, per quanto riguarda i decessi attribuibili ai sette specifici sierotipi maggiormente responsabili di forme invasive di malattia (sierotipi 1, 5, 6A, 6B, 14, 19F e 23F), questi sono stati calcolati intorno a 500.000 nei bambini di età < 5 anni [84].

In Giappone, invece, il tasso di mortalità variava a seconda della dimensione dello studio e della fascia di età considerata nei lavori inclusi nella revisione sistematica

di Ishiwada et al. [92], la maggior parte dei quali si riferiva alla popolazione giovane-adulta. Gli autori riportano che su 19 bambini con MIP (età mediana: 2 anni), solo uno è andato incontro a decesso (5,3%).

Infine, nella revisione di Johnson et al. [88], condotta su dati globali, viene riportato che i sierotipi 1, 5, 6A, 6B, 14, 19F e 23F si correlano a circa 9 milioni di casi e 500.000 decessi dovuti alla malattia pneumococcica nei bambini < 5 anni di età.

IL BURDEN CLINICO DELLE COMPLICANZE CORRELATE ALLE INFEZIONI DA *S. PNEUMONIAE* IN ITALIA

Per il focus su questo aspetto, si è proceduto a una sistematizzazione delle evidenze scientifiche reperite tramite la revisione sistematica di letteratura. Da un totale di 1002 articoli, risultanti dalla ricerca di letteratura, dopo la rimozione dei duplicati e una prima selezione per titolo e abstract, sono stati valutati 91 *full-text*. Gli articoli sono stati inoltre sottoposti a un processo di *snowballing*, portando all'inclusione finale di 19 studi primari. Maggiori dettagli sul processo di selezione degli studi sono schematizzati in Appendice 1, Figura 3.

Tra questi studi, tre (15,7%) sono stati condotti nella Regione Toscana [50, 54, 64], uno (5,3%) in Campania [98], due (10,5%) in Lombardia [73, 98], uno (5,3%) in Veneto [104], uno (5,3%) in Friuli-Venezia Giulia [51], uno (5,3%) nelle Regioni Piemonte e Puglia [62], uno (5,3%) in Liguria [106] e, infine, nove (47,3%) in più centri dislocati a livello nazionale [55, 66, 70, 77, 99, 100-104] (Appendice 2, Tab. III). Si riporta, di seguito, la descrizione di quanto emerso dalle evidenze scientifiche italiane disponibili. I risultati, come per quelli del *setting* internazionale, sono stati suddivisi in specifici paragrafi riguardanti, rispettivamente, il *burden* clinico delle principali complicanze correlate allo *S. pneumoniae* e la sua distribuzione sierotipica, l'insorgenza di antibiotico-resistenza e, infine, ospedalizzazioni e mortalità correlate alle infezioni pneumococciche.

Il burden clinico delle complicanze da S. pneumoniae e distribuzione sierotipica in Italia

Il 79% (15/19) [50, 54, 55, 62, 64, 66, 70, 73, 77, 97-101, 103] degli studi inclusi nella revisione di letteratura riporta dati riferiti al *burden* clinico delle complicanze causate da *S. pneumoniae*, correlando, nella quasi totalità dei lavori, specifici sierotipi pneumococcici con particolari manifestazioni cliniche di MIP (Appendice 2, Tab. IV).

Lo studio retrospettivo toscano di Montagnani et al. [50], analizzando dati raccolti in un arco temporale di 15 anni, dal 1992 al 2006, e riguardanti 640 pazienti di età compresa tra 0 mesi - 15 anni ricoverati in ospedale a Siena con una coltura positiva per *S. pneumoniae*, ha rilevato un 3,2% (n = 21) di casi di MIP. Nell'ambito delle manifestazioni cliniche delle forme invasive, gli autori hanno descritto 13 casi (62%) di polmoniti batteriemiche con o senza pleurite, cinque (24%) di sepsi e tre (14%) di meningiti. In riferimento alla distribuzione sierotipica,

inoltre, tra i sierotipi maggiormente rilevati, gli autori hanno riportato l'1 (38%), sempre associato a condizioni di polmoniti, il sierotipo 4 (4,7%) e il sierotipo 7F (9,5%), in aggiunta ad altri sottotipi, tra cui 5, 6A, 12F, 14, 18C, 19A/F, 23F, 24F e 34 [50].

In modo simile al precedente, lo studio di Azzari et al., del 2008, [64] ha descritto, attraverso uno studio prospettico osservazionale condotto dal 2005 al 2006, su un campione di popolazione pediatrica di età compresa tra 0 mesi e 14 anni, la correlazione tra i principali sierotipi di *S. pneumoniae* e l'insorgenza di specifiche manifestazioni cliniche di MIP, rilevando un'associazione tra i sierotipi 4, 6A/B, 23F, 9V/A e casi di meningite e sepsi; una correlazione tra i sierotipi 1, 3, 4, 6A/B, 8, 12, 14, 18, 18C, 19F/A e lo sviluppo di polmonite; infine, il sierotipo 22F è stato correlato con l'insorgenza di artrite [64].

Sempre in Toscana, lo studio condotto da Bonsignori et al. [54] ha rilevato, tra il 1999 e il 2009, su un totale di 5450 bambini di età compresa tra 1 mese e 18 anni, affetti da una polmonite acquisita in comunità, un 39,48% di casi da *S. pneumoniae*.

L'unico studio condotto nella Regione Campania da Pagliano et al. [97], analizzando dati clinici, dal 1997 al 2005, di bambini di età 1 mese - 14 anni con diagnosi di meningite pneumococcica, ha invece correlato specifiche manifestazioni neurologiche, verificatesi nel 22% dei casi, a specifici sierotipi dello pneumococco. In particolare, gli autori hanno sottolineato la correlazione tra sierotipo 3 e idrocefalo; tra 6B e 19F e perdita di udito; tra 19A, 23A, 9N e 14 ed emiparesi, e, tra questi, 9N e 14 e perdita di udito; tra 9V e decessi ed emiparesi; infine, tra 18C e 23 F e deterioramento cognitivo.

In Regione Lombardia, Riva et al. [73] hanno descritto 15 casi confermati di MIP su un totale di 135 bambini reclutati. Di questi 8 bambini (53,3%) presentavano polmonite, 4 (26,7%) batteriemia, 2 (13,3%) sepsi e uno (6,7%) meningite. Per quanto riguarda la distribuzione sierotipica nei casi confermati, il 19A è risultato il sierotipo più rilevato (23,1%). Nei neonati non sono stati riscontrati i sierotipi 1 e 19 F; questi sierotipi, invece, hanno rappresentato, nei bambini di età compresa tra 2-4 anni, in aggiunta al 19A e al 7F, gli agenti patogeni responsabili del 100% delle complicanze. In particolare, i sierotipi 1, 14, 7F e 19F si sono dimostrati causa di polmonite, i sierotipi 19A e 19F di batteriemia e i sierotipi 12B e 23F sono stati associati a quadri di sepsi. Per il sierotipo 15C, infine, è stata riscontrata un'associazione eziologica con casi di meningite.

Sempre in Lombardia (Milano), invece, nel 2002, Esposito et al. [98], su un campione di 196 bambini tra i 2-5 anni, hanno descritto le caratteristiche delle polmoniti acquisite in comunità associate all'infezione da *S. pneumoniae* confrontandole con quelle associate a infezione batterica atipica e con forme miste *S. pneumoniae* - infezione atipica. Le infezioni da *S. pneumoniae* sono state diagnosticate in 48 pazienti (24,5%) e sono risultate associate a evidenti segni radiologici di polmonite; le infezioni batteriche atipiche in 46 bambini (23,5%) e le infezioni miste in 16 (8,2%). Tra i sierotipi maggiormente ri-

levati, sono stati riscontrati l'1 (30,0%), il 14 (27,5%), il 9V (10,0%), il 4 e il 18C (7,5%), i 6B, 19F e 23F (5,0%) e il 5 (2,5%). Gli stessi sierotipi sono stati riscontrati anche nella popolazione pediatrica < 5 anni analizzata da Pantosti et al. (2000) [66], rilevando, tra i più frequenti, il 14 (28%), il 6B (20%) e il 23F (16%). Sempre Pantosti et. in un altro studio del 2003 [103] hanno riportato le percentuali dei sierotipi associati a casi di MIP confermate su un totale di 503 bambini di età compresa tra i 0 e i 15 anni di età. Nello specifico, gli autori hanno documentato i seguenti sierotipi: 14 (33,3%), 6A (3,9%), 6B (13,7%), 23F (13,7%), 19A (5,9%), 19F (3,9%), 1 (7,9%), 4 (5,9%), 7F (5,9%), 3 (2,0%), 5 (2,0%), 18C (2,0%).

Nello studio di Camilli et al. [70], invece, attraverso uno studio osservazionale condotto dal 2008 al 2014 in cinque regioni italiane (Emilia-Romagna, Lombardia, PA di Bolzano, Piemonte e PA di Trento), è stata analizzata l'evoluzione epidemiologica delle MIP e delle complicanze correlate alle infezioni anche alla luce dei diversi vaccini anti-pneumococcici disponibili. Lo studio ha dimostrato che il 28% dei casi di MIP si è manifestato con forme di meningiti pneumococciche, principalmente nel gruppo di età < 1 anno, sebbene esse si siano ridotte del 54% negli anni considerati. Per quanto concerne la sierotipizzazione, invece, in seguito all'introduzione del vaccino PCV13 nel 2010-2011, si è progressivamente assistito a un declino del sierotipo 19A e a un incremento dei sierotipi 3 e 7F. Infine, nel periodo 2012-2014 si è riscontrato un graduale declino dei sierotipi contenuti nel PCV13 a fronte di un aumento di 10A, 12F, 23B, 24F, 25A e 33F, che hanno rappresentato il 33% di tutti gli isolati [70] e sono stati responsabili del 69% dei casi di MIP nei bambini.

Nel 2010, Resti et al. [55], hanno esaminato i dati provenienti da 83 ospedali di 19 Regioni Italiane, dal 2007 al 2009, e riguardanti la popolazione pediatrica di età tra 0-16 anni con diagnosi di polmonite acquisita in comunità. Tra i 753 casi analizzati, il 21,5% (n = 162) è stato attribuito a *S. pneumoniae* e, tra questi, il 93,8% ha mostrato segni di versamento parapneumonico, il 31,5% versamento parapneumonico ed empiema, il 4,9% polmonite necrotizzante e, infine, il 4,9% atelettasie. Analizzando le associazioni con i sierotipi, il sierotipo 1, più frequentemente rilevato (42,6%), è stato riscontrato nel 50% dei casi di bambini di età > 2 anni. Più omogenea è stata invece la distribuzione sierotipica nei bambini < 2 anni, con una frequenza variabile dal 5,3% per i sierotipi 4, 5 e 18 al 15,8% per il 19A e 19F.

Risultati simili sono stati riportati anche da Esposito et al. [99], in uno studio del 2012, effettuato nel periodo 2008-2011 in diverse città italiane (Milano, Novara, Genova, Roma e Padova) su un campione di 510 bambini di età 1 mese-5 anni. Gli autori hanno riportato 73 casi (14,3%) di polmonite pneumococcica acquisita in comunità e complicata, con una percentuale simile tra i bambini di età inferiore o maggiore ai 2 anni. L'empima è risultata la complicanza principale mentre, tra i sierotipi, il 19A è stato quello maggiormente rilevato (33,3%), seguito dal sierotipo 3 (11,1%) e dal 4, 1 e 7F (5,6%).

Il lavoro di Azzari et al. [77] sulla base dei dati provenienti da un programma di sorveglianza attiva su 19 Regioni Italiane, raccolti negli anni 2008-2011, si è invece proposto di rilevare i principali sierotipi responsabili dei casi segnalati di meningiti/sepsi (n = 49) e polmoniti batteriemiche (n = 10) in una popolazione pediatrica tra i 0-16 anni di età. L'analisi condotta ha evidenziato una correlazione significativa per alcuni sierotipi con specifiche manifestazioni cliniche. In particolare, il sierotipo 1 (29,9%) e il 19A (13,2%) sono stati correlati alla polmonite; il sierotipo 3 (16,0%) alla polmonite e alla meningite; il 7F (8,3%) e il 6A (3,5%) solo alla meningite. Qualche anno dopo, nel 2015, un altro lavoro di Azzari et al. [100] ha riesaminato tale correlazione in uno studio prospettico multicentrico della durata di un anno (2008-2009), condotto in otto regioni italiane (Liguria, Puglia, Campania, Lazio, Toscana, Friuli-Venezia Giulia, Marche e Piemonte) su una popolazione pediatrica di età compresa tra 0 mesi e 4 anni. Dai risultati, in linea con quelli dello studio precedente, è emersa la correlazione dei sierotipi 1, 3, 14 e 18 con l'insorgenza di polmonite; l'associazione dei sierotipi 3 e 5 con la comparsa di polmonite con versamento pleurico; il 6A e il 19F sono stati associati a otite media; il 7F/A è stato correlato con versamento pleurico e meningite; il 19A, infine, così come il sierotipo 23F, oltre alla polmonite e al versamento pleurico, sono stati associati all'insorgenza di meningite [100].

In un altro studio di D'Ancona et al. [62], condotto sui dati microbiologici di 48 laboratori del Piemonte e 53 laboratori pugliesi, sono stati diagnosticati, tra il 2001 e il 2002, 17 casi confermati di MIP in bambini di età compresa tra i 0 e i 4 anni di età. Tra questi le principali forme cliniche erano rappresentate dalle meningiti (nel 58,8% dei casi), da polmoniti (11,8% dei casi) e da setticemie (11,8% dei casi). I sierotipi maggiormente riscontrati in questa fascia di età erano il 14, 3, 4, 6B, 7F, 18C, 19A e 31.

Infine, lo studio più recente di Lodi et al. [101] del 2019, basato sui dati del Registro Nazionale di Sorveglianza Molecolare, raccolti dal 2006 al 2018, ha correlato il sierotipo 3 con casi di MIP verificatisi in bambini di età tra 0-8 anni ricoverati negli ospedali italiani con una riduzione del 92% dei casi di sepsi e meningite da sierotipo 3 dalla fase pre-PCV13 a quella post-PCV13.

Antibiotico resistenza

Il 42% (8/19) degli studi selezionati [50, 62, 66, 70, 73, 97, 102, 103] si è focalizzato sul fenomeno dell'antibiotico-resistenza.

Nello studio di D'Ancona et al. [62], che confronta i dati della Regione Puglia con quelli rilevati in Piemonte, gli autori hanno riportato una resistenza alla penicillina e all'eritromicina, rispettivamente, di circa il 5 e 31% in Piemonte e del 7 e del 20% in Puglia.

Percentuali diverse sono state presentate dal lavoro di Montagnani et al. [50], che in un arco temporale di 15 anni, ha rilevato un 10,2% di isolati resistenti alla penicillina, un 35,15% resistente all'eritromicina e la presenza di multiresistenza, invece, nell'8% dei campioni ana-

lizzati e appartenenti a una popolazione di età compresa tra 0-15 anni. Per le stesse molecole antimicrobiche, in particolare per penicillina, cefotaxime ed eritromicina, anche lo studio di Pagliano et al. ha rilevato livelli variabili di resistenza tra i ceppi analizzati [97].

I rimanenti cinque studi, invece, hanno riportato dati più specifici sulle resistenze riscontrate per i singoli sierotipi. Tra questi, quello di Marchese et al. [102] del 2000, mediante uno studio osservazionale condotto in 19 Regioni Italiane per quattro anni (1994-1998), su una popolazione pediatrica di età compresa tra 0-5 anni, ha riportato una resistenza specifica alla penicillina per i sierotipi 9V, 19F e 23F e all'eritromicina per i sierotipi 6B, 19A, 14, 19F, 15A/B e 23F.

Nello stesso anno, nello studio di Pantosti et al. [66], sono stati descritti risultati simili, evidenziando una resistenza alla penicillina per il sierotipo 9V, all'eritromicina per i sierotipi 14 e 6, e, solo per quest'ultimo, anche al cloramfenicolo e alla tetraciclina. Successivamente, sempre Pantosti et al. [103], nel 2003, hanno riscontrato una resistenza alla penicillina per il sierotipo 9 nel 30% dei casi, per il sierotipo 19 nel 31% dei casi e per i sierotipi non inclusi nei vaccini 24 e 35 nel 38 e nel 57% rispettivamente. Al contrario, la resistenza all'eritromicina è stata riscontrata nei sierotipi 14 (83%), 19 (63%) e 6 (44%), mentre 11 diversi sierogruppi sono stati classificati come ceppi multi-resistenti, rappresentati principalmente dal 6 (26,2%) e dal 19 (28,6%) [103].

Anche il lavoro di Riva et al. [73], in Lombardia, ha individuato, come gli autori precedenti, una resistenza all'eritromicina per i sierotipi 14, 19A e 19F e, per quest'ultimo, anche alla tetraciclina.

Infine, nel periodo 2008-2014, Camilli et al. [70], hanno evidenziato una resistenza generale alla penicillina del 21% nei casi di MIP e del 17% nei casi di meningite pneumococcica e, più nello specifico, del 57,1% per il sierotipo 14 e per i sierotipi 15A, 23B, 24F e 19A, appartenenti ai *Non-Vaccine Serotype* (NVS). Nel primo anno di studio, la resistenza all'eritromicina si è attestata intorno al 38% per i sierotipi contenuti nel vaccino PCV13, riducendosi al 27%, nel 2014, per i sierotipi 19A, 15A e 24F e per quelli NVS. Al contrario, nel periodo oggetto di studio, è stato registrato un aumento per la resistenza alla tetraciclina, passando dal 22 al 27% [70].

Ospedalizzazione e mortalità

Il 42% (8/19) degli studi inclusi [50, 51, 54, 62, 97, 98, 104, 105] ha esaminato, invece, il tasso di ospedalizzazione o di mortalità conseguente all'infezione da *S. pneumoniae*.

Tra gli studi inclusi, due sono stati pubblicati da Baldo et al. [51, 104]. Nel primo, del 2014, basato su dati provenienti dal sistema di sorveglianza nazionale e condotto, per nove anni, in Veneto, è stato registrato un calo significativo di ospedalizzazioni tra i bambini di età compresa tra 0-4 anni con polmoniti complicate, passando da 617,3/100.000 nel 2004 a 451,8/100.000 nel 2012 (*Average Annual Percent Changes*, AAPC: -2,5%; [IC 95%: -4,5; -0,5]), con una durata di degenza ospedaliera di

4,7 ± 3,6 giorni nella fascia 0-4 anni e di 5,1 ± 3,7 giorni nel gruppo 5-14 anni [104].

Due anni dopo, invece, il secondo studio [51] ha analizzato 125.722 ricoveri per polmonite in pazienti di tutte le età, registrati, dal 2004 al 2013 in Veneto e nel Friuli-Venezia Giulia. Dei 125.722 ricoveri inclusi nell'analisi, il 6,8% (8.510 ricoveri) ha riguardato bambini sotto i cinque anni di età e il 75,3% (94.715 ricoveri) ha riguardato adulti over 65. Il tasso medio annuo di ospedalizzazione associato alla polmonite pneumococcica era, nei bambini da 0 a 4 anni, pari a 325,6 per 100.000 nei maschi e 288,9 per 100.000 nelle femmine. Su un totale di 8.510 ricoveri in bambini di 0-4 anni, 659 erano correlati a polmoniti da *S. pneumoniae*, mentre su 3.924 ricoveri in bambini di 5-14 anni, erano 371 i casi confermati di polmonite pneumococcica.

La degenza ospedaliera media era di 4,7 ± 3,9 giorni e di 4,9 ± 3,7 giorni per i bambini di età compresa tra i 0-4 anni e i 5-14 anni, rispettivamente.

Qualche anno prima, in riferimento alla polmonite pneumococcica complicata, lo studio condotto a Milano da Esposito et al. [98] nel 2002, ha indicato, su un campione di 196 bambini di età compresa tra i 2 e i 5 anni di età, una durata di degenza ospedaliera pari a 6,857 ± 3,523 giorni.

In Toscana, invece, Bonsignori et al. [54] hanno rilevato un diverso tasso annuo di ospedalizzazione, correlata alle polmoniti, nelle tre fasce di età considerate: del 28,04 (IC 95%: 26,42-31,23) per 100.000 bambini nel gruppo 0-5 anni; del 10,6 (IC 95%: 8,48-11,64) per 100.000 bambini nella fascia 6-12 anni e dello 0,98 per 100.000 bambini nella fascia di età 13-18 anni. Analizzando ancor più nello specifico le singole fasce d'età considerate, inoltre, è emerso che il numero di ospedalizzazioni per polmonite pneumococcica, tra tutti i casi di polmoniti comunitarie ricoverate, è aumentato dal 5,14% del 2001 al 23,5% nel 2006 nel gruppo < 5 anni di età; dall'1,7 al 4,72% tra il 2001 e il 2006 nel gruppo 6-12 anni e dallo 0,34% del 2001 all'1,32% nel 2008 nella fascia over 13 anni.

In un altro recente studio del 2022, Astengo et al. [105] hanno indagato l'incidenza delle ospedalizzazioni e degli accessi in pronto soccorso (PS) per polmoniti pneumococciche, tra il 2012 e il 2018, a seguito dell'introduzione, in Liguria, dei vaccini pneumococcici coniugati (PCV). Dall'analisi condotta è emerso che nei bambini di età < 15 anni, i ricoveri per polmonite da *S. pneumoniae*, sono diminuiti da 35 a 13 per 100.000 anni-persona durante il periodo di studio ($p < 0,001$); questa diminuzione è stata potenzialmente correlata all'uso di PCV nei bambini. I ricoveri per polmonite da tutte le cause sono rimasti stabili, sono diminuiti i ricoveri per OMA mentre sono aumentati i ricoveri per MIP. Nonostante la vaccinazione, dunque, in Liguria è risultato persistere un onere sostanziale per malattia pneumococcica nei bambini. Per quanto riguarda la mortalità, i dati riscontrati in letteratura sono molto esigui. Montagnani et al. [50], in una popolazione di 640 bambini toscani, sottoposti a coltura per *S. pneumoniae*, hanno riportato 21 MIP, di cui 13 (62%) erano polmoniti batteriemiche con o senza pleuri-

te, cinque (24%) erano sepsi e tre (14%) erano meningiti. Il tasso di mortalità per MIP è stato del 4,8%: un solo paziente (affetto da meningite) è morto.

Lo studio di Pagliano et al. [97], condotto in Campania, ha analizzato, invece, dati clinici, dal 1997 al 2005, di bambini di età compresa tra 1 mese e 14 anni con diagnosi di meningite pneumococcica, riportando due decessi associati al sierotipo 9V. D'Ancona et al. [62], infine, hanno riportato un tasso di letalità pediatrica pari all'8% nella popolazione < 2 anni, rilevando un solo caso di morte nel campione arruolato.

IL BURDEN ECONOMICO DELLE INFEZIONI DA *S. PNEUMONIAE* A LIVELLO INTERNAZIONALE

La ricerca di dati di letteratura internazionale ha portato alla selezione finale di una sola revisione sistematica [106] inerente all'impatto economico delle infezioni da *S. pneumoniae* (Appendice 1, Fig. 4).

Il lavoro di Shiri et al. del 2019 [106] ha incluso e selezionato 383 studi in totale e di questi sono stati analizzati solo quelli riguardanti i costi dovuti alle malattie infettive causate da *S. pneumoniae* nei bambini.

Le categorie di costi riportate in questa revisione sono relative a farmaci, ospedalizzazione, costi domestici e dei datori di lavoro. Sono state prese in considerazione diverse prospettive come quella della società, dell'assistenza sanitaria e del paziente/famiglia. La maggior parte degli studi faceva riferimento ai costi in paesi ad alto reddito come gli Stati Uniti e dell'Europa; solo alcuni studi provenivano da paesi dell'Africa sub-sahariana e da paesi asiatici. Di seguito si riportano i principali risultati riguardanti il *burden* economico per tipo di malattia pneumococcica individuati dagli studi selezionati da Shiri et al. con un focus particolare sullo scenario europeo.

Otite media acuta

I costi dell'OMA infantile sono stati riportati per diversi paesi. Un panorama del contesto europeo è stato fornito dallo studio di Wolleswinkel-van den Bosch et al. (2010) [107]. L'obiettivo dello studio è stato quello di stimare l'uso delle risorse mediche, dei costi diretti, delle perdite di produttività (costi indiretti) per episodi di OMA in bambini d'età inferiore ai 5 anni. I dati sono stati raccolti grazie a un questionario online somministrato ai genitori dei bambini dei seguenti Paesi: Belgio (Fiandre), Francia, Germania, Italia, Paesi Bassi, Spagna e Regno Unito. I costi medici diretti includevano le spese relative alle visite mediche (assistenza primaria, comprese consultazioni telefoniche, visite domiciliari e ambulatoriali), visite al pronto soccorso, ricoveri e pagamenti diretti per farmaci da prescrizione e da banco; i costi per esami diagnostici e chirurgici non sono stati invece inclusi. Le spese non mediche dirette includevano i costi di viaggio (basati sui chilometri percorsi) e i costi di parcheggio, tariffe per trasporti pubblici e taxi utilizzati per recarsi alle visite mediche o farmacie, dichiarati dai genitori. Per le spese mediche dirette, sono state consultate fonti nazionali ufficiali per ottenere costi unitari.

I costi per i farmaci sono stati ricavati direttamente dal questionario secondo una stima delle risposte. Il costo per le ospedalizzazioni per tutti i Paesi inclusi nel sondaggio si sono basati sul DRG o sul costo per giorno di ospedalizzazione per disturbi del tratto respiratorio superiore e OMA.

Tutte le spese mediche dirette sono state calcolate in Euro del 2007. Per i costi indiretti associati all'assenza dal lavoro retribuito, i costi medi della retribuzione oraria per l'anno 2006 sono stati ricavati dalle statistiche nazionali sul lavoro. I prezzi dei costi del Regno Unito (in sterline) sono stati convertiti in euro, utilizzando un tasso di cambio di £ 1 = € 1,48 (12 giugno 2007).

I costi sanitari diretti variavano da € 62,96 nei Paesi Bassi a € 214,91 in Spagna e comprendevano principalmente i costi di ospedalizzazione e le visite dal medico di famiglia o pediatra. Le spese per il Belgio (Fiandre) e i Paesi Bassi erano più basse rispetto alla maggior parte dei Paesi perché l'uso di farmaci con prescrizione non è stato registrato come altre informazioni sulle visite mediche.

Invece i costi sanitari diretti per Francia, Germania, Italia, Spagna e Regno Unito erano principalmente dovuti ai costi dell'ospedalizzazione e alle visite dal medico di medicina generale (costo per episodio: € 169,82 in Francia; € 107,88 in Germania; € 163,94 in Italia; € 214,91 in Spagna; € 157,35 nel Regno Unito).

I costi indiretti erano associati a una perdita della produttività e variavano da € 267,05 per i Paesi Bassi a € 588,92 in Germania. L'esatta composizione di questi costi variava per Paese, ma la perdita di produttività e l'assenza dal lavoro retribuito hanno contribuito maggiormente, a causa dell'elevata relativa retribuzione oraria. I costi indiretti costituivano il 61-83% dei costi totali relativi a un episodio di OMA.

Complessivamente, considerando gli anni in cui è stato svolto lo studio (2006/2007), il totale dei costi diretti e indiretti per episodio di OMA confermato dal medico, nei bambini di 0-4 anni, è stato per il Belgio di € 428,45, per la Francia di € 440,45, per la Germania di € 705,56, per l'Italia di € 526,46, per la Spagna di € 607,96 e infine per il Regno Unito di € 752,49.

Invece, lo studio di Strens et al. del 2010 [109] ha analizzato il *burden* economico delle sequele e complicazioni derivanti da episodi di OMA in bambini di età media di 13 anni in Belgio. Per tutto il periodo dello studio è stata calcolata la media (e deviazione standard) del costo annuale per paziente e per gruppo di pazienti. I costi sono stati calcolati sia dal punto di vista del sistema sanitario pubblico che del paziente. I bambini erano stati raggruppati a seconda delle sequele, che comprendevano: ipoacusia neurosensoriale e conduttiva, perforazione della membrana del timpano, otite media suppurativa cronica (CSOM) con colesteatoma, paralisi facciale e complicazioni neurologiche e post-chirurgiche.

Nel complesso, le complicazioni/sequele più comuni per OMA nella popolazione dello studio erano perdita dell'udito, otite media cronica e colesteatoma. Queste manifestazioni si erano verificate attorno al 5°-7° anno dopo il primo evento di OMA risultando in costi con-

siderevoli per la sanità pubblica. In particolare, i costi annuali per paziente andavano da € 119 a € 7.957, con il costo medio più alto dovuto agli impianti cocleari nei pazienti con ipoacusia neurosensoriale. Nei pazienti trattati per perforazione della membrana timpanica e in quelli con complicazioni associate a intervento chirurgico, il costo maggiore era dovuto ai ricoveri; mentre nel gruppo di pazienti con ipoacusia conduttiva, le procedure ambulatoriali e gli apparecchi acustici costituivano la maggioranza dei costi per la sanità pubblica. Inoltre, per quanto riguarda la prospettiva del paziente, le spese annuali più elevate sono state registrate per i bambini con ipoacusia conduttiva (€ 120) e per i bambini con complicazioni associate a interventi chirurgici per OMA complessa (€ 103) e comprendevano soprattutto i costi per i dispositivi medici, come apparecchi acustici, e quelli per visite mediche specialistiche.

Polmonite acquisita in comunità

Per quanto riguarda i costi della polmonite infantile, lo studio di Keitel et al. (2014) [109] ha analizzato una popolazione di bambini di età compresa tra 2 mesi e 16 anni in cerca di assistenza per la polmonite acquisita in comunità (CAP) presso l'ospedale universitario di Ginevra da gennaio 2008 a maggio 2010. I costi ospedalieri per gli episodi di polmonite sono stati calcolati secondo il sistema REKOLE® (algoritmo utilizzato dal sistema sanitario) mentre i costi non ospedalieri sono stati stimati tramite interviste ai genitori durante la prima visita e a quella di *follow-up* dopo 14 giorni. I costi medi per le cure ambulatoriali e ospedaliere erano rispettivamente 618 CHF e 23.481 CHF. Inoltre, i costi sostenuti erano significativamente più alti per i ricoveri ospedalieri che richiedevano interventi chirurgici (non specificati) e terapia intensiva. La maggior parte dei costi di ospedalizzazione era data dall'assistenza infermieristica seguita dalle spese per le cure mediche, spese generali e farmaci. I casi di polmonite severa hanno richiesto in media molte più risorse ospedaliere rispetto ai casi non gravi: 21.842 CHF contro 3.479 CHF ($p < 0,0001$). Prendendo in considerazione tutte le spese, la stima media complessiva per un episodio di CAP nella coorte di studio era di 11.258 CHF: in particolare 23.872 CHF per gli ospedalizzati e 1.009 CHF per gli ambulatoriali.

Un altro studio, condotto retrospettivamente (2008-2011) in Belgio da Rozenbaum et al. (2015) [110] ha valutato i costi dell'ospedalizzazione per CAP stratificando per età e contesto di cura. Nei bambini della fascia d'età 0-9 anni il costo medio per episodio trattato in regime ambulatoriale ospedaliero era di € 482 e € 11.567 per caso trattato parzialmente in ICU (terapia intensiva) mentre il costo totale medio per episodio (comprendente tutti i casi di CAP) era di € 1.508. Invece nei pazienti del gruppo 0-17 anni il costo totale medio per episodio era più alto (€ 1.581), soprattutto per i casi trattati parzialmente in ICU (€ 15.860).

Malattia invasiva pneumococcica

I costi della malattia pneumococcica invasiva infantile sono stati descritti nello studio di Brotons et al.

(2013) [111] che mirava a stimare i costi diretti per i casi di MIP ospedalizzati in Spagna. Lo studio prospettico è stato realizzato sui bambini d'età inferiore ai 5 anni ai quali era stata diagnosticata una MIP in ospedale nel periodo 2007-2009 e durante gli anni 2012-2015. In totale sono stati raccolti 319 casi e 154. In totale, rispettivamente, la polmonite rappresentava il costo più alto (65,7 e 62,0%, rispettivamente), seguita dalla meningite (25,8 e 26,1%, rispettivamente).

I costi dei casi di MIP sono stati calcolati tenendo in conto l'uso delle seguenti risorse sanitarie: ospedalizzazione (a seconda se nel reparto per acuti o in ICU), trasferimento inter-ospedaliero, visite mediche di *follow-up* e trattamenti ambulatoriali con antibiotici. Il costo medio totale per MIP è aumentato nel secondo periodo di osservazione del 31,4% (€ 3.016,1 vs € 3.963,9).

Nel complesso il costo medio di ospedalizzazione per MIP si aggirava sui € 4.533. Nel dettaglio, si andava da € 4.919 con intervento chirurgico (riguardante parete toracica, pleura e polmoni) a € 1.435 senza intervento, con un costo di € 6.488 per i bambini (età media di 3 anni) che necessitavano di terapia intensiva contro € 3.862 per i pazienti curati in reparto per acuti.

Per quanto riguarda il quadro clinico della meningite, nella revisione internazionale di Shiri et al. [106] gli studi europei inerenti sono riferiti a una popolazione adulta (> 18 anni) e quindi non sono stati analizzati perché non rispettavano i criteri di inclusione di questo lavoro. Inoltre, la maggioranza degli articoli fa riferimento al contesto extraeuropeo soprattutto agli Stati Uniti, a Paesi africani e del Sud-est asiatico. Anche nel caso dei quadri clinici di infezioni da *S. pneumoniae* associate a sepsi e batteriemia sono riportati pochi dati e non recenti per i Paesi europei.

IL BURDEN ECONOMICO DELLE INFEZIONI DA *S. PNEUMONIAE* A LIVELLO NAZIONALE

La ricerca condotta sui tre database, dopo la rimozione dei duplicati, ha portato a un totale di 410 *records*. Dopo una prima selezione per titolo e abstract, sono stati analizzati 12 *full-text*. Sulla base dei criteri di inclusione/esclusione stabiliti, lo *screening* ha portato all'inclusione finale di cinque studi [104, 107, 112, 113, 114] (Appendice 1, Fig. 5; Appendice 2, Tab. V). I motivi che invece hanno condotto all'esclusione dei sette articoli, in seguito alla lettura del *full-text*, sono stati principalmente: la mancanza di dati economici di interesse, l'impossibilità di estrapolare i costi per la fascia d'età oggetto di studio e per lo pneumococco tra diverse infezioni.

Lo studio retrospettivo più recente tra i selezionati è stato quello Barbieri et al. del 2022 [112]. Questo studio ha valutato l'onere economico correlato alle infezioni da *S. pneumoniae* nei bambini di età inferiore ai 15 anni della regione Veneto dopo l'introduzione, nel 2010, del PCV13 nel programma di immunizzazione nazionale. Tra il 2010 e il 2017, le incidenze annuali di polmonite, OMA e MIP sono diminuiti, con conseguente riduzione delle spese regionali per polmonite (da 8,88 a 3,59 milioni di euro), OMA (da 3,78 a 2,76 milioni di euro) e MIP (da 1,40 a 1,00 milione di euro). Tuttavia, nono-

stante queste riduzioni della spesa regionale a seguito dell'introduzione del PCV13, continua a registrarsi, in Veneto, un onere economico importante associato alle infezioni pneumococciche.

Un altro studio retrospettivo recente è quello di Amicizia et al. del 2022 [113] che prende in esame una popolazione di bambini di età inferiore ai 15 anni, con MIP e OMA, visitati in pronto soccorso e/o ricoverati nel periodo di osservazione da ottobre 2012 a settembre 2018 in Liguria. Rispetto alla popolazione totale inclusa nello studio, sono stati registrati 287 episodi di polmonite pneumococcica, 17.040 episodi di OMA, 629 casi di batteremia causata da *S. pneumoniae* e 5 episodi di meningite pneumococcica.

Il costo annuo medio totale delle visite in pronto soccorso e dei ricoveri nel periodo di studio è stato di € 3.592.848, con visite in emergenza seguite da ricoveri che rappresentavano il 97% di questi costi; il resto comprendeva visite in pronto soccorso che non hanno portato al ricovero in ospedale. Il costo mediano per episodio era di € 891. Sia il totale annuo degli episodi che i relativi costi sono rimasti stabili tra il 2012 e il 2016, mostrando un calo tra il 2017 e il 2018, in accordo alla tendenza all'aumento delle coperture vaccinali regionali a 24, 36 e 48 mesi. La polmonite (dovuta a tutte le cause) ha rappresentato la maggior parte dei costi di ospedalizzazione (72,7%). Il costo medio annuo delle visite in pronto soccorso e dei ricoveri associati alla polmonite dovuta a tutte le cause è stato di 2,61 milioni di euro. I costi totali annui delle visite in emergenza e dei ricoveri per tutte le cause di polmonite sono variati nel tempo, con un *burden* però rimasto stabile nel 2018 di € 2.485.962. Invece i costi dovuti alla sola polmonite pneumococcica hanno mostrato un decremento da € 194.813 nel 2012 a € 73.111 nel 2018.

Il numero di casi e i costi di batteriemia pneumococcica hanno raggiunto il picco di 119 casi e € 580.673 nel 2015 per poi scendere rispettivamente a 60 casi e € 342.270 nel 2018. Durante tutto il periodo di studio, sono stati segnalati solo cinque ricoveri attribuibili a meningite pneumococcica verificatasi nel 2012 e nel 2013. La batteriemia e la meningite rappresentavano rispettivamente l'11,3 e lo 0,25% dei costi complessivi di ospedalizzazione. L'OMA rappresentava la maggior parte degli episodi di malattia pneumococcica in generale (61,6%); tuttavia, oltre il 90% degli episodi di OMA non sono stati seguiti da ricovero in ospedale con l'OMA a determinare solo il 9% dei costi ospedalieri. Il numero di episodi all'anno di OMA è stato fluttuante nel periodo analizzato con un numero minimo di 2.252 casi nel 2014 e un numero massimo di 2.593 casi nel 2018, mentre i costi hanno raggiunto il valore più basso pari a € 274.896 nel 2016 e il valore più alto di € 376.694 nel 2013. Il numero medio annuo di prescrizioni nel periodo di studio è stato di 3.469, con un costo medio annuale di € 199.810, che include € 42.320 di antibiotici. Il numero di prescrizioni, i giorni di terapia e i costi delle prescrizioni per gli agenti antimicrobici e antibatterici è rimasto pressoché costante durante lo studio. Analizzando i valori massimi e minimi registrati nel periodo di riferimen-

to, il numero delle prescrizioni è variato da 3.228 nel 2016 a 3.730 nel 2014 e i giorni di terapia da 102.792 nel 2016 a 137.212 nel 2014. I costi per gli antibiotici sono variati da € 67.891 nel 2016 a € 103.372 nel 2015, e per gli agenti antibatterici da € 64.457 nel 2016 a € 92.906 nel 2014. Nel complesso, l'onere economico è rimasto notevole sia per le visite in pronto soccorso che per i ricoveri ospedalieri associati a malattie da pneumococco nei bambini di età inferiore ai 15 anni, nonostante un ben consolidato programma di vaccinazione infantile.

Il secondo lavoro incluso è lo studio di Baldo et al. del 2014 [104], che mirava a stimare i tassi di ricovero per malattia pneumococcica e i relativi costi. Lo studio retrospettivo ha previsto l'analisi delle cartelle cliniche (dal 1/01/2004 al 31/12/2012) dei pazienti dimessi da ospedali pubblici e privati del Veneto e appartenenti a diverse fasce d'età. In particolare, tra i pazienti ospedalizzati, 11.430 erano bambini dai 0 ai 4 anni e 4.765 dai 5 ai 14 anni. I costi trattati nell'articolo erano costi sanitari diretti a carico del SSN.

Della classe di età 0-4 anni (11.430 casi in tutto) il 98,6% dei bambini aveva polmonite, 0,7% setticemia, 0,3% meningite e 0,4% empiema. Il costo di ospedalizzazione per questa categoria, espresso come costo/anno, era di 4,5 milioni di euro. Dei pazienti di 5-14 anni (4.765) il 98,7% aveva polmonite, 0,4% setticemia, 0,2% meningite e 0,6% empiema. Il costo di ospedalizzazione per questa categoria, sempre espresso come costo/anno, era di 1,9 milioni di euro.

I seguenti due studi invece, riportano non solo i costi diretti sanitari ma anche quelli indiretti che riguardano la società. Il lavoro di Wolleswinkel-van den Boscha et al. del 2010 [107] fornisce una stima dell'uso delle risorse mediche, dei costi diretti, delle perdite di produttività e dei costi indiretti per casi di OMA in bambini d'età inferiore ai 5 anni. Lo studio è stato condotto in maniera retrospettiva (dati del 2006-2007) servendosi di un questionario online compilato dalle famiglie dei bambini con precedenti casi di OMA e diffuso in diversi Paesi europei. In Italia, sono stati registrati 2.145 casi e di questi 155 episodi di OMA confermati dal medico. Si riportano di seguito i dettagli dei costi diretti e indiretti per episodio registrati per l'Italia.

I costi medici diretti (€ 163,94 per caso) includevano costi relativi alle visite mediche (consulti telefonici, visite a domicilio e in ambulatorio), visite in pronto soccorso, ricoveri e costi *out-of-pocket* (a carico del paziente non coperti dal sistema sanitario) per le prescrizioni e i farmaci.

Le spese non mediche dirette (€ 10,87 per caso) includevano: spese per i viaggi (in km), per il parcheggio, per i mezzi pubblici e taxi utilizzati per recarsi alle visite mediche.

Per i costi indiretti (€ 351,65 per caso) associati sia all'assenza da un lavoro retribuito che a un lavoro non retribuito o domestico, sono stati ricavati per la maggior parte dalle statistiche nazionali del lavoro.

Complessivamente quindi, il costo totale per episodio di OMA riportato risultava di € 526,46.

Infine, l'ultimo studio incluso riporta i costi della meningite pneumococcica nella popolazione pediatrica. La ricerca di Lucioni et al. del 2005 [114], condotta in maniera retrospettiva, ha previsto la compilazione di un questionario diretto a tutte le famiglie di bambini per cui era giunta all'Ufficio Profilassi delle malattie infettive della Regione Lombardia la notifica di meningite da pneumococco negli anni 2000 e 2001 (quando quei bambini ricoverati avevano meno di 5 anni).

I casi di meningite erano 20 e di questi tre con sequele, che hanno implicato un'ulteriore ospedalizzazione (la quale invece è stata richiesta solo per due casi tra i rimanenti 17).

I costi qui riportati si riferiscono quindi a casi di meningite in età pediatrica notificati nel 2000-2001 e riguardano l'arco di tempo che va dalla notifica al periodo di rilevazione dei questionari (prima metà del 2004). La durata media del *follow-up* (che a livello di ciascun paziente è stato misurato come tempo intercorrente tra la data della notifica e quella della rilevazione) è risultata pari a 3 anni e 4 mesi.

Includendo il ricovero iniziale, il costo complessivo di un caso di meningite senza sequele (€ 7.610; CI 95%: 6.636-8.585) si compone per il 78,3% di costi diretti a carico del SSN e per il rimanente di costi indiretti dovuti a perdite di produzione per assenze dal lavoro dei familiari impegnati ad assistere il paziente.

La proporzione dei costi diretti sanitari sul totale sale all'87,5% nella meningite con sequele, dove il costo complessivo di un caso con sequele (€ 42.888; CI 95%: 35.874-49.901) risulta essere più di cinque volte quello di un caso senza sequele. Nella media generale, il costo complessivo (sociale) di un caso di meningite (€ 12.903; CI 95%: 7.111-18.693) è costituito per l'82,9% di costi a carico del SSN. Tra questi, sono dominanti quelli per i ricoveri; seguono i costi per la riabilitazione e quelli per la diagnostica. Da notare che, sempre nell'ambito dei costi diretti sanitari, il costo dei ricoveri successivi (€ 3.207) a quello iniziale incide per circa un terzo (30%) sul totale di tali costi (€ 10.692). Complessivamente poca rilevanza sembravano avere gli altri costi diretti, soprattutto per quanto riguarda la voce "varie" (pasti durante l'assistenza, computer, passeggino, cavi, pile ecc.)

Questo studio è arrivato a fornire alcune preziose indicazioni quantitative sulla composizione e il livello del costo di un caso di meningite pneumococcica in soggetti di età inferiore a 5 anni (€ 10.692 per la parte a carico del SSN, € 12.903 come importo complessivo a carico della collettività).

Utilizzando il dato d'incidenza riportato nella premessa dello studio di Lucioni et al. (49 casi all'anno, pari a 1,8/100.000), si può infine stimare che il costo annuo sostenuto dal SSN italiano per la meningite da pneumococco in età pediatrica sia pari a € 524.000 circa.

Conclusioni

S. pneumoniae rappresenta l'agente eziologico più comune delle malattie batteriche invasive, con quadri cli-

nici anche gravi, come meningite e sepsi, o meno gravi, come batteriemie o polmoniti batteriemiche. Tuttavia, più frequentemente, *S. pneumoniae* si rende responsabile di quadri localizzati, quali polmoniti, infezioni delle prime vie respiratorie e otiti.

La popolazione pediatrica, e più nello specifico la popolazione di età < 2 anni di vita, rappresenta il gruppo a maggior rischio di infezione e, insieme agli anziani, quello con maggiore "burden of disease". L'introduzione della vaccinazione pediatrica anti-pneumococcica, disponibile a partire dagli anni 2000, ha nel tempo cambiato l'epidemiologia delle MIP, con un carico di malattia oggi attribuibile principalmente ai sierotipi non contenuti nei vaccini coniugati (sostituzione dei sierotipi o *serotype replacement*). I dati epidemiologici italiani dimostrano come l'incidenza delle MIP sia progressivamente diminuita con l'introduzione della vaccinazione. Prima dell'epoca vaccinale, l'incidenza ha mostrato, nella popolazione al di sotto dei 5 anni, valori variabili da 3,5 a 50 casi circa su 100.000 a seconda delle modalità di rilevazione e dal *setting* di studio passando poi a raggiungere valori più contenuti tra 1,6 e 3 circa su 100.000 dopo l'introduzione della vaccinazione. Nella fascia di età al di sotto di 1 anno si registrano tuttavia valori più elevati. Infatti, come si evince dal sistema di sorveglianza nazionale l'incidenza media nel periodo 2011-2021 è stata di 4,33 per 100.000 sotto l'anno di vita e di 1,7 su 100.000 tra 1 e 4 anni. Decisamente più bassi sono i valori nelle fasce di età 5-9 anni e 10-14 anni.

Anche i sierotipi responsabili di malattia si sono progressivamente modificati con un aumento delle forme dovute ai sierotipi 3, 8, 12F e 22F e una riduzione di quelle imputabili ai sierotipi 1, 19A e 6A. I sierotipi maggiormente riscontrati nel periodo 2011-2021 risultano, stando sempre al report del sistema di sorveglianza nazionale, l'1, il 3, il 14, il 19A, il 19F, il 22F e il 33F. La revisione di letteratura ha inoltre messo in evidenza come in Italia i sierotipi 1, 14, 9V, 3 e 19A siano maggiormente coinvolti nei casi di polmoniti complicate, mentre il 3, il 19A, il 23F e il 6B siano più frequentemente associati a manifestazioni meningitiche.

Le MIP possono determinare lo sviluppo di una serie di complicanze tra le quali, le più temibili, sono quelle neurologiche successive all'interessamento del sistema nervoso centrale che possono riguardare fino a un quinto circa dei soggetti affetti. Tra le altre forme di sequele, la letteratura scientifica riporta anche paralisi (~ 21,4%), perdita dell'udito, talvolta bilaterale (1,4-5%) e disabilità dello sviluppo con ritardi motori (1,4-7%).

Non va, inoltre, dimenticata la letalità delle MIP che dagli studi italiani risulta variabile dal 3 all'8%.

Accanto alle forme invasive non vanno dimenticate le forme non invasive di malattia pneumococcica, in particolare le polmoniti e, in epoca pediatrica, le otiti. Di queste forme i dati di cui disponiamo provengono da studi primari che, per quanto riguarda le polmoniti, hanno rilasciato stime dei tassi di ospedalizzazione variabili a seconda del periodo e della popolazione in studio ma compresi tra 13 e 45 su 100.000 nella fascia di età 0-5 anni e più bassi nelle età successive. Gli studi sulle otiti

si sono invece spesso concentrati sui casi non eziologicamente confermati e hanno rilasciato stime anch'esse variabili ma nell'ordine di grandezza di poco meno di 200 casi ogni 1.000 bambini al di sotto dei 5 anni.

Oltre ai dati descritti, il crescente problema della multi-antibiotico-resistenza giustifica ulteriormente l'interesse nei confronti della prevenzione di tali infezioni. Nell'ambito degli studi presi in considerazione per redigere questo capitolo, i saggi di sensibilità effettuati sui ceppi isolati di pneumococco hanno rilevato una resistenza generale alla penicillina variabile dal 32,1 al 78,8%, con valori elevati soprattutto in Africa, e riguardanti maggiormente i 7 sierotipi responsabili, a livello globale, delle forme più gravi di malattia (6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F, 23F). Gli stessi sierotipi sono risultati resistenti anche ad altre molecole, quali eritromicina (37-94,4%) e, in percentuale minore ma variabile, cloramfenicolo, levofloxacina e cefotaxime, soprattutto nelle classi di età < 5 anni. Risultati simili sono stati riscontrati anche nel contesto italiano, riportando una resistenza alla penicillina compresa tra il 5-57,1%, soprattutto per i sierotipi 9V, 19F e 23F. Valori maggiori sono stati invece riscontrati in merito alla resistenza ai macrolidi, in particolare all'eritromicina, con un range variabile tra il 20-83%, soprattutto a carico dei sierotipi 6B, 19A, 14, 19F, 15A/B e 23F.

Oltre a determinare un rilevante *burden* clinico le malattie pneumococciche sono anche responsabili di un *burden* economico dovuto tanto all'assorbimento di risorse sanitarie che alla generazione di costi indiretti. I dati di letteratura indicano complessivamente una durata media di degenza ospedaliera di 5 giorni, sia per i casi di polmonite complicata sia per i casi di meningite pneumococcica, e un tasso di ospedalizzazione maggiore nella fascia 0-4 anni, principalmente dovuto a polmoniti complicate.

Il costo totale annuo per i ricoveri per malattia pneumococcica nella popolazione di 0-4 anni risulta da uno studio italiano di € 4,5 milioni. Va tuttavia ricordato che, specie nei casi complicati, si generano importanti costi indiretti. Un altro studio italiano ha infatti stimato che il costo di un caso di meningite pneumococcica è di € 10.692 per la parte a carico del SSN e di € 12.903 per la società. Anche le otiti medie acute generano un costo di circa € 500 a episodio.

Dalle evidenze scientifiche consultate e dai dati esaminati in questo capitolo emerge quindi un *burden of disease* considerevole. A oggi, l'infezione pneumococcica può essere prevenuta tramite la vaccinazione, già dai primi anni di vita. Il raggiungimento di elevate coperture vaccinali consente, infatti, il contenimento della circolazione del microrganismo, garantendo, contestualmente, una protezione indiretta anche ai non vaccinati e a tutta la comunità, in particolare agli anziani che, insieme ai bambini, risultano i più colpiti e interessati dal maggior *burden*.

Come raccomandato anche dall'OMS, risulta importante l'implementazione di attività di sorveglianza attiva e la successiva condivisione, a livello internazionale e nazionale, dei dati [115]. Tuttavia, la diversa partecipazione delle Regioni italiane alle attività di sorveglianza rende ancora difficile, al momento, definire con esattezza i ceppi batterici responsabili delle infezioni, l'esatta quota di casi prevenibili con le vaccinazioni e l'eventuale aumento di sierotipi non presenti nei vaccini attualmente disponibili.

A tal proposito, dunque, risulta cruciale il potenziamento di tali sistemi e l'attuazione di un monitoraggio routinario delle coperture vaccinali, favorendo l'armonizzazione e l'implementazione di efficaci strategie vaccinali da una parte e l'adozione di nuove e più efficaci misure preventive, comprese nuove tecnologie, per la riduzione del carico globale della malattia in tutta la popolazione.

Appendice 1

Fig. 1. PRISMA statement flow diagram della revisione sistematica di letteratura relativa ai dati epidemiologici delle infezioni pneumocociche nel setting nazionale.

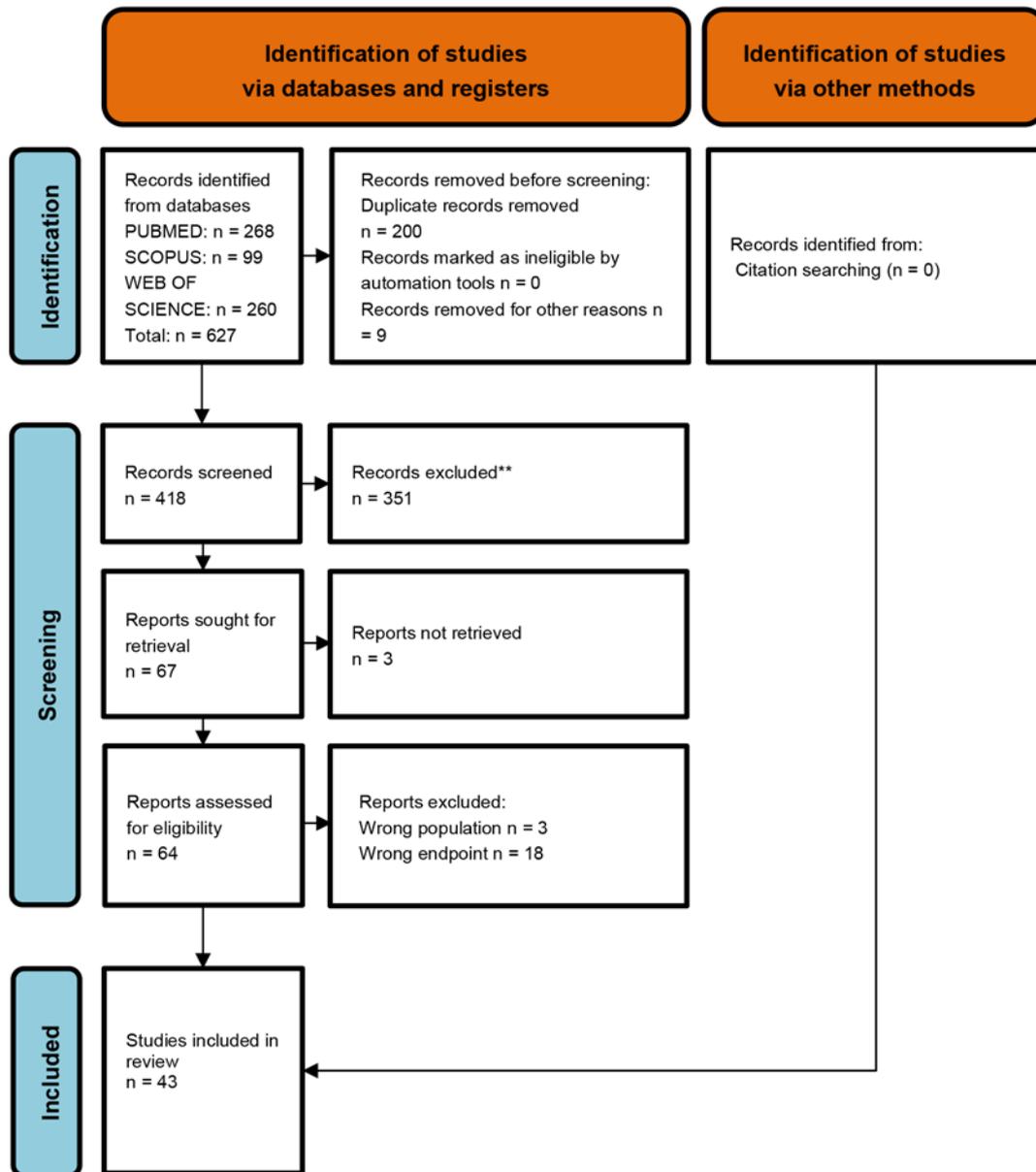


Fig. 2. PRISMA statement flow diagram della revisione sistematica di letteratura relativa al burden clinico delle infezioni pneumococciche nel setting internazionale.

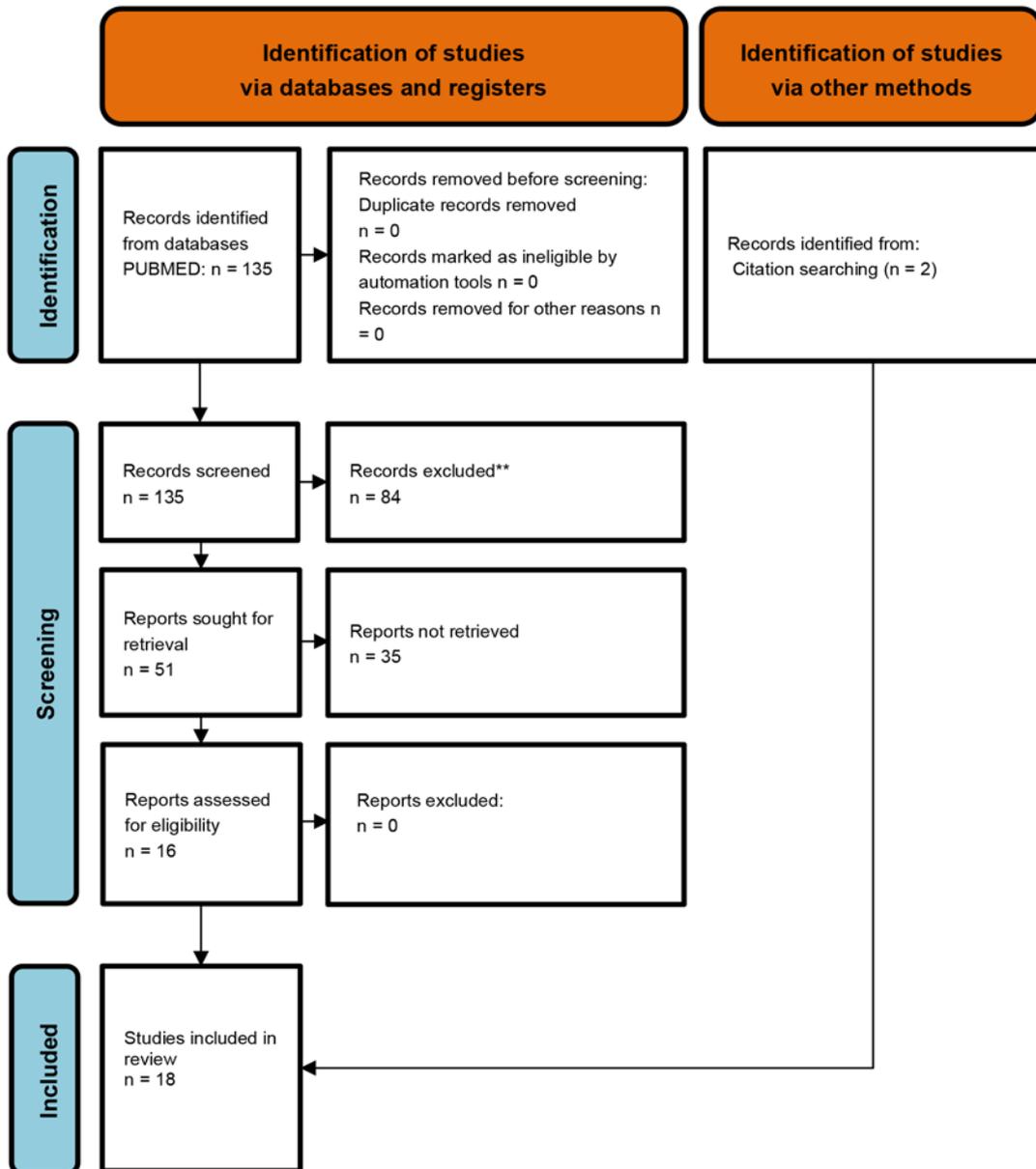


Fig. 3. PRISMA statement flow diagram della revisione sistematica di letteratura relativa al *burden* clinico delle infezioni pneumococciche nel setting italiano.

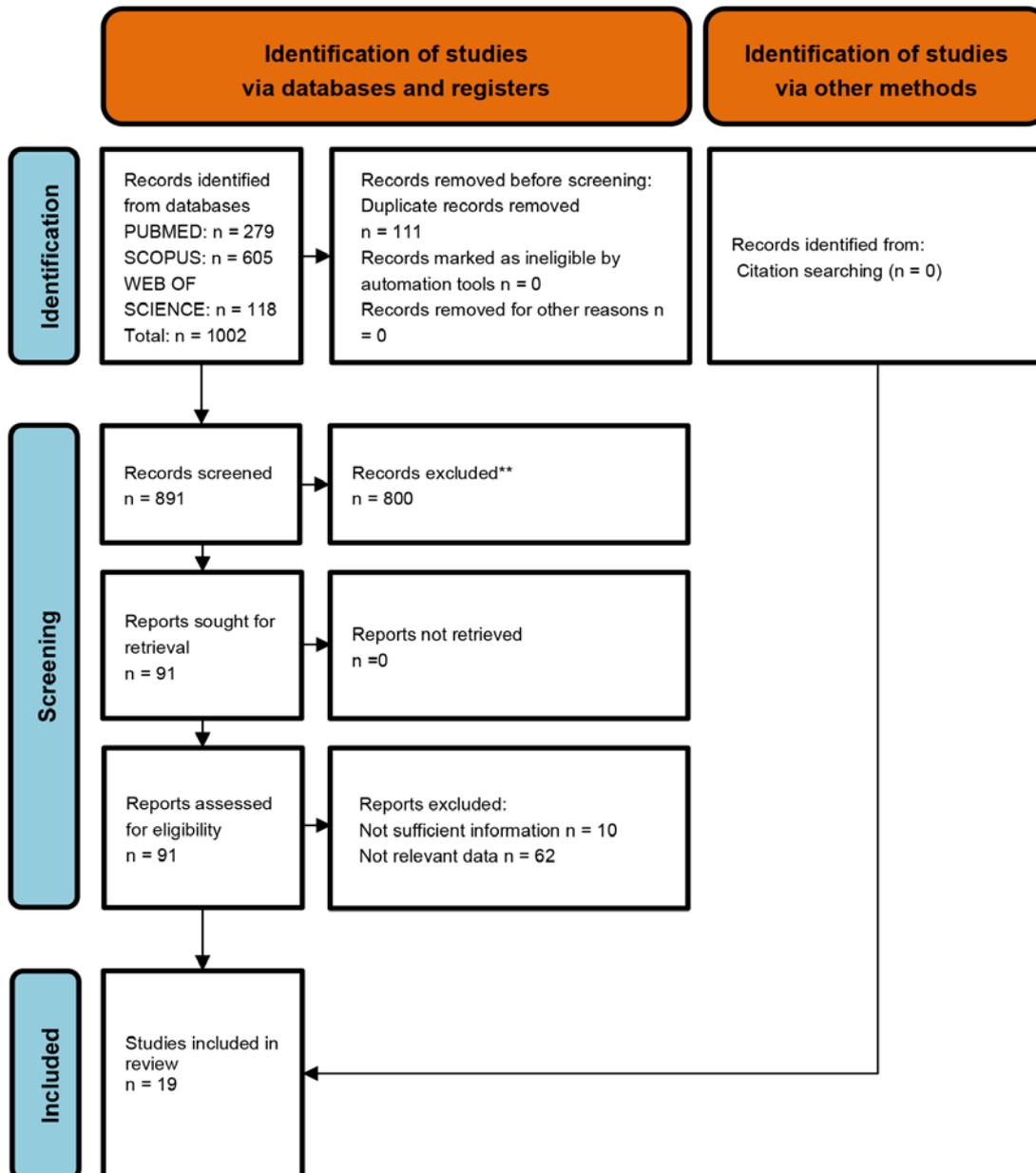


Fig. 4. PRISMA statement flow diagram della revisione sistematica di letteratura del *burden* economico delle infezioni pneumococciche nel setting internazionale.

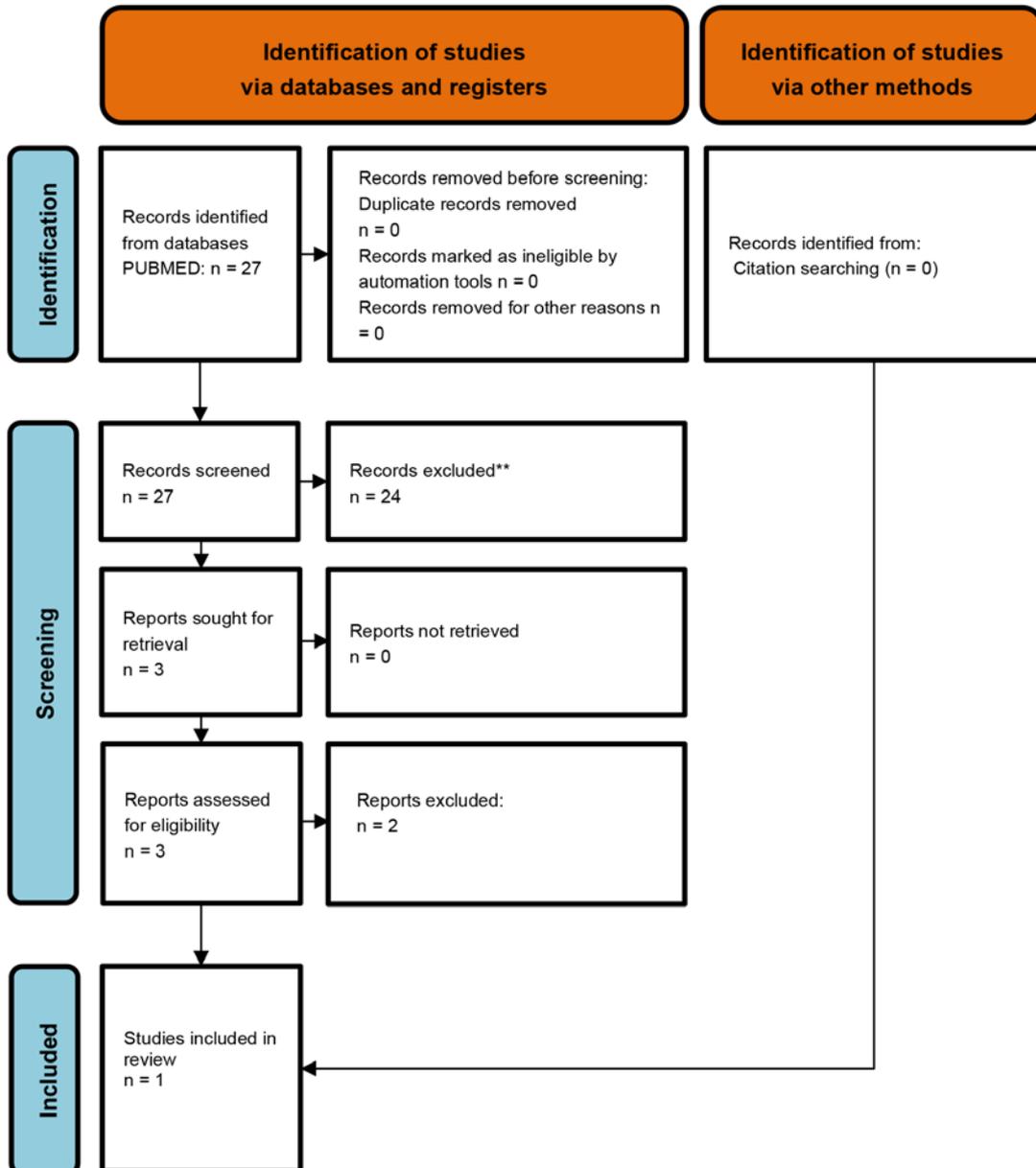
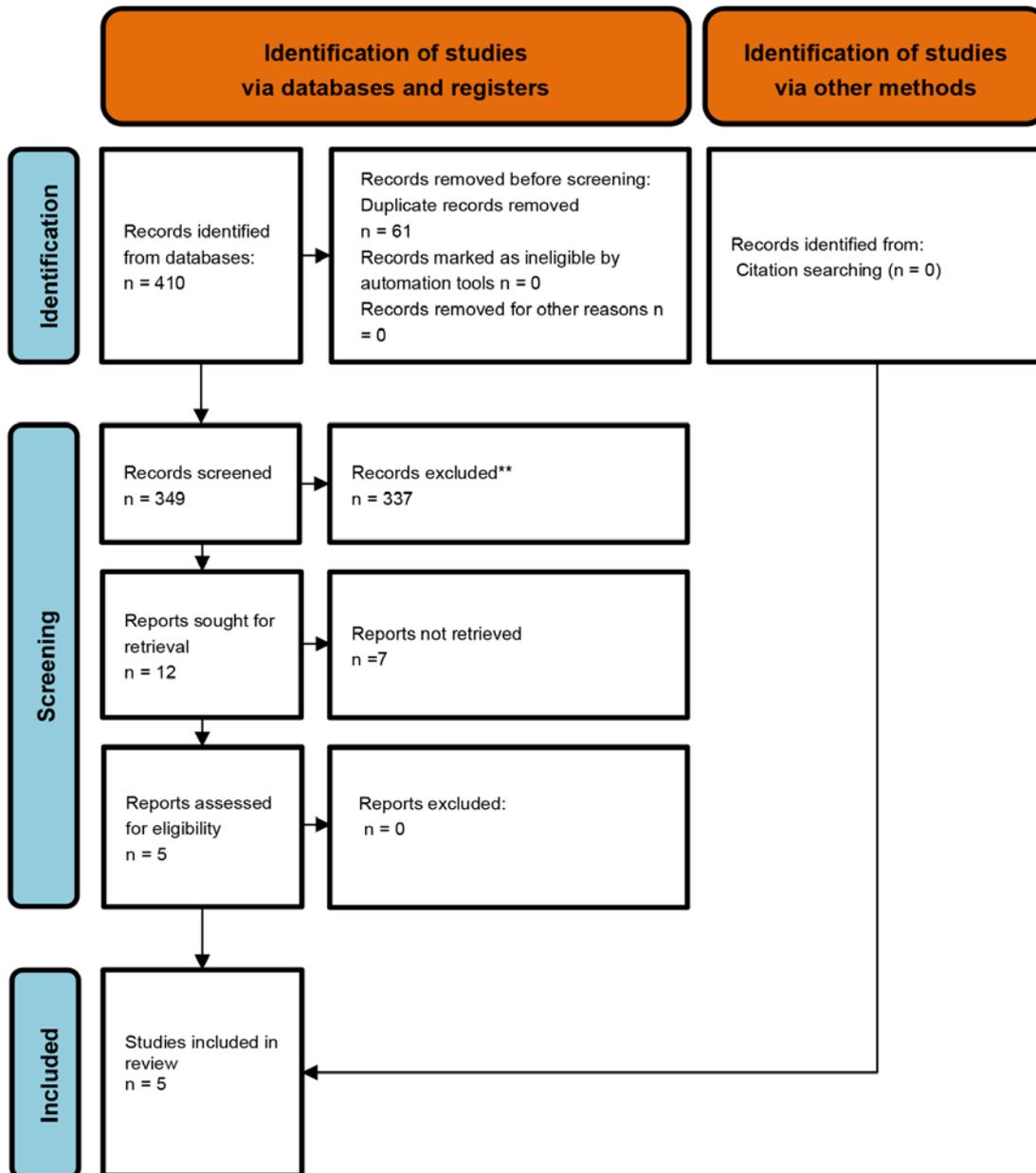


Fig. 5. PRISMA statement flow diagram della revisione sistematica di letteratura del *burden* economico delle infezioni pneumococciche nel setting nazionale.



Appendice 2

Tab. I. Caratteristiche e principali risultati degli studi primari inclusi nella revisione sistematica relativa all'epidemiologia delle malattie pneumococciche.

Primo autore, anno	Setting	Popolazione in studio (età)	Periodo in studio	Tipo di studio	Obiettivo	Risultati principali
Marchisio, 2001	17 città italiane	1-7 anni	1996-1997	Studio di sorveglianza attiva	Analisi della prevalenza del carriage nasofaringeo di <i>S. pneumoniae</i>	La prevalenza è risultata del 3.8% in autunno e del 4.7% in primavera senza differenze significative tra i due periodi
Marchisio, 2002	13 città italiane	≤ 7 anni	2000	Studio di sorveglianza attiva	Analisi della prevalenza del carriage nasofaringeo di <i>S. pneumoniae</i>	La prevalenza è risultata dell'8.6% senza differenze significative rispetto all'età. Il 63.2% dei sierotipi sono risultati coperti dal PCV7 con valori più alti nel gruppo < 2 anni (73.1%) e 2-5 anni (68.9%) rispetto a quello > 5 anni (51.2%). Il 77.3% dei sierotipi è risultato invasivo. Una sinusite nei precedenti 3 mesi è risultata un fattore di rischio
Petrosillo, 2002	Lazio	< 6 anni	1999	Studio di sorveglianza attiva	Analisi della prevalenza del carriage nasofaringeo di <i>S. pneumoniae</i>	La prevalenza è risultata 14.9% e i sierotipi più comunemente identificati sono stati il 6A (20%), il 23F (25.8%), il 6B (11.7%), il 19F (7%), il 19A (4.7%), il 19C (2.3%). Vivere con più di 3 persone nella stessa casa è risultato un fattore di rischio
Schettini, 2003	Bari	1-7 anni	2000	Studio di sorveglianza attiva	Analisi della prevalenza del carriage nasofaringeo di <i>S. pneumoniae</i>	La prevalenza è risultata del 18.29% con i sierotipi 19A, 19F, 14, 6B, 23F a rappresentare il 60.3% degli isolati
Ansaldi, 2012	Genova	< 5 anni	2010	Studio di sorveglianza attiva	Analisi della prevalenza del carriage nasofaringeo di <i>S. pneumoniae</i>	La prevalenza aggiustata per età è risultata del 50.1%. La prevalenza è risultata del 22% nel primo anno di vita, del 48.6% nel secondo e del 60% nel terzo-quarto. Per quanto riguarda i sierotipi i più comuni sono risultati, in ordine decrescente, il 10F, il 10A, il 5, il 18A e il 4. L'età, la presenza di fratelli/sorelle e la frequenza dell'asilo sono risultati fattori di rischio
Camilli, 2013	Emilia Romagna-Lombardia	< 6 anni	2011-2012	Studio di sorveglianza attiva	Analisi della prevalenza del carriage nasofaringeo di <i>S. pneumoniae</i>	La prevalenza è risultata del 32.9% (7.1% nella fascia 0-5 mesi, 33.3% in quella 6-23 mesi, 33.06% tra 24-35 mesi e 35.19% tra 36-71 mesi). I sierotipi più comuni sono stati 6C, 24F e 19A
Zuccotti, 2014	Italia	3-59 mesi	2011	Studio di sorveglianza attiva	Analisi della prevalenza del carriage nasofaringeo di <i>S. pneumoniae</i>	La prevalenza è risultata del 27% (22% tra 3 e 12 mesi, 31% tra 13 e 24 mesi, 32% tra 25 e 59 mesi). I sierotipi più frequenti sono risultati, in ordine decrescente, il 6C, il 19A, e il 23A. La presenza di fratelli/sorelle, la frequenza dell'asilo e infezioni respiratorie nei precedenti 3 mesi sono risultati fattori di rischio
Pasinato, 2014	Veneto	6-59 mesi	2010-2011	Studio di sorveglianza attiva	Analisi della prevalenza del carriage nasofaringeo di <i>S. pneumoniae</i>	La prevalenza è risultata del 55,8%, ma pari al 61,3% nei bambini con infezioni respiratorie e al 50% in quelli sani. Non sono emerse invece differenze significative tra bambini con vaccinazione completa e bambini non vaccinati. I sierotipi più comunemente rilevati sono stati 35F, 5, 19F, 24 e 18. La prevalenza del carriage è risultata aumentare significativamente all'aumentare del tempo trascorso dalla vaccinazione

Tab. I. segue

Primo autore, anno	Setting	Popolazione in studio (età)	Periodo in studio	Tipo di studio	Obiettivo	Risultati principali
Esposito, 2015	Milano	6 -17 anni	2013	Studio di sorveglianza attiva	Analisi della prevalenza del carriage nasofaringeo di <i>S. pneumoniae</i>	La prevalenza è risultata pari al 51,6%, significativamente maggiore tra 6 e 9 anni (70,8%) rispetto a 10-14 anni (42,7%) e 15-17 anni (29,4%)
Mameli, 2015	Lombardia	3-59 mesi	2011-2012	Studio di sorveglianza attiva	Analisi della prevalenza del carriage nasofaringeo di <i>S. pneumoniae</i>	La prevalenza aggiustata per età è risultata del 31% al tempo 0 e non si è modificata sostanzialmente al follow-up a 6 mesi (32%) e a 12 mesi (28%) ma contemporaneamente è aumentata la proporzione di soggetti vaccinati. Durante il follow-up è stata osservata una diminuzione dei sierotipi PCV13 e uno shift verso i sierotipi non-PCV13, in particolare il 15A
Principi, 2015	Italia	6 -17 anni	2013	Studio di sorveglianza attiva	Analisi della prevalenza del carriage nasofaringeo di <i>S. pneumoniae</i>	La prevalenza è risultata del 57,9% (74,9% nei soggetti di età < 10 anni, 51,8% in quelli di età compresa tra 10 e 14 anni e 32,7% ≥ 15 anni). I sierotipi più comunemente isolati sono stati 19F, 5, 9V e 4
Esposito, 2016	Centri regionali Fibrosi cistica: Milano, Verona, Roma, Napoli	6-17 anni con fibrosi cistica	2014	Studio di sorveglianza attiva	Analisi della prevalenza del carriage nasofaringeo di <i>S. pneumoniae</i>	La prevalenza è risultata di 19,8%, significativamente maggiore (28,6%) in bambini < 10 anni, e minore in quelli di 10-14 anni (17,6%) e ≥ 15 anni (12,7%). I sierotipi più comuni sono risultati il 19F, il 5, il 4, e il 9V
Principi, 2016	Lombardia, Lazio	6-17 anni con cancro	2014	Studio di sorveglianza attiva	Analisi della prevalenza del carriage nasofaringeo di <i>S. pneumoniae</i>	La prevalenza è risultata del 18,8% (20% nei pazienti ematologici e 11,9% in quelli con tumori solidi). La prevalenza è inoltre risultata significativamente maggiore (44,8%) < 10 anni rispetto alla fascia 10-14 anni (36,8%) e > 14 anni (18,4%). I sierotipi più comuni sono stati il 19F e il 4
Montagnani, 2008	Siena	1 mese-15 anni	1992-2006	Studio di sorveglianza attiva	Analisi delle caratteristiche cliniche e microbiologiche delle malattie pneumococciche	Dei 640 bambini con coltura positiva per <i>S. pneumoniae</i> il 47,8% era carriers, il 49% aveva una malattia localizzata e il 3,2% una malattia invasiva. I sierotipi 1 e 7F sono stati i più comunemente isolati
Baldo, 2016	Veneto e Friuli	Tutta la popolazione	2004-2013	Studio di sorveglianza attiva	Analisi delle ospedalizzazioni per polmonite	Il tasso medio annuo di ospedalizzazione è risultato più alto tra 0 e 4 anni (325,6 per 100.000 nei maschi, 288,9 per 100.000 nelle femmine)
Ansaldi, 2008	Liguria	0-2 anni	2000-2005	Studio di sorveglianza attiva	Analisi delle ospedalizzazioni per malattie pneumococciche	Il tasso di ospedalizzazione per polmonite è passato da 1,91/10.000 prima dell'introduzione del programma vaccinale a 0,56/10.000 dopo. Il tasso di ospedalizzazione per otite è variato da 45,22/10.000 prima dell'introduzione del programma di vaccinale a 28,77/10.000 dopo
Boccalini, 2017	Toscana	Tutta la popolazione	2002-2014	Studio di sorveglianza attiva	Analisi delle ospedalizzazioni per malattie pneumococciche	Nella fascia di età 0-9 anni il tasso di ospedalizzazione complessivo è risultato 989,2/100.000 con un trend in declino dal 2002 (1, 415,3/100.000) al 2014 (628/100.000)
Bonsignori, 2013	Toscana	0-18 anni	1999-2009	Studio di sorveglianza attiva	Analisi delle ospedalizzazioni per polmonite	Il tasso di ospedalizzazione complessivo per polmonite pneumococcica stratificato per fascia di età è risultato: 28,04/100.000 tra 0-5 anni, 0,98/100.000 tra 6 e 12 anni; e 10,06/100.000 tra 13 e 18 anni. Tra i bambini di età < 5 anni i tassi di ricovero sono aumentati di 4,15 volte, da 12,84/100.000 nel 2001 a 53,27/100.000 nel 2006, per poi stabilizzarsi successivamente
Resti, 2010	83 ospedali italiani	0-16 anni	2007-2009	Studio di sorveglianza attiva	Analisi dei sierotipi di <i>S. pneumoniae</i> responsabili di polmoniti ospedalizzate	Il sierotipo 1 è risultato il più frequente tra i bambini più grandi (12 anni) e quello più spesso associato a forme complicate. Il sierotipo 19A è stato il secondo isolato per frequenza, più comunemente nei bambini più piccoli

Tab. I. segue

Primo autore, anno	Setting	Popolazione in studio (età)	Periodo in studio	Tipo di studio	Obiettivo	Risultati principali
Marchese, 2011	Italia	< 5 anni	2009-2010	Studio di sorveglianza attiva	Analisi della distribuzione di <i>S. pneumoniae</i> nei casi di polmonite	Il sierotipo 19A è risultato il più frequente
Liese, 2014	Europa	< 6 anni	2008-2009	Studio di sorveglianza attiva	Analisi dell'incidenza delle otiti medie acute	L'incidenza in Italia è risultata di 195/1.000 anni-persona, più bassa rispetto agli altri paesi e una maggiore percentuale di bambini ha avuto un solo episodio di otite (86,1%)
Marchisio, 2012	Italia	0-6 anni	2003-2007	Studio di sorveglianza attiva	Analisi dell'incidenza delle otiti medie acute	Il tasso di incidenza totale nel periodo di studio è stato di 16,8 episodi per 100 anni-persona, inclusi episodi singoli (15,9 episodi per 100 anni-persona) e ricorrenti (0,9 episodi per 100 anni-persona)
Barbieri, 2021	Veneto	< 15 anni	2010-2017	Studio di sorveglianza attiva	Analisi dell'incidenza delle otiti medie acute	Il tasso di incidenza nei bambini di 0-2 anni è passato da 126/1.000 anni-persona nel 2010 a 79/1.000 anni-persona nel 2017. Negli stessi anni, nei bambini di 2-4 anni, è passato da 213 a 178/1.000 anni-persona, mentre nella fascia di età 5-14 anni è passato da 60 a 38/1.000 anni-persona
Marchisio, 2017	Lombardia	6 mesi-7 anni	2015-2016	Studio di sorveglianza attiva	Analisi dell'eziologia delle otiti medie acute con rottura del timpano	<i>S. pneumoniae</i> è risultato responsabile del 27,1% dei casi ma solo nel 20,8% degli stessi è stato l'unico batterio isolato. <i>S. pneumoniae</i> è stato rilevato in maniera significativamente superiore nei bambini sotto i 2 anni
Balsamo, 2018	Emilia Romagna	1 mese-14 anni	2002-2016	Studio di sorveglianza attiva	Analisi delle caratteristiche dei pazienti con mastoidite	<i>S. pneumoniae</i> è stato rilevato nel 16,7% dei campioni che sono stati sottoposti a coltura e sono risultati positivi mentre la positività all'antigene pneumococcico è stata registrata nel 10% dei campioni urinari testati
Pantosti, 2000	Italia	Tutta la popolazione	1997-1999	Studio di sorveglianza attiva	Analisi della prevalenza dei sierotipi di <i>S. pneumoniae</i> e del loro profilo di resistenza nei casi di meningite	Nei bambini sotto il 5 anni i più comuni sierotipi sono stati, in ordine di frequenza, 14, 6B e 23. Su tutti i campioni analizzati, indipendentemente dall'età, la resistenza alla penicillina è stata registrata nel 9,5% degli isolati con solo 2 ceppi completamente resistenti (appartenenti al sierotipo 9V). Il 30% dei ceppi appartenenti ai sierogruppi 14 o 6 erano resistenti all'eritromicina
D'Ancona, 2005	Piemonte e Puglia	Tutta la popolazione	2001	Studio di sorveglianza attiva	Analisi dell'incidenza delle MIP	L'incidenza nei bambini tra 0 e 4 anni è risultata di 6,3 su 100.000 in Piemonte e 2,8 su 100.000 in Puglia (11,3 e 5,9 su 100.000 rispettivamente nei bambini < 2 anni). Circa il 79% dei ceppi isolati da pazienti di età inferiore a 5 anni è risultato incluso nel vaccino PCV7
Zanchi, 2007	Siena	0-12 anni	1992-2005	Studio di sorveglianza attiva	Analisi dei sierotipi coinvolti nelle MIP	I sierotipi più comunemente rilevati, al di sotto dei 5 anni di età, sono stati l'1, il 6A e il 14
Pavan, 2007	Lombardia	Tutta la popolazione	2000-2006	Studio di sorveglianza attiva e Sorveglianza Nazionale delle Malattie Batteriche Invasive	Analisi dell'incidenza delle malattie batteriche invasive	83 casi di MIP riportati nel periodo di studio nella fascia di età 0-4 anni, contro i 168 casi di malattie meningococche invasive nella stessa età. Nel confronto tra i due batteri <i>N. meningitidis</i> è risultato prevalente fino ai 29 anni di età, mentre <i>S. pneumoniae</i> ha mostrato più casi a partire dai 30 anni, sebbene abbia un'incidenza significativa al di sotto dei 5 anni

Tab. I. segue

Primo autore, anno	Setting	Popolazione in studio (età)	Periodo in studio	Tipo di studio	Obiettivo	Risultati principali
Azzari, 2008	Toscana e Italia	0-14	2005-2006	Studio di sorveglianza attiva	Analisi dell'incidenza delle MIP	Il tasso di incidenza ottenuto con metodi colturali è stato di 3,6/100.000 per i bambini sotto i 14 anni, 4,7/100.000 sotto i 5 anni, 11,5/100.000 sotto i 2 anni e 11,2/100.000 nel primo anno di vita. Utilizzando metodi molecolari, sono stati ottenuti invece i seguenti risultati: 19,9/100.000, 35,1/100.000, 51,8/100.000 e 55,8/100.000. Nei bambini di età < 14 anni l'incidenza è stata di 3,6/100.000 per meningite/sepsi, 1,8/100,00 per artrite e 14,4/100.000 per polmonite
Tardivo, 2009	Nord-Est Italia	0-36 mesi	2003	Studio di sorveglianza attiva	Analisi dell'incidenza delle MIP	L'incidenza annuale è risultata di 58,9 casi/100.000
Giorgi Rossi, 2009	Lazio	Tutta la popolazione	2001-2005	Studio di sorveglianza attiva e Sorveglianza Nazionale delle Malattie Batteriche Invasive	Analisi dell'incidenza delle meningiti batteriche	L'incidenza complessiva è risultata di 3,7/100.000 ma maggiore (48,6/100.000) sotto l'anno di vita rispetto alla classe 1-4 anni (11,3/100.000). <i>S. pneumoniae</i> è risultato l'agente eziologico più comune, in particolare con i sierotipi 14, 19, 23, e 6
Riva, 2012	Lombardia nord occidentale	< 5 anni	2008	Studio di sorveglianza attiva	Analisi dell'incidenza delle MIP	L'incidenza annuale è risultata di 50,0/100.000, maggiore < 2 anni (58,3/100.000) rispetto a 2-4 anni (44,4/100.000). Il sierotipo 19A è risultato il più comune seguito da 1, 7F, 19F, 14, 23F, 12B, 15C
Azzari, 2012	Italia	0-16 anni	2008-2011	Studio di sorveglianza attiva	Analisi dei sierotipi coinvolti nelle MIP e stima della copertura conferita dai vaccini pneumococcici	I 10 sierotipi più comunemente isolati nella popolazione arruolata nello studio sono stati, in ordine decrescente, 1, 3, 19A, 7F, 5, 14, 6A, 6B, 18C e 19F
Amodio, 2013	Sicilia	1-57 mesi	2009-2011	Studio di sorveglianza attiva	Analisi dell'incidenza delle MIP	Il 6,6% del totale dei pazienti inclusi nello studio sono risultati affetti da MIP. I sierotipi 19A e 15C sono risultati responsabili di 3 casi ciascuno con un ulteriore caso dovuto a 23F. Per gli altri due casi il sierotipo non è stato identificato
Amodio, 2014	Sicilia	1-59 mesi	2010-2011	Studio di sorveglianza attiva	Analisi dell'incidenza delle MIP	L'incidenza delle MIP è risultata pari a 0 dal momento che nessuno dei bambini eleggibili è risultato positivo per <i>S. pneumoniae</i>
D'Ancona, 2015	7 regioni (A.P. Bolzano, A.P. Trento, Emilia-Romagna, Friuli-Venezia Giulia, Lombardia, Piemonte, Veneto)	Tutta la popolazione	2008-2014	Sorveglianza Nazionale delle Malattie Batteriche Invasive	Analisi dell'incidenza delle MIP	Nella fascia 0-4 anni dal 2008 al 2014 c'è stato un calo dei casi del 56% (12,0/100.000 < 1 anno e 7,1/100.000 tra 0 e 4 anni nel 2008 a fronte di 5,9/100.000 e 3,1/100.000 nel 2014)
Baldovin, 2016	Veneto	Tutta la popolazione	2007-2014	Sorveglianza Nazionale delle Malattie Batteriche Invasive	Analisi dell'incidenza delle MIP	Il tasso di incidenza nei bambini sotto i 5 anni di età è passato da 3,8/100.000 prima dell'introduzione del PCV13 a 0,8/100.000 dopo la stessa. In questa fascia di età, batteriemia e polmonite sono risultate le principali sindromi cliniche con un'incidenza di 2,2/100.000 e 1,8/100.000 prima dell'introduzione della vaccinazione e di 0,7/100.000 e 0,5/100.000 successivamente a essa
Camilli, 2017	Emilia-Romagna, Lombardia, A.P. Bolzano, A.P. Trento, Piemonte	< 5 anni	2008-2014	Sorveglianza Nazionale delle Malattie Batteriche Invasive	Analisi dell'incidenza delle MIP	L'incidenza è risultata di 7,8/100.000 nel 2008 e di 3,0/100.000 nel 2014. Nei soggetti vaccinati i valori sono stati rispettivamente di 2,92/100.000 nel 2008 e 0,13/100.000 nel 2014. I casi da sierotipi non vaccinali sono aumentati (principalmente quelli da 12F e 24F)

Tab. I. segue

Primo autore, anno	Setting	Popolazione in studio (età)	Periodo in studio	Tipo di studio	Obiettivo	Risultati principali
Nieddu, 2017	Friuli-Venezia Giulia, Emilia Romagna e Toscana	> 14 anni	2005-2016	Studio di sorveglianza attiva	Analisi della distribuzione dei sierotipi di <i>S. pneumoniae</i> nelle MIP	I sierotipi più comunemente isolati sono stati il 3 (13,3%), l'8 (8,5%), il 19A (7,5%), il 12 (6,5%), e il 22 (5,6%). Quelli che hanno mostrato una più alta crescita in percentuale nell'epoca post-PCV13 sono stati l'8 (+5,5%), il 23A (+4,4%) e il 33 (+3,5%). Quelli con una riduzione maggiore invece il 7F (-12,8%), il 15 (-4,0%) e il 12 (-3,0%)
Nicolosi, 2018	Italia	1-8 anni	2008-2012	Studio di sorveglianza attiva	Analisi della distribuzione dei sierotipi di <i>S. pneumoniae</i> nelle MIP	I sierotipi più comunemente isolati sono stati il 19A (26,1%), l'1 (15,2%), il 3 e il 10 (entrambi 8,7%), il 14 (6,5%), seguiti da 7F, 11A, 15C e 24F
Quattrone, 2020	Toscana	Tutta la popolazione	2016-2017	Studio di sorveglianza attiva e Sorveglianza Nazionale delle Malattie Batteriche Invasive	Analisi dell' <i>under-reporting</i> del sistema di sorveglianza nazionale	Solo il 3,1% dei casi è stato contemporaneamente riscontrato nelle tre fonti considerate nello studio (ospedalizzazioni, sistema di sorveglianza, sistema di analisi microbiologiche) per un tasso di incidenza combinato di 12,1/100.000 e un <i>under-reporting</i> del 73,7%
Monali, 2020	Italia	Tutta la popolazione	2007-2017	Sorveglianza Nazionale delle Malattie Batteriche Invasive	Analisi dell'incidenza delle MIP	L'incidenza delle MIP nella fascia di età sotto 1 anno e tra 1 e 4 anni è diminuita fino al 2013 ed è poi aumentata. Nel 2017, l'incidenza è risultata pari a 5,7 per 100.000 < 1 anno e 2,2 per 100.000 tra 1 e 4 anni. I sierotipi che hanno mostrato un aumento sono stati il 3, l'8, il 12F e il 22F, in particolare l'8 e il 12F nella fascia 0-4 anni, mentre sono diminuiti il 19A e il 3

MIP: malattie invasive pneumococciche.

Tab. II. Caratteristiche e principali risultati delle revisioni sistematiche relative al *burden* clinico delle malattie pneumococciche.

Primo autore, anno	N. studi inclusi	Setting	Popolazione target (età)	Sierotipo	Principali risultati
Jefferson T. 2006	20	Europa occidentale (Danimarca, Finlandia, Norvegia, Svezia, Spagna, Svizzera, Scozia, Austria, Germania, UK, Italia)	≤ 2 anni	Il sierotipo 14 è risultato il più comune (19,47%), seguito dal sierotipo 6 (16,26%); 19 (15,14%); 23 (10,29%); 18 (6,12%); 1 (5,35%); 9 (5,21%); 7 (3,42%); 4 (2,9%); 3 (2,11%); 15 (0,87%); 8 (0,76%); 5 (0,61%); 11 (0,46%); 24 (0,41%); 12 (0,41%)	<p>MIP</p> <ul style="list-style-type: none"> È stata stimata un'incidenza pari a 27,03 casi/100.000 bambini < 2 anni (95% IC 2,85-33,43) MIP è risultata costantemente più bassa nei paesi dell'Europa occidentale rispetto agli studi degli Stati Uniti (20-35 casi/100.000 bambini in Europa occidentale vs 160-180 casi/100.000 bambini negli Stati Uniti) <p>Meningiti</p> <p>L'incidenza di meningite pneumococcica è risultata variare da 8 a 9 casi/100.000 bambini < 2 anni</p> <ul style="list-style-type: none"> Range di incidenza in Scandinavia: 4,85-12,85 Range di incidenza in Spagna: 3,78-13,58 Range di incidenza in Europa occidentale: 5,64-14,64 <p>Antibiotico resistenza</p> <ul style="list-style-type: none"> Alti tassi di resistenza alla penicillina in Spagna (49%) Paesi con politiche restrittive sull'uso di antibiotici (ad es. Danimarca, Svezia) hanno riportato, invece, percentuali inferiori di antimicrobico-resistenza

Tab. II. segue

Primo autore, anno	N. studi inclusi	Setting	Popolazione target (età)	Sierotipo	Principali risultati
O'Brien K.L. 2007	156	Prospettiva globale	< 5 anni HIV-positivi HIV-negativi	-	<ul style="list-style-type: none"> L'incidenza annuale della malattia pneumococcica è risultata variare notevolmente da 188 (131-284) a 6.387 (4.937-7.909)/100.000 bambini < 5 anni. L'Africa ha riportato il più alto tasso di incidenza, ma, per maggior popolazione, il numero più elevato di casi è stato registrato nel sud-est asiatico <p>MIP</p> <ul style="list-style-type: none"> Nel 2000, si sono verificati circa 14.5 milioni di episodi di malattia pneumococcica severa (range: 11.1-18.0 milioni) I bambini con infezione da HIV hanno presentato un rischio più elevato di malattia polmonare invasiva, comprendente anche la meningite, rispetto a quelli non infetti <p>Meningite</p> <ul style="list-style-type: none"> L'incidenza globale nei bambini, indipendentemente dall'infezione da HIV, è stata di 17 casi/100.000, riportando circa 103.000 casi di meningite pneumococcica nel 2000 <ul style="list-style-type: none"> L'Europa ha presentato la percentuale più alta (23%) tra i Paesi riportanti dati sull'incidenza della meningite pneumococcica, mentre il sud-est asiatico e l'area orientale del Mediterraneo hanno riportato le percentuali più basse, rispettivamente, dello 0% e 5% <p>PP</p> <ul style="list-style-type: none"> L'incidenza globale della polmonite pneumococcica è risultata pari a 13.8 milioni di casi nei bambini di età < 5 anni nel 2000 <p>Mortalità</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>S. pneumoniae</i> è risultato la causa di circa l'11% (8-12%) di tutti i decessi nei bambini di 1-59 mesi (HIV-negativi) Tra questi decessi, oltre il 61% si è verificato in dieci paesi africani e asiatici Tra i decessi per pneumococco (HIV-positivi e HIV-negativi), il 90% è stato causato da polmonite, il 7% da meningite e il 3% da sindromi cliniche gravi non pneumococciche e non meningitiche
Valenzuela M.T. 2009	24	America Latina e Caraibi	< 5 anni	Il sierotipo 14 è risultato il più comune (fatta eccezione per la meningite nei bambini < 2 anni di età, per i quali il sierotipo 5 è risultato il più comune), costituendo il 28% e il 40% degli isolati da malattia pneumococcica invasiva, rispettivamente, nei bambini di età < 2 anni e < 6 anni di età	<p>MIP</p> <ul style="list-style-type: none"> MIP è risultata quasi il doppio tra i bambini < 2 anni (61/100.000) rispetto ai bambini < 5 anni (32/100.000) <p>Complicanze</p> <ul style="list-style-type: none"> La percentuale di malattie dovute ad infezione pneumococcica è stata stimata al 12% (n = 1.3 milioni di episodi) per l'otite media acuta, al 40% (n = 270.000 episodi) per la polmonite con evidenza radiologica e al 6% (n = 59.000 episodi) per polmonite senza evidenza radiologica di consolidamento <p>Mortalità</p> <ul style="list-style-type: none"> Si stima che, ogni anno, nella regione si verificano tra i 12.000 e i 28.000 decessi per malattia pneumococcica I tassi di mortalità sono stati più elevati per la meningite pneumococcica (37%) e per la sepsi pneumococcica (35%)

Tab. II. segue

Primo autore, anno	N. studi inclusi	Setting	Popolazione target (età)	Sierotipo	Principali risultati
Ramakrishnan M. 2009	37	Africa	Range di età: 1 mese-15 anni con diagnosi di laboratorio confermata per meningite batterica (non solo da <i>S. pneumoniae</i>)	-	<p>Meningite</p> <ul style="list-style-type: none"> Un totale di 10 studi ha riportato dati sulle sequele di meningite pneumococcica, includendo 676 bambini. Tali studi hanno riscontrato una o più sequele nel 16-38% dei bambini (25% in media) Uno studio ha riportato perdita dell'udito nel 5% dei casi <p>Mortalità</p> <ul style="list-style-type: none"> I più alti tassi di mortalità osservati in ospedale sono stati attribuiti alla meningite pneumococcica (media = 35%) e alla meningite da <i>Haemophilus influenzae</i> di tipo b (Hib) (media = 25%), rispetto alla meningite meningococcica (media = 4%)
Johnson H.L. 2010	169	Africa, Asia, Europa, America Latina e Caraibi, Nord America, Oceania	< 5 anni	Nel complesso, sette sono risultati i sierotipi più comuni (1, 5, 6A, 6B, 14, 19F, 23F).	<p>MIP:</p> <ul style="list-style-type: none"> I sierotipi 1, 5, 6A, 6B, 14, 19F, e 23F sono risultati responsabili del 58-66% di MIP in tutte le regioni sia in Africa sia in Asia Il sierotipo 14 è risultato il più comune, corrispondente al 12-29% di casi di MIP in ciascuna regione Il sierotipo 6B è risultato il secondo in tutte le regioni, fatta eccezione per l'Africa, in cui è al quinto posto; in combinazione con il sierotipo 6A, il 6B è stato ritenuto responsabile del 14-18% dei casi di MIP tra le diverse regioni I sierotipi 1, 5, e 14 sono risultati responsabili del 28-43% dei casi di MIP tra le regioni I sierotipi 23F e 19F sono risultati responsabili del 9-18% dei casi generali di MIP <p>Mortalità:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sette sierotipi (1, 5, 6A, 6B, 14, 19F e 23F) sono risultati responsabili di 9 milioni di casi e 500.000 morti attribuibili alla malattia pneumococcica nei bambini di età < 5 anni <p>Antibiotico resistenza:</p> <ul style="list-style-type: none"> Il sierotipo 19A è stato frequentemente associato ad antibiotico resistenza
Chen Y. 2011	49	Cina	< 5 anni	I sierotipi 19F, 19A e 14 sono risultati i più frequenti nei pazienti con polmoniti/meningiti	<p>Meningite:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tra il 1980-2008, sono stati registrati 14 casi di meningite/100.000/anno <p>Mortalità:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tra il 1980-2008, sono stati registrati 12.815 casi/100.000/anno dovuti a malattia pneumococcica tra i bambini < 5 anni, con 526 morti/100.000 ogni anno <p>Antibiotico resistenza:</p> <ul style="list-style-type: none"> In tutto il mondo, il 15-30% di <i>S. pneumoniae</i> è risultato multiresistente ai farmaci (MDR) (cioè resistente a un numero di classi di antibiotici > 3) Solo sette sierotipi su 90 (6A, 6B, 9V, 14, 19A, 19F, 23F) sono stati associati agli isolati più resistenti



Tab. II. segue

Primo autore, anno	N. studi inclusi	Setting	Popolazione target (età)	Sierotipo	Principali risultati
Castañeda E. 2012	63	America Latina e Caraibi	< 6 anni	Tutti i dati hanno riguardato il sierotipo 19A	<p>MIP:</p> <ul style="list-style-type: none"> Di 19.733 isolati, 753 (3,8%) sono stati causati dal 19A L'incidenza annuale di MIP causata da Spn19A è risultato 1/100.000 tra i bambini < 6 anni <p>Meningiti:</p> <ul style="list-style-type: none"> L'incidenza del sierotipo 19A è risultata variare tra 9-15 casi/100.000/anno nei bambini < 5 anni <p>Otite media acuta:</p> <ul style="list-style-type: none"> Gli isolati del sierotipo 19A sono stati responsabili del 2,4% di episodi di otite acuta media e hanno rappresentato il 4,1% e il 4,4% di 4,380 isolati rinofaringei prelevati, rispettivamente, da bambini sani e da bambini ospedalizzati/ bambini malati <p>Antibiotico resistenza:</p> <ul style="list-style-type: none"> Circa il 53,7% (22/41) di isolati di Spn19A, raccolti da casi di meningite, sono stati segnalati come resistenti alla penicillina. Per gli isolati non correlati alla meningite, il 10,8% di Spn19A (17/158) ha mostrato un livello intermedio di resistenza, mentre il 3,2% (5/158) alta resistenza
Ciapponi A. 2014	39	America Latina e Caraibi	< 5 anni	La sorveglianza sulla distribuzione dei sierotipi ha mostrato che il 14, 5, 6B (per meningite) e 14, 6B, 19F (per batteriemia) sono risultati i più frequente	<p>Meningite:</p> <ul style="list-style-type: none"> Incidenza pari a 4,7/100.000 bambini Il sierotipo più frequentemente isolato nei bambini con meningite è stato il 14 nel 28,5% dei campioni, seguito dal sierotipo 5, nel 15%, e dal sierotipo 6B nel 14,2% dei campioni <p>Batteriemia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Incidenza pari a 3,9/100.000 bambini Il sierotipo più frequentemente isolato nella regione è stato il sierotipo 14 nel 29,3% dei campioni, seguito dal sierotipo 6B, nel 10,6% e dal sierotipo 19F nel 7,3% dei campioni <p>Mortalità:</p> <ul style="list-style-type: none"> La mortalità è stata calcolata pari a 8,3 e 0,5/100.000, rispettivamente, per meningite e sepsi Il tasso di mortalità è stato calcolato pari al 33,2% (95% IC: 21,3-46,2) per la meningite e al 29,0% per la sepsi <p>Ospedalizzazione:</p> <ul style="list-style-type: none"> La durata media complessiva di ospedalizzazione per meningite pneumococcica è stata pari a 15 giorni (95% IC: 12,6-17,5)
Jaiswal N. 2014	22	Asia del Sud	1 mese-12 anni	-	<p>MIP:</p> <ul style="list-style-type: none"> L'incidenza di MIP è risultata pari al 10,58% nei bambini ricoverati in ospedale per sospetta malattia batterica invasiva Studi sulla popolazione dei paesi dell'Asia meridionale hanno dimostrato che il 12,8% delle malattie batteriche invasive confermate sono state causate dalla polmonite da <i>S. pneumoniae</i> Studi clinici retrospettivi hanno dimostrato che il 28% delle malattie batteriche invasive erano dovute a <i>S. pneumoniae</i> <p>PP:</p> <ul style="list-style-type: none"> <i>S. pneumoniae</i> è stato responsabile del 14,87% di tutti i casi di polmonite batterica <p>Meningite:</p> <ul style="list-style-type: none"> La meningite è risultata responsabile del 36,81% di tutti i casi di meningite piogenica



Tab. II. segue

Primo autore, anno	N. studi inclusi	Setting	Popolazione target (età)	Sierotipo	Principali risultati
Lyu S. 2017	40	Cina	≤ 14 anni	I sierotipi 19F, 19A, 23F, 14, e 6B sono risultati i più comuni sia nelle forme di malattia invasiva sia non invasiva in Cina	<p>Antibiotico resistenza:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tutti i sierotipi più comuni presentati nello studio hanno mostrato una resistenza di alto livello agli antibiotici Il tasso di copertura per i sierotipi del PCV13 è risultato superiore a quello del PCV10, ciò a causa della prevalenza del sierotipo 19A, senza differenze significative tra il tasso di copertura con PCV13 e quelle con PPSV23
Bardach A. E. 2017	35	America Latina e Caraibi	≤ 14 anni	I dati di sorveglianza hanno dimostrato i sierotipi 14, 1 e 6B come i più frequenti	<p>PP:</p> <ul style="list-style-type: none"> L'incidenza globale di colture confermate per PP è stata calcolata pari a 20,4/100.000 bambini in popolazioni di età < 5 anni <p>Mortalità:</p> <ul style="list-style-type: none"> La mortalità è risultata variare da 0,4-5,7/100.000 bambini, con una mortalità complessiva di 2,9/100.000 bambini di età 0-14 anni <p>Ospedalizzazioni:</p> <ul style="list-style-type: none"> La durata media di ospedalizzazioni per casi di PP è risultata di 10 giorni (95% IC 7,7-12,3), con un numero medio di visite di 2,8. Il costo diretto medio per l'ospedalizzazione dei pazienti è stato stimato pari a \$ 961,5 (804,5-2677,0)
Tam P. Y. I. 2017	38	Africa	< 16 anni	I sierotipi 14 (16,7%), 6B (14,1%), 6A (12,6%), 23F (12,0%), 19F (10,7%), 19A (7,6%) sono stati individuati, nell'ordine, come i maggiori responsabili di malattia invasiva	<p>MIP:</p> <ul style="list-style-type: none"> L'incidenza di MIP è risultata di 62,6/100.000 anni-persona I sierotipi che più comunemente hanno causato malattia invasiva sono stati il sierotipo 14 (16,7%), seguito dai sierotipi 6B e 6A (rispettivamente del 14,1% e 12,6%), il sierotipo 23F (12,0%) e i sierotipi 19F e 19A (rispettivamente del 10,7% e 7,6%) I sierotipi più comuni identificati negli studi non invasivi sono stati il 19B/C/F (20,4%), non tipizzabili (16,8%), 6/A/B (15,6%) e sierotipo 14 (11,7%) <p>Meningite:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tra i bambini con MIP, l'incidenza della meningite è risultata variare tra 9,1-108/100.000 anni-persona La meningite ha riportato un'incidenza di 24,7/100.000 anni-persona <p>Batteriemia:</p> <ul style="list-style-type: none"> L'incidenza della batteriemia è risultata variare tra 2-403/100.000 anni-persona <p>Antibiotico resistenza:</p> <ul style="list-style-type: none"> La prevalenza di suscettibilità alla penicillina è stata del 78,1% Cumulativamente, PCV10 e PCV13 hanno incluso, rispettivamente, il 66,9% e l'80,6% dei sierotipi MIP
Singh J. 2017	7	India	≤ 5 anni	I sierotipi 14 e 19A sono risultati presenti nella maggior parte delle aree geografiche studiate	<p>MIP:</p> <ul style="list-style-type: none"> I sierotipi 14, 1, 19F, 6B, 5, 6A, 9V and 23F sono stati – in ordine decrescente di frequenza – la causa più frequente di MIP tra i bambini <p>Antibiotico resistenza:</p> <ul style="list-style-type: none"> La resistenza pneumococcica a trimetoprim/ sulfametossazolo, eritromicina, penicillina, cloramfenicolo, levofloxacina e cefotaxime è stata osservata, rispettivamente, nell'81%, 37%, 10%, 8%, 6% e 4% di tutti gli isolati pneumococcici, mentre non è stata riportata la resistenza alla vancomicina

Tab. II. segue

Primo autore, anno	N. studi inclusi	Setting	Popolazione target (età)	Sierotipo	Principali risultati
Balsells E. 2018	13	USA, Colombia, Francia, Israele, Italia, Paesi Bassi, Norvegia, Spagna, UK, Africa del Sud	< 5 anni	I sierotipi 1, 7F e 12F sono risultati essere i più pericolosi nei bambini < 5 anni di età	<p>MIP:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rispetto al 19A, i sierotipi 1, 7F e 12F hanno presentato un potenziale di malattia invasiva significativamente più elevato nei bambini di età compresa tra 0-23 e 0-59 mesi per MIP e sindromi cliniche (OR > 5) Diversi NVT (6C, 15A, 15BC, 16F, 23B, nei due gruppi di età citati) hanno mostrato un potenziale di malattia invasiva minore rispetto a 19A (OR 0,1-0,3) NVT 8, 12F, 24F e 33F si sono attestati all'estremità superiore dello spettro di invasività
Fu J. 2019	16	Cina	< 18 anni	I sierotipi predominanti sono risultati essere il 19F (27,7%), 19A (21,2%), 14 (16,5%), 6B (8,6%) e 23F (7,3%)	<p>MIP:</p> <ul style="list-style-type: none"> Un totale di 18 sierotipi diversi è stato identificato tra 1218 ceppi, di cui il predominante è risultato il 19F. La prevalenza complessiva del sierotipo 19F è stata del 27,7% (17,7-37,6%), seguita dal sierotipo 19A con il 21,2% (16,4-26,1%), dal sierotipo 14 con il 16,5% (12,8-20,1%), dal sierotipo 6B con l'8,0% (5,2-10,8%) e dal sierotipo 23F con il 7,3% (5,2-9,5%) <p>Antibiotico resistenza:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tra i tassi di resistenza antibiotica di <i>S. pneumoniae</i>, la resistenza alla penicillina ha riportato valori del 32,0% (12,1-51,9%), Circa il 94,4% (90,7-98,1%) e il 92,3% (87,4-97,3%) degli isolati hanno inoltre mostrato resistenza all'eritromicina e alla clindamicina
Hocknell R. E. 2019	10	Tailandia	Range di età: ≤ 5 anni > 5 anni	I sierotipi più comunemente responsabili di malattia sono risultati, nell'ordine, il 6B, 23F, 14, 19A e 19F	<p>MIP:</p> <ul style="list-style-type: none"> In tutti gli studi sulle MIP, nell'ambito della sierotipizzazione di 329 isolati di bambini di 5 anni di età, i sierotipi più diffusi sono risultati il 6B (20,3%), il 23F (16,1%) e il 14 (14,2%)
Men W. 2020	42	Cina	< 14 anni	I sierotipi predominanti sono risultati il 19A (215, 22,8%), 19F (195, 20,7%), 14 (185, 19,6%), 23F (89, 9,4%) e 6B (79, 8,4%)	<p>MIP:</p> <ul style="list-style-type: none"> Il sierotipo 19A è risultato il più importante tra i bambini cinesi, rappresentando quasi un quinto dei ceppi correlati alle MIP I sierotipi più frequenti ottenuti da bambini cinesi con MIP sono stati il 19A, 19F, 14, 23F e 6B. Insieme, questi cinque sierotipi hanno costituito l'81,0% di tutti i ceppi L'efficacia del PCV13 nel ridurre la morbosità e la mortalità per MIP è stata stimata al 90,4% In generale, i Paesi che hanno incluso il PCV13 nei programmi nazionali di immunizzazione si sono dimostrati in grado di ridurre le malattie causate dal sierotipo 19A <p>Antibiotico resistenza:</p> <ul style="list-style-type: none"> Negli isolati è stata rilevata un'alta frequenza di resistenza a cefuroxima, cefaclor ed eritromicina
Ishiwada N. 2021	65	Giappone	< 15 anni	I sierotipi più comuni sono risultati il 3, 6A, 19A (sierotipi del PCV13); 12F (sierotipi epidemici); 15A, 35B (sierotipi farmaco-resistenti)	<p>MIP e PP:</p> <ul style="list-style-type: none"> Nei neonati con un'età media di 14 mesi sono state segnalate disabilità dello sviluppo (1,4%) e perdita di udito bilaterale (1,4%) La paralisi è stata segnalata nel 21,4% dei neonati e dei bambini con MIP di età compresa tra 8 mesi-10 anni <p>Mortalità</p> <ul style="list-style-type: none"> Tra 19 pazienti con MIP (età media: 2 anni [10 mesi-14 anni]), è stata riportata la morte in 1/19 pazienti (5,3%)

MIP: malattie invasive pneumococciche; PP: polmonite pneumococcica; NVT: *non-vaccine-type*; PCV: *Pneumococcal conjugate vaccine*.

Tab. III. Caratteristiche e principali risultati degli studi primari inclusi nella revisione sistematica relativa al burden clinico delle malattie pneumococciche.

Primo autore, anno	Regione italiana/città/Setting	Disegno di studio	Durata dello studio	Popolazione target (N, genere, età media)	Sierotipo (%) e/o correlazione con complicanze	Complicanze pneumococciche	Antibiotico resistenza	Ospedalizzazioni	Mortalità (%)
Marchese A. 2000	Nord Italia: Bergamo, Genova, Milano, Novara, Sondrio, Torino e Vercelli. Centro Italia: Ancona, Bologna, Firenze, Parma, Roma, Perugia, e Pisa Sud Italia: Catania, Catanzaro, Messina, Napoli e Sassari	Studio osservazionale	Gennaio 1994-settembre 1998	Tot: 87 Range età: 0-5 anni	19F (28,5%) 19A (3%) 6B (24,9%) 6A (0,45%) 23F (17%) 23A (1,21%) 9V (5,2%) 35 (1,31%) 15B (3,5%) 5A (15,2%) 14 (8,73%) 21 (0,45%) 24 (0,45%)	-	Penicillina resistenza per sierotipi 23F-19F-9V Eritromicina resistenza per i sierotipi 6B-19A-14-19F-15A-15B-23F	-	-
Pantosti A. 2000	47 Ospedali in diverse aree di Italia (Napoli, Pordenone, Palermo, Parma, Roma, Reggio Emilia, Arezzo, Bologna)	Studio osservazionale	Dicembre 1997-marzo 1999	Tot: 25 Range età: 2 mesi-5 anni	14 (28%) 23F (16%) 6B (20%) 1, 4, 18C, 19A, 6A, 7F	Meningite	Penicillina resistenza per il sierotipo 9V Eritromicina resistenza per i sierotipi 14 e 6 Cloramfenicolo e tetraciclina resistenza per sierotipo 6	-	-
Esposito S. 2002	Milano	Studio osservazionale	-	Tot: 196 M (50,5%) Range età: 2-5 anni	1 (30,0%) 14 (27,5%) 9V (10,0%) 4 (7,5%) 18C (7,5%) 6B (5,0%) 19F (5,0%) 23F (5,0%) 5 (2,5%)	Polmonite complicata con segni radiologici: <ul style="list-style-type: none"> • iperinflazione (10,4%) • ispessimento peribronchiale (6,3%) • opacità perilari (31,3%) • infiltrazioni reticolonodulari (27,1%) • consolidamenti lobari e segmentali (37,5) • consolidamenti bilaterali (14,6) • versamento pleurico (6,3) 	Giorni medi \pm SD: 6,857 \pm 3,523	-	

Tab. III. segue

Primo autore, anno	Regione italiana/città/Setting	Disegno di studio	Durata dello studio	Popolazione target (N, genere, età media)	Sierotipo (%) e/o correlazione con complicanze	Complicanze pneumococciche	Antibiotico resistenza	Ospedalizzazioni	Mortalità (%)
Pantosti A. 2003	65 laboratori in diverse aree italiane	Studio trasversale	1997-2000	Tot: 503 isolati Range età: 0-15 anni	14 (33,3%) 6A (3,9%) 6B (13,7%) 23F (13,7%) 19A (5,9%) 19F (3,9%) 4 (5,9%) 7F (5,9%) 3 (2,0%) 5 (2,0%) 18C (2,0%)	MIP	PNSSP: • Sierotipi 9 (30%), 19 (31%) e NVS 24 (38%), 35 (57%) • I tre sierotipi nel bambini costituiscono i sierotipi inclusi nel vaccino eptavalente coniugato ERSP: • Sierotipi 14 (83%), 19 (63%) e 6 (44%) • Ceppi multiresistenti appartengono a 11 differenti sierotipi, rappresentati soprattutto dal 6 (26,2%) e 19 (28,6%)	-	-
D'Ancona F. 2005	Piemonte e Puglia	Studio trasversale	Aprile 2001-marzo 2002	Tot: 17 Range età: 0 mesi-4 anni	14 (50,0%) 3 (7,1%) 4 (7,1%) 6B (7,1%) 7F (7,1%) 18C (7,1%) 19A (7,1%) 31 (7,1%)	MIP Piemonte: 0-11 mesi = 5,6 per 100.000 0-23 mesi = 11,3 per 100.000 0-4 anni = 6,3 per 100.000 MIP Puglia: 0-11 mesi = 7,1 per 100.000 0-23 mesi = 5,9 per 100.000 0-4 anni = 2,8 per 100.000 Polmonite (11,8%) Meningite (58,8%) Setticemia (11,8%) Otite (5,9%) Altro (5,9%)	Penicillina resistenza Mediamente sensibili al cefotaxime Eritromicina resistenza Resistenza a clindamicina e tetraciclina Resistenza a levofloxacina e cloramfenicolo	-	8% (1 decesso) in bambino < 2 anni di età

Tab. III. segue

Primo autore, anno	Regione italiana/città/ <i>Setting</i>	Disegno di studio	Durata dello studio	Popolazione target (N, genere, età media)	Sierotipo (%) e/o correlazione con complicanze	Complicanze pneumococciche	Antibiotico resistenza	Ospedalizzazioni	Mortalità (%)
Pagliano P.	Campania	Studio longitudinale	Gennaio 1997-dicembre 2005	Tot. 64 M: F = 1,9:1 Range età: 1 mese-14 anni Età media: 26 (7-89) mesi	3 = Idrocefalo 4 6A 8 9N = Perdita dell'udito, emiparesi 9V = Morte, emiparesi 11A 14 = Emiparesi, perdita dell'udito 15B 18A 18C = Deterioramento cognitivo 19A = Emiparesi 19F = Perdita dell'udito 23A = Emiparesi 23F = Deterioramento cognitivo 31 33	Meningiti Manifestazioni neurologiche (deficit motorio, perdita di udito, disturbi del comportamento o del linguaggio, igroma cerebrale e trombosi dei seni venosi): 22%	2 ceppi totalmente resistenti alla penicillina e 8 con resistenza intermedia 2 ceppi con resistenza intermedia a cefotaxime ma entrambi penicillina resistenti 21 ceppi resistenti all'eritromicina 9 resistenti alla vancomicina o rifampicina	-	3% (2 decessi)
Azzari C. 2008	Toscana	Studio longitudinale	Dicembre 2005-novembre 2006	Tot: 92 M (57,6%) F (42,4%) Range età: 0 mesi-14 anni Età media: 63,1 ± 45,2 mesi	4-6A/B-23F-9V/A = Meningite/sepsi 4-6A/B-19F/A-8-14-18-18C-12-3-1 = Polmonite 22F = Artrite	Incidenza MIP: 3,6/100.000 per meningiti/sepsi 14,4/100.000 per polmoniti 1,8/100.000 per artrite	-	-	-
Montagnani F. 2008	Toscana	Studio osservazionale	1992-2006	Tot: 640 M 59% F 41% Range età: 0 mesi-15 anni	1 (38,1%) = Polmonite batteriemia e sepsi 4 (4,7%) 7F (9,5%) 5 6A 12F 14 18C 19A 19F 23F 24F 34	Polmonite con o senza pleurite 62% Meningite 25% Sepsi 16%	Non suscettibile alla penicillina 10,2% Eritromicina resistenza 35,15%; Multiresistenza 8%	-	Tra il 4,8% dei casi di MIP: decesso di un solo paziente (con meningite)

Tab. III. segue

Primo autore, anno	Regione italiana/città/ <i>Setting</i>	Disegno di studio	Durata dello studio	Popolazione target (N, genere, età media)	Sierotipo (%) e/o correlazione con complicanze	Complicanze pneumococciche	Antibiotico resistenza	Ospedalizzazioni	Mortalità (%)
Resti M. 2010	83 Ospedali di 19 Regioni italiane	Studio osservazionale	Aprile 2007-giugno 2009	Tot: 753 M 417 (55,4%) Range età: 0-16 anni < 2 anni: 177 (23,5%) Età media: 3,8 anni	1 (50%) in bambini > 2 anni 19A (11,1%) bambini < 2 anni 3 (13,9%) 6 (2,8%) 7F (2,8%) 9V (2,8%) 14 (5,6%) 18 (5,6%) 20 (2,8%) NT (2,8%)	Polmonite complicata in 162 pazienti (21,5%): • versamento parapneumonico (93,8%) • versamento parapneumonico con empiema (31,5%) • polmonite necrotizzante (4,9%) • atelettasia (4,9%)	-	-	-
Azzari C. 2012	19 Regioni italiane	Studio trasversale	Aprile 2008-marzo 2011	Tot: 153 Range età: 0-16 anni Età media: 4,1 anni	1 (29,9%) = Polmonite 3 (16,0%) = Polmonite e meningite 19A (13,2%) = Polmonite 7F (8,3%) = Meningite 5 (4,2%) 14 (4,2%) 6A (3,5%) = Meningite 6B (3,5%) 18C (3,5%) 19F (3,5%)	MIP: Polmonite pneumococcica batteriemia Meningite/sepsi	-	-	-
Esposito S. 2012	Milano Novara Genova Roma Padova	Studio osservazionale	Settembre 2008-marzo 2011	Tot: 510 M 277 (54,3%) F 233 (45,7%) Range età: 1 mese-5 anni Età media: 2,3 anni	19A (33,3%) 14 (5,6%) 4 (5,6%) 3 (11,1%) 7F (5,6%) 1 (5,6%)	Polmonite complicata: • versamento pleurico • versamento pleurico con empiema • polmonite necrotizzante • atelettasia	-	-	-
Riva E. 2012	Lombardia	Studio osservazionale	12 mesi	Tot: 135 M 75 F 60 Range età: 0-4 anni Età media: 2,5 ± 1,4 anni	1-14-7F-19F = Polmonite 19A (23,1%)-19F 14 = Batteriemia 23F-12B = Sepsi 15C = Meningite	MIP: Polmonite 53,3% Batteriemia 26,7% Sepsi 13,3% Meningite 6,7%	Penicillina e Tetraciclina resistenza per sierotipo 15C Eritromicina resistenza per sierotipo 19A e 14 Eritromicina e tetraciclina resistenza per sierotipo 19F	-	-

Tab. III. segue

Primo autore, anno	Regione italiana/città/Setting	Disegno di studio	Durata dello studio	Popolazione target (N, genere, età media)	Sierotipo (%) e/o correlazione con complicanze	Complicanze pneumococchiche	Antibiotico resistenza	Ospedalizzazioni	Mortalità (%)
Bonsignori F. 2013	Toscana	Studio longitudinale	Gennaio 1999-dicembre 2009	Tot: 5450 M 54,9% F 45,1% Range età: 1 mese-18 anni Età media: 44 mesi	-	PP: 39,48%	-	Ospedalizzazione (1999-2009) 0-5 anni: (28,04%) 6-12 anni: (10,6%) 13-18 anni: (0,98%) Durata media di degenza: 5 giorni	
Baldo V. 2014	Veneto	Studio osservazionale	Gennaio 2004-dicembre 2012	Tot: 16,195 M 54,0% F 46,0% Range età: 0-14 anni	-	Polmonite: 0-4 anni (98,6%) 5-14 anni (98,7%) Meningite: 0-4 anni (0,3%) 5-14 anni (0,2%) Setticemia: 0-4 anni (0,7%) 5-14 anni (0,4%) Empiema: 0-4 anni (0,4%) 5-14 anni (0,6%)	-	0-4 anni: 4,7 ± 3,6 giorni 5-14 anni: 5,1 ± 3,7 giorni Il tasso di ospedalizzazione correlato alla polmonite è diminuito significativamente nella fascia 0-4 anni da 617,3/100.000 nel 2004 a 451,8/100.000 nel 2012	
Azzari C. 2015	Liguria, Puglia, Campania, Lazio, Toscana, Friuli-Venezia Giulia, Marche e Piemonte	Studio osservazionale	Maggio 2008-giugno 2009	Tot: 920 M 58% (529/920) Range età: 0-4 anni Età media: 23,1 mesi (range 0-59)	1 = (5,9%) polmonite 3 = (8,8%) polmonite e versamento pleurico (2,9%) 5 = (2,9%) polmonite e versamento pleurico 6A = (2,9%) otite media pleurico e meningite 14 = (8,8%) polmonite 18 = (2,9%) polmonite 19A = (11,8%) polmonite + versamento pleurico + meningite + altro 19F = (2,9%) cellulite e otite media 23F = (2,9%) meningite	MIP: Polmonite Versamento pleurico Meningite Sepsi	-	-	-

Tab. III. segue

Primo autore, anno	Regione italiana/città/Setting	Disegno di studio	Durata dello studio	Popolazione target (N, genere, età media)	Sierotipo (%) e/o correlazione con complicanze	Complicanze pneumococchiche	Antibiotico resistenza	Ospedalizzazioni	Mortalità (%)
Baldo V. 2016	Veneto e Friuli-Venezia Giulia	Studio osservazionale	Gennaio 2004-dicembre 2013	Tot: 0-4 anni: 8510 M 54,3% F 45,7% 5-14 anni: 3924 M 55,2% F 44,8%	MIP 2008-2009: sierotipi PCV7 2010-2011 (introduzione PCV13): 3/7F in aumento 2012-2014: 10A/12F/23B/24F/25A/33F hanno rappresentato il 33% di tutti gli isolati PM 2008-2009: sierotipo 14 (17%); 2010-2011: sierotipo 1 e 7F (46%) 2012-2014: sierotipi 14/9N/10A/12F/15A/23B/33F MIP Sierotipi PCV7: 2,92 casi/100.000 abitanti nel 2008 e 0,13 casi/100.000 abitanti nel 2014 Sierotipi PCV13: 3,2 casi/100.000 abitanti nel 2008; 3,85 casi/100.000 abitanti nel 2010 e 0,89 casi/100.000 abitanti nel 2010 NSV: 1,12 casi/100.000 abitanti nel 2010; 3,15 casi/100.000 abitanti nel 2010 e 2,04 casi/100.000 abitanti nel 2014 Negli anni 2013-2014 NVS sono stati responsabili del 69% di tutti i casi di MIP nei bambini	Polmonite: 0-4 anni (97,8%) 5-14 anni (97,8%) Setticemia: 0-4 anni (1%) 5-14 anni (0,7%) Meningite: 0-4 anni (0,6%) 5-14 anni (0,4%) Empiema: 0-4 anni (0,6%) 5-14 anni (1,1%)	Penicillina resistenza 21% MIP e 17% PM; 14% nel 2008 con sierotipi PCV13 33,3% nel 2012 22,7% nel 2014 con sierotipi PCV13 e NVS (15A/23B/24F/19A) 57,1% penicillina resistenza per sierotipo 14 Resistenza al ceftriaxone: 6% nel 2008; 22,2% nel 2012 e fino a 0 negli ultimi due anni analizzati Eritromicina resistenza con un picco del 40% nel 2009 e nel 2011, ha mostrato un trend generale in diminuzione: 38% nel 2008 con sierotipi PCV13; 27% nel 2014 con sierotipi 19A/15A/24F e sierotipi NVS Resistenza alla clindamicina con una percentuale costante, dal 26% nel 2008 al 27% nel 2014 Resistenza alla tetraciclina con una tendenza in aumento dal 22% nel 2008 al 27% nel 2014, e una resistenza al cloramfenicolo bassa nel periodo di studio (0-4%)	Ospedalizzazioni: 6,8% nei bambini 0-4 anni (325,6 per 100.000 nei maschi, 288,9 per 100.000 nelle donne) Durata degenza media: 4,7 ± 3,9 giorni per bambini 0-4 anni e 4,9 ± 3,7 giorni per bambini 5-14 anni	-
Camilli R. 2017	Emilia-Romagna, Lombardia, PA di Bolzano, PA di Trento, Piemonte	Studio osservazionale	Gennaio 2008-dicembre 2014	Tot: 364 casi MIP Range età: 0-4 anni		MIP (67,5%); Meningite (28%)		-	-

Tab. III. segue

Primo autore, anno	Regione italiana/città/setting	Disegno di studio	Durata dello studio	Popolazione target (N, genere, età media)	Sierotipo (%) e/o correlazione con complicanze	Complicanze pneumococciche	Antibiotico resistenza	Ospedalizzazioni	Mortalità (%)
Lodi L. 2019	Ospedali italiani	Studio osservazionale	Gennaio 2006-agosto 2018	Tot: 386 casi MIP M 34 (57,6%) Range età: 0-18 anni Età media: 3,30 ± 1,67 anni	Sierotipo 3 (21,1%) (Tasso di incidenza per 1.000.000 anni-persona) Bambini nati prima del 2011: MIP: 0,99 Polmonite: 0,76 Sepsi/meningite: 0,24 Bambini nati dopo il 2011: MIP: 0,87 Polmonite da Ser3: 0,85 Sepsi/meningite: 0,02 Bambini nati dopo il 2011 e vaccinati: MIP: 0,62 Polmonite: 0,62 Sepsi/meningite: 0	Polmonite complicata (versamento, empiema, necrotizzazione) Sepsi Meningite	-	-	-
Astengo M., 2022	Liguria	Studio osservazionale	Ottobre 2012-dicembre 2018	Popolazione pediatrica < 15 anni Tot: 287 episodi di PP M 150 (52,4%) 0-4 anni: 194 (67,7%) 5-14 anni: 93 (32,3%) Età media: 4,26 (2,9) anni MIP: Tot: 5 casi di PM M 3 (60,0%) 0-4 anni: 4 (80,0%) 5-14 anni: 1 (20,0%) Età media: 4,05 (1,4) anni Tot: 629 casi di batteriemia pneumococcica M 368 (58,5%) 0-4 anni: 518 (82,4%) 5-14 anni: 111 (17,7%) Età media: 2,70 (2,9) anni	-	Polmonite MIP Meningite Batteriemia	-	Anni 2012-2018 Incidenza ospedalizzazioni per PP 0-14 anni: diminuzione da 35 a 13/100.000 bambini 0-1 anno: diminuzione da 79 a 47/100.000 bambini 2-4 anni: diminuzione da 69 a 22/100.000 bambini 5-14 anni: diminuzione da 21 a 8/100.000 bambini Incidenza ospedalizzazioni per MIP 0-14 anni: aumento da 1,70 a 4,85/100.000 bambini 0-1 anno: aumento da 0,00 a 9,41/100.000 bambini 2-4 anni: aumento da 5,33 a 9,57/100.000 bambini 5-14 anni: aumento da 0,79 a 3,25/100.000 bambini	-

MIP: malattie invasive pneumococciche; PP: polmonite pneumococcica; PCV: Pneumococcal conjugate vaccine; IPD-NSS: Invasive pneumococcal disease National Surveillance System; NVS: Non-Vaccine Serotype; PNSSP: Penicillin-nonsusceptible *S. pneumoniae*; PM: Pneumococcal meningitis

Tab. IV. Caratteristiche e principali risultati degli studi primari inclusi nella revisione sistematica relativa al burden economico delle malattie pneumococciche.

Primo autore (anno)	Titolo	Paese	Tipologia di studio	Fonte dati/ setting	Popolazione target	Periodo di studio	Prospettiva analisi economica (costi sanitari diretti = SSN; costi indiretti = Società)	Risultati principali inerenti ai costi legati alle malattie infettive da <i>S. pneumoniae</i>
Barbieri (2022)	The Economic Burden of Pneumococcal Disease in Children: A Population-Based Investigation in the Veneto Region of Italy	Veneto	Retrospectivo	Database nazionali	Bambini < 15 anni	2010-2017	SSN	Il costo medio totale per episodio di polmonite pneumococcica ha registrato valori minimi nel 2014 (€ 494,21) e valori massimi nel 2012 (€ 1048,20). Per l'OMA, invece, sono stati stimati valori minimi nel 2010 (€ 48,47) e massimi nel 2013 (€ 50,12). L'utilizzo di risorse sanitarie per la polmonite pneumococcica è stato principalmente attribuito alle ospedalizzazioni, alle visite pediatriche e alle visite d'emergenza, con un costo medio, per episodio, tra il 2010-2017, rispettivamente, di € 714,63, € 29,00, e € 50,77; per l'OMA, invece, alle visite pediatriche e alle prescrizioni antibiotiche con un costo medio, per episodio, rispettivamente, di € 26,41 e € 8,71. Tra il 2010-2017, le spese regionali sono diminuite per la polmonite (da 8,88 a 3,59 milioni di €), per l'OMA (da 3,78 a 2,76 milioni di €) e per le MIP (da 1,35 a 1,02 milioni di €).
Amicizia (2022)	Economic burden of pneumococcal disease in children in Liguria, Italy	Liguria	Retrospectivo	Ospedallero	Bambini < 15 anni con MIP e OMA visitati in pronto soccorso e/o ospedalizzati	2012-2018	SSN	I costi dovuti alla polmonite pneumococcica hanno mostrato un decremento passando da € 194.813 nel 2012 a € 73.111 nel 2018 rispetto al totale dei casi di polmonite comprendente anche ad altre cause. L'OMA ha rappresentato la maggior parte degli episodi di malattia pneumococcica in generale (61,6%); Pochi invece i casi batteriemia e meningite che rappresentavano rispettivamente l'11,3% e lo 0,25% dei costi complessivi di ospedalizzazione. Inoltre, sono state registrate 3.469 prescrizioni attribuibili a polmonite per tutte le cause, MIP, malattia invasiva o OMA all'anno, con un costo annuo medio di € 195.206.
Baldo (2014)	A population-based study on the impact of hospitalization for pneumonia in different age groups	Veneto	Retrospectivo	Ospedallero	Bambini ricoverati per polmonite (0-14 anni)	2004-2012	SSN	Tra i pazienti della fascia d'età 0-4 anni (11.430) il 98,6% aveva polmonite, 0,7% setticemia, 0,3% meningite e 0,4% empiema. Il costo di ospedalizzazione per questa categoria espresso come costo/anno era di 4,5 milioni di €. Invece tra i pazienti della fascia d'età 5-14 anni (4.765) il 98,7% aveva polmonite, 0,4% setticemia, 0,2% meningite e 0,6% empiema. Il costo di ospedalizzazione per questa categoria espresso come costo/anno era di 1,9 milioni di €.
Wolleswinkel-van den Bosch (2010)	The health care burden and societal impact of acute otitis media in seven European countries: Results of an internet survey	Italia	Retrospectivo	Setting comunitario/ospedallero	Bambini < 5 anni	2010	SSN e società	* Costi medici diretti: 163,94 €. costi diretti non medici: 10,87 €, costi indiretti: 351,65 €, costi totali 526,46 * I costi riportati sono da intendere per singolo episodio
Lucioni (2005)	I costi della meningite pneumococcica in età pediatrica	Lombardia	Retrospectivo	Setting comunitario/ospedallero	Bambini < 5 anni	2000-2001	SSN e società	Costo di un caso di meningite pneumococcica in soggetti di età inferiore a 5 anni: € 10.692 per la parte a carico del SSN. Tra questi, la maggior parte per i ricoveri, seguono i costi per la riabilitazione e quelli per la diagnostica. Invece € 12.903 come importo complessivo a carico della collettività. La proporzione dei costi diretti sanitari sul totale sale all'87,5% nella meningite con sequele, dove il costo complessivo di un caso (€ 42.888) risulta essere più di cinque volte il precedente

MIP: malattie invasive pneumococciche; OMA: otite media acuta; SSN: servizio sanitario nazionale.

Bibliografia

- [1] Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Bhutta ZA, Carter A, Casey DC, Charlson FJ, Chen AZ, Coates MM, Coggeshall M, Dandona L, Dicker DJ, Erskine HE, Ferrari AJ, Fitzmaurice C, Foreman K, Forouzanfar MH, Fraser MS, Fullman N, Gething PW, Goldberg EM, Graetz N, Haagsma JA, Hay SI, Huynh C, Johnson CO, Kassebaum NJ, Kinfu Y, Kulikoff XR, Kutz M, Kyu HH, Larson HJ, Leung J, Liang X, Lim SS, Lind M, Lozano R, Marquez N, Mensah GA, Mikesell J, Mokdad AH, Mooney MD, Nguyen G, Nsoesie E, Pigott DM, Pinho C, Roth GA, Salomon JA, Sandar L, Silpakit N, Sliigar A, Sorensen RJD, Stanaway J, Steiner C, Teepie S, Thomas BA, Troeger C, VanderZanden A, Vollset SE, Wang V, Whiteford HA, Wolock T, Zoeckler L, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, Abera SF, Abreu DMX, Abu-Raddad LJ, Abyu GY, Achoki T, Adelekan AL, Ademi Z, Adou AK, Adsuar JC, Afanvi KA, Afshin A, Agardh EE, Agarwal A, Agrawal A, Kiadaliri AA, Ajala ON, Akanda AS, Akinyemi RO, Akinyemiju TF, Akseer N, Lami FHA, Alabed S, Al-Aly Z, Alam K, Alam NKM, Alasfoor D, Aldhahri SF, Aldridge RW, Alegretti MA, Aleman AV, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388:1459-1544. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31012-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31012-1)
- [2] La Placa M. *Principi di microbiologia medica*. 14^a ed. Edises: Esculapio 2014.
- [3] Paton JC, Trappetti C. *Streptococcus pneumoniae* Capsular Polysaccharide. *Microbiol Spectr* 2019;7(2). <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0019-2018>
- [4] Dion CF, Ashurst JV. *Streptococcus pneumoniae*. In: *StatPearls*. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing 2022.
- [5] Ganaie F, Saad JS, McGee L, van Tonder AJ, Bentley SD, Lo SW, Gladstone RA, Turner P, Keenan JD, Breiman RF, Nahm MH. A New Pneumococcal Capsule Type, 10D, is the 100th Serotype and Has a Large cps Fragment from an Oral *Streptococcus*. *mBio* 2020;11:e00937-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.00937-20>
- [6] Ghaffar F, Friedland IR, Mccracken GH. Dynamics of nasopharyngeal colonization by *Streptococcus pneumoniae*: *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:638-646. <https://doi.org/10.1097/00006454-199907000-00016>
- [7] Butler JC. Epidemiology of Pneumococcal Serotypes and Conjugate Vaccine Formulations. *Microb Drug Resist* 1997;3:125-129. <https://doi.org/10.1089/mdr.1997.3.125>
- [8] Bogaert D, de Groot R, Hermans P. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis* 2004;4:144-154. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(04\)00938-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(04)00938-7)
- [9] Lynch J, Zhanel G. *Streptococcus pneumoniae* : Epidemiology, Risk Factors, and Strategies for Prevention. *Semin Respir Crit Care Med* 2009;30:189-209. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1202938>
- [10] Blasi F, Aliberti S, Bonanni P, Mantero M, Odone A, Signorelli C. Pneumococcal vaccination in adults: recommendations from the Italian Society of Respiratory Medicine (SImeR) and the Italian Society of Hygiene, Preventive Medicine and Public Health (SItI). *Epidemiol Prev* 2014;38(6 Suppl 2):147-151.
- [11] Weisfelt M, van de Beek D, Spanjaard L, de Gans J. Arthritis in adults with community-acquired bacterial meningitis: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2006;6:64. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-6-64>
- [12] Aguilar JC, Martínez MM, Daza R, Mendaza P. [Septic arthritis caused by *Streptococcus pneumoniae*]. *Rev Clin Esp* 1997;197:822-824.
- [13] Chalmers JD, Campling J, Dicker A, Woodhead M, Madhava H. A systematic review of the burden of vaccine preventable pneumococcal disease in UK adults. *BMC Pulm Med* 2016;16:77. <https://doi.org/10.1186/s12890-016-0242-0>
- [14] Robertson FC, Lepard JR, Mekary RA, Davis MC, Yunusa I, Gormley WB, Baticulon RE, Mahmud MR, Misra BK, Rattani A, Dewan MC, Park KB. Epidemiology of central nervous system infectious diseases: a meta-analysis and systematic review with implications for neurosurgeons worldwide. *J Neurosurg* 2019;130:1107-1126. <https://doi.org/10.3171/2017.10.JNS17359>
- [15] Yau B, Hunt N, Mitchell A, Too L. Blood-Brain Barrier Pathology and CNS Outcomes in *Streptococcus pneumoniae* Meningitis. *Int J Mol Sci* 2018;19:3555. <https://doi.org/10.3390/ijms19113555>
- [16] Sharew A, Bodilsen J, Hansen BR, Nielsen H, Brandt CT. The cause of death in bacterial meningitis. *BMC Infect Dis* 2020;20:182. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-4899-x>
- [17] Hamborsky J, Kroger A, Wolfe C. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. 14th ed. Centers for Disease Control and Prevention 2015.
- [18] Brooks LRK, Mias GI. *Streptococcus pneumoniae*'s Virulence and Host Immunity: Aging, Diagnostics, and Prevention. *Front Immunol* 2018;9:1366. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01366>
- [19] Wardlaw T, Salama P, Johansson EW, Mason E. Pneumonia: the leading killer of children. *Lancet* 2006;368:1048-1050. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69334-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69334-3)
- [20] Dagan R. Appropriate Treatment of Acute Otitis Media in the Era of Antibiotic Resistance: *Paediatr Drugs* 2010;12(Suppl 1):3-9. <https://doi.org/10.2165/11538720-S0-000000000-00002>
- [21] Riquelme Pérez M, Rincón Víctor P, García Ruiz L, Tusset Castellano J, Bravo Tabares R, Fernández Pérez C. Otitis media aguda en un centro de salud. *Anales de Pediatría* 2004;61:408-412. [https://doi.org/10.1016/S1695-4033\(04\)78415-5](https://doi.org/10.1016/S1695-4033(04)78415-5)
- [22] Rosenfeld RM, Bluestone CD, eds. *Evidence-Based Otitis Media*. 2nd ed. B.C. Decker 2003.
- [23] Lieberthal AS, Carroll AE, Chonmaitree T, Ganiats TG, Hoberman A, Jackson MA, Joffe MD, Miller DT, Rosenfeld RM, Sevilla XD, Schwartz RH, Thomas PA, Tunkel DE. The Diagnosis and Management of Acute Otitis Media. *Pediatrics* 2013;131:e964-e999. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-3488>
- [24] Rosenfeld RM, Schwartz SR, Pynnonen MA, Tunkel DE, Hussey HM, Fichera JS, Grimes AM, Hackell JM, Harrison MF, Haskell H, Haynes DS, Kim TW, Lafreniere DC, LeBlanc K, Mackey WL, Nettekville JL, Pipan ME, Raol NP, Schellhase KG. Clinical Practice Guideline: Tympanostomy Tubes in Children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2022;166(1 Suppl):S1-S55. <https://doi.org/10.1177/0194599813487302>
- [25] Klein JO. Otitis Media. *Clin Infect Dis* 1994;19:823-833. <https://doi.org/10.1093/clinids/19.5.823>
- [26] Uhari M, Mantysaari K, Niemela M. Meta-Analytic Review of the Risk Factors for Acute Otitis Media. *Clin Infect Dis* 1996;22:1079-1083. <https://doi.org/10.1093/clinids/22.6.1079>
- [27] O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, Lee E, Mulholland K, Levine OS, Cherian T. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet* 2009;374:893-902. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61204-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61204-6)
- [28] Tin Tin Htar M, Morato Martínez J, Theilacker C, Schmitt HJ, Swerdlow D. Serotype evolution in Western Europe: perspectives on invasive pneumococcal diseases (IPD). *Expert Rev Vaccines* 2019;18:1145-1155. <https://doi.org/10.1080/1476-0584.2019.1688149>
- [29] Conklin L, Loo JD, Kirk J, Fleming-Dutra KE, Deloria Knoll M, Park DE, Goldblatt D, O'Brien KL, Whitney CG. Systematic Review of the Effect of Pneumococcal Conjugate Vaccine Dosing Schedules on Vaccine-type Invasive Pneumococcal Disease Among Young Children. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(Suppl 2):S109-S118. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000078>
- [30] Tsaban G, Ben-Shimol S. Indirect (herd) protection, following pneumococcal conjugated vaccines introduction: A systematic

- review of the literature. *Vaccine* 2017;35:2882-2891. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.04.032>
- [31] Feikin DR, Kagucia EW, Loo JD, Link-Gelles R, Puhan MA, Cherian T, Levine OS, Whitney CG, O'Brien KL, Moore MR, the Serotype Replacement Study Group. Serotype-Specific Changes in Invasive Pneumococcal Disease after Pneumococcal Conjugate Vaccine Introduction: A Pooled Analysis of Multiple Surveillance Sites. *PLoS Med* 2013;10:e1001517. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001517>
- [32] Reinert R, Jacobs MR, Kaplan SL. Pneumococcal disease caused by serotype 19A: Review of the literature and implications for future vaccine development. *Vaccine* 2010;28:4249-4259. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.04.020>
- [33] Weil-Olivier C, van der Linden M, de Schutter I, Dagan R, Mantovani L. Prevention of pneumococcal diseases in the post-seven valent vaccine era: A European perspective. *BMC Infect Dis* 2012;12:207. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-207>
- [34] European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive pneumococcal disease. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/invasive-pneumococcal-disease-annual-epidemiological-report-2018> (Accessed on: 15/03/2023).
- [35] Istituto Superiore di Sanità. Epicentro. Sorveglianza nazionale delle malattie invasive da meningococco, pneumococco ed emofilo e delle meningiti batteriche. Available at: <https://www.epicentro.iss.it/meningite/sorveglianza-nazionale-malattie-batteriche-invasive> (Accessed on: 15/03/2023).
- [36] Istituto Superiore di Sanità. Rapporti ISS. Rapporto 2020. Dati di sorveglianza delle malattie batteriche invasive. Available at: <https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+MaBI+2020.pdf/a2d63000-2b68-56d9-bdf2-b471bd77417d?t=1644488786938> (Accessed on: 15/03/2023).
- [37] Marchisio P, Gironi S, Esposito S, Schito GC, Mannelli S, Principi N. Seasonal variations in nasopharyngeal carriage of respiratory pathogens in healthy Italian children attending day-care centres or schools. *J Med Microbiol* 2001;50:1095-1099. <https://doi.org/10.1099/0022-1317-50-12-1095>
- [38] Marchisio P, Esposito S, Schito GC, Marchese A, Cavagna R, Principi N, the Hercules Project Collaborative Group. Nasopharyngeal Carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Healthy Children: Implications for the Use of Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Emerg Infect Dis* 2002;8:479-484. <https://doi.org/10.3201/eid0805.010235>
- [39] Petrosillo N, Pantosti A, Bordi E, Spanó A, Del Grosso M, Tallarida B, Ippolito G. Prevalence, Determinants, and Molecular Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* Isolates Colonizing the Nasopharynx of Healthy Children in Rome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002;21:181-188. <https://doi.org/10.1007/s10096-001-0689-6>
- [40] Schettini F, Miragliotta G, Carucci A, Mosca A, Del Vecchio GC, Laforgia N, De Mattia D. Nasopharyngeal colonization of *Streptococcus pneumoniae* in healthy children: percentage of carriers, serotypes distribution and antibiotic resistance. *Minerva Pediatr* 2003;55:439-445.
- [41] Analdi F, de Florentiis D, Canepa P, Zancolli M, Martini M, Orsi A, Durando P, Icardi G. Carriage of *Streptococcus pneumoniae* 7 years after implementation of vaccination program in a population with very high and long-lasting coverage, Italy. *Vaccine* 2012;30:2288-2294. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.01.067>
- [42] Camilli R, Daprai L, Cavrini F, Lombardo D, D'Ambrosio F, Del Grosso M, Vescio MF, Landini MP, Pascucci MG, Torresani E, Garlaschi ML, Sambri V, Pantosti A. Pneumococcal Carriage in Young Children One Year after Introduction of the 13-Valent Conjugate Vaccine in Italy. *PLoS One* 2013;8:e76309. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076309>
- [43] Zuccotti G, Mameli C, Daprai L, Garlaschi ML, Dilillo D, Bedogni G, Faccini M, Gramegna M, Torresani E, Emanuela B, Annarita B, Milena B, Dorella B, Manuela B, Simona CC, Irene CM, Giacomo C, Laura DA, Silvia D, Francesca DN, Massimiliano D, Erica G, Vera G, Grazia GM, Franca L, Barbara L, Maddalena M, Elisabetta M, Gabriella MM, Anna M, Pilar N, Mariangela P, Damiano P, Michela P, Stefania P, Norberto P, Giulia R, Francesca R, Riccardo R, Natascia S, Vincenzo S, Giuseppina S, Maria TR, Mariangela T, Matteo T, Marta T, Maurizio V, Chiara V. Serotype distribution and antimicrobial susceptibilities of nasopharyngeal isolates of *Streptococcus pneumoniae* from healthy children in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine era. *Vaccine* 2014;32:527-534. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.12.003>
- [44] Pasinato A, Indolfi G, Marchisio P, Valleriani C, Cortimiglia M, Spanevello V, Chiamenti G, Buzzetti R, Resti M, Azzari C. Pneumococcal serotype distribution in 1315 nasopharyngeal swabs from a highly vaccinated cohort of Italian children as detected by RT-PCR. *Vaccine* 2014;32:1375-1381. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.01.023>
- [45] Esposito S, Terranova L, Ruggiero L, Ascolese B, Montinaro V, Rios WP, Galeone C, Principi N. *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus* carriage in healthy school-age children and adolescents. *J Med Microbiol* 2015;64:427-431. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.000029>
- [46] Mameli C, Fabiano V, Daprai L, Bedogni G, Faccini M, Garlaschi ML, Penagini F, Dilillo D, Torresani E, Gramegna M, Zuccotti GV. A longitudinal study of *streptococcus pneumoniae* carriage in healthy children in the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine era. *Hum Vaccin Immunother* 2015;11:811-817. <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1010945>
- [47] Principi N, Terranova L, Zampiero A, Montinaro V, Ierardi V, Peves Rios W, Pelucchi C, Esposito S. Pharyngeal Colonization by *Streptococcus pneumoniae* in Older Children and Adolescents in a Geographical Area Characterized by Relatively Limited Pneumococcal Vaccination Coverage. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:426-432. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000637>
- [48] Esposito S, Colombo C, Tosco A, Montemiro E, Volpi S, Ruggiero L, Lelii M, Bisogno A, Pelucchi C, Principi N. *Streptococcus pneumoniae* oropharyngeal colonization in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2016;15:366-371. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2015.05.008>
- [49] Principi N, Preti V, Gaspari S, Colombini A, Zecca M, Terranova L, Cefalo MG, Ierardi V, Pelucchi C, Esposito S. *Streptococcus pneumoniae* pharyngeal colonization in school-age children and adolescents with cancer. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12:301-307. <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1090071>
- [50] Montagnani F, Fanetti A, Stolzuoili L, Croci L, Arena F, Zanchi A, Cellesi C. Pneumococcal disease in a paediatric population in a hospital of central Italy: A clinical and microbiological case series from 1992 to 2006. *J Infect* 2008;56:179-184. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2007.12.002>
- [51] Baldo V, Cocchio S, Gallo T, Furlan P, Clagnan E, Del Zotto S, Saia M, Bertoncello C, Buja A, Baldovin T. Impact of pneumococcal conjugate vaccination: a retrospective study of hospitalization for pneumonia in North-East Italy. *J Prev Med Hyg* 2016;57:E61-E68.
- [52] Analdi F, Sticchi L, Durando P, Carloni R, Oreste P, Vercelli M, Crovari P, Icardi G. Decline in Pneumonia and Acute Otitis Media after the Introduction of Childhood Pneumococcal Vaccination in Liguria, Italy. *J Int Med Res* 2008;36:1255-1260. <https://doi.org/10.1177/147323000803600612>
- [53] Boccalini S, Varone O, Chellini M, Pieri L, Sala A, Berardi C, Bonanni P, Bechini A. Hospitalizations for pneumonia, invasive diseases and otitis in Tuscany (Italy), 2002-2014: Which was the impact of universal pneumococcal pediatric vaccination? *Hum Vaccin Immunother* 2017;13:428-434. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1264796>
- [54] Bonsignori F, Chiappini E, Orlandini E, Parretti A, Sollai S, Resti M, Galli L, Azzari C, De Martino M. Hospitalization Rates of Complicated Pneumococcal Community-Acquired Pneumonia is Increasing in Tuscan Children. *Int*

- J Immunopathol Pharmacol 2013;26:995-1005. <https://doi.org/10.1177/039463201302600421>
- [55] Resti M, Moriondo M, Cortimiglia M, Indolfi G, Canessa C, Becciolini L, Bartolini E, Maria de Benedictis F, de Martino M, Azzari C. Community-Acquired Bacteremic Pneumococcal Pneumonia in Children: Diagnosis and Serotyping by Real-Time Polymerase Chain Reaction Using Blood Samples. *Clin Infect Dis* 2010;51:1042-1049. <https://doi.org/10.1086/656579>
- [56] Marchese A, Esposito S, Coppo E, Rossi GA, Tozzi A, Romano M, Da Dalt L, Schito GC, Principi N. Detection of Streptococcus pneumoniae and Identification of Pneumococcal Serotypes by Real-Time Polymerase Chain Reaction Using Blood Samples from Italian Children ≤ 5 Years of Age with Community-Acquired Pneumonia. *Microb Drug Resist* 2011;17:419-424. <https://doi.org/10.1089/mdr.2011.0031>
- [57] Liese JG, Silfverdal SA, Giaquinto C, Carmona A, Larcombe JH, Garcia-Sicilia J, Fuat A, Garcés-Sánchez M, Arroba Basanta ML, Muñoz Hiraldo E, Cantarutti L, Kroeniger W, Vollmar J, Holl K, Pirçon JY, Rosenlund MR. Incidence and clinical presentation of acute otitis media in children aged < 6 years in European medical practices. *Epidemiol Infect* 2014;142:1778-1788. <https://doi.org/10.1017/S0950268813002744>
- [58] Marchisio P, Cantarutti L, Sturkenboom M, Giroto S, Picelli G, Dona D, Scamarcia A, Villa M, Giaquinto C. Burden of acute otitis media in primary care pediatrics in Italy: a secondary data analysis from the Pedianet database. *BMC Pediatr* 2012;12:185. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-12-185>
- [59] Barbieri E, Porcu G, Hu T, Petigara T, Senese F, Prandi GM, Scamarcia A, Cantarutti L, Cantarutti A, Giaquinto C. A Retrospective Database Analysis to Estimate the Burden of Acute Otitis Media in Children Aged < 15 Years in the Veneto Region (Italy). *Children* 2022;9:436. <https://doi.org/10.3390/children9030436>
- [60] Marchisio P, Esposito S, Picca M, Baggi E, Terranova L, Orenti A, Biganzoli E, Principi N, Gallia P, Mazzucchi E, Onorato J, Russo A, Vaccarino AM. Prospective evaluation of the aetiology of acute otitis media with spontaneous tympanic membrane perforation. *Clin Microbiol Infect* 2017;23:486.e1-486.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2017.01.010>
- [61] Balsamo C, Biagi C, Mancini M, Corsini I, Bergamaschi R, Lanari M. Acute mastoiditis in an Italian pediatric tertiary medical center: a 15-year retrospective study. *Ital J Pediatr* 2018;44:71. <https://doi.org/10.1186/s13052-018-0511-z>
- [62] D'Ancona F, Salmaso S, Barale A, Boccia D, Lopalco PL, Rizzo C, Monaco M, Massari M, Demicheli V, Pantosti A. Incidence of vaccine preventable pneumococcal invasive infections and blood culture practices in Italy. *Vaccine* 2005;23:2494-2500. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2004.10.037>
- [63] Tardivo S, Poli A, Zerman T, D'Elia R, Chiamenti G, Torri E, Bonetti A, Pedevilla E, Pancheri P, Lubrano P, Savastano R, Meneghelli G, Romano G. Invasive pneumococcal infections in infants up to three years of age: results of a longitudinal surveillance in North-East Italy. *Ann Ig* 2009;21:619-628.
- [64] Azzari C, Moriondo M, Indolfi G, Massai C, Becciolini L, de Martino M, Resti M. 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;57:1205-1212. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.2008/000935-0>
- [65] Zanchi A, Montagnani F, Stolzuoli L, Cellesi C. Serotype distribution, clonality and antimicrobial resistance of invasive pneumococcal isolates in a central Italian region: implications for vaccine strategies. *Eur J Pediatr* 2007;166:875-877. <https://doi.org/10.1007/s00431-006-0318-6>
- [66] Pantosti A, D'Ambrosio F, Tarasi A, Recchia S, Orefici G, Mastrantonio P. Antibiotic Susceptibility and Serotype Distribution of Streptococcus pneumoniae Causing Meningitis in Italy, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 2000;31:1373-1379. <https://doi.org/10.1086/317502>
- [67] Pavan A, Antinori S, Belloni A, Boccazzini A, Castelli F, Gramegna M, Magliano E, Marone P, Montomoli C, Tinelli M, Zuccotti G, Macchi L. Epidemiology of bacterial meningitis in Lombardy Region in the period 2000-2006. *New Microbiol* 2007;30:340-345.
- [68] Giorgi Rossi P, Mantovani J, Ferroni E, Forcina A, Stanghellini E, Curtale F, Borgia P. Incidence of bacterial meningitis (2001-2005) in Lazio, Italy: the results of an integrated surveillance system. *BMC Infect Dis* 2009;9:13. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-9-13>
- [69] D'Ancona F, Caporali MG, Del Manso M, Giambi C, Camilli R, D'Ambrosio F, Del Grosso M, Iannazzo S, Rizzuto E, Pantosti A. Invasive pneumococcal disease in children and adults in seven Italian regions after the introduction of the conjugate vaccine, 2008-2014. *Epidemiol Prev* 2015;39(4 Suppl 1):134-138.
- [70] Camilli R, D'Ambrosio F, Del Grosso M, Pimentel de Araujo F, Caporali MG, Del Manso M, Gherardi G, D'Ancona F, Pantosti A. Impact of pneumococcal conjugate vaccine (PCV7 and PCV13) on pneumococcal invasive diseases in Italian children and insight into evolution of pneumococcal population structure. *Vaccine* 2017;35:4587-4593. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.010>
- [71] Monali R, De Vita E, Mariottini F, Privitera G, Lopalco PL, Tavoschi L. Impact of vaccination on invasive pneumococcal disease in Italy 2007-2017: surveillance challenges and epidemiological changes. *Epidemiol Infect* 2020;148:e187. <https://doi.org/10.1017/S0950268820001077>
- [72] Baldovin T, Lazzari R, Russo F. A surveillance system of Invasive Pneumococcal Disease in North-Eastern Italy. *Ann Ig* 2016;28:15-24. <https://doi.org/10.7416/ai.2016.2081>
- [73] Riva E, Salvini F, Garlaschi ML, Radaelli G, Giovannini M. The status of invasive pneumococcal disease among children younger than 5 years of age in north-west Lombardy, Italy. *BMC Infect Dis* 2012;12:106. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-106>
- [74] Amodio E, Costantino C, Giuffrè M, et al. Invasive pneumococcal diseases in children aged 1-59 months in Sicily, Italy: importance of active family paediatrician surveillance and vaccination coverage. *EuroMediterranean Biomed J* 2014;9:19-23. <https://doi.org/10.3269/1970-5492.2014.9.3>
- [75] Amodio E, Bella A, Nicoletti G, Stefani S, Vitale F, Working Group. [Active surveillance of invasive pneumococcal diseases in Sicilian children (2009-2011)]. *Ig Sanita Pubbl* 2013;69:79-90.
- [76] Nieddu F, Moriondo M, De Vitis E, Ricci S, Indolfi G, Resti M, Vocale C, Landini MP, Sartor A, Azzari C. PCV13 serotype decrease in Italian adolescents and adults in the post-PCV13 era: Herd protection from children or secular trend? *Vaccine* 2017;35:1544-1550. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.01.064>
- [77] Azzari C, Moriondo M, Cortimiglia M, Valleriani C, Canessa C, Indolfi G, Ricci S, Nieddu F, de Martino M, Resti M. Potential serotype coverage of three pneumococcal conjugate vaccines against invasive pneumococcal infection in Italian children. *Vaccine* 2012;30:2701-2705. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.12.008>
- [78] Nicolosi L, Bozzola E, Krzysztowiak A, Pantosti A, Lancellata L, Bernaschi P, Marchili M, Villani A. Serotype Distribution of Streptococcus pneumoniae causing Invasive Pneumococcal Disease at Bambino Gesù Children's Hospital in Rome: Is It Time for a New Vaccine? *J Pediatr Infect Dis* 2019;14:013-015. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1615784>
- [79] Quattrone F, Donzelli G, D'Arienzo S, Fornili M, Innocenti F, Forni S, Baglietto L, Tavoschi L, Lopalco PL. Invasive Pneumococcal Disease in Tuscany Region, Italy, 2016-2017: Integrating Multiple Data Sources to Investigate Underreporting. *IJERPH* 2020;17:7581. <https://doi.org/10.3390/ijerph17207581>
- [80] Valenzuela MT, O'Loughlin R, De La Hoz F, Gomez E,

- Constenla D, Sinha A, Valencia JE, Flannery B, De Quadros CA. The burden of pneumococcal disease among Latin American and Caribbean children: review of the evidence. *Rev Panam Salud Publica* 2009;25(3). <https://doi.org/10.1590/S1020-49892009000300011>
- [81] Ciapponi A, Elorriaga N, Rojas JI, Romano M, Marti SG, Bardach A, Ruvinsky S. Epidemiology of Pediatric Pneumococcal Meningitis and Bacteremia in Latin America and the Caribbean: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(9):971-978. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000363>
- [82] Bardach AE, Rey-Ares L, Calderon Cahua M, Ciapponi A, Cafferata ML, Cormick G, Gentile Á. Burden of Culture-Confirmed Pediatric Pneumococcal Pneumonia in Latin America and the Caribbean: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Value Health Reg Issues* 2017;14:41-52. <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2017.04.004>
- [83] Castañeda E, Agudelo CI, De Antonio R, Rosselli D, Calderón C, Ortega-Barria E, Colindres RE. Streptococcus pneumoniae serotype 19A in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis, 1990-2010. *BMC Infect Dis* 2012;12:124. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-124>
- [84] Chen Y, Deng W, Wang SM, Mo QM, Jia H, Wang Q, Li SG, Li X, Yao BD, Liu CJ, Zhan YQ, Ji C, Lopez AL, Wang XY. Burden of Pneumonia and Meningitis Caused by Streptococcus pneumoniae in China among Children under 5 Years of Age: A Systematic Literature Review. Beall B, ed. *PLoS ONE* 2011;6:e27333. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0027333>
- [85] Fu J, Yi R, Jiang Y, Xu S, Qin P, Liang Z, Chen J. Serotype distribution and antimicrobial resistance of Streptococcus pneumoniae causing invasive diseases in China: a meta-analysis. *BMC Pediatr* 2019;19:424. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1722-1>
- [86] Men W, Dong Q, Shi W, Yao K. Serotype distribution and antimicrobial resistance patterns of invasive pneumococcal disease isolates from children in mainland China – a systematic review. *Braz J Microbiol* 2020;51:665-672. <https://doi.org/10.1007/s42770-019-00198-9>
- [87] Lyu S, Hu HL, Yang YH, Yao KH. A systematic review about Streptococcus Pneumoniae serotype distribution in children in mainland of China before the PCV13 was licensed. *Expert Rev Vaccines* 2017;16:997-1006. doi: 10.1080/14760584.2017.1360771
- [88] Johnson HL, Deloria-Knoll M, Levine OS, Stoszek SK, Freimanis Hance L, Reithinger R, Muenz LR, O'Brien KL. Systematic evaluation of serotypes causing invasive pneumococcal disease among children under five: the pneumococcal global serotype project. *PLoS Med* 2010;7:e1000348. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000348>
- [89] Balsells E, Dagan R, Yildirim I, Gounder PP, Steens A, Muñoz-Almagro C, Mameli C, Kandasamy R, Givon Lavi N, Daprai L, van der Ende A, Trzciński K, Nzenze SA, Meiring S, Foster D, Bulkow LR, Rudolph K, Valero-Rello A, Ducker S, Vestheim DF, von Gottberg A, Pelton SI, Zuccotti G, Pollard AJ, Sanders EAM, Campbell H, Madhi SA, Nair H, Kyaw MH. The relative invasive disease potential of Streptococcus pneumoniae among children after PCV introduction: A systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2018;77:368-378. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2018.06.004>
- [90] Iroh Tam PY, Thielen BK, Obaro SK, Brearley AM, Kaizer AM, Chu H, Janoff EN. Childhood pneumococcal disease in Africa – A systematic review and meta-analysis of incidence, serotype distribution, and antimicrobial susceptibility. *Vaccine* 2017;35:1817-1827. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.02.045>
- [91] Ramakrishnan M, Ulland AJ, Steinhart LC, Moisi JC, Were F, Levine OS. Sequelae due to bacterial meningitis among African children: a systematic literature review. *BMC Med* 2009;7:47. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-7-47>
- [92] Ishiwada N. Current situation and need for prevention of invasive pneumococcal disease and pneumococcal pneumonia in 6- to 64-year-olds in Japan. *J Infect Chemother* 2021;27:7-18. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2020.09.016>
- [93] Hocknell RE, Cleary DW, Srifeungfung S, Clarke SC. Serotype distribution of disease-causing Streptococcus pneumoniae in Thailand: A systematic review. *Vaccine* 2019;37:3159-3166. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.04.085>
- [94] Singh J, Sundaresan S, Manoharan A, Shet A. Serotype distribution and antimicrobial susceptibility pattern in children ≤ 5 years with invasive pneumococcal disease in India – A systematic review. *Vaccine* 2017;35:4501-4509. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.06.079>
- [95] Jaiswal N, Singh M, Thumburu KK, Bharti B, Agarwal A, Kumar A, Kaur H, Chadha N. Burden of Invasive Pneumococcal Disease in Children Aged 1 Month to 12 Years Living in South Asia: A Systematic Review. *PLoS One* 2014;9:e96282. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096282>
- [96] Jefferson T, Ferroni E, Curtale F, Giorgi Rossi P, Borgia P. Streptococcus pneumoniae in Western Europe: serotype distribution and incidence in children less than 2 years old. *Lancet Infect Dis* 2006;6:405-410. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(06\)70520-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(06)70520-5)
- [97] Pagliano P, Fusco U, Attanasio V, Rossi M, Pantosti A, Conte M, Faella FS. Pneumococcal meningitis in childhood: a longitudinal prospective study: Pneumococcal meningitis in childhood. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2007;51:488-495. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2007.00324.x>
- [98] Esposito S, Bosis S, Cavagna R, Faelli N, Begliatti E, Marchisio P, Blasi F, Bianchi C, Principi N. Characteristics of Streptococcus pneumoniae and Atypical Bacterial Infections in Children 2-5 Years of Age with Community-Acquired Pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002;35:1345-1352. <https://doi.org/10.1086/344191>
- [99] Esposito S, Marchese A, Tozzi AE, Rossi GA, Dalt LD, Bona G, Pelucchi C, Schito GC, Principi N. Bacteremic Pneumococcal Community-acquired Pneumonia in Children Less Than 5 Years of Age in Italy. *Pediatr Infect Dis* 2012;31:705-710. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31825384ae>
- [100] Azzari C, Moriondo M, Di Pietro P, Di Bari C, Resti M, Mannelli F, Esposito S, Castelli-Gattinara G, Campa A, de Benedictis FM, Bona G, Comarella L, Holl K, Marchetti F. The burden of bacteremia and invasive diseases in children aged less than five years with fever in Italy. *Ital J Pediatr* 2015;41:92. <https://doi.org/10.1186/s13052-015-0189-4>
- [101] Lodi L, Ricci S, Nieddu F, Moriondo M, Lippi F, Canessa C, Mangone G, Cortimiglia M, Casini A, Lucenteforte E, Indolfi G, Resti M, Azzari C. Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine on Severe Invasive Disease Caused by Serotype 3 Streptococcus Pneumoniae in Italian Children. *Vaccines* 2019;7:128. <https://doi.org/10.3390/vaccines7040128>
- [102] Marchese A, Tonoli E, Balistreri G, Debbia E, Schito GC. Antibiotic Susceptibility Patterns and Serotypes of Antibiotic Resistant and/or Invasive Streptococcus pneumoniae Strains Circulating in Italy. *Microb Drug Resist* 2000;6:163-170. <https://doi.org/10.1089/107662900419483>
- [103] Pantosti A, Boccia D, D'Ambrosio F, Recchia S, Orefici G, Moro ML. Inferring the Potential Success of Pneumococcal Vaccination in Italy: Serotypes and Antibiotic Resistance of Streptococcus pneumoniae Isolates from Invasive Diseases. *Microb Drug Resist* 2003;9(Suppl 1):61-68. <https://doi.org/10.1089/107662903322541919>
- [104] Baldo V, Cocchio S, Baldovin T, Buja A, Furlan P, Bertoncello C, Russo F, Saia M. A population-based study on the impact of hospitalization for pneumonia in different age groups. *BMC Infect Dis* 2014;14:485. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-485>
- [105] Astengo M, Paganino C, Amicizia D, Sticchi L, Orsi A, Icardi G, Piazza MF, Mohanty S, Senese F, Prandi GM, Ansaldi F. Incidence of Hospitalisation and Emergency Department

- Visits for Pneumococcal Disease in Children, Adolescents, and Adults in Liguria, Italy: A Retrospective Analysis from 2012-2018. *Vaccines* 2022;10:1375. <https://doi.org/10.3390/vaccines10091375>
- [106] Shiri T, Khan K, Keaney K, Mukherjee G, McCarthy ND, Petrou S. Pneumococcal Disease: A Systematic Review of Health Utilities, Resource Use, Costs, and Economic Evaluations of Interventions. *Value in Health* 2019;22:1329-1344. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2019.06.011>
- [107] Wolleswinkel-van den Bosch JH, Stolk EA, Francois M, Gasparini R, Brosa M. The health care burden and societal impact of acute otitis media in seven European countries: Results of an Internet survey. *Vaccine* 2010;28:G39-G52. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.06.014>
- [108] Strens D, Knerer G, Van Vlaenderen I, Dhooge IJM. A pilot cost-of-illness study on long-term complications/sequelae of AOM. *B-ENT* 2012;8:153-165.
- [109] Keitel K, Alcoba G, Lacroix L, Manzano S, Galetto-Lacour A, Gervais A. Observed costs and health care use of children in a prospective cohort study on community-acquired pneumonia in Geneva, Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2014;144:w13925. <https://doi.org/10.4414/smw.2014.13925>
- [110] Rozenbaum MH, Mangan MJ, Huijts SM, van der Werf TS, Postma MJ. Incidence, direct costs and duration of hospitalization of patients hospitalized with community acquired pneumonia: A nationwide retrospective claims database analysis. *Vaccine* 2015;33:3193-3199. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.05.001>
- [111] Brotons P, Gelabert G, Launes C, Sicuri E, Pallares R, Muñoz-Almagro C. Cost of hospitalizing children with invasive pneumococcal pneumonia. *Vaccine* 2013;31:1117-1122. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.12.025>
- [112] Barbieri E, Porcu G, Petigara T, Senese F, Prandi GM, Scamarcia A, Cantarutti L, Cantarutti A, Giaquinto C. The Economic Burden of Pneumococcal Disease in Children: A Population-Based Investigation in the Veneto Region of Italy. *Children* 2022;9:1347. <https://doi.org/10.3390/children9091347>
- [113] Amicizia D, Astengo M, Paganino C, Piazza MF, Sticchi C, Orsi A, Varlese F, Hu T, Petigara T, Senese F, Prandi GM, Icardi G, Ansaldo F. Economic burden of pneumococcal disease in children in Liguria, Italy. *Hum Vaccin Immunother* 2022;18:2082205. <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2082205>
- [114] Lucioni C, Alliata E, Mazzi S, Lizzioli A. I costi della meningite pneumococcica in età pediatrica. *Pharmacoeconomics-Ital-Res-Articles* 2005;7:177-186. <https://doi.org/10.1007/BF03320548>
- [115] World Health Organization. Weekly Epidemiological Record 2019;94:85-104. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/310968/WER9408.pdf?ua=1> (Accessed on: 15/03/2023).

La vaccinazione antipneumococcica in età pediatrica: i vaccini attualmente disponibili in Italia

DONATELLA PANATTO, DANIELA AMICIZIA

Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Genova, Genova, Italia

Introduzione

S. pneumoniae (SP) (pneumococco) è un batterio largamente diffuso in grado di colonizzare il tratto respiratorio superiore di individui sani. La colonizzazione dell'oro-rinofaringe determina lo stato di portatore (*carriage*) che può persistere da poche settimane a periodi sensibilmente più lunghi. Si stima che il 30-50% dei bambini sotto i 6 anni di età sia portatore di SP, tale condizione li rende il principale *reservoir* del batterio [1]. Lo stato di *carriage* di per sé non rappresenta un rischio di malattia, tuttavia, è il primo passo nella via patogenetica del microrganismo fino alle forme invasive di malattia [2-5].

La comparsa di sintomi nei soggetti portatori di SP è principalmente legata a condizioni che alterano l'integrità della mucosa delle vie respiratorie, quali concomitanti infezioni virali e malattie che determinano immunodeficienza [6-9]. La malattia, in genere, si manifesta con sintomi a carico del tratto respiratorio superiore causando otite e sinusite. Tuttavia, quando SP si riproduce in distretti anatomici dove normalmente non è presente, come il sangue, il liquor o i polmoni, la malattia si manifesta in forma severa e invasiva, con quadri rispettivamente di meningite, sepsi e polmoniti batteriemiche [10]. La malattia invasiva pneumococcica (MIP) può colpire soggetti di qualsiasi età, tuttavia è più frequente nei bambini, negli anziani e nelle persone con immunodeficienza. Relativamente ai quadri clinici, le meningiti prevalgono nell'età pediatrica, mentre le sepsi e gli altri quadri sintomatologici sono più frequenti negli anziani [10, 11].

A livello mondiale, l'impatto maggiore si osserva nei Paesi con bassi livelli socio-economici dove SP è responsabile di un'elevata mortalità infantile circa 735.000 morti/anno e 14,5 milioni di casi di malattia/anno [12, 13]. Nei Paesi con alti livelli socio-economici e sistemi sanitari efficienti come l'Italia l'impatto risulta particolarmente rilevante in termini di malattia e di ospedalizzazioni determinando rilevanti costi diretti e indiretti [14-16].

La componente di struttura responsabile della virulenza e patogenicità dello pneumococco è la capsula polisaccaridica ed è in base alle caratteristiche di quest'ultima che sono stati identificati più di 90 diversi sierotipi [17]. Fortunatamente non tutti i sierotipi sono in grado di indurre malattia e, generalmente, le forme cliniche più gravi sono associate a un numero limitato di sierotipi [14]. Poiché lo pneumococco si trasmette per via aerea, l'unica arma preventiva efficace è la vaccinazione ed è stata proprio la scoperta della capsula polisaccaridica, nel secolo scorso, che ha reso possibile lo sviluppo di vaccini

polisaccaridici (*Pneumococcal Polysaccharide Vaccine*, PPV) prima e vaccini coniugati (*Pneumococcal Conjugate Vaccine*, PCV) successivamente [18, 19].

I primi studi nell'ambito della prevenzione sono iniziati nel secolo scorso e, il primo vaccino a cellule intere inattivate fu sviluppato nel 1911 [18, 19].

In Tabella I sono riassunte le principali tappe della storia della vaccinazione anti-pneumococcica.

Il primo vaccino anti-pneumococcico polisaccaridico non coniugato fu approvato negli USA nel 1977 ed esso conteneva gli antigeni capsulari di 14 sierotipi. Nel 1983, fu sostituito da un vaccino con le stesse caratteristiche ma contenente i polisaccaridi capsulari purificati di 23 sierotipi. Il vaccino polisaccaridico 23-valente (PPV23), indicato a partire dai 2 anni di età, è commercializzato in Italia dal 2000. Il PPV23, pur avendo un'ampia copertura sierotipica, induce una risposta immunitaria indipendente dai linfociti T, con conseguente assenza di produzione di cellule B della memoria [18-20] e, pertanto, non è in grado di indurre una memoria immunologica. I titoli anticorpali elicitati dalla vaccinazione diminuiscono nel tempo e non si osserva una risposta anamnesticamente positiva dopo la rivaccinazione. Inoltre, i vaccini polisaccaridici non sono in grado di conferire immunità in neonati e bambini piccoli (soggetti a più alto rischio di MIP) e, di conseguenza, PPV23 è indicato per soggetti con età > 24 mesi, età in cui il sistema immunitario raggiunge un grado di maturità tale da garantire un'efficace risposta T-indipendente.

Per cercare di superare le criticità associate alla scarsa capacità protettiva dei vaccini polisaccaridici nella fascia pediatrica, la ricerca si è concentrata sulla possibilità di sviluppare vaccini coniugati. In tale contesto, Schneerson et al. [21], nel 1980, dimostrarono che il legame chimico o la coniugazione a una proteina (CRM197, una variante ricombinante non tossica della tossina difterica) migliorava l'immunità conferita dal vaccino per *Haemophilus influenzae* di tipo b. Infatti, in pochi anni, la vaccinazione di massa dei neonati con il preparato coniugato con CRM197 determinò un declino significativo dei casi di meningite da *H. influenzae* di tipo b. Sulla base di questo successo fu predisposto un vaccino anti-pneumococco coniugato con CRM197 che conteneva sette sierotipi (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F). Il prodotto fu autorizzato nel 2000 in USA e nel 2001 in Europa. In Italia, la vaccinazione con PCV7 fu inserita nel Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) nel 2005 [22].

Nei vaccini coniugati i polisaccaridi capsulari sono legati chimicamente a una proteina *carrier* altamente immu-

Tab. I. Principali tappe della storia della vaccinazione anti-pneumococcica.

1911	Primo vaccino a cellule intere inattivato
Anni 30 del secolo scorso	Vaccini contenenti materiale capsulare parzialmente purificato
1950	Prima generazione di vaccini polisaccaridici
1977	Vaccino polisaccaridico 14-valente (sierotipi: 1, 2, 3, 4, 5, 6A, 7F, 8, 9N, 12F, 18C, 19F, 23F, 25F) autorizzato negli Stati Uniti
1983	Vaccino polisaccaridico 17-valente (sierotipi: 1, 2, 3, 4, 6A, 7F, 8, 9N, 11A, 12F, 14, 15F, 17F, 18C, 19F, 23F, 25) registrato in Europa
1983	Vaccino polisaccaridico 23-valente (sierotipi: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 11F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F) autorizzato in USA
2000	Vaccino polisaccaridico 23-valente (sierotipi: 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 11F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F, 33F) autorizzato in Italia per i soggetti partire dai 2 anni di età
2000	Vaccino coniugato 7-valente (PV7) approvato in USA (sierotipi: 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F)
2001	Vaccino coniugato 7-valente approvato in Europa
2005	Introduzione della vaccinazione pediatrica con PCV7 in Italia
2009-2010	Autorizzati il vaccino 10-valente (sierotipi: 1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F) e il vaccino 13-valente (sierotipi: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F).
Nuove opportunità di prevenzione: vaccini coniugati a spettro antigenico allargato	
Dicembre 2021	Autorizzazione dell' <i>European Agency Medicine</i> (EMA) del vaccino 15-valente (sierotipi: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F e 33F) in adulti ≥ 18 anni
Marzo 2022	Autorizzazione dell' Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) del vaccino 15-valente in adulti ≥ 18 anni
Febbraio 2022	Autorizzazione EMA del vaccino 20-valente (sierotipi: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F e 33F) in adulti ≥ 18 anni
Maggio 2022	Autorizzazione AIFA del vaccino 20-valente in adulti ≥ 18 anni
15 settembre 2022	Valutazione positiva da parte di EMA del vaccino 15-valente per l'immunizzazione di neonati, bambini e adolescenti da 6 settimane ai 18 anni di età

nogena [23] e inducono una risposta T-dipendente e la produzione di cellule B della memoria, con conseguente sviluppo di memoria immunologica.

Gli studi epidemiologici condotti dopo l'introduzione della vaccinazione con PCV7 nella popolazione pediatrica hanno messo in evidenza un decremento significativo dei casi di malattia invasiva e non invasiva causati dai sierotipi inclusi nel vaccino ma hanno anche evidenziato un aumento relativo dei sierotipi non vaccinali (fenomeno del *serotype replacement*) [24-26]. Tali dati hanno sottolineato la necessità di sviluppare vaccini coniugati contenenti un numero maggiore di sierotipi per ampliare la protezione nei confronti della malattia. Lo sviluppo clinico ha portato all'autorizzazione nel 2009 di un vaccino 10-valente (PCV10) contenente 3 sierotipi aggiuntivi rispetto a PCV7 (1, 5 e 7F) e nel 2010 di un vaccino 13-valente (PCV13) contenente 6 sierotipi aggiuntivi (1, 3, 5, 6A, 7F e 19). Queste nuove opportunità di prevenzione hanno determinato la sostituzione di PCV7 con i nuovi vaccini (PCV10/PCV13) nel 2010.

Successivamente numerosi studi sono stati programmati e condotti con l'obiettivo di valutare l'efficacia dei programmi di vaccinazione anti-pneumococcica nella popolazione pediatrica. È stato osservato un significativo decremento dell'incidenza di malattia dimostrando un soddisfacente livello di efficacia [27-32]. Tuttavia, l'impatto epidemiologico dei diversi sierotipi patogeni si è modificato nel tempo con un aumento relativo dei sierotipi non contenuti nel PCV10 e nel PCV13 [33-35]. Ancora una volta si è evidenziata la necessità di attivare nuove linee di sviluppo clinico al fine di avere a disposizione vaccini a spettro antigenico allargato per cercare di arginare l'impatto dei sierotipi emergenti [33-35].

Nel 2021 è stato autorizzato dall' *European Agency Medicine* (EMA) un vaccino coniugato 15-valente (PCV15) (sierotipi: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F e 33F) per l'immunizzazione attiva di soggetti adulti ≥ 18 anni e nel 2022 un vaccino 20-valente (PCV20) (sierotipi: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F e 33F) anch'esso disponibile per la popolazione adulta ≥ 18 anni [36, 37].

Considerando che la popolazione pediatrica rientra nelle categorie a elevato rischio di sviluppo di malattia da pneumococco, la ricerca si è concentrata nella conduzione di studi clinici in questa categoria di soggetti e il 15 settembre 2022 EMA ha espresso una valutazione positiva sulla possibilità di immunizzare con PCV15 i neonati, bambini e adolescenti da 6 settimane ai 18 anni di età (vedi capitolo 3).

Alla luce di questi cambiamenti è prioritario definire strategie vaccinali che offrano il massimo beneficio per ogni fascia d'età al fine di massimizzare i risultati in termini di salute, di risparmio economico e garantire un'adeguata protezione per l'intera collettività.

Poiché, il presente report di HTA ha come obiettivo principale quello di valutare l'inserimento della vaccinazione con PCV15 in un programma di immunizzazione per la popolazione pediatrica in Italia analizzandone le implicazioni sanitarie, economiche, organizzative, etiche e sociali, in questo capitolo sono analizzati nel dettaglio solo i vaccini coniugati attualmente utilizzati per questa categoria di individui (PCV10 e PCV13). Occorre sottolineare che il vaccino PPV23 pur essendo autorizzato per l'immunizzazione attiva contro l'infezione pneumococcica in soggetti di età ≥ 2 anni non è utilizzato nella pratica vaccinale di *routine* per la popolazione pediatrica

e, pertanto, non è stato analizzato nel presente capitolo [38].

L'obiettivo di questo capitolo è fornire al lettore una *overview* dei dati di immunogenicità, efficacia, *effectiveness* e sicurezza analizzando principalmente le revisioni sistematiche e/o meta-analisi poiché esse forniscono una panoramica sugli studi sperimentali e osservazionali pubblicati e offrono il livello più alto di affidabilità dell'evidenza.

CARATTERISTICHE DEL VACCINO PNEUMOCOCCICO CONIUGATO 10-VALENTE (PCV10)

Il vaccino PCV10 è indicato per l'immunizzazione attiva contro la patologia invasiva, la polmonite e l'otite media acuta (OMA) causata da SP in neonati e bambini da 6 settimane a 5 anni d'età.

Le principali caratteristiche sono riportate in Tabella II [39].

CARATTERISTICHE DEL VACCINO PNEUMOCOCCICO CONIUGATO 13-VALENTE (PCV13)

Il vaccino PCV13 è indicato per l'immunizzazione contro la patologia invasiva, la polmonite e l'OMA causate da SP in neonati, bambini e adolescenti di età compresa tra 6 settimane e 17 anni. Inoltre, è indicato per l'immunizzazione attiva per la prevenzione di patologia invasiva e di polmonite causata da SP in soggetti di età ≥ 18 anni e anziani.

Le principali caratteristiche sono riportate in Tabella III [40].

L'attuale PNPV 2017-19 [41] raccomanda la somministrazione del PCV13 a partire dal 61° giorno di vita con la schedula 2 + 1 con le dosi somministrate al 3°, 5° e 11°/13° mese di vita. L'immunizzazione con PCV13 può avvenire in co-somministrazione con il vaccino esavalente (DTaP-IPV-HepB-Hib, difterite, tetano, pertosse acellulare, poliomielite inattivato, epatite B, emofilo B). Nei bambini di età compresa tra 12 e 23 mesi mai vaccinati sono previste 2 dosi con intervallo ≥ 2 mesi, mentre per i bambini di età ≥ 2 anni la vaccinazione è eseguita in singola dose. Inoltre, 4 dosi di PCV13 (somministrati al 3°, 4°, 5° e 11°/13°) sono raccomandate nei neonati prematuri.

Materiali e metodi

STRATEGIA DI RICERCA E SELEZIONE DEGLI STUDI

Sono state valutate criticamente le revisioni sistematiche e/o meta-analisi sui vaccini anti-pneumococco coniugati attualmente approvati e commercializzati in Italia per la popolazione pediatrica al fine di fornire una *overview* sulle evidenze disponibili. Tale metodo di lavoro è ampiamente usato nel campo dell'*evidence-based medicine* dato il numero sempre maggiore di revisioni sistematiche pubblicate e considerando che esse rappresentano il più alto livello di evidenza.

Al fine di reperire gli articoli di interesse è stata condotta una ricerca automatica sulla piattaforma OVID (<https://ovidsp.ovid.com/>) considerando le seguenti banche dati:

Medline, *Biological Abstracts* e *Global Health*. Per la ricerca sono state costruite due stringhe di ricerca, descritte in Tabella IV, comprendenti una combinazione di termini MeSH (*Medical Subject Headings*) e parole chiave.

Alla ricerca automatica è seguita una valutazione di idoneità dei prodotti individuati al fine di escludere i manoscritti duplicati e quelli identificati in entrambe le strategie di ricerca. In seguito, sono stati valutati i titoli e gli abstract e i manoscritti ritenuti potenzialmente eleggibili sono stati scaricati e valutati in *extenso* considerando i criteri di inclusione ed esclusione. Dopo la fase di *screening* i manoscritti ritenuti non conformi con l'obiettivo del presente capitolo e, non in linea, con il report globale di HTA sono stati esclusi. La ricerca automatica è stata completata con quella manuale, esaminando le bibliografie dei lavori inclusi.

CRITERI DI INCLUSIONE

Sono stati considerati i seguenti criteri di inclusione:

- individui di età compresa tra ≥ 6 settimane - 18 anni;
- immunizzazione con PCV10 o PCV13 autorizzati in Italia;
- revisioni sistematiche e revisioni sistematiche con meta-analisi;
- dati di immunogenicità, efficacia, efficacia sul campo (*effectiveness*), sicurezza e tollerabilità.

CRITERI DI ESCLUSIONE

Se soddisfatti i criteri di inclusione il solo criterio di esclusione era una popolazione mista (bambini e adulti) senza stratificazione per fasce d'età.

OUTCOMES CONSIDERATI

Gli *outcomes* di interesse hanno incluso i domini di immunogenicità, efficacia, efficacia sul campo (*effectiveness*) e sicurezza.

Immunogenicità

La protezione contro le infezioni pneumococciche è mediata dall'azione concertata di anticorpi e componenti del complemento che opsonizzano i batteri per la fagocitosi. Di conseguenza, i vaccini anti-pneumococco coniugati sono autorizzati in seguito alla dimostrazione della loro capacità di indurre una risposta immunitaria ritenuta protettiva nei confronti della malattia (correlati di protezione) [42, 43].

Sono disponibili diversi metodi di laboratorio capaci di misure la quantità e l'attività funzionale degli anticorpi acquisiti dopo vaccinazione.

Come precedentemente descritto la protezione verso la malattia pneumococcica è correlata agli anticorpi anticapsulari che possono essere misurati tramite diversi test di laboratorio. Dati di letteratura riportano che l'immunosaggio di elettrochemiluminiscenza (ECL, *ImmunoChemoLuminescence Assay*) è il test maggiormente utilizzato per quantificare la concentrazione sierotipo specifica di IgG totali. La concentrazione di IgG totali $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ è universalmente accettata come un correlato di protezio-

Tab. II. Caratteristiche del vaccino antipneumococcico 10-valente.

Denominazione	Vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato (adsorbito)
Composizione antigenica	Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 1 ^{1,2} - 1 µg Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 4 ^{1,2} - 3 µg Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 5 ^{1,2} - 1 µg Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 6B ^{1,2} - 1 µg Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 7F ^{1,2} - 1 µg Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 9V ^{1,2} - 1 µg Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 14 ^{1,2} - 1 µg Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 18C ^{1,3} - 3 µg Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 19F ^{1,4} - 3 µg Polisaccaride pneumococcico del sierotipo 23F ^{1,2} - 1 µg ¹ Adsorbito su alluminio fosfato 0,5 milligrammi Al ³⁺ in totale; ² Coniugato alla proteina D (derivata da <i>Haemophilus influenzae</i> non tipizzabile) proteina vettrice 9-16 µg; ³ Coniugato al tossoide tetanico, proteina vettrice 5-10 µg; ⁴ Coniugato al tossoide difterico, proteina vettrice 3-6 µg
Adiuvante	Idrossido di alluminio
Eccipienti	Contenitori da 1 e 2 dosi: sodio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili Contenitori da 4 dosi: sodio cloruro, acqua per preparazioni iniettabili e 2-fenosietanolo
Forma farmaceutica	Sospensione iniettabile (sospensione bianca torbida)
Indicazioni (età)	6 settimane 5 anni
Posologia e modo di somministrazione	Somministrazione tramite iniezione intramuscolare. I siti preferiti sono la superficie anterolaterale della coscia nei neonati o il muscolo deltoide della parte superiore del braccio nei bambini più grandi. Le modalità di immunizzazione devono basarsi sulle raccomandazioni ufficiali. <u>Schedula primaria a tre dosi</u> La schedula di immunizzazione raccomandata per garantire una protezione ottimale è costituita da quattro dosi, ciascuna da 0,5 ml e consiste in tre dosi con la prima dose somministrata generalmente al secondo mese di età e con un intervallo di almeno 1 mese tra le dosi. La prima dose può essere somministrata a partire da 6 settimane di età. Si raccomanda una dose di richiamo (quarta) almeno 6 mesi dopo l'ultima dose del ciclo primario; essa può essere somministrata a partire dall'età di 9 mesi (preferibilmente tra 12 e 15 mesi di età). <u>Schedula primaria a due dosi</u> In alternativa, quando il vaccino è somministrato nel contesto di un programma di immunizzazione dell'infanzia di routine, può essere somministrata una schedula composta da tre dosi, ciascuna da 0,5 ml. La prima dose può essere somministrata a partire da 6 settimane di età, seguita da una seconda dose da somministrarsi due mesi dopo. Una dose di richiamo (terza) è raccomandata almeno 6 mesi dopo l'ultima dose del ciclo primario; essa può essere somministrata a partire dall'età di 9 mesi (preferibilmente fra i 12 e i 15 mesi di età). <u>Neonati e bambini di età ≥ 7 mesi che non siano stati vaccinati prima</u> Nei neonati di età compresa tra i 7 e gli 11 mesi il ciclo di vaccinazione consiste di due dosi da 0,5 ml con un intervallo di almeno 1 mese tra le dosi. Si raccomanda una dose di richiamo (terza) nel secondo anno di vita con un intervallo di almeno 2 mesi dopo l'ultima dose primaria. Nei bambini di età compresa tra 12 mesi e 5 anni: il ciclo di vaccinazione consiste di due dosi da 0,5 ml con un intervallo di almeno 2 mesi tra le dosi. <u>Neonati prematuri nati tra la 27^a a la 36^a settimana di gestazione</u> Nei neonati prematuri nati dopo almeno 27 settimane di gestazione, la serie di immunizzazione raccomandata consiste in quattro dosi, ciascuna da 0,5 ml. La serie primaria neonatale consiste in tre dosi, con la prima dose somministrata al secondo mese di vita e con un intervallo di almeno 1 mese tra le dosi. Una dose di richiamo (quarta) è raccomandata almeno 6 mesi dopo l'ultima dose del ciclo primario. <u>Popolazioni speciali</u> In soggetti con condizioni sottostanti che aumentano il rischio di malattia pneumococcica invasiva (infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV), l'anemia falciforme o la disfunzione splenica), il vaccino può essere somministrato secondo i cicli di vaccinazione sopra riportati a eccezione dei bambini che inizino il ciclo vaccinale tra le 6 settimane e i 6 mesi di età ai quali deve essere somministrato un ciclo primario a 3 dosi.
Controindicazioni	Ipersensibilità ai principi attivi o a uno qualsiasi degli eccipienti o a una qualsiasi delle proteine vettrici. Come per altri vaccini, la somministrazione del vaccino deve essere rimandata nei soggetti con malattie febbrili acute gravi. Tuttavia, la presenza di una infezione minore, come un raffreddore, non deve far rinviare la vaccinazione.
Interazioni con altri medicinali	Il vaccino può essere somministrato in concomitanza con uno qualsiasi dei seguenti vaccini monovalenti o combinati (incluso DTPa-HBV-IPV/Hib e DTPw-HBV/Hib): vaccino pertossico difterico-tetanico-acellulare (DTPa), vaccino per l'epatite B (HBV), vaccino polio inattivato (IPV), vaccino <i>Haemophilus influenzae</i> di tipo b (Hib), vaccino pertossico difterico-tetanico a cellula intera (DTPw), vaccino morbillo-parotite-rosolia (MMR), vaccino per la varicella (V), vaccino meningococcico sierogruppo C coniugato (CRM197 e coniugati TT), vaccino coniugato meningococcico gruppi A, C, W-135, Y (TT coniugato), vaccino polio orale (OPV) e vaccino rotavirus orale. Vaccini iniettabili differenti devono essere sempre somministrati in siti di iniezione diversi.

ne [42-44] e la quantificazione della percentuale degli individui immunizzati che raggiungono tale concentrazione è raccomandata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e da altri Enti regolatori [45].
Inoltre, la risposta immune funzionale ovvero la capacità degli anticorpi di promuovere la fagocitosi può essere

misurata tramite i saggi di opsonofagocitosi (*Opsonophagocytosis Assay*, OPA), capaci di misurare gli anticorpi in grado di opsonizzare i polisaccaridi capsulari, favorendo la fagocitosi. Il titolo anticorpale OPA è il reciproco della più elevata diluizione sierica in grado di ridurre la sopravvivenza del batterio di ≥ 50% [42, 44].

Tab. III. Caratteristiche del vaccino anti-pneumococco 13-valente.

Denominazione	Vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato (13 valente adsorbito)
Composizione antigenica	<p>Polisaccaride pneumococcico sierotipo 1¹ Polisaccaride pneumococcico sierotipo 3¹ Polisaccaride pneumococcico sierotipo 4¹ Polisaccaride pneumococcico sierotipo 5¹ Polisaccaride pneumococcico sierotipo 6A¹ Polisaccaride pneumococcico sierotipo 6B¹ Polisaccaride pneumococcico sierotipo 7F¹ Polisaccaride pneumococcico sierotipo 9V¹ Polisaccaride pneumococcico sierotipo 14¹ Polisaccaride pneumococcico sierotipo 18C¹ Polisaccaride pneumococcico sierotipo 19A¹ Polisaccaride pneumococcico sierotipo 19F¹ Polisaccaride pneumococcico sierotipo 23F¹</p> <p>¹ Coniugato alla proteina vettrice CRM197, adsorbito su fosfato di alluminio. 1 dose (0,5 ml) contiene circa 32 µg di proteina vettrice CRM197 e 0,125 mg di alluminio.</p>
Adiuvante	Alluminio
Eccipienti	Sodio cloruro Acido succinico Polisorbato 80 Acqua per preparazioni iniettabili.
Forma farmaceutica	Sospensione iniettabile (sospensione bianca omogenea)
Indicazioni (età)	Neonati, bambini e adolescenti di età compresa tra 6 settimane e 17 anni. Soggetti adulti di età ≥ 18 anni e anziani.
Posologia e modo di somministrazione	<p>Il vaccino deve essere somministrato per iniezione intramuscolare. I siti preferiti sono la superficie anterolaterale della coscia (muscolo vasto laterale) nei neonati, oppure il muscolo deltoide del braccio nei bambini e negli adulti. Le modalità di immunizzazione devono basarsi sulle raccomandazioni ufficiali.</p> <p><u>Neonati di età compresa tra 6 settimane e 6 mesi</u> <i>Schedula primaria a 3 dosi</i> La schedula di immunizzazione raccomandata consiste di quattro dosi, ciascuna da 0,5 ml. Il ciclo primario consiste di tre dosi, con la prima dose somministrata generalmente al 2° mese e con un intervallo di almeno 1 mese tra le dosi. La prima dose può essere somministrata anche a sei settimane di vita. La quarta dose (richiamo) è raccomandata tra gli 11 e i 15 mesi. <i>Schedula primaria a 2 dosi</i> Quando il vaccino è somministrato come parte di un programma di immunizzazione pediatrica di routine, può essere somministrato un ciclo primario a due dosi. La prima dose può essere somministrata a partire dai 2 mesi di vita, con una seconda dose due mesi dopo. La terza dose (richiamo) è raccomandata tra gli 11 e 15 mesi.</p> <p><i>Neonati pretermine (< 37 settimane di gestazione)</i> Nei neonati pretermine, la schedula di immunizzazione raccomandata consiste di quattro dosi. Il ciclo primario consiste di tre dosi, con la prima dose somministrata a 2 mesi di età e con un intervallo di almeno 1 mese tra le dosi. La prima dose può essere somministrata già a sei settimane di età. La quarta dose (richiamo) è raccomandata tra gli 11 e i 15 mesi di età.</p> <p><u>Bambini e neonati non precedentemente vaccinati di età ≥ 7 mesi</u> Due dosi con un intervallo di almeno 1 mese tra le dosi. Una terza dose è raccomandata durante il secondo anno di vita.</p> <p><u>Bambini di età compresa tra 12 e 23 mesi.</u> Due dosi con un intervallo di almeno 2 mesi tra le dosi.</p> <p><u>Bambini e adolescenti di età compresa tra 2 e 17 anni</u> Una dose singola.</p> <p><u>Adulti di età ≥ 18 anni e anziani</u> Una singola dose.</p> <p><u>Popolazioni speciali</u> Gli individui affetti da condizioni concomitanti che li predispongono a malattia pneumococcica (quali quelli affetti da anemia a cellule falciformi o infezione da HIV), compresi quelli precedentemente vaccinati con una o più dosi di vaccino PPV23-valente, possono ricevere almeno una dose di PCV13. Negli individui con trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) la serie di immunizzazione raccomandata consiste di quattro dosi. Il ciclo primario consiste di tre dosi, la prima somministrata da 3 a 6 mesi dopo l'HSCT e con un intervallo di almeno 1 mese tra una dose e l'altra. A 6 mesi dalla terza dose si raccomanda la somministrazione di una quarta dose (richiamo).</p>
Controindicazioni	Ipersensibilità ai principi attivi o a uno qualsiasi degli eccipienti presente nel vaccino, o al tossoide difterico. Come con gli altri vaccini, nei soggetti che sono affetti da uno stato febbrile acuto grave la somministrazione del vaccino deve essere rimandata. Comunque, la presenza di una infezione minore, così come un raffreddore, non deve comportare il ritardo della vaccinazione.
Interazioni con altri medicinali	<p>Neonati e bambini di età compresa tra 6 settimane e 5 anni. PCV13 può essere somministrato contemporaneamente a uno qualsiasi dei seguenti vaccini sia come vaccini monovalenti o in combinazione: difterite, tetano, pertosse acellulare o a cellule intere, <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, antipolio inattivato, epatite B, meningococco sierogruppo C, morbillo, parotite, rosolia, varicella e vaccino rotavirus. Tra i 12 e i 23 mesi di vita, PCV13 può essere somministrato contemporaneamente al vaccino meningococcico polisaccaridico quadrivalente (ACWY) coniugato con il tossoide tetanico a bambini che abbiano ricevuto un'adeguata immunizzazione primaria con PCV13.</p> <p>Per i bambini e adolescenti di età compresa tra 6 e 17 anni al momento non sono disponibili dati relativi all'uso concomitante con altri vaccini.</p> <p>Per gli adulti di età compresa tra 18 e 49 anni non sono disponibili dati relativi all'uso concomitante con altri vaccini.</p> <p>Per i soggetti di età ≥ 50 anni il vaccino può essere co-somministrato con il vaccino influenzale stagionale.</p>

Tab. IV. Stringhe utilizzate per la ricerca automatica nella piattaforma OVID per i vaccini PCV10 e PCV13.

#	Script (PCV13)
1	(PCV13 or PCV-13 or Prevenar13 or Prevenar 13).mp.
2	(13 valent Pneumococcal Conjugate Vaccine or 13valent Pneumococcal Conjugate Vaccine).mp.
3	((13 valent or 13valent) and (pneumococc* adj3 conjugate* adj3 vaccin*)).ab.
4	or/1-3
5	Exp Child/ or exp infant/ or adolescent/ or exp pediatrics/ or child, abandoned/ or exp child, exceptional/ or child, orphaned/ or child, unwanted/ or minors/ or (pediatric* or paediatric* or child* or newborn* or congenital* or infan* or baby or babies or neonat* or pre-term or preterm* or premature birth* or NICU or preschool* or pre-school* or kindergarten* or kindergarden* or elementary school* or nursery school* or (day care* not adult*) or schoolchild* or toddler* or boy or boys or girl* or middle school* or pubescen* or juvenile* or teen* or youth* or high school* or adolesc* or pre-pubesc* or prepubesc*).mp. or (child* or adolesc* or pediat* or paediat*).jn.
6	4 and 5
7	(systematic review or meta analysis).mp.
8	6 and 7
9	remove duplicates from 8
#	Script (PCV10)
1	(PCV10 or PCV-10 or Synflorix).mp.
2	(10 valent Pneumococcal Conjugate Vaccine or 10valent Pneumococcal Conjugate Vaccine).mp.
3	((10 valent or 10valent) and (pneumococc* adj3 conjugate* adj3 vaccin*)).ab.
4	or/1-3
5	Exp Child/ or exp infant/ or adolescent/ or exp pediatrics/ or child, abandoned/ or exp child, exceptional/ or child, orphaned/ or child, unwanted/ or minors/ or (pediatric* or paediatric* or child* or newborn* or congenital* or infan* or baby or babies or neonat* or pre-term or preterm* or premature birth* or NICU or preschool* or pre-school* or kindergarten* or kindergarden* or elementary school* or nursery school* or (day care* not adult*) or schoolchild* or toddler* or boy or boys or girl* or middle school* or pubescen* or juvenile* or teen* or youth* or high school* or adolesc* or pre-pubesc* or prepubesc*).mp. or (child* or adolesc* or pediat* or paediat*).jn.
6	4 and 5
7	(systematic review or meta analysis).mp.
8	6 and 7
9	or/1-3

Poiché l'OMS raccomanda [45] che sia le IgG totali sia gli anticorpi opsonizzanti debbano essere misurati, per una valutazione critica dei dati estrapolati dai manoscritti considerati nella presente *overview* sono stati considerati i seguenti parametri: concentrazione media geometrica (*Geometric Mean Concentration, GMC*) o titolo medio geometrico (*Geometric Mean Titer, GMT*) di anticorpi sierotipo specifici; percentuale dei soggetti ritenuti sieroprotetti, ovvero quelli che raggiungono la concentrazione di IgG totali $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$.

L'immunogenicità è stata suddivisa in assoluta e relativa. L'immunogenicità assoluta è definita come la capacità del vaccino oggetto di studio di stimolare una risposta immunitaria rispetto alla non vaccinazione o a un trattamento non attivo (placebo o vaccini verso altri patogeni). L'immunogenicità relativa è definita come la capacità del vaccino in studio di stimolare la risposta immunitaria rispetto a quella indotta da altri vaccini anti-pneumococco.

Efficacia

La protezione indotta dai vaccini può essere misurata, quantificando l'efficacia teorica definita come riduzione del rischio di eventi correlati all'infezione da pneumococco grazie alla vaccinazione in condizioni "ideali" come nel caso degli studi clinici controllati.

È stata considerata sia l'efficacia teorica assoluta che corrisponde alla riduzione degli eventi potenzialmente riconducibili all'infezione da pneumococco nei soggetti vaccinati rispetto a quelli non immunizzati sia quella

relativa che valuta la riduzione degli eventi potenzialmente riconducibili all'infezione da pneumococco nei soggetti vaccinati con il vaccino di interesse rispetto ai soggetti immunizzati con un altro vaccino anti-pneumococco. Poiché la protezione indotta dai vaccini è sierotipica, l'efficacia è valutata verso i sierotipi contenuti nel vaccino oggetto di studio. Sono stati considerati diversi *outcomes* associati a malattia invasiva e non invasiva da pneumococco.

Efficacia sul campo (effectiveness)

L'efficacia sul campo o *effectiveness* è definita come riduzione del rischio di eventi correlati all'infezione da pneumococco grazie alla vaccinazione in condizioni "del mondo reale" ovvero l'acquisizione di evidenza acquisita attraverso la conduzione di studi osservazionali (disegno caso-controllo e di coorte). Come per l'efficacia è stata considerata sia l'*effectiveness* assoluta che quella relativa. Sono stati considerati diversi esiti potenzialmente riconducibili all'infezione da pneumococco suddivisi in invasivi e non invasivi. Nel calcolo dell'*effectiveness* i *bias* riconducibili alle numerose variabili presenti nel mondo reale devono essere considerati.

Sicurezza

Per il dominio di sicurezza e tollerabilità sono stati considerati i dati provenienti dagli studi clinici randomizzati e dagli studi osservazionali. Generalmente negli studi clinici sperimentali sono valutati sia gli eventi avversi (AE) sollecitati ovvero raccolti in modo "attivo", tipica-

mente nelle due settimane successive alla vaccinazione) sia quelli non sollecitati (passivi) segnalati spontaneamente in un intervallo temporale più lungo e comprendono eventi avversi (AE) locali (arrossamento, gonfiore, indurimento, dolore/dolorabilità) e sistemici [febbre/febbriola, brividi, affaticamento/malessere generale, mal di testa, nausea, vomito, diarrea, inappetenza, insonnia/irritabilità/modifica del comportamento alimentare (per la popolazione pediatrica)]. Generalmente gli AE sono classificati in base alla gravità (da lieve a grave). Inoltre, nei *clinical trial* sono monitorati gli eventi avversi significativi e gli eventi avversi gravi (SAE) per l'intera durata dello studio.

Sono stati anche considerati i dati di sicurezza riferiti all'utilizzo dei vaccini anti-pneumococco coniugati nella pratica di immunizzazione di *routine*.

Risultati

La ricerca automatica eseguita con il primo algoritmo di ricerca riferito al vaccino PCV13 ha individuato 86 manoscritti mentre la seconda ricerca ha restituito 53 articoli (vaccino PCV10). Come precedentemente descritto, inizialmente sono stati rimossi i manoscritti duplicati e quelli identificati in entrambe le strategie di ricerca. Successivamente 42 manoscritti sono stati considerati per la fase di *screening* e, pertanto, valutati i titoli e gli *abstract*. Di questi, 18 manoscritti sono risultati idonei poiché rispettavano i criteri di inclusione e, pertanto, considerati nella presente *overview* [30, 31, 46-61].

Gli articoli inclusi sono riportati in Tabella V dove sono descritte le principali caratteristiche.

IMMUNOGENICITÀ

Nel 2017 è stata pubblicata una meta-analisi da Ruiz-Aragón et al., eseguita in accordo con la linea guida PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), finalizzata a valutare l'immunogenicità dei vaccini pneumococcici coniugati 13-valenti nei neonati [46]. Gli autori hanno interrogato banche dati elettroniche e riviste specializzate e hanno effettuato una ricerca manuale degli studi clinici controllati condotti in bambini immunizzati con PCV13 per comparare i risultati con i dati ottenuti in studi che hanno analizzato il vaccino coniugato 7-valente. In totale, i ricercatori hanno incluso nove studi clinici randomizzati classificati di qualità alta-moderata. I risultati hanno evidenziato un'elevata immunogenicità per entrambi i vaccini pneumococcici per tutti i sierotipi testati. Infatti, è stata riscontrata una concentrazione di anticorpi antipolisaccaridi $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ in almeno l'89% dei bambini. Nel dettaglio, per i sierotipi 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F la percentuale di neonati che hanno raggiunto una concentrazione anticorpale $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ era $> 94\%$ nel gruppo vaccinato con PCV13, a eccezione di sierotipo 6B (89%). Nel gruppo immunizzato con PCV7, gli autori hanno riportato che più del 94% dei bambini aveva raggiunto una concentrazione anticorpale $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ per i sierotipi 9V, 14, 18C e 19F. Da segnalare che non

sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i gruppi per nessuno dei sierotipi comuni. Inoltre, per i sei sierotipi aggiuntivi esclusivi del PCV13, la percentuale dei *responder* era $> 93\%$ per tutti i sierotipi a eccezione del sierotipo 3 per il quale è stato osservato un valore inferiore (88%). Nel gruppo immunizzato con il vaccino PCV7, i risultati per i sierotipi 19A e 6A erano rispettivamente dell'82,4 e del 39%. Inoltre, per ciascuno dei sierotipi aggiuntivi le differenze nella sieropositività erano sempre statisticamente significative a favore del PCV13.

La revisione sistematica condotta da Ciapponi et al. [47] aveva l'obiettivo di valutare l'immunogenicità correlata all'interscambiabilità tra i vaccini pneumococcici coniugati nei programmi di vaccinazione della popolazione pediatrica nel periodo dicembre 2010 - aprile 2015. A tal fine i ricercatori hanno interrogato le banche dati *Medline*, *Embase*, *Lilacs* e *Cochrane Central Register of Controlled Trials*. Inoltre, sono stati ricercati report anche in siti web e database a cura di società scientifiche, associazioni ed esperti così come atti congressuali e tesi di dottorato. Non è stata applicata alcuna restrizione linguistica o temporale. In particolare, sono stati inclusi studi controllati randomizzati che hanno valutato la risposta anticorpale, e l'efficacia dell'interscambiabilità dei PCV. In totale, sono stati inclusi quarantasei studi dei 202 precedentemente identificati; nessuno studio riportava dati diretti sull'interscambiabilità tra i due vaccini considerati (PCV10 e PCV13). Relativamente all'immunogenicità comparata tra il PCV10 e il PCV7, gli autori hanno incluso 4 studi. In particolare, il ciclo vaccinale a tre dosi ha mostrato elicitare una forte risposta immunitaria per entrambi i vaccini PCV10 e PCV7 [62] ed escludendo i sierotipi 1, 5 e 7F (presente solo nel preparato PCV10), la percentuale di soggetti con una concentrazione anticorpale di $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ e titoli anticorpali OPA $\geq 8 \text{ Dil}$ [*dilution of serum (opsonic titer)*] per i sette sierotipi comuni, era simile in entrambi i gruppi di studio. Analogamente, in uno studio condotto in Polonia, sono stati osservati valori simili per 5 dei 7 sierotipi comuni, tuttavia, i soggetti immunizzati con PCV10 presentavano percentuali di anticorpi inferiori per i sierotipi 6B e 23F, maggiore positività di anticorpi OPA per il sierotipo 19F e positività OPA inferiore per il sierotipo 23F. Inoltre, Vesikari et al. [63] hanno osservato che più del 95,4% dei soggetti vaccinati con PCV10 aveva concentrazioni anticorpali di $0,2 \mu\text{g/ml}$ per 8 dei 10 sierotipi, mentre il 94,1% dei soggetti immunizzati con PCV7 aveva concentrazioni anticorpali di $0,2 \mu\text{g/ml}$ per 3 dei 7 sierotipi. Più del 90% dei soggetti vaccinati con PCV10 aveva titoli OPA $\geq 8 \text{ Dil}$ per 8 sierotipi su 10 e oltre il 92,1% dei soggetti con PCV7 aveva titoli OPA $\geq 8 \text{ Dil}$ per 4 sierotipi su 7. Inoltre, gli autori [47] hanno evidenziato un calo delle concentrazioni anticorpali e dei titoli OPA in entrambi i gruppi di studio nel periodo di tempo compreso tra il completamento del ciclo primario e la somministrazione della dose *booster*. Tuttavia, 1 mese dopo la dose di richiamo, gli anticorpi dei soggetti immunizzati con PCV10 aumentavano da 6,0 a 16,7 volte e gli anticorpi prodotti dal PCV7 incrementavano da 8,8 a 27,8 volte paragonati ai livelli misurati prima della dose *booster*. Più

Tab. V. Caratteristiche principali dei manoscritti inclusi nella presente overview.

Autore	Outcome considerato	Studi inclusi revisione sistematica	Tipologia di studi considerati	Età dei soggetti	Paesi	Vaccini
Alicino C et al. 2017 [30]	Impatto sulla riduzione dei ricoveri per polmonite	49	Analisi di serie storiche e studi pre-post vaccinazione	< 2 anni	Europa, Nord e Sud America	PCV10 PCV13
Marra LP et al. 2022 [31]	Effectiveness dei vaccini pneumococcici sulla prevenzione dell'otite media e dell'otite media acuta	48	Studi osservazionali	< 60 mesi	Africa, America, Europa, Asia	PCV7 PCV10 PCV13 PPV23
Ruiz-Aragón J et al. 2013 [46]	Immunogenicità e sicurezza PCV13	9	Studi clinici controllati	< 3 mesi	America, Europa, India	PCV13
Ciapponi A et al. 2016 [47]	Risposta anticorpale, rapporto costo-efficacia ed efficacia dell'interscambiabilità dei PCV e programmi di vaccinazione nella popolazione pediatrica	46	Studi clinici controllati	< 6 mesi	Africa, America, Asia, Europa, Oceania	PCV7 PCV10 PCV13
Choe YJ et al. 2020 [48]	Valutazione della differenza delle risposte anticorpali dopo serie primaria di PCV in relazione alle diverse regioni geografiche	69	Studi clinici controllati	< 6 mesi	Africa, America, Europa, Asia	PCV7 PCV10 PCV13
Izurrieta P et al. 2022 [49]	Efficacia, effectiveness e impatto di PCV10 e PCV13 nella prevenzione dell'otite media	33	Studi clinici controllati, studi di coorte	< 2 anni	Europa, Nord e Sud America	PCV10 PCV13
de Sevaux JL et al [50]	Valutazione dell'effetto dei PCV nella prevenzione delle otiti medie	15	Studi clinici controllati	< 12 anni	Nord e Sud America	PCV7 PCV10
Berman-Rosa M et al. 2020 [51]	Effectiveness di PCV13 e PCV10 sulla prevenzione delle MIP e dell'otite media acuta	19	Studi osservazionali (caso-controllo, di coorte)	≤ 5 anni	Europa, Nord, Centro e Sud America, Asia	PCV10 PCV13
Sings HL et al. 2019 [52]	Effectiveness nella prevenzione di MIP da sierotipo 3	8	Studi di coorte, studi caso-controllo	< 5 anni	Europa, Nord e Sud America, Asia, Australia	PCV13
Tin Tin Htar M et al. 2019 [53]	Impatto comparativo dei vaccini pneumococcici coniugati	25	Studi osservazionali, sorveglianze	Bambini e adulti	America, Europa	PCV10 PCV13
de Oliveira LH et al. 2016 [54]	Impatto o effectiveness dei PCV su decessi o ricoveri per MIP, polmonite, meningite e sepsi	22	Studi caso controllo, coorte, studi pre-post vaccinazione	< 5 anni	Centro e Sud America	PCV10 PCV13
Oligbu G et al. 2016 [55]	Valutazione della schedula vaccinale, dei fattori di rischio, della distribuzione del sierotipo, della presentazione clinica sugli esiti del fallimento vaccinale	20	Studi caso controllo, coorte, studi pre-post vaccinazione	≤ 5 anni	Australia, Nord America, Europa	PCV7 PCV9 PCV10 PCV13
Mungall BA et al. 2022 [56]	Fallimento e breakthrough vaccinale relativamente a MIP	26	Sorveglianze nazionali, studi osservazionali (caso-controllo, di coorte)	< 17 anni	Europa, Nord, Sud America, Asia	PCV7 PCV10 PCV13
Onwuchekwa C et al. 2020 [57]	Impatto di PCV10 e PCV13 nella prevenzione delle polmoniti	8	Studi caso controllo, studi pre-post vaccinazione	< 60 mesi	Africa	PCV10 PCV13
Thompson A et al. 2013 [58]	Sicurezza del PCV13 rispetto a PCV7	13	Studi clinici controllati	< 15 mesi	Nord America, Europa, Asia	PCV7 PCV13
Shiri T et al. 2017 [59]	Effetti indiretti dei PCV sulle MIP	70	Studi osservazionali e quasi sperimentali	< 5 anni	Europa, Nord e Sud America, Asia, Australia	PCV7 PCV13
Boef AGC et al 2017 [60]	Valutazione delle differenze nelle risposte IgG per sesso dei PCV	6	Studi clinici controllati	2, 3, 4 e 11 mesi	Europa	PCV7 PCV10 PCV13
Koufoglou E et al [61]	Valutazione dell'effetto profilattico degli antipiretici sull'immunoriposta determinata dai PCV	5	Studi clinici controllati	< 4 anni	Europa	PCV7 PCV10 PCV13

del 96% di tutti i soggetti presentava concentrazioni anticorpali di $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ per i sette sierotipi comuni e oltre il 99% dei soggetti immunizzati con PCV10 presentava concentrazioni anticorpali $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ contro i tre sierotipi aggiuntivi. Più del 94,9% dei soggetti vaccinati con PCV10 e 92,5% dei soggetti immunizzati con PCV7 avevano titoli OPA ≥ 8 Dil per i sierotipi condivisi. Wysocki et al. [64] hanno valutato nella loro ricerca per ogni singolo sierotipo la percentuale di soggetti con concentrazioni di anticorpi $> 0,2 \mu\text{g/ml}$ e $> 0,35 \mu\text{g/ml}$ (metodologia di laboratorio: test ELISA), i titoli GMC e la percentuale di soggetti con titoli OPA ≥ 8 . Lo studio prevedeva la somministrazione con altre vaccinazioni pediatriche di routine. I ricercatori hanno osservato concentrazioni anticorpali $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ e sieropositività OPA ≥ 8 per tutti i sierotipi ($> 92\%$), evidenziando il buon profilo di immunogenicità del vaccino PCV10. In un altro lavoro è stato osservato che per i sierotipi 1, 5 e 7F, coperti dal PCV10, il 90% dei soggetti vaccinati con PCV10 presentava concentrazioni anticorpali di $\geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ e titoli OPA ≥ 8 Dil e la vaccinazione *booster* induceva risposte immunitarie robuste in tutti i gruppi di studio [gruppo di studio nelle Filippine (schedula 6, 10, 14 settimane) e gruppo di studio in Polonia (2, 4, 6 mesi)] [65].

Un'altra revisione sistematica e meta-analisi [48] ha esaminato la differenza nella risposta anticorpale dopo cicli primari con vaccini anti-pneumococco coniugati in neonati, valutando eventuali variazioni a seconda dell'appartenenza a una specifica regione geografica. La ricerca bibliografica iniziale ha prodotto un totale di 549 manoscritti successivamente ridotti a 175 dopo la valutazione di titolo e *abstract*, 93 dei quali sono stati selezionati per la revisione del testo completo. Un totale di 69 studi è stato investigato; il maggior numero di studi proveniva dagli Stati Uniti, a seguire dalla Polonia e dal Regno Unito. Gli autori hanno evidenziato che gli studi condotti nella regione del Pacifico occidentale (WPR) riportavano valori di GMC anticorpali più elevati rispetto agli studi condotti in Europa. Il *pool* GMC per il sierotipo 4 dopo tre dosi di PCV7 era di $5,19 \mu\text{g/ml}$ (IC 95%: $4,85-5,53 \mu\text{g/ml}$) nelle Regioni del Pacifico occidentale, mentre per gli studi condotti in Europa il valore si assestava a $2,01 \mu\text{g/ml}$ (IC 95%: $1,88-2,14 \text{ mg/ml}$). I rapporti GMC delle IgG variavano da 1,51 a 2,87 per PCV7, da 1,69 a 3,22 per PCV10 e da 1,49 a 3,08 per PCV13 rispettivamente negli studi condotti nelle regioni WPR rispetto a quelli svolti nei Paesi europei. In sintesi, è stato riscontrato che l'immunogenicità suscitata dal ciclo primario di PCV era generalmente più alta nei Paesi del WPR, SEA (*Southeast Asia Countries*) e Africa rispetto ai Paesi del continente americano e dell'Europa per la maggior parte dei sierotipi valutati. I dati hanno mostrato risultati simili a un precedente studio, che aveva valutato l'impatto dell'appartenenza a una determinata area geografica, in termini di GMC. Gli autori della revisione sistematica [48] hanno concluso che gli studi condotti nelle Regioni del Pacifico occidentale hanno generalmente osservato risposte anticorpali maggiori rispetto a quelli condotti in Europa. Le differenze tra le regioni geografiche sottolineano il fatto che è rilevante investigare

i fattori biologici che contribuiscono a determinare la risposta immunitaria e che possono influenzare i calendari e i programmi vaccinali.

Boef AGC et al. [60] hanno analizzato sistematicamente gli studi condotti nei Paesi Bassi per valutare le differenze nelle risposte IgG per sesso a seguito della vaccinazione dell'infanzia. Oltre a stimare l'impatto di potenziali differenze nelle risposte anticorpali "IgG", sono state esplorate le differenze di sesso nel fallimento/efficacia del vaccino e nella reattogenicità. Sono stati inclusi sei studi con misurazioni di IgG effettuate su 1577 bambini immunizzati con PCV7/PCV10/PCV13 e/o DTaP-IPV-Hib(-HepB) o il richiamo in età prescolare DTaP-IPV. A tal riguardo è stata eseguita una meta-analisi relativa all'effetto del sesso sui livelli di IgG contro i diversi sierotipi di SP, il tosoide difterico, il tosoide tetanico, la pertactina pertussica (Ptx/FHA/Prn) e il polisaccaride capsulare purificato (poliribosilribitolo fosfato, PRP) di *Haemophilus influenzae* di tipo b (Hib-PRP) utilizzando modelli misti lineari. Per la vaccinazione pneumococcica, il rapporto di concentrazione della media geometrica dei livelli di IgG nei soggetti di sesso femminile rispetto a quelli di sesso maschile nei diversi sierotipi era 1,15 (IC 95%: 0,91-1,45) 1 mese dopo il ciclo primario, 1,16 (IC 95%: 1,02-1,32) all'età di 8 mesi, 1,12 (IC 95%: 1,02-1,23) prima del richiamo (11 mesi di età) e 0,99 (IC 95%: 0,89-1,10) dopo il richiamo (12 mesi di età). Non sono state trovate differenze per sesso nella reattogenicità all'età di 4 o 11 mesi o in caso di fallimento/efficacia del vaccino per MIP, malattia invasiva da Hib o pertosse. La proporzione di maschi e femmine che raggiungevano livelli di IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ generalmente non mostrava alcuna differenza tra i sessi, o talvolta era osservata una minima differenza a favore del sesso femminile. Da evidenziare che i livelli di IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ erano molto alti a un mese dal ciclo primario di vaccinazione e, in particolare, 1 mese dopo la vaccinazione di richiamo. Le differenze erano più marcate prima della vaccinazione di richiamo con valori compresi tra $> 9,0\%$ (IC 95%: 2,4-15,7) nelle femmine per il sierotipo 23F e 1,3% (IC 95%: 1,8-4,3) nei maschi per il sierotipo 7F. Inoltre, dei 20 casi di MIP di tipo vaccinale nei bambini con età pari o superiore a 4 mesi, 13 erano maschi (65%) e sette erano femmine (35%). La percentuale di fallimento del vaccino tra i casi era del 62% nei maschi (8/13 casi) e del 100% nelle femmine (7/7 casi) ($p = 0,058$). Pertanto, nonostante i livelli di IgG fossero più elevati nelle femmine rispetto ai maschi prima della dose *booster* a 11 mesi, la percentuale osservata di fallimento non era inferiore nelle femmine. In particolare, dei 392 casi di MIP di tipo non vaccinale tra i bambini, idonei alla vaccinazione con età ≥ 4 mesi, 246 erano maschi (62,8%) e 146 erano femmine (37,2%). In particolare, il 92,9% (224/241) dei maschi e il 96,5% (137/142) delle femmine erano stati vaccinati ($p = 0,151$). Utilizzando i casi di MIP di tipo non vaccinale come controlli, l'efficacia osservata era del 88% nei maschi (IC 95%: 47-97%), mentre non poteva essere calcolata nelle femmine. In conclusione, Boef et al. [60] hanno osservato livelli superiori di IgG anti-pneumococco nelle femmine

rispetto ai maschi dopo il ciclo primario, tale *trend* è stato evidenziato anche dopo la dose *booster* (sebbene questa differenza fosse meno pronunciata e statisticamente significativa per solo uno dei 13 sierotipi).

È stata eseguita da un gruppo di ricerca greco [61] una revisione sistematica che ha incluso studi controllati randomizzati e studi osservazionali sulla risposta immunitaria conferita dai vaccini PCV7, PCV10 e PCV13 dopo la somministrazione di antipiretici. In tutti gli studi considerati, i vaccini pneumococcici sono stati co-somministrati con altri vaccini dell'età pediatrica: vaccino DTaP/HBV/IPV/Hib, Rotavirus e 4CMenB e i bambini hanno ricevuto l'immunizzazione a 2, 3, 4 mesi e la dose di richiamo a 12-15 mesi di età. La seconda dose di richiamo era somministrata a bambini di età compresa tra 31 e 44 mesi. Globalmente, sono stati inclusi nella revisione sistematica cinque studi. In particolare, sono stati valutati l'impatto dell'uso profilattico degli antipiretici (paracetamolo) sul sistema immunitario e la risposta ai PCV attraverso la misurazione delle concentrazioni di IgG anti-pneumococco nel siero e l'attività opsonofagocitica di ciascun sierotipo, prima e un mese dopo la vaccinazione primaria e un mese dopo la vaccinazione *booster*. La soglia GMC delle IgG sieroprotettive era definita come $GMC \geq 0,2 \mu\text{g/ml}$ (test inibizione ELISA 22F di GSK) o $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ (test inibizione ELISA non-22F dell'OMS) così come il titolo OPA ≥ 8 . Dei 3956 report individuati sono stati inclusi nella revisione 5 studi che includevano 2775 bambini: in 3 studi il vaccino considerato era il PCV10 mentre il PCV7 e il PCV13 sono stati studiati in uno studio ciascuno. Gli autori hanno riportato che la somministrazione profilattica del paracetamolo riduceva la risposta immunitaria per alcuni sierotipi. L'effetto era più evidente dopo il ciclo primario e quando la somministrazione di paracetamolo era immediata. Tuttavia, nonostante siano state osservate riduzioni nelle concentrazioni dei titoli anticorpali geometrici medi, era evidente una robusta risposta della memoria dopo la dose di richiamo. Inoltre, i titoli anticorpali erano superiori ai livelli protettivi nell'88-100% dei partecipanti. Pertanto, l'uso dell'antipiretico non sembrava influenzare l'immunogenicità dei PCV. Tuttavia, occorre segnalare che gli studi esaminati presentavano una significativa eterogeneità nel disegno e nella somministrazione del paracetamolo. Di conseguenza, questi risultati necessitano di ulteriori approfondimenti per meglio comprendere il significato clinico della ridotta immunogenicità, specialmente prima della dose di richiamo. Relativamente alla meta-analisi, non è stata eseguita per la notevole eterogeneità dei dati, per l'utilizzo di vaccini pneumococcici differenti e spesso co-somministrati con diverse combinazioni di vaccini di *routine* previsti nei calendari vaccinali.

EFFICACIA

Per quanto riguarda la stima di efficacia abbiamo incluso nel presente capitolo 2 studi.

La revisione sistematica di Izurieta et al. [49] aveva come obiettivo quello di valutare l'efficacia, l'*effectiveness* e l'impatto del PCV10 e del PCV13 sulla prevenzione

dell'otite media. I ricercatori hanno inizialmente selezionato 33 articoli, tra i quali 4 hanno riportato stime di efficacia dei vaccini anti-pneumococco coniugati. Tutti gli studi erano riferiti alla vaccinazione con PCV10, nessuno studio era disponibile per PCV13. Specificamente, i valori di efficacia del PCV10 nel prevenire le otiti medie provengono da due studi clinici controllati di fase III [66-69]. Gli studi hanno mostrato *trend* consistenti relativi alla riduzione delle otiti medie per tutte le cause diagnostiche clinicamente negli infanti sebbene i risultati non fossero sempre significativi e gli studi presentassero delle limitazioni come il rischio di *bias* e stime imprecise di effetto. Gli autori hanno riportato valori di efficacia pari al 13% (IC 95%: -2-26) nella prevenzione del posizionamento del tubo timpanostomico a seguito di otite e al 6,4% (IC 95%: -5,5-7,2) nella prevenzione di tutti gli episodi di otiti medie nello studio clinico randomizzato condotto in Finlandia [69]. Nello studio sud-americano l'efficacia del vaccino contro il primo episodio di otite media è risultata del 16,1% (IC 95%: -1,1-30,4; *per-protocol analysis*), e del 14,8% (IC 95%: -1,0-28,2; *intent-to-treat analysis*) nel prevenire tutte le otiti medie clinicamente confermate. I dati relativi alle otiti medie per tutte le cause permettono di ipotizzare un'efficacia maggiore nei bambini più piccoli (< 2 anni di età) rispetto ai gruppi di età più grandi [67]. Gli stessi studi clinici erano riportati nella revisione sistematica della *Cochrane Review* aggiornata dal gruppo di ricerca coordinato da de Sevaux che ha evidenziato che i vaccini PCV7 e PCV10, quando somministrati nell'infanzia, erano associati a un'elevata riduzione del rischio di otiti medie acute [50].

EFFICACIA SUL CAMPO (EFFECTIVENESS)

Berman-Rosa et al. [51] hanno effettuato una revisione sistematica sull'*effectiveness* dei vaccini PCV10 e PCV13 e hanno scelto come *outcome* primario la prevenzione della MIP nei bambini di età < 5 anni. Gli studi ammissibili in totale sono stati 19 e i risultati hanno evidenziato un'efficacia sul campo significativa contro le MIP causate da sierotipi vaccinali nei bambini immunizzati con PCV13 con la schedula 3 + 1 (86-96%) e 2 + 1 (67,2-86%) e per PCV-10 per i programmi 3 + 1 (72,8-100%) e 2 + 1 (92-97%). Nei bambini di età inferiore a 12 mesi, l'*effectiveness* del PCV13 verso il sierotipo 19A era significativa per la schedula 3 + 1, ma non per la schedula 2 + 1. Relativamente ai sottogruppi di bambini più grandi dove l'incidenza di MIP è maggiore (12 e 24 mesi di età), i dati di *effectiveness* erano disponibili solo per il PCV13. In particolare, i valori di efficacia sul campo dopo 2 o 3 dosi prima della dose *booster* nei bambini di 12 mesi di età si aggiravano intorno all'80% per entrambe le schedule [80% (IC 95%: 46-93) e 80% (IC 95%: 43-93) per le schedule 3 + 1 e 2 + 1, rispettivamente). Tra i bambini 12 e 24 mesi, l'*effectiveness* della schedula 2 + 1 nel prevenire le MIP causate da sierotipi vaccinali era inferiore rispetto alla stima corrispondente ottenuta con la schedula vaccinale 3 + 1. Il PCV13 non è risultato efficace contro il sierotipo 3. Il PCV13 è risultato efficace contro le otiti medie acute

(86%; IC 95%: 61-94). Per il PCV10 sono stati osservati valori di efficacia sul campo contro le otiti medie acute clinicamente definite del 26,9% (IC 95%: 5,9-43,3) e del 43,3% (IC 95%: 1,7-67,3) se considerate le otiti medie acute batteriologicamente confermate. A causa della grande eterogeneità degli studi, non è stata effettuata la meta-analisi. In conclusione, secondo gli autori entrambi i PCV offrono protezione contro le infezioni pneumococciche.

de Oliveira et al. [54] hanno condotto una revisione sistematica sull'impatto/*effectiveness* dei PCV sui decessi e sui ricoveri dovuti a MIP, polmonite, meningite e sepsi interrogando le banche dati *Medline (PubMed)*, *WoS*, *Web of Science*, *Scopus*, *Lilacs*, *Cochrane* e la letteratura grigia pubblicata in qualsiasi lingua dal 2009 al gennaio 2016. Sono stati inclusi studi riguardanti gli esiti di interesse nei bambini con età *target* per la vaccinazione e con i seguenti disegni di studio: randomizzato, coorte o caso-controllo, serie temporali interrotte con almeno tre punti dati prima e dopo l'intervento e studi prima e dopo vaccinazione. Specificatamente, gli autori hanno identificato 1085 citazioni, 892 da database e 193 da altre fonti. 33 ricerche sono risultate idonee per l'estrazione dei dati; esse comprendevano 18 report completi e 15 *abstract* e poster. Sono stati inclusi nella revisione sistematica anche gli studi caso-controllo di Domingues et al. [70] e quello di Verani et al. [71]. In particolare i 22 studi che soddisfacevano i criteri di inclusione sono stati condotti in Argentina, Brasile, Cile, Nicaragua, Perù e Uruguay. La maggior parte dei report è stata pubblicata/presentata nel periodo compreso tra il 2014 e il 2016 (91%). Il vaccino PCV10 è stato valutato nella maggior parte degli studi (68%) e le schedule vaccinali maggiormente utilizzate, indipendentemente dal tipo di vaccino, erano la 3 + 1 e 2 + 1 (95%). La polmonite era l'esito di interesse più frequente, il disegno dello studio pre e post vaccinazione è risultato il più comune e le sorveglianze epidemiologiche sono state la fonte di dati maggiormente rappresentata. In totale 6 studi hanno analizzato la mortalità: 2 hanno valutato l'impatto sui decessi per meningite pneumococcica [72, 73], 2 hanno valutato l'impatto sui decessi per tutte le cause [74, 75] e 3 hanno analizzato i decessi dovuti a polmonite. I risultati ottenuti hanno indicato un *effectiveness* che variava dall'8,8 ± 37,8% per le ospedalizzazioni per polmonite confermata radiologicamente, al 7,4 ± 20,6% per la polmonite clinica e al 13,3 ± 87,7% per i ricoveri dovuti a meningite e al 56 ± 83,3% per le ospedalizzazioni da MIP. Gli autori [54] hanno dichiarato che la loro revisione sistematica è stata la prima che ha fornito stime di impatto/efficacia sul campo dei vaccini pneumococcici coniugati in sud America, valutando *outcome* rilevanti come le ospedalizzazioni e la mortalità nei bambini sotto i 5 anni. I vaccini pneumococcici si sono dimostrati strumenti validi per la prevenzione della polmonite mostrando una buona *effectiveness* anche nei confronti dei singoli sierotipi studiati.

In letteratura sono disponibili anche i risultati ottenuti da Marra et al. [31] che hanno condotto una revisione sistematica sull'*effectiveness* dei vaccini pneumococcici

coniugati (PCV7, PCV10 e PCV13) e dei vaccini polisaccaridici 23-valenti (PPSV23) nella prevenzione delle otiti nei bambini di età inferiore ai 5 anni. Dei 2112 studi selezionati, 48 studi osservazionali hanno rispettato i criteri di ammissibilità e, pertanto, sono stati inclusi nella revisione sistematica. Degli studi ammissibili, 30 (63%) erano studi pre-post vaccinazione, undici (23%) di coorte, sei (13%) di serie temporali e uno (2%) con disegno caso-controllo. L'efficacia sul campo del vaccino nella prevenzione di otiti medie o otiti medie acute variava a seconda del tipo di vaccino considerato. Nei bambini sotto i 24 mesi l'efficacia sul campo presentava un *range* compreso tra l'8 e il 42,7% (PCV7), tra il 5,6 e l'84% (PCV10) e tra il 2,2 e il 68% (PCV13). Nei bambini di età inferiore ai 60 mesi, l'*effectiveness* variava tra il 13,2 e il 39% per PCV7, tra l'11 e il 39% per PCV10 (solo bambini sotto i 48 mesi) e tra il 39 e il 41% per il PCV13. Relativamente agli *outcome* secondari, l'efficacia sul campo dei PCV nella riduzione della perforazione della membrana timpanica è stata valutata in 3 studi e i risultati variavano dal 2 al 49% nei bambini di 3 anni. Inoltre, l'*effectiveness* dei vaccini anti-pneumococco è stata valutata nel ridurre l'inserimento dei tubi di ventilazione. Quest'ultima analisi è stata condotta nei bambini di 4 anni, in 6 diversi studi che hanno ottenuto risultati divergenti poiché la riduzione variava dal 5 al 49%. Inoltre, alcuni studi hanno valutato gli effetti dei vaccini PCV sulla miringotomia, trovando una significativa riduzione dal 6 al 29% nei bambini di 5 anni di età. 2 studi hanno considerato come *outcome* di studio la mastoidite, entrambi i PCV hanno evidenziato una significativa riduzione dei tassi variabile tra il 10 e il 52%. Complessivamente i risultati indicano un effetto significativo della vaccinazione pneumococcica nel ridurre l'otite media o l'otite media acuta nei bambini sotto i cinque anni nei Paesi dove l'immunizzazione è inserita nei programmi di immunizzazione nazionale.

Izurieta et al. [49] hanno investigato sistematicamente i dati di *effectiveness* del PCV10 e del PCV13. Tali dati provenivano da uno studio [75] condotto in Finlandia su bambini ai quali è stato somministrato il PCV10 utilizzando come *endpoint* la prevenzione delle infezioni del tratto respiratorio e le otiti medie; un secondo studio condotto in USA [76] che ha valutato come esiti di *effectiveness* la prevenzione delle otiti medie (vaccini considerati: PCV7/PCV13), un terzo studio, effettuato in Corea, che ha utilizzato una banca dati nazionale a fini assicurativi per stimare l'efficacia combinata sul campo [77] del PCV10 e PCV13 e un quarto studio condotto in Spagna [78]. Lo studio finlandese sopra menzionato [75] ha seguito in modo prospettico una coorte di 424 bambini, osservati dalla nascita fino ai 2 anni di età. L'efficacia sul campo del PVC10 è risultata del 23% (IC 95%: 0-40) nella prevenzione delle infezioni del tratto respiratorio e le otiti medie. Lo studio di Pichichero et al. [76], di tipo prospettico ha valutato l'efficacia sul campo del PCV13 nella prevenzione dell'otite media causata dai 6 sierotipi contenuti nel vaccino 13-valente ma non inclusi nel 7-valente. Gli autori hanno arruolato 239 bambini con ciclo vaccinale completo fino a 30 mesi

di età e i pazienti ambulatoriali di uno studio pediatrico privato negli Stati Uniti. Sono stati raccolti dagli autori i dati relativi agli episodi di otite media fino a 30-36 mesi di età e tutti i bambini sono stati sottoposti a timpanocentesi. I controlli erano bambini arruolati in uno studio precedente simile che prevedeva l'utilizzo del PCV7. L'efficacia sul campo stimata del PCV13 nella prevenzione dell'otite media dovuta ai 6 sierotipi aggiuntivi è risultata dell'86% (IC 95%: 61-94). Uno studio retrospettivo basato su analisi di database condotto a livello nazionale in Corea [77] per determinare l'efficacia sul campo del programma di vaccinazione con PCV10 e PCV13 ha riportato un'efficacia sul campo combinata nella prevenzione delle visite ambulatoriali per otite media del 19,13% (IC 95%:13,42-24,46). Uno studio basato sulla popolazione nel sud della Catalogna, in Spagna, ha identificato 78 casi di otite media causata da pneumococco confermato dalla coltura con otorrea spontanea. Il periodo temporale nel quale il programma vaccinale prevedeva l'immunizzazione con PCV7 (da gennaio 2007 a giugno 2010) è stato confrontato con il primo periodo dove il vaccino utilizzato era il PCV13. Non è stata osservata nessuna differenza significativa tra i tassi di incidenza complessivi degli episodi di otite da pneumococco nei due periodi di studio, sebbene la prevalenza di casi causati da sierotipi contenuti nel PCV13 seguisse un *trend* decrescente (65,5% vs 48,4%) [78].

Lo studio di Alicino et al. [30] ha investigato in modo sistematico l'impatto dei vaccini PCV10 e PCV13 nel ridurre le ospedalizzazioni per polmonite comunitaria (CAP) nei bambini di età inferiore ai 5 anni. I 12 articoli identificati dagli autori hanno riportato nei bambini di età < 24 mesi una riduzione del 17% (IC 95%: 11-22%, p-value < 0,001) e del 31% (IC 95%: 26-35%, p-value < 0,001) nei tassi di ospedalizzazione rispettivamente per polmonite confermata clinicamente e radiologicamente dopo l'introduzione dei nuovi PCV. Inoltre, nei bambini di età compresa tra 24 e 59 mesi, la meta-analisi ha mostrato una riduzione del 9% (IC 95%: 5-14%, p-value < 0,001) e del 24% (IC 95%: 12-33%, p-value < 0,001) nei tassi di ospedalizzazione per casi di polmonite e polmonite confermata radiologicamente, rispettivamente, dopo l'introduzione dei nuovi PCV. I risultati di questo studio hanno rivelato un impatto significativo dei vaccini PCV10 e PCV13 nella riduzione dei ricoveri per polmonite clinica, in particolare nei bambini di età < 24 mesi e per polmoniti confermate radiologicamente.

Una revisione sistematica e meta-analisi di studi osservazionali [52], finalizzata a valutare l'efficacia sul campo del vaccino PCV13 nella prevenzione delle MIP da sierotipo 3 nei bambini, ha interrogato sistematicamente le banche dati *PubMed*, *Embase* e *Cochrane Library* relativamente agli studi pubblicati prima del 14 agosto 2017. I ricercatori hanno identificato in totale 4 studi e 2 poster di conferenze che descrivevano le stime di efficacia sul campo del PCV13, stratificate per sierotipo. Specificamente, l'*effectiveness* di PCV13 aggregata, causata da sierotipo 3 è risultata del 63,5% (IC 95%: 37,3-89,7%) con bassa eterogeneità (I² = 15,7%, p = .313). L'analisi

di sensibilità ha fornito una stima di *effectiveness* aggregata del 72,4% (IC 95%: 56,7-88,0%) con un I² dello 0% (p = .891). Quando i risultati degli studi sono stati disaggregati, sono state osservate stime di *effectiveness* più alte nei Paesi con programmi di vaccinazione 3 + 1 vs 2 + 1. In conclusione, i dati raccolti supportano la protezione diretta del PCV13 nella prevenzione delle MIP da sierotipo 3 nei bambini.

Un altro aspetto importante da considerare è che la vaccinazione contro lo pneumococco permette di evitare l'assunzione di terapia antibiotica che spesso è associata a fenomeni di resistenza. Si stima, infatti, che nel 15-30% dei casi di infezione da pneumococco, si possa determinare resistenza a uno o più antibiotici, e questo può complicare la gestione clinico-terapeutica delle polmoniti e di altre forme severe di malattia. La diffusione della resistenza alla penicillina e ai beta-lattamici in generale, dei ceppi di pneumococco rappresenta un aspetto particolarmente temibile, con ripercussioni sulle terapie, soprattutto della meningite e delle forme invasive. In tale ambito, la revisione di Tin Tin Htar et al. [53] ha valutato la letteratura pubblicata tra il primo giugno 2008 e il primo giugno 2017 sull'effetto dell'implementazione dei programmi di immunizzazione infantile di *routine* con PCV10 o PCV13 sulla prevenzione della malattia pneumococcica invasiva resistente agli antimicrobici, otite media e *carriage* nasofaringeo nei bambini e negli adulti. Nei Paesi nei quali era osservata una resistenza antimicrobica elevata allo pneumococco, i programmi di vaccinazione infantile con PCV13 hanno ridotto la malattia pneumococcica invasiva resistente agli antibiotici, le otiti medie e lo stato di *carriage* nei bambini. Inoltre, si sono osservate diminuzioni dei casi di MIP negli adulti. L'efficacia sul campo del PCV13 contro il sierotipo 19A è stata probabilmente uno dei fattori più importanti che ha contribuito ai risultati osservati. Da segnalare che solo pochi studi hanno documentato l'impatto del PCV10 sulla resistenza antimicrobica. La revisione sistematica Tin Tin Htar et al. [53] sottolinea l'importanza di includere l'impatto sulla resistenza agli antibiotici quando si valutano i programmi di vaccinazione pneumococcica.

Un'altra revisione sistematica [55] ha investigato i report della letteratura inglese pubblicati da gennaio 2000 ad aprile 2016 per valutare gli esiti del fallimento vaccinale di PCV7, PCV10 e PCV13 nei bambini. Le fonti di dati includevano *Medline*, *Embase*, *Cochrane Library* e i riferimenti all'interno degli articoli individuati. In globale, sono stati identificati 1742 potenziali studi e sono stati incluse 20 pubblicazioni che hanno coinvolto 7584 bambini di età < 5 anni: 5202 hanno ricevuto 2 dosi seguite da un richiamo (68,6%), 64 (0,8%) hanno ricevuto 3 dosi senza richiamo (2 studi) e 2318 hanno ricevuto una schedula 3 + 1 (30,6%) (8 studi). La maggior parte degli studi inclusi riguardavano il PCV7 (70,0%; 14/20), uno il PCV10 (5,0%; 1/20) e uno studio sia il PCV7 sia il PCV10 (5,0; 1/20). Occorre sottolineare che solo uno studio ha riportato il fallimento del PCV13 (5,0%; 1/20). I ricercatori hanno concluso affermando che il fenomeno del fallimento dei vaccini PCV è raro e spesso correlato alla presenza di comorbilità nei soggetti immunizzati.

Un'altra revisione sistematica [56] condotta con l'obiettivo di valutare il fallimento vaccinale e il "breakthrough" nel prevenire le MIP in bambini di età ≤ 5 anni ha individuato ventisei manoscritti: 20 relativi a PCV13, 1 relativo a PCV10, 5 hanno valutato entrambi i vaccini. Gli autori hanno inizialmente identificato 1121 pubblicazioni e, dopo lo screening, hanno selezionato 104 pubblicazioni con la revisione dei "full-text". Inoltre, sono stati identificati altri quattro articoli tra i riferimenti citati nelle pubblicazioni selezionate ed essi sono stati inclusi nella revisione del testo completo. Un totale di 26 pubblicazioni ha fornito dati rilevanti su 1058 casi di MIP in bambini che avevano ricevuto ≥ 1 dose di PCV13 e/o PCV10. Poiché la maggior parte degli studi si è svolta in contesti dove è stato utilizzato il PCV13, l'analisi complessiva si è focalizzata principalmente ai fallimenti del vaccino e i casi di "breakthrough" dopo PCV13. Di questi, 469 potevano essere classificati come fallimenti vaccinali (cioè erano completamente vaccinati secondo il programma del Paese) e 403 casi di "breakthrough" comprendenti soggetti che non avevano seguito la schedula completa. Nello specifico il fallimento del vaccino e il "breakthrough" nel prevenire le MIP sono risultati bassi: 8,4 e 9,3%, rispettivamente. Tale risultato risulta coerente con l'elevata efficacia dei vaccini pneumococcici. I principali sierotipi associati al fallimento/breakthrough del vaccino erano il 19A, il 3 e il 19F per PCV13 e il 14, il 6B, il 19A e il 6A correlati al vaccino PCV10. Nello specifico, i sierotipi 3 e 19A erano quelli più frequentemente riportati nei fallimenti vaccinali (185/463, 40,0% e 166/463, 35,9%, rispettivamente) seguiti dal sierotipo 19F (66/463, 14,3%). Nei 403 casi di MIP da ceppi vaccinali classificati come *breakthrough* il sierotipo più comunemente riportato era il 19A (180/403, 44,7%), seguito dal sierotipo 3 (80/403, 19,9%) e 19F (34/403, 8,4%). La stratificazione effettuata dagli autori sul numero di dosi ha indicato due modelli di casi di "fallimento" per sierotipo. Nei soggetti vaccinati con 1 dose i sierotipi più comunemente rilevati erano 1, 6A e 7F mentre in individui immunizzati con 2 dosi la maggiore frequenza era riferita ai sierotipi 3, 6B, 14, 19A e 19F, sebbene il numero assoluto di casi per molti sierotipi fosse piccolo. I risultati indicano che è fondamentale monitorare il fenomeno dei fallimenti da immunizzazione/ *breakthrough* considerando anche i diversi sierotipi.

SICUREZZA

Lo studio di Thompson et al. [58] si è basato sui dati di 13 studi clinici randomizzati multicentrici che hanno valutato la sicurezza del PCV13 nei neonati sani. Tutti gli studi erano di fase 3 a eccezione di uno studio di fase 1/2. La selezione effettuata dagli autori ha individuato studi di nove Paesi in Nord America, Europa e Asia. Tutti i 13 studi hanno valutato la sicurezza del PCV13 in co-somministrazione con altri vaccini. Dieci studi hanno utilizzato il PCV7, come comparatore attivo in somministrazione singola e 3 studi hanno confrontato diverse formulazioni o lotti di PCV13. Per l'analisi integrata, i dati dei 13 studi sono stati raggruppati e tutti i gruppi

vaccinati con PCV13 sono stati considerati indipendentemente dalla formulazione o dal lotto. Complessivamente, i tassi di reazioni locali dopo qualsiasi dose del ciclo primario erano simili tra PCV13 e PCV7. Nel gruppo PCV13 qualsiasi tipo di dolorabilità variava dal 39,9% dopo la terza dose al 48,8% dopo la dose *booster*. Nel gruppo PCV7 la stanchezza variava dal 37,7% dopo la terza dose del ciclo primario al 54,4% dopo la dose *booster*. L'indurimento nel sito di incolo variava dal 21,8 al 35,3% dopo la prima dose e la dose *booster* nei bambini nel gruppo vaccinato con PCV13, mentre qualsiasi indurimento variava dal 20,2% dopo la prima dose a 37,1% dopo la dose *booster* nei bambini nel gruppo PCV7. Qualsiasi eritema variava dal 25,3% dopo la dose 1 al 46,6% dopo la dose *booster* nel gruppo PCV13 e dal 26,2% (1° dose) al 46,6% (dose *booster*) nel gruppo PCV7. L'incidenza di dolorabilità era significativamente più alta tra i soggetti immunizzati con PCV7 rispetto ai soggetti vaccinati con PCV13 ($p = 0,047$). Dopo la dose *booster*, l'incidenza della dolorabilità era significativamente più alta tra i soggetti immunizzati con PCV7 rispetto ai soggetti vaccinati con PCV13 ($p = 0,005$). Relativamente alle reazioni sistemiche le frequenze della febbre erano simili in entrambi i gruppi e la maggior parte era lieve ($\leq 39^\circ\text{C}$). Nel gruppo vaccinato con PCV13 qualsiasi febbre variava da 23,9% dopo la dose 1 del ciclo primario al 36,9% dopo la dose *booster*. Nel gruppo immunizzato con PCV7, qualsiasi febbre variava dal 22,5% dopo la dose 1 del ciclo primario al 46,7% dopo la dose *booster*. La febbre elevata ($> 40^\circ\text{C}$) è stata riportata in $\leq 0,3\%$ dei soggetti dopo qualsiasi dose. Sono stati segnalati anche diminuzione dell'appetito, irritabilità e disturbi del sonno con valori simili in entrambi i gruppi durante il ciclo primario e la dose *booster*. Il profilo di sicurezza del PCV13 si è dimostrato ottimale e sovrapponibile al PCV7.

Anche la revisione sistematica di Ruiz-Aragón et al. [46] ha riportato un buon profilo di sicurezza dei vaccini anti-pneumococco. In particolare, è stato evidenziato che le reazioni locali erano lievi e moderate e variavano dal 26,71 al 53,25% nei gruppi PCV13, rispetto alla variazione compresa tra il 27,89 e il 58,20% osservata nel gruppo immunizzato con PCV7. Nessuna differenza statisticamente significativa per le reazioni locali è stata segnalata. Le reazioni locali più frequenti erano dolorabilità (47,36% nel gruppo vaccinato con PCV13 vs 47,07% nel gruppo immunizzato con PCV7), arrossamento (26,71% vs 29,08%) e gonfiore (25,29% vs 27,89%). L'indurimento è stato riportato meno frequentemente (21,85% vs 19,35%). Gli eventi sistemici variavano dal 29,31 all'89,24% nei bambini vaccinati con PCV13 rispetto al 26,40-88,12% nei soggetti immunizzati con PCV7, senza differenze statisticamente significative eccetto per l'irritabilità (70,59% nel gruppo PCV13 rispetto al 68,37% nel PCV7; $p = 0,04$). Gli eventi sistemici più comunemente riportati erano l'irritabilità e aumento del sonno (56,94% nei bambini vaccinati con PCV13 rispetto al 55,57% in quelli immunizzati con PCV7). Le informazioni sulla sicurezza riportate nel sito del Centers for Disease Control and Prevention (CDC) evi-

denziano che i vaccini pneumococcici sono sicuri ed efficaci nel prevenire la malattia pneumococcica, tuttavia, come qualsiasi vaccino, possono avere effetti collaterali. Molto raramente, dopo la vaccinazione possono verificarsi gravi reazioni allergiche (anafilattiche) [79].

Lo studio “Post-marketing Safety Evaluation of Pneumococcal Vaccines Among Children and Elderly Adults” [80] ha raccolto i dati per valutare il rischio di eventi avversi a seguito della vaccinazione con PCV10 o PCV13 in neonati o bambini di età < 59 mesi, i risultati saranno disponibili a breve.

L'ultimo rapporto vaccini AIFA [81] riporta che nel 2017, le segnalazioni di sospette reazioni avverse al vaccino anti-pneumococco sono state 1.215 (di cui 22,1% gravi): 1.114 (22,7% gravi) erano riferite al PCV13 e 101 (15,8% gravi) al PPV23. La maggior parte delle reazioni avverse al PCV13, osservate nella popolazione di età compresa fra 0 e 16 anni, erano riferite alla somministrazione con preparato esavalente. La sospetta reazione avversa maggiormente segnalata, indipendentemente dal nesso di causalità, è stata la febbre (> 38°C). Inoltre, sono state segnalate con relativa frequenza le reazioni nel sito di somministrazione, l'agitazione/irritabilità, le reazioni cutanee generalizzate, l'iperpiressia (> 39,5°) e il pianto. Meno comunemente sono stati osservati: vomito, sonnolenza, dolore generalizzato e diarrea. Le segnalazioni di sospetta reazione avversa grave sono state in totale 110 di cui 79 sono risultate correlabili alla vaccinazione. L'87,3% di questi eventi avversi gravi si è completamente risolto e l'8,8% (n. 7) riportava nella scheda di segnalazione l'indicazione “in miglioramento” (per 3 schede l'esito non era disponibile). In base al numero complessivo di dosi somministrate, il tasso di segnalazione degli eventi avversi gravi correlabili ai vaccini anti-pneumococcico è stato di 6 casi ogni 100.000 dosi somministrate. La reazione avversa grave più frequentemente correlabile alla vaccinazione era iperpiressia, con un tasso di segnalazione di 3 casi ogni 100.000 dosi somministrate. In conclusione, non sono emerse particolari problematiche di sicurezza dall'analisi delle sospette reazioni avverse. Il tasso di segnalazione delle reazioni avverse correlabili alle vaccinazioni per dosi somministrate è risultata in linea con quanto riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto.

IMPATTO ED EFFETTI INDIRETTI DELLA VACCINAZIONE

La revisione sistematica di Onwuchekwa et al. [57] è stata condotta con l'obiettivo di riassumere i risultati sull'impatto della somministrazione di *routine* dei vaccini pneumococcici coniugati 10-valente e 13-valente sulla polmonite nei bambini sotto cinque anni di età nell'Africa sub-sahariana. Sono stati inclusi 8 studi di cui 6 erano studi pre-post vaccinazione o serie temporali, 1 studio caso-controllo e 1 studio che combinava ricerche pre-post vaccinazione e caso-controllo. È stato investigato l'impatto sulla polmonite con diagnosi clinica e gli studi analizzati hanno riportato risultati incoerenti. Silaba et al. [82] hanno osservato una diminuzione dei ricoveri per polmonite grave o molto grave secondo la

definizione clinica fornita dall'OMS, mentre Mackenzie et al. [83] non hanno osservato cali significativi dell'incidenza di polmonite clinica tre anni dopo la vaccinazione con PCV13 in tutti gruppi di età ≥ 5 anni. Altri ricercatori hanno registrato un calo significativo di ricoveri per polmonite nei neonati e nei bambini tra 24-59 mesi. Questo effetto è stato osservato anche in bambini infetti da HIV [84]. È stato studiato anche l'impatto dei vaccini sulla polmonite confermata radiologicamente analizzando due studi di impatto giungendo a ottimi risultati. In particolare, Mackenzie et al. [83] hanno riportato un calo della polmonite confermata radiologicamente come definita dall'OMS in tutte le fasce d'età con un calo compreso tra il 22 e il 29%. Questo calo era più evidente nella fascia di età compresa tra 12 e 23 mesi. Analoghi risultati sono stati trovati da altri autori, come Silaba et al. [82] che hanno riportato un calo del 48% delle polmoniti confermate radiologicamente in tutta la popolazione di età sotto i cinque anni. In sintesi, gli autori hanno concluso che c'era evidenza dell'impatto positivo della vaccinazione pediatrica pneumococcica di *routine* sull'incidenza di polmonite in Africa.

Inoltre, alcuni studi si sono focalizzati sugli effetti indiretti della vaccinazione pneumococcica. Specificatamente, Shiri et al. [59] hanno ricercato su database studi quasi sperimentali o osservazionali non randomizzati recanti stime della malattia pneumococcica invasiva dopo l'introduzione della vaccinazione con PCV (studi pubblicati dal primo settembre 2010 al 6 gennaio 2016), aggiornando la precedente revisione sistematica sullo stesso argomento. I dati estratti da 70 studi provenienti da 27 Paesi ad alto reddito e sette Paesi a reddito medio, hanno evidenziato che i tempi medi previsti per raggiungere una riduzione del 90% di casi di malattia pneumococcica invasiva dovrebbero essere di circa 8-9 anni (IC 95%: 7,8-10,3) per i sierotipi contenuti nel PCV7 e 9,5 anni (IC 95%: 6,1-16,6) per i 6 sierotipi aggiuntivi contenuti nel PCV13. Secondo gli autori i programmi di vaccinazione con i vaccini coniugati nell'infanzia porteranno, in media, a una protezione sostanziale di tutta la popolazione in un decennio in termini di diminuzione di malattia invasiva.

Conclusioni

Alla luce delle nuove opportunità in ambito di prevenzione delle malattie da pneumococco, capaci di offrire una più ampia copertura sierotipica, è prioritario definire strategie vaccinali che offrano il massimo beneficio per ogni fascia d'età al fine di massimizzare i risultati in termini di salute, di risparmio economico e garantire un'adeguata protezione per l'intera collettività.

Quando un nuovo vaccino si rende disponibile occorre valutare il suo inserimento nel PNPV, analizzando le alternative disponibili e, pertanto, il presente capitolo ha esaminato le evidenze relative ai vaccini anti-pneumococco coniugati attualmente utilizzati per la popolazione pediatrica (PCV10 e PCV13).

Il vigente PNPV raccomanda la somministrazione del vaccino coniugato a partire dal 61° giorno di vita con la schedula 2 + 1 con le dosi somministrate al 3°, 5° e 11°/13° mese di vita. Inoltre, il vaccino PPV23 pur essendo autorizzato per l'immunizzazione attiva contro l'infezione pneumococcica in soggetti di età ≥ 2 anni non è utilizzato nella pratica vaccinale di *routine* per la popolazione pediatrica e, pertanto, non è stato analizzato nel presente capitolo.

La ricerca di letteratura ha individuato 18 revisioni sistematiche e la valutazione critica delle evidenze ha permesso le seguenti considerazioni:

- Il vaccino coniugato 10-valente (PCV10):
 - si è dimostrato altamente immunogeno capace di stimolare livelli anticorpali protettivi (sia anticorpi totali sia anticorpi opsonizzanti) per tutti i sierotipi vaccinali seppur con variazioni sierotipo specifiche. La dose *booster*, prevista nel secondo anno di vita, induce risposte immunitarie robuste per tutti i sierotipi contenuti nel vaccino;
 - è risultato non inferiore al PCV7 per i sierotipi comuni e ha dimostrato una superiorità nella risposta anticorpale verso i sierotipi aggiuntivi (1, 5 e 7F);
 - si è dimostrato efficace nel prevenire le MIP causate dai sierotipi vaccinali sebbene con differenze sierotipo specifiche. Inoltre, le evidenze disponibili hanno riportato dati di efficacia riferiti alla prevenzione sia delle otiti medie acute clinicamente definite sia di quelle batteriologicamente confermate supportando un effetto positivo della vaccinazione. Infine, i dati di letteratura restituiscono dati di impatto significativo anche sulla prevenzione delle ospedalizzazioni per polmonite comunitaria;
 - pochi dati sul fallimento vaccinale/*breakthrough* riferiti alla vaccinazione con PCV10 sono disponibili in letteratura. I principali sierotipi associati a tale fenomeno sono risultati il 14, il 6B e il 19A;
 - il profilo di sicurezza e tollerabilità è soddisfacente. La maggior parte degli eventi avversi osservati sia negli studi sperimentali controllati sia negli studi osservazionali sia nelle sorveglianze *post-marketing* erano associati a reazioni locali di natura transitoria e autorisolutiva. L'evento avverso sistematico maggiormente riportato è stato la febbre. Rari eventi avversi gravi correlati all'utilizzo del PCV10 sono stati osservati nelle *sorveglianze post-marketing*;
 - può essere co-somministrato con altri vaccini pediatrici di *routine* senza provocare interferenze significative in termini sia di risposta immunitaria sia di frequenza di eventi avversi.
- Il vaccino coniugato 13-valente (PCV13):
 - si è dimostrato altamente immunogeno e capace di elicitare livelli anticorpali protettivi (sia anticorpi totali sia anticorpi opsonizzanti) per tutti i sierotipi vaccinali seppur con variazioni sierotipo specifiche. È stato osservato che la dose di richiamo nel secondo anno di vita è in grado di

stimolare risposte immunitarie robuste per tutti i sierotipi;

- è risultato non inferiore al PCV7 per i sierotipi comuni ed è stata osservata una superiorità nella risposta anticorpale verso i sierotipi aggiuntivi (1, 3, 5, 6A, 7F e 19);
- si è dimostrato efficace nel prevenire i casi di MIP, nel ridurre le ospedalizzazioni per polmonite comunitaria e nel prevenire sia i casi di otite media clinicamente definiti sia quelli batteriologicamente confermati. Tale risultato determina un impatto significativo diretto sui soggetti vaccinati e indiretto sulla collettività;
- i dati derivanti da studi specifici con l'obiettivo di valutare il fallimento/*breakthrough* della vaccinazione con PCV13 hanno evidenziato che il fenomeno è raro e spesso correlato alla presenza di comorbilità nei soggetti immunizzati. Nello specifico i sierotipi 3 e 19A sono risultati quelli più frequentemente riportati nei fallimenti vaccinali seguiti dal sierotipo 19F;
- il profilo di reattogenicità è buono. La maggior parte degli eventi avversi riportati sia degli studi sperimentali controllati che negli studi osservazionali erano di moderata entità, di natura transitoria e generalmente comprendevano reazioni nel sito di inoculo (dolorabilità e indurimento). L'evento avverso più frequente è stato la febbre. Gli eventi avversi gravi sono stati rari. Le sorveglianze *post-marketing* hanno confermato il buon profilo di sicurezza osservato negli studi sperimentali controllati e gli eventi avversi gravi sono stati rari;
- il PCV13 può essere co-somministrato con altri vaccini pediatrici di *routine* senza provocare alcuna interferenza significativa sia con la risposta immunitaria sia con la frequenza degli eventi avversi.

In generale, le evidenze raccolte con la presente revisione di letteratura hanno dimostrato anche un beneficio dei programmi di immunizzazione dell'infanzia con i PCV sull'antibiotico resistenza, poiché si stima che nel 15-30% dei casi di infezione da pneumococco, si possa avere resistenza a uno o più antibiotici. Nei Paesi nei quali è stata osservata una resistenza antimicrobica elevata allo pneumococco, i programmi di vaccinazione nell'infanzia con PCV13 hanno ridotto MIP resistenti agli antibiotici, le otiti medie e lo stato di *carriage* nei bambini. Inoltre, si è osservato un decremento dei casi di MIP negli adulti. La revisione sistematica Tin Htar et al. [53] sottolinea l'importanza di includere l'impatto sulla resistenza agli antibiotici quando si valutano i programmi di vaccinazione pneumococcica.

Infine, alcuni studi hanno osservato effetti indiretti positivi della vaccinazione pneumococcica. Specificatamente, una revisione sistematica [59] ha analizzato i dati estratti da 70 studi provenienti da 27 Paesi ad alto reddito e sette Paesi a reddito medio e ha evidenziato che i programmi di immunizzazione con i vaccini coniugati

nell'infanzia porteranno nel medio termine (un decennio), a una protezione sostanziale di tutta la popolazione in termini di diminuzione di malattia invasiva e non invasiva.

Bibliografia

- [1] Bridy-Pappas AE, Margolis MB, Center KJ, Isaacman DJ. Streptococcus pneumoniae: Description of the Pathogen, Disease Epidemiology, Treatment, and Prevention. *Pharmacotherapy* 2005;25:1193-212. <https://doi.org/10.1592/phco.2005.25.9.1193>
- [2] Almeida ST, Pedro T, Paulo AC, de Lencastre H, Sá-Leão R. Re-evaluation of Streptococcus pneumoniae carriage in Portuguese elderly by qPCR increases carriage estimates and unveils an expanded pool of serotypes. *Sci Rep* 2020;10:8373. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65399-x>
- [3] Brueggemann AB, Peto TE, Crook DW, Butler JC, Kristinsson KG, Spratt BG. Temporal and geographic stability of the serogroup-specific invasive disease potential of Streptococcus pneumoniae in children. *J Infect Dis* 2004;190:1203-11. <https://doi.org/10.1086/423820>
- [4] Ghaffar F, Friedland IR, McCracken GH Jr. Dynamics of nasopharyngeal colonization by Streptococcus pneumoniae. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:638-46. <https://doi.org/10.1097/00006454-199907000-00016>
- [5] Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. Streptococcus pneumoniae colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis* 2004;4:144-54. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(04\)00938-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(04)00938-7)
- [6] Subramanian K, Henriques-Normark B, Normark S. Emerging concepts in the pathogenesis of the Streptococcus pneumoniae: From nasopharyngeal colonizer to intracellular pathogen. *Cell Microbiol* 2019;21:e13077. <https://doi.org/10.1111/cmi.13077>
- [7] Sender V, Hentrich K, Henriques-Normark B. Virus-Induced Changes of the Respiratory Tract Environment Promote Secondary Infections With Streptococcus pneumoniae. *Front Cell Infect Microbiol* 2021;11:643326. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.643326>
- [8] Manna S, McAuley J, Jacobson J, Nguyen CD, Ullah MA, Sebina I, Williamson V, Mulholland EK, Wijburg O, Phipps S, Satzke C. Synergism and Antagonism of Bacterial-Viral Coinfection in the Upper Respiratory Tract. *mSphere* 2022;7:e0098421. <https://doi.org/10.1128/msphere.00984-21>
- [9] Torres A, Blasi F, Dartois N, Akova M. Which individuals are at increased risk of pneumococcal disease and why? Impact of COPD, asthma, smoking, diabetes, and/or chronic heart disease on community-acquired pneumonia and invasive pneumococcal disease. *Thorax* 2015;70:984-9. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2015-206780>
- [10] O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP, Henkle E, Deloria-Knoll M, McCall N, Lee E, Mulholland K, Levine OS, Cherian T; Hib and Pneumococcal Global Burden of Disease Study Team. Burden of disease caused by Streptococcus pneumoniae in children younger than 5 years: global estimates. *Lancet* 2009;374:893-902. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61204-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61204-6)
- [11] World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper – February 2019. *Weekly Epidemiological Record* 2019. Available from: http://www.who.int/immu%0Ahttps://www.who.int/immunization/policy/position_papers/who_pp_pcv_2019_summary.pdf?ua=1
- [12] Global mortality associated with 33 bacterial pathogens in 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2022;S0140-6736(22)02185-7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)02185-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02185-7)
- [13] Wahl B, O'Brien KL, Greenbaum A, Majumder A, Liu L, Chu Y, Lukšić I, Nair H, McAllister DA, Campbell H, Rudan I, Black R, Knoll MD. Burden of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000-15. *The Lancet Global Health* 2018;6:e744-e57. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30247-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30247-X)
- [14] Istituto superiore di Sanità. Sorveglianza Nazionale della Malattie Batteriche Invasive. Disponibile su: <https://www.epicentro.iss.it/meningite/sorveglianza-nazionale-malattie-batteriche-invasive> (Accessed on: 25/10/2022).
- [15] Astengo M, Paganino C, Amicizia D, Sticchi L, Orsi A, Icardi G, Piazza MF, Mohanty S, Senese F, Prandi GM, Ansaldi F. Incidence of Hospitalisation and Emergency Department Visits for Pneumococcal Disease in Children, Adolescents, and Adults in Liguria, Italy: A Retrospective Analysis from 2012-2018. *Vaccines (Basel)* 2022;10:1375. <https://doi.org/10.3390/vaccines10091375>
- [16] Amicizia D, Astengo M, Paganino C, Piazza MF, Sticchi C, Orsi A, Varlese F, Hu T, Petigara T, Senese F, Prandi GM, Icardi G, Ansaldi F. Economic burden of pneumococcal disease in children in Liguria, Italy. *Hum Vaccin Immunother* 2022;18:2082205. <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2082205>
- [17] Paton JC, Trappetti C. Streptococcus pneumoniae capsular polysaccharide. *Microbiol Spectr* 2019;7. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0019-2018>
- [18] Durando P, Faust SN, Fletcher M, Krizova P, Torres A, Welte T. Experience with pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (conjugated to CRM197 carrier protein) in children and adults. *Clin Microbiol Infect* 2013;19(Suppl 1):1-9. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12320>
- [19] Grabenstein JD, Klugman KP. A century of pneumococcal vaccination research in humans. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(Suppl 5):15-24. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03943.x>
- [20] Musher DM, Anderson R, Feldman C. The remarkable history of pneumococcal vaccination: an ongoing challenge. *Pneumonia (Nathan)* 2022;14:5. <https://doi.org/10.1186/s41479-022-00097-y>
- [21] Schneerson R, Barrera O, Sutton A, Robbins JB. Preparation, characterization, and immunogenicity of Haemophilus influenzae type b polysaccharide-protein conjugates. *J Exp Med* 1980;152:361-376. <https://doi.org/10.1084/jem.152.2.361>
- [22] Piano Nazionale Vaccini 2005-2007. Disponibile su: https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?id=543&lingua=italiano (Accessed on: 17.01.2023).
- [23] Micoli F, Adamo R, Costantino P. Protein Carriers for Glycoconjugate Vaccines: History, Selection Criteria, Characterization and New Trends. *Molecules* 2018;23:1451. <https://doi.org/10.3390/molecules23061451>
- [24] Isaacman DJ, McIntosh ED, Reinert RR. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among Streptococcus pneumoniae isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. *Int J Infect Dis* 2010;14:e197-209. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2009.05.010>
- [25] Weil-Olivier C, van der Linden M, de Schutter I, Dagan R, Mantovani L. Prevention of pneumococcal diseases in the post-seven valent vaccine era: a European perspective. *BMC Infect Dis* 2012;12:207. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-207>
- [26] Tan TQ. Pediatric invasive pneumococcal disease in the United States in the era of pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Microbiol Rev* 2012;25:409-19. <https://doi.org/10.1128/CMR.00018-12>
- [27] Camilli R, D'Ambrosio F, Del Grosso M, Pimentel de Araujo F, Caporali MG, Del Manso M, Gherardi G, D'Ancona F, Pantosti A; Pneumococcal Surveillance Group. Impact of pneumococcal conjugate vaccine (PCV7 and PCV13) on pneumococcal invasive diseases in Italian children and insight into evolution of

- pneumococcal population structure. *Vaccine* 2017;35:4587-93. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.010>
- [28] Conklin L, Loo JD, Kirk J, Fleming-Dutra KE, Deloria Knoll M, Park DE, Goldblatt D, O'Brien KL, Whitney CG. Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on vaccine-type invasive pneumococcal disease among young children. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(Suppl 2):S109-S18. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000078>
- [29] Sings HL, De Wals P, Gessner BD, Isturiz R, Laferriere C, McLaughlin JM, Pelton S, Schmitt HJ, Suaya JA, Jodar L. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive disease caused by serotype 3 in children: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Infect Dis* 2019;68:2135-43. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy920>
- [30] Alicino C, Paganino C, Orsi A, Astengo M, Trucchi C, Icardi G, Ansaldi F. The impact of 10-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on hospitalization for pneumonia in children: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2017;35:5776-85. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.09.005>
- [31] Marra LP, Sartori AL, Martinez-Silveira MS, Toscano CM, Andrade AL. Effectiveness of pneumococcal vaccines on otitis media in children: A systematic review. *Value Health* 2022;25:1042-56. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.12.012>
- [32] Andrejko K, Ratnasiri B, Hausdorff WP, Laxminarayan R, Lewnard JA. Antimicrobial resistance in paediatric *Streptococcus pneumoniae* isolates amid global implementation of pneumococcal conjugate vaccines: a systematic review and meta-regression analysis. *Lancet Microbe* 2021;2:e450-e60. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00064-1](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00064-1)
- [33] Hanquet G, Krizova P, Valentiner-Branth P, Ladhani SN, Nuorti JP, Lepoutre A, Mereckiene J, Knol M, Winje BA, Ciruela P, Ordobas M, Guevara M, McDonald E, Morfeldt E, Kozakova J, Slotved HC, Fry NK, Rinta-Kokko H, Varon E, Corcoran M, van der Ende A, Vestrheim DF, Munoz-Almagro C, Lataza P, Castilla J, Smith A, Henriques-Normark B, Whittaker R, Pastore Celentano L, Savulescu C; SpIDnet/I-MOVE+ Pneumo Group. Serotype Replacement after Introduction of 10-Valent and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines in 10 Countries, Europe. *Emerg Infect Dis* 2022;28:127-38. <https://doi.org/10.3201/eid2801.210734>
- [34] Du QQ, Shi W, Yu D, Yao KH. Epidemiology of non-vaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* before and after universal administration of pneumococcal conjugate vaccines. *Hum Vaccin Immunother* 2021;17:5628-37. <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1985353>
- [35] Istituto Superiore di Sanità (ISS). Sorveglianza delle malattie batteriche invasive in Italia. Rapporto 2020. Disponibile su: <https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto%20MaBi%202020.pdf> (Accessed on: 17.01.2023).
- [36] European Medicines Agency (EMA). Vaxneuvance. Disponibile su: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxneuvance-epar-product-information_it.pdf (Accessed on: 17.01.2023).
- [37] European Medicines Agency (EMA). Apexxnar. Disponibile su: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/apexxnar-epar-product-information_it.pdf (Accessed on: 17.01.2023).
- [38] Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Pneumovax. Disponibile su: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001117_034933_RCP.pdf&sys=m0b113 (Accessed on: 17.01.2023).
- [39] European Medicines Agency (EMA). Synflorix Disponibile su: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/synflorix-epar-product-information_it.pdf (Accessed on: 17.01.2023).
- [40] European Medicines Agency (EMA). Prevenar 13. Disponibile su: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/prevenar-13-epar-product-information_it.pdf (Accessed on: 17.01.2023).
- [41] Repubblica Italiana. Piano nazionale prevenzione vaccinale 2017-2019. Disponibile su: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf (Accessed on: 17.01.2023).
- [42] Plotkin SA. Correlates of protection induced by vaccination. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17:1055-65. <https://doi.org/10.1128/CVI.00131-10>
- [43] Feavers I, Knezevic I, Powell M, Griffiths E; WHO Consultation on Serological Criteria for Evaluation and Licensing of New Pneumococcal Vaccines. Challenges in the evaluation and licensing of new pneumococcal vaccines, 7-8 July 2008, Ottawa, Canada. *Vaccine* 2009;27:3681-88. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.03.087>
- [44] LaFon DC, Nahm MH. Measuring immune responses to pneumococcal vaccines. *J Immunol Methods* 2018;461:37-43. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2018.08.002>
- [45] World Health Organization. WHO position paper: Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age. *Wkly Epidemiol Rec* 2019;94:85-104.
- [46] Ruiz-Aragón J, Márquez Peláez S, Molina-Linde JM, Grande-Tejada AM. Safety and immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants: a meta-analysis. *Vaccine* 2013;31:5349-58. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.09.008>
- [47] Ciapponi A, Lee A, Bardach A, Glujovsky D, Rey-Ares L, Luisa Cafferata M, Valanzasca P, García Martí S. Interchangeability between Pneumococcal Conjugate Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Value Health Reg Issues* 2016;11:24-34. <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2015.12.001>
- [48] Choe YJ, Blatt DB, Lee HJ, Choi EH. Associations between geographic region and immune response variations to pneumococcal conjugate vaccines in clinical trials: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020;92:261-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.12.021>
- [49] Izurieta P, Scherbakov M, Nieto Guevara J, Vetter V, Soumahoro L. Systematic review of the efficacy, effectiveness and impact of high-valency pneumococcal conjugate vaccines on otitis media. *Hum Vaccin Immunother* 2022;18:2013693. <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.2013693>
- [50] de Sevaux JL, Venekamp RP, Lutje V, Hak E, Schilder AG, Sanders EA, Damoiseaux RA. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;11:CD001480. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001480.pub6.25>
- [51] Berman-Rosa M, O'Donnell S, Barker M, Quach C. Efficacy and Effectiveness of the PCV-10 and PCV-13 Vaccines Against Invasive Pneumococcal Disease. *Pediatrics* 2020;145:e20190377. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-0377>
- [52] Sings HL, De Wals P, Gessner BD, Isturiz R, Laferriere C, McLaughlin JM, Pelton S, Schmitt HJ, Suaya JA, Jodar L. Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Invasive Disease Caused by Serotype 3 in Children: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Clin Infect Dis* 2019;68:2135-43. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy920>. Erratum in: *Clin Infect Dis* 2021;72:1684-5.
- [53] Tin Tin Htar M, van Den Biggelaar AHJ, Sings H, Ferreira G, Moffatt M, Hall-Murray C, Verstraeten T, Gessner BD, Schmitt HJ, Jodar L. The impact of routine childhood immunization with higher-valent pneumococcal conjugate vaccines on antimicrobial-resistant pneumococcal diseases and carriage: a systematic literature review. *Expert Rev Vaccines* 2019;18:1069-89. <https://doi.org/10.1080/14760584.2019.1676155>
- [54] de Oliveira LH, Camacho LA, Coutinho ES, Martinez-Silveira MS, Carvalho AF, Ruiz-Matus C, Toscano CM. Impact and Effectiveness of 10 and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines on Hospitalization and Mortality in Children Aged Less than 5 Years in Latin American Countries: A Systematic

- Review. *PLoS One* 2016;11:e0166736. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166736>
- [55] Oligbu G, Hsia Y, Folgori L, Collins S, Ladhani S. Pneumococcal conjugate vaccine failure in children: A systematic review of the literature. *Vaccine* 2016;34:6126-6132. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.10.050>
- [56] Mungall BA, Hoet B, Nieto Guevara J, Soumahoro L. A systematic review of invasive pneumococcal disease vaccine failures and breakthrough with higher-valency pneumococcal conjugate vaccines in children. *Expert Rev Vaccines* 2022;21:201-214. <https://doi.org/10.1080/14760584.2022.2012455>
- [57] Onwuchekwa C, Edem B, Williams V, Oga E. Estimating the impact of pneumococcal conjugate vaccines on childhood pneumonia in sub-Saharan Africa: A systematic review. *F1000Res* 2020;9:765. <https://doi.org/10.12688/f1000research.25227.2>
- [58] Thompson A, Gurtman A, Patterson S, Juergens C, Laudat F, Emini EA, Gruber WC, Scott DA. Safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants and children: meta-analysis of 13 clinical trials in 9 countries. *Vaccine* 2013;31:5289-95. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.08.025>
- [59] Shiri T, Datta S, Madan J, Tsertsvadze A, Royle P, Keeling MJ, McCarthy ND, Petrou S. Indirect effects of childhood pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health* 2017;5:e51-e59. <https://doi.org/10.1016/S2214>
- [60] Boef AGC, van der Klis FRM, Berbers GAM, Buisman AM, Sanders EAM, Kemmeren JM, van der Ende A, de Melker HE, Rots NY, Knol MJ. Differences by sex in IgG levels following infant and childhood vaccinations: An individual participant data meta-analysis of vaccination studies. *Vaccine* 2018;36:400-407. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.11.070>
- [61] Koufoglou E, Kourlaba G, Michos A. Effect of prophylactic administration of antipyretics on the immune response to pneumococcal conjugate vaccines in children: a systematic review. *Pneumonia (Nathan)* 2021;13(1):7. <https://doi.org/10.1186/s41479-021-00085-8>
- [62] Bernal N, Szenborn L, Chrobot A, Alberto E, Lommel P, Gatchalian S, Dieussaert I, Schuerman L. The 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) coadministered with DTPw-HBV/Hib and poliovirus vaccines: assessment of immunogenicity. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:S89-96. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318199f901>
- [63] Vesikari T, Wysocki J, Chevallier B, Karvonen A, Czajka H, Arsène JP, Lommel P, Dieussaert I, Schuerman L. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) compared to the licensed 7vCRM vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:S66-76. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318199f8ef>
- [64] Wysocki J, Tejedor JC, Grunert D, Konior R, Garcia-Sicilia J, Knuf M, Bernard L, Dieussaert I, Schuerman L. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with different neisseria meningitidis serogroup C conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28(4 Suppl):S77-88. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318199f609>
- [65] Bernal N, Szenborn L, Edison A, Hernandez M, Pejcz J, Majda-Stanisławska E, Gatchalian S, Fanic A, Dieussaert I, Schuerman L. Safety and immunogenicity of a booster dose of the 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine coadministered with DTPw-HBV/Hib and poliovirus vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2011;30:69-72. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181f2da06>
- [66] Saez-Llorens X, Rowley S, Wong D, Rodriguez M, Calvo A, Troitino M, Salas A, Vega V, Castrejón MM, Lommel P. Efficacy of 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine against acute otitis media and nasopharyngeal carriage in Panamanian children – a randomized controlled trial. *Hum Vaccin Immunother* 2017;13:1-16. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1287640.21>
- [67] Tregnaghi MW, Sáez-Llorens X, López P, Abate H, Smith E, Pósleman A, Calvo A, Wong D, Cortes-Barbosa C, Ceballos A, Tregnaghi M, Sierra A, Rodríguez M, Troitino M, Carabajal C, Falaschi A, Leandro A, Castrejón MM, Lepetic A, Lommel P, Hausdorff WP, Borys D, Ruiz Guiñazú J, Ortega-Barría E, Yarzabal JP, Schuerman L; COMPAS Group. Efficacy of pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in young Latin American children: a double-blind randomized controlled trial. *PLoS Med* 2014;11:e1001657. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001657>
- [68] Palmu AA, Jokinen J, Nieminen H, Rinta-Kokko H, Ruokokoski E, Puumalainen T, Traskine M, Moreira M, Borys D, Schuerman L. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against tympanostomy tube placements in a cluster-randomized trial. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:1230-1235. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000000857.29>
- [69] Vesikari T, Forsten A, Seppä I, Kaijalainen T, Puumalainen T, Soininen A, Traskine M, Lommel P, Schoonbroodt S, Hezareh M, et al. Effectiveness of the 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D-conjugate vaccine (PHiD-CV) against carriage and acute otitis media – a double-blind randomized clinical trial in Finland. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2016;5:237-248. <https://doi.org/10.1093/jpids/piw010.59>
- [70] Domingues CM, Verani JR, Montenegro Renoier EI, de Cunto Brandileone MC, Flannery B, de Oliveira LH, Santos JB, de Moraes JC; Brazilian Pneumococcal Conjugate Vaccine Effectiveness Study Group. Effectiveness of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive pneumococcal disease in Brazil: a matched case-control study. *Lancet Respir Med* 2014;2:464-471. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70060-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70060-8)
- [71] Verani JR, Domingues CM, de Moraes JC; Brazilian Pneumococcal Conjugate Vaccine Effectiveness Study Group. Indirect cohort analysis of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine effectiveness against vaccine-type and vaccine-related invasive pneumococcal disease. *Vaccine* 2015;33:6145-6148. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.10.007>
- [72] Hirose TE, Maluf EM, Rodrigues CO. Pneumococcal meningitis: epidemiological profile pre- and postintroduction of the pneumococcal 10-valent conjugate vaccine. *J Pediatr (Rio J)* 2015;91:130-5. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.07.002>
- [73] Grando IM, Moraes Cd, Flannery B, Ramalho WM, Horta MA, Pinho DL, Nascimento GL. Impact of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal meningitis in children up to two years of age in Brazil. *Cad Saude Publica* 2015;31:276-284. <https://doi.org/10.1590/0102-311x00169913>
- [74] Jardine A, Menzies RI, Deeks SL, Patel MS, McIntyre PB. The impact of pneumococcal conjugate vaccine on rates of myringotomy with ventilation tube insertion in Australia. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:761-765. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31819e9bc5>
- [75] Karppinen S, Toivonen L, Schuez-Havupalo L, Teros-Jaakkola T, Waris M, Auranen K, Palmu AA, Peltola V. Effectiveness of the ten-valent pneumococcal *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV10) against all respiratory tract infections in children under two years of age. *Vaccine* 2019;37:2935-2941. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.04.026>
- [76] Pichichero M, Kaur R, Scott DA, Gruber WC, Trammel J, Almudevar A, Center KJ. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination for protection against acute otitis media caused by *Streptococcus pneumoniae* in healthy young children: a prospective observational study. *Lancet Child*

- Adolesc Health 2018;2:561-8. [https://doi.org/10.1016/s2352-4642\(18\)30168-8](https://doi.org/10.1016/s2352-4642(18)30168-8).31
- [77] Sohn S, Hong K, Chun BC. Evaluation of the effectiveness of pneumococcal conjugate vaccine for children in Korea with high vaccine coverage using a propensity score matched national population cohort. *Int J Infect Dis* 2020;93:146-50. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.01.034>
- [78] Ochoa-Gondar O, Figuerola-Massana E, Vila-Corcoles A, Aguirre CA, de Diego C, Satue E, Gomez F, Raga X. Epidemiology of *Streptococcus pneumoniae* causing acute otitis media among children in Southern Catalonia throughout 2007-2013: incidence, serotype distribution and vaccine's effectiveness. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79:2104-8. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2015.09.022>
- [79] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pneumococcal Vaccines. Safety Information. Available to: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccines/pneumococcal-vaccine.html> (Accessed on: 17.01.2023).
- [80] Post-marketing Safety Evaluation of Pneumococcal Vaccines Among Children and Elderly Adults. Available to: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04551248> (Accessed on: 17.01.2023).
- [81] Rapporto Vaccini 2017. Available to https://www.aifa.gov.it/sites/default/files/Rapporto_Vaccini_2017_0.pdf (Accessed on: 17.01.2023).
- [82] Silaba M, Ooko M, Bottomley C, Sande J, Benamore R, Park K, Ignas J, Maitland K, Mturi N, Makumi A, Otiende M, Kagwanja S, Safari S, Ochola V, Bwanaali T, Bauni E, Gleeson F, Deloria Knoll M, Adetifa I, Marsh K, Williams TN, Kamau T, Sharif S, Levine OS, Hammitt LL, Scott JAG.. Effect of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on the incidence of radiologically-confirmed pneumonia and clinically-defined pneumonia in Kenyan children: an interrupted timeseries analysis. *Lancet Glob Heal* 2019;7: e337-e46. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30491-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30491-1).
- [83] Mackenzie GA, Hill PC, Sahito SM, Jeffries DJ, Hossain I, Bottomley C, Uchendu U, Ameh D, Ndiaye M, Osuorah CD, Adeyemi O, Pathirana J, Olatunji Y, Abatan B, Ahameefula E, Muhammad BS, Fombah AE, Saha D, Mackenzie R, Plumb I, Akano A, Ebruke B, Ideh RC, Kuti B, Githua P, Olutunde E, Ofordile O, Green E, Usuf E, Badji H, Ikumapayi UNA, Manjang A, Salaudeen R, Nsekpong ED, Jarju S, Antonio M, Sambou S, Ceesay L, Lowe-Jallow Y, Sowe D, Jasseh M, Mulholland K, Knoll M, Levine OS, Howie SR, Adegbola RA, Greenwood BM, Corrah T. Impact of the introduction of pneumococcal conjugate vaccination on pneumonia in The Gambia: population-based surveillance and case-control studies. *Lancet Infect Dis* 2017;17:965-73. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30321-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30321-3). Epub 2017 Jun 7. Erratum in: *Lancet Infect Dis*.2018;18:715.
- [84] Izu A, Solomon F, Nzenze SA, Mudau A, Zell E, O'Brien KL, Whitney CG, Verani J, Groome M, Madhi SA. Pneumococcal conjugate vaccines and hospitalization of children for pneumonia: a time-series analysis, South Africa, 2006-2014. *Bull World Health Organ* 2017;95:618-28. <https://doi.org/10.2471/BLT.16.187849>

Il vaccino coniugato anti-pneumococcico 15-valente per la prevenzione delle infezioni da *Streptococcus pneumoniae* in età pediatrica: immunogenicità, efficacia e sicurezza

ALEXANDER DOMNICH

UO Igiene IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova, Italia

Introduzione

I primi tentativi per l'immunoprofilassi attiva delle infezioni da *Streptococcus pneumoniae* (pneumococco) risalgono al 1911, quando un vaccino intero inattivato fu sviluppato [1]. Gli studi successivi, condotti nelle prime tre decadi del secolo scorso, portarono alla scoperta della capsula polisaccaridica dello pneumococco, quale principale fattore di virulenza, dimostrando il suo ruolo centrale nella patogenesi della malattia. Basandosi sulla struttura e sulle proprietà antigeniche della capsula polisaccaridica, furono scoperti diversi sierotipi dello pneumococco e fu inoltre dimostrato che la protezione vaccinale è altamente sierotipo specifica [2]. Queste importanti scoperte hanno portato allo sviluppo dei vaccini polisaccaridici (*Pneumococcal Polysaccharide Vaccine*, PPV), prima 14-valente (PPV14) e poi 23-valente (PPV23) [3].

Sebbene i vaccini polisaccaridici abbiano dimostrato una buona efficacia sul campo contro la malattia invasiva e la polmonite pneumococcica nell'anziano [4], tali formulazioni presentano alcuni importanti limiti intrinseci [5]. *In primis*, i vaccini polisaccaridici non sono immunogeni nei bambini piccoli né in grado di indurre la memoria immunologica, in quanto la risposta immunitaria è indipendente dai linfociti T e, di conseguenza, la produzione dei linfociti B di memoria risulta assente e non si osserva quindi la risposta anamnestica dopo un'eventuale dose di richiamo [5, 6].

Al fine di ovviare alle problematiche sopramenzionate, sono stati successivamente sviluppati i primi vaccini pneumococcici coniugati (*Pneumococcal Conjugate Vaccine*, PCV). La coniugazione dell'antigene polisaccaridico con proteine vettrici (*carrier*) permette di indurre una notevole risposta T dipendente con conseguente produzione delle cellule B di memoria. I PCV sono inoltre adiuvati con sali di alluminio al fine di indurre una risposta immunitaria più robusta [7, 8]. Il primo vaccino coniugato autorizzato fu il 7-valente (PCV7) e conteneva gli antigeni capsulari dei sierotipi 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F [9]. Gli studi epidemiologici condotti successivamente hanno dimostrato un incremento relativo dei casi di malattia causati da sierotipi non inclusi nel PCV7 [10, 11], il fenomeno noto come "rimpiazzo" dei sierotipi (*serotype replacement*) [12]. Per tale mo-

tivo sono stati sviluppati i vaccini 10-valente (PCV10 che contiene sierotipi del PCV-7 più sierotipi 1, 5 e 7F) e 13-valente (PCV13 che contiene sierotipi del PCV7 più sierotipi 1, 3, 5, 6A, 7F e 19A) che hanno permesso di ampliare la copertura dei sierotipi degli pneumococchi circolanti [13]. Nelle diverse realtà geografiche (e.g., Danimarca [14], Francia [15], Cechia [16], Bangladesh [17], Inghilterra [18], Sudafrica [19], Stati Uniti [20]) che hanno introdotto i vaccini coniugati nelle schede vaccinali pediatriche, è stata dimostrata una drastica riduzione dell'incidenza della malattia invasiva da pneumococco (MIP in inglese *Invasive Pneumococcal Disease*, IPD). In Italia, i dati da quattro regioni (Lombardia, Emilia-Romagna, Trentino-Alto Adige e Piemonte) [21] suggeriscono che, grazie all'introduzione del PCV7/PCV13, l'incidenza della MIP è scesa da 7,8 casi per 100.000 abitanti nel 2008 a 3 casi per 100.000 nel 2014. Infatti, numerose revisioni sistematiche e/o meta-analisi [22-28] hanno dimostrato una notevole efficacia dei vaccini coniugati contro MIP [22-24], polmonite [25] e otite media [26] nei bambini piccoli. Inoltre, sono stati documentati alcuni effetti indiretti, come la riduzione della frequenza dei portatori sani e la diminuzione degli isolati resistenti agli antibiotici di prima linea [27, 28]. A tale riguardo, l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) raccomanda a tutti i Paesi del mondo di introdurre i PCV nei programmi di vaccinazione pediatrica [29].

Nonostante gli ovvi benefici dei PCV7/PCV10/PCV13, i dati più recenti dimostrano un progressivo aumento relativo dei sierotipi non inclusi in queste formulazioni vaccinali [30, 31]. Per esempio, dal 2011 al 2018 l'incidenza della MIP causata dai sierotipi non inclusi in PCV13 nei bambini europei di età < 5 anni è aumentata del 111% [30]. Una tendenza analoga è riportata nell'ultimo rapporto dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) sulla sorveglianza delle malattie batteriche invasive in Italia [32]. In particolare, nei bambini di età < 4 anni si evidenzia una netta predominanza (86.7%) dei sierotipi non inclusi nel PCV13 [32].

Recentemente, una nuova generazione di PCV è stata resa disponibile sia negli Stati Uniti [33, 34] sia in Europa [35, 36] ed è rappresentata dai vaccini coniugati 15-valente (PCV15 che contiene sierotipi del PCV13 più sierotipi 22F e 33F) e 20-valente (PCV20 che contiene

sierotipi del PCV13 più sierotipi 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F e 33F).

In Italia, il PCV7 è stato introdotto nel 2005 e in seguito, nel 2010, è stato sostituito dal PCV13 nella maggior parte delle Regioni [37]. Con l'introduzione del PCV15, l'oggetto di questo rapporto di *Health Technology Assessment* (HTA), nel piano nazionale/piani regionali di prevenzione, ci si aspetta un'ulteriore riduzione dei casi di MIP causata dai sierotipi 22F e 33F. Infatti, i dati recenti provenienti dalla Gran Bretagna [38], dal Canada [39] e dalla Spagna [40] suggeriscono un progressivo aumento dei casi di malattia dovuti a questi due sierotipi. È da notare che un'importante quota dei due sierotipi (specialmente 33F) è resistente alla claritromicina e al sulfametossazolo/trimetoprim [39], riducendo quindi le opzioni terapeutiche disponibili. Negli Stati Uniti, laddove l'indicazione pediatrica di PCV15 è stata autorizzata qualche mese prima, l'*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) ha concluso che il PCV15 è una valida alternativa al PCV13 che può ridurre ulteriormente l'incidenza della MIP nei bambini e può essere utilizzato con lo stesso schema vaccinale del PCV13 ed è interscambiabile con quest'ultimo [41]. Pertanto, l'obiettivo di questo Capitolo HTA era di raccogliere e di analizzare in maniera sistematica gli studi sui principali aspetti clinici (immunogenicità, tollerabilità e sicurezza) del PCV15 nella popolazione pediatrica.

Descrizione della tecnologia

Come dall'attuale riassunto delle caratteristiche del prodotto [35], PCV15 (nome generico: vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato, 15-valente, adsorbito) è commercializzato da Merck Sharp & Dohme (MSD) ed è indicato per l'immunizzazione attiva dei bambini a partire da 6 settimane di età nella prevenzione della MIP e delle infezioni polmonari causate dai sierotipi 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F e 33F dello pneumococco. La vaccinazione avviene tramite iniezione intramuscolare (preferibilmente al livello del muscolo deltoide), seguendo lo schema stabilito dalle raccomandazioni ufficiali [35].

L'antigene è rappresentato dai polisaccaridi capsulari dei 15 sierotipi soprariportati in quantità pari a 2,0 µg per tutti eccetto il sierotipo 6B, laddove la quantità è di 4,0 µg. Tutti gli antigeni sono glico-coniugati alla proteina vettore CRM₁₉₇ (contenuto totale di circa 30 µg), un mutante non tossico della tossina difterica (*Corynebacterium diphtheriae* C7) espressa in forma ricombinante in *Pseudomonas fluorescens* [35]. CRM₁₉₇ vanta un pluriennale *safety record* ed è attualmente utilizzata come proteina carrier sia in PCV13 che in alcuni vaccini meningococcici [42]. Inoltre, gli antigeni sono adsorbiti sul fosfato di alluminio (contenuto totale di 125 µg) [35], il quale è l'adiuvante vaccinale più utilizzato a partire dal 1920 [43].

Le controindicazioni sono circoscritte alla nota ipersensibilità ai principi attivi, a uno qualsiasi degli eccipienti (sodio cloruro, L-istidina, polisorbato 20, fosfato di

alluminio) o a qualsiasi vaccino contenente il tossoide difterico [35].

Metodi

CONFORMITÀ ALLE LINEE GUIDA

Le linee guida PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) sono state utilizzate per il *reporting* del presente Capitolo [44].

CRITERI DI INCLUSIONE

I criteri di inclusione sono stati formulati, utilizzando il processo PICOS (*Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study design*) [45]. Tali criteri sono stati determinati sulla base dell'analisi preliminare dei contesti nazionale [46-48] e internazionale [29, 41], saranno sostanzianti nei paragrafi successivi e comprendono:

- P: bambini di età ≥ 6 settimane < 18 anni;
- I: PCV15;
- C: PCV13 o altri vaccini coniugati a valenza minore (PCV7, PCV10);
- O: Immunogenicità e frequenza degli eventi avversi (AE, *Adverse Event*);
- S: Studi clinici randomizzati e controllati (RCT, *Randomized Controlled Trial*).

Per quel che concerne la popolazione pediatrica, le attuali raccomandazioni italiane [46, 47] prevedono la somministrazione del PCV13 a partire dal 61° giorno di vita (3° mese o 2 mesi compiuti) con un totale di 3 dosi (scheda 2 + 1) somministrati al 3°, 5° e 11°/13° mesi di vita. L'immunizzazione con PCV13 può avvenire in regime di co-somministrazione con il vaccino esavalente (DTaP-IPV-HepB-Hib, difterite, tetano, pertosse acellulare, poliomielite inattivato, epatite B, emofilo B). I bambini di età 12-23 mesi non vaccinati in precedenza possono ricevere 2 dosi con intervallo di ≥ 2 mesi, mentre il regime vaccinale per i bambini più grandi (≥ 2 anni) si limita a una singola dose. Inoltre, 4 dosi di PCV13 (somministrati al 3°, 4°, 5° e 11°/13°) sono raccomandati ai neonati prematuri [48]. Pertanto, gli esiti di interesse valutati, utilizzando le schede vaccinali di cui sopra, sono stati ritenuti di interesse primario. Tuttavia, altri Paesi come, ad esempio gli Stati Uniti, hanno adottato uno schema base diverso: a tutti i nuovi nati di età ≥ 2 mesi può essere somministrato il ciclo primario di 3 dosi di PCV13 o di PCV15 (con intervallo di ≥ 2 mesi) seguito da una dose di richiamo somministrata a 12/15 mesi di vita (scheda 3 + 1) [41]. La scheda vaccinale 3 + 1 è stata ritenuta rilevante, in quanto il confronto diretto tra PCV15 e PCV13 in termini di immunogenicità e di sicurezza può fornire ulteriori dati utili.

L'intervento comprende PCV15 (vedi paragrafo "Descrizione della tecnologia"), mentre il comparatore attivo di interesse primario prevede il PCV13, essendo l'unico vaccino coniugato attualmente in uso in Italia. Tuttavia, i comparatori dei vaccini coniugati a valenza minore (PCV7 e PCV10 disponibili storicamente) sono stati eleggibili, in quanto la composizione qualitativa e quantitativa per gli antigeni in comune è sovrapponibile.

Per motivi etici (disponibilità dei vaccini efficaci e sicuri inclusi nei piani vaccinali della maggior parte dei Paesi del mondo [29]), l'uso di placebo come comparatore non è stato previsto.

Gli esiti (*outcomes*) di interesse includono i domini di efficacia e di sicurezza. Per il primo, sono stati considerati gli studi di immunogenicità e, in particolar modo, gli studi di *immunobridging*, i quali confrontano la risposta immunitaria indotta dal nuovo vaccino con quella indotta dal vaccino autorizzato. La protezione diretta indotta dai vaccini può essere misurata, quantificando l'*efficacy/efficacia* teorica (e.g., riduzione dei casi di MIP o di otite media nei vaccinati con PCV rispetto ai non vaccinati e registrata nei RCT) o l'*effectiveness/efficacia* sul campo (e.g., riduzione dei casi di MIP o di otite media nei vaccinati con PCV rispetto ai non vaccinati e misurata dagli studi osservazionali di coorte o di caso-controllo). Nella discussione del progetto preliminare è emerso che, seppur un RCT sull'efficacia di PCV15 nel prevenire l'otite media nei bambini è in corso [49], non sono attualmente (novembre 2022) disponibili risultati di alcun RCT sull'*efficacy*. Analogamente, data la recente approvazione (nel 2022) del PCV15 nei bambini, la disponibilità degli studi osservazionali non è plausibile. Per tali motivi, abbiamo previsto l'inclusione dei soli studi sull'immunogenicità del PCV15. Per il dominio di sicurezza abbiamo considerato la frequenza degli AE "sollecitati" (raccolti attivamente) e "non sollecitati" (riportati spontaneamente). La descrizione completa degli esiti di immunogenicità e di sicurezza sarà fornita nei paragrafi successivi.

Infine, per quel che riguarda il disegno dello studio e tenendo conto degli esiti di cui sopra, solo i RCT sono stati ritenuti eleggibili.

CRITERI DI ESCLUSIONE

Una volta soddisfatti i criteri di inclusione, sono stati applicati i seguenti criteri di esclusione: (i) manoscritti ritenuti ridondanti; (ii) popolazione dello studio mista (e.g., bambini e adulti) senza stratificazione per fasce di età; (iii) utilizzo delle formulazioni sperimentali del PCV15; (iv) utilizzo di altri vaccini coniugati 15-valenti non disponibili in Italia.

ESITI DI IMMUNOGENICITÀ

L'autorizzazione dei nuovi vaccini anti-pneumococci è guidata dagli studi di immunogenicità, nei quali si dimostra la capacità dei vaccini di indurre una risposta immunitaria umorale ritenuta protettiva nei confronti della malattia (i.e., correlato di protezione) [50]. Analogamente ad altri batteri incapsulati, la protezione dall'infezione pneumococcica è correlata agli anticorpi anti-capsulari che possono essere misurati tramite diversi saggi ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) [51, 52]. Un'analisi preliminare della letteratura ha suggerito che l'immuno-saggio di elettrochemiluminiscenza (*ImmunoChemoLuminescence Assay*, ECL) è quello maggiormente utilizzato per quantificare la concentrazione sierotipo specifica di IgG totali. La concentrazione di IgG totali $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ è universalmente accettata come un

correlato di protezione [50-52] e la quantificazione della percentuale dei soggetti vaccinati che raggiungono tale concentrazione è raccomandata dall'OMS e da altri Enti regolatori [29]. Il *cut-off* di $0,35$ $\mu\text{g/ml}$ deriva da una meta-analisi di 3 RCT condotti nei bambini vaccinati con PCV7 [53].

Inoltre, la risposta immune funzionale (i.e., la capacità di anticorpi di promuovere la fagocitosi, uccidendo quindi gli pneumococchi) può essere misurata tramite i saggi di opsonofagocitosi (*OpsonoPhagocytosis Assay*, OPA). I saggi OPA misurano gli anticorpi in grado di opsonizzare i polisaccaridi capsulari degli pneumococchi, favorendo la fagocitosi e quindi la soppressione del batterio. Il titolo anticorpale OPA viene riportato come il reciproco della più elevata diluizione sierica che riduce la sopravvivenza degli pneumococchi di $\geq 50\%$ [51, 52]. Dal momento che l'OMS raccomanda [29] che sia IgG totali sia anticorpi opsonizzanti debbano essere misurati, i seguenti parametri di immunogenicità sono stati eventualmente considerati:

- concentrazione media geometrica (*Geometric Mean Concentration*, GMC) o titolo medio geometrico (*Geometric Mean Titer*, GMT) di anticorpi sierotipo specifici e misurati rispettivamente nei saggi ECL o OPA;
- percentuale dei soggetti ritenuti sieroprotetti, i.e., quelli che raggiungono la concentrazione di IgG totali $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$.

Inoltre, negli studi clinici controllati con un comparatore attivo (specialmente negli studi di *immunobridging*), possono essere applicati sia i criteri di non inferiorità sia i criteri di superiorità [54]. Tali criteri differiscono dai test statistici di verifica di ipotesi e vanno formulati *ad hoc*. Nel presente lavoro, i criteri di non inferiorità sono stati principalmente applicati ai 13 sierotipi in comune tra PCV15 e PCV13. I criteri di superiorità sono stati invece applicati ai sierotipi 22F e 33F che sono unici del PCV15. In particolare, il PCV15 è stato ritenuto non inferiore al PCV13 se il limite inferiore dell'intervallo di confidenza (IC) al 95% a due code del rapporto tra le GMC in seguito alla vaccinazione era $> 0,5$. L'analogo criterio di superiorità prevedeva che il limite inferiore dell'IC al 95% a due code del tale era $> 2,0$. Inoltre, il PCV15 è stato ritenuto non inferiore al PCV13 se il limite inferiore dell'IC al 95% a due code della differenza nella proporzione dei soggetti sieroprotetti (% PCV15-% PCV13) era $> -15\%$.

ESITI DI SICUREZZA

Un AE è stato definito come qualsiasi episodio sfavorevole di natura medica che si verifichi in un soggetto vaccinato e che non deve avere necessariamente una relazione causale con la vaccinazione. Un evento avverso serio (*Serious Adverse Event*, SAE) è stato definito come un AE dosaggio sia fatale, metta in pericolo di vita, richieda il ricovero in ospedale oppure il suo prolungamento, porti a invalidità/incapacità persistente o significativa. [55]. Nel presente capitolo, sono stati valutati sia gli AE sollecitati (raccolta attivamente dallo sperimentatore e tipicamente durante le prime 2 settimane dalla

vaccinazione) sia quelli riportati spontaneamente/non sollecitati (raccolti passivamente per tutto periodo dello studio). La prima tipologia di AE si riferisce quindi agli aspetti di reattogenicità/tollerabilità, mentre la seconda fa riferimento alla sicurezza in generale. I seguenti parametri sono stati considerati: (i) percentuale di soggetti vaccinati con PCV15 e PCV13 con ≥ 1 AE; (ii) percentuale di soggetti vaccinati con PCV15 e PCV13 con ≥ 1 AE locale (nel sito di iniezione); (iii) percentuale di soggetti vaccinati con PCV15 e PCV13 con ≥ 1 AE sistemico; (iv) percentuale di soggetti vaccinati con PCV15 e PCV13 con ≥ 1 SAE; (v) percentuale di soggetti vaccinati con PCV15 e PCV13 con ≥ 1 AE ritenuto correlato alla vaccinazione; (vi) percentuale di soggetti vaccinati con PCV15 e PCV13 con ≥ 1 SAE ritenuto correlato alla vaccinazione. La valutazione del nesso causale è tipicamente eseguita dallo sperimentatore qualificato.

Sono stati valutati *a priori* i seguenti AE locali: eritema, gonfiore, indurimento e dolore/dolorabilità nel sito di iniezione. Per gli AE sistemici nei bambini piccoli (laddove quindi la segnalazione proviene dai genitori/tutori legali) sono stati analizzati: febbre ≥ 38 °C/piressia, irritabilità, sonnolenza, inappetenza/modifica del comportamento alimentare. Per i bambini più grandi e adolescenti sono stati invece considerati febbre ≥ 38 °C/piressia, affaticamento/malessere generale, mal di testa, mialgia e artralgia.

STRATEGIA DI RICERCA

La ricerca della letteratura è stata eseguita il 03/11/2022 da AD e comprendeva sia la ricerca automatica sia quella manuale. La ricerca automatica è stata compiuta in due passaggi. Innanzitutto, è stata utilizzata la piattaforma aggregatrice OVID (<https://ovidsp.ovid.com/>) che comprende le seguenti banche dati: (i) *Medline*, (ii) *Biological Abstracts* e (iii) *Global Health*. L'algoritmo della ricerca automatica via OVID è stato elaborato, utilizzando una combinazione dei termini MeSH (*Medical Subject Headings*) e delle parole chiave testuali ed è riportato nella Tabella I. Al fine di aumentare la sensibilità, durante la ricerca automatica non è stato applicato alcun filtro. In secondo luogo, sono stati esplorati i principali registri degli studi clinici, i.e., quello statunitense disponibile su <https://clinicaltrials.gov> e quello europeo disponibile su <https://www.clinicaltrialsregister.eu>. In questi registri, è stato utilizzato il seguente *script*: “15 valent pneumo-

ccocal OR 15 valent conjugate OR 15valent pneumococcal OR 15valent conjugate OR PCV15 OR PCV 15 OR V114 OR Vaxneuvance”. È stato applicato un filtro relativo alla popolazione dello studio (*Children and/or Adolescent*).

La ricerca manuale è stata eseguita sia tramite modalità *backward* (i.e., revisionando la bibliografia dei manoscritti individuati durante la selezione automatica) sia tramite la ricerca *forward* (i.e., ricercando ulteriori riferimenti bibliografici che hanno citato i manoscritti individuati in precedenza). Per quest'ultima modalità di ricerca è stata utilizzata la banca dati Google Scholar (<https://scholar.google.com/>). Infine, sono stati esplorati gli *abstract books* dei congressi/conferenze delle principali società scientifiche (*European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, ECCMID; *European Society For Paediatric Infectious Diseases*, ESPID; IDWeek).

SELEZIONE DEGLI STUDI

I risultati prodotti dalla ricerca automatica sono stati scaricati dalle corrispettive banche dati e i *record* duplicati sono stati rimossi. I titoli e/o *abstract* dei *record* rimanenti sono stati quindi sottoposti allo *screening* e quei *record* chiaramente non idonei sono stati esclusi. In seguito, i manoscritti ritenuti potenzialmente eleggibili sono stati scaricati e valutati *in extenso*, applicando i criteri di inclusione e di esclusione riportati sopra. Considerando la quantità non elevata dei *record* disponibili, la selezione degli studi è stata condotta da un solo ricercatore (AD). Eventuali incertezze sono state risolte, coinvolgendo un altro ricercatore.

ESTRAZIONE DEI DATI

I dati di interesse sono stati estratti in un foglio di lavoro elettronico da AD. In particolare, sono state estrapolate le seguenti informazioni:

- *record* bibliografico completo;
- principali aspetti del disegno dello studio;
- principali caratteristiche della popolazione dello studio (e.g., sottofasce di età, stato di esposizione precedente, fattori di rischio, condizioni di salute);
- paese/i e periodo dello studio;
- comparatore attivo;
- scheda vaccinale utilizzata/numero di dosi;
- dimensione campionaria per braccio e totale;

Tab. I. Algoritmo di ricerca automatica, utilizzato nella piattaforma OVID.

#	Script
1	(PCV15 or PCV-15 or V114 or Vaxneuvance).mp.
2	(15 valent Pneumococcal Conjugate Vaccine or 15valent Pneumococcal Conjugate Vaccine).mp.
3	((15 valent or 15valent) and (pneumococc* adj3 conjugate* adj3 vaccin*)).ab.
4	or/1-3
5	Exp Child/ or exp infant/ or adolescent/ or exp pediatrics/ or child, abandoned/ or exp child, exceptional/ or child, orphaned/ or child, unwanted/ or minors/ or (pediatric* or paediatric* or child* or newborn* or congenital* or infan* or baby or babies or neonat* or preterm or preterm* or premature birth* or NICU or preschool* or pre-school* or kindergarten* or kindergarden* or elementary school* or nursery school* or (day care* not adult*) or schoolchild* or toddler* or boy or boys or girl* or middle school* or pubescen* or juvenile* or teen* or youth* or high school* or adolesc* or pre-pubesc* or prepubesc*).mp. or (child* or adolesc* or pediat* or paediat*).jn.
6	4 and 5
7	Remove duplicates from 6

- misure di effetto degli esiti di immunogenicità e di sicurezza (vedi sopra) con qualsiasi misura di dispersione statistica (e.g., IC, deviazione standard, errore standard);
- altre informazioni ritenute rilevanti.

I dati di interesse mancanti, poco chiari o presenti solo in forma grafica sono stati reperiti, incrociando eventualmente i manoscritti pubblicati su riviste a revisione paritaria con i corrispettivi *record* disponibili nei registri di RCT. L'autore per corrispondenza o lo sponsor dello studio sono stati eventualmente contattati per chiarimenti o richieste dei dati.

RISCHIO DI CONFONDIMENTO

Il rischio di confondimento (*bias*) dei RCT inclusi è stato valutato da AD tramite lo strumento *Cochrane RoB 2 (Risk of Bias 2)* [56] predisposto dalla *Cochrane Collaboration*.

SINTESI DEI DATI

Sulla base dei principali attributi del disegno e della popolazione, gli studi inclusi sono stati categorizzati e sintetizzati qualitativamente (sia in forma tabellare sia in forma grafica). Considerando un'ampia eterogeneità delle popolazioni pediatriche e delle schede vaccinali, è stato deciso di non eseguire alcuna analisi quantitativa (meta-analisi).

Risultati

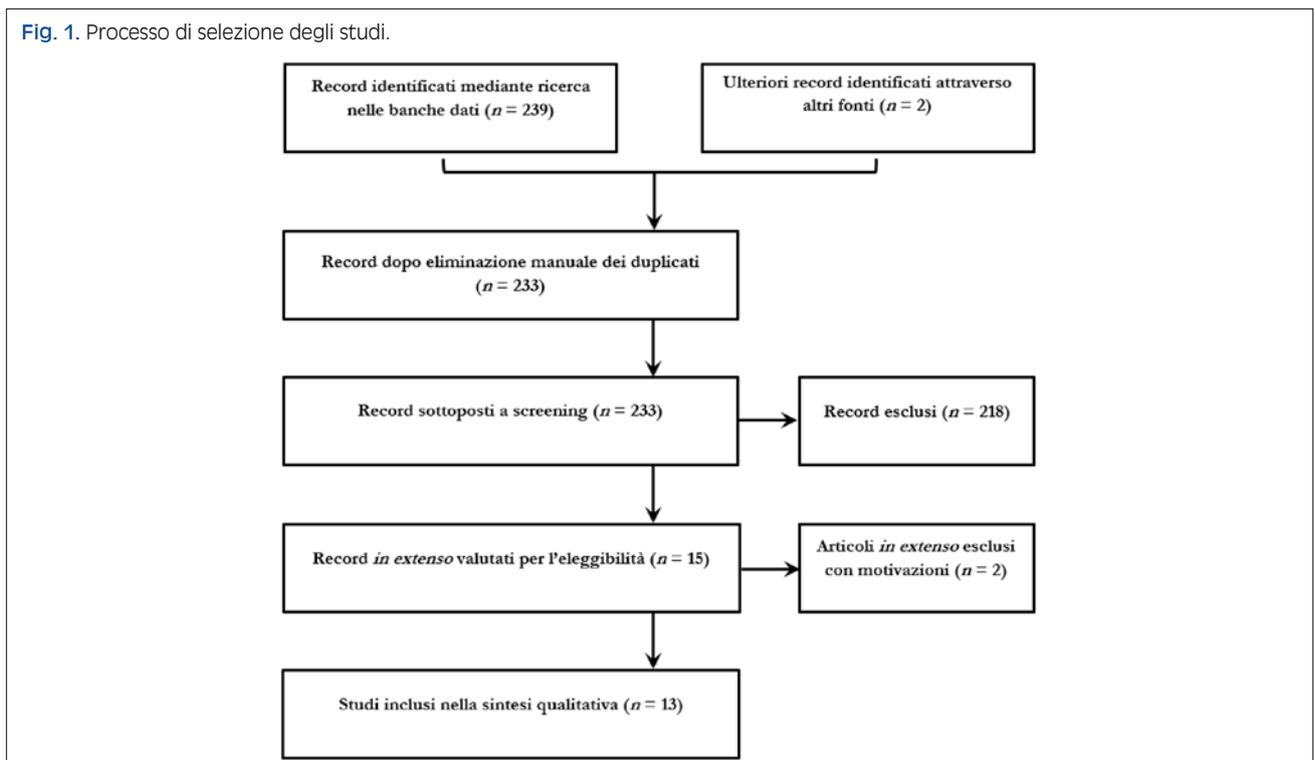
SELEZIONE DEGLI STUDI E LE LORO CARATTERISTICHE

La ricerca automatica ha individuato un totale di 239 record (OVID: $n = 71$; registri di studi clinici: $n = 168$). In

seguito alla rimozione manuale dei duplicati ($n = 8$), un totale di 231 *record* sono stati sottoposti allo *screening* dei titoli/riassunti. Un totale di 13 record è stato giudicato potenzialmente eleggibile e valutato *in extenso*. Di questi ultimi, 11 *record* [57-63, 66-69] hanno soddisfatto i criteri di idoneità e sono stati inclusi nella sintesi qualitativa. Undici record corrispondevano a 12 studi, in quanto un manoscritto [59] ha riportato i risultati di due RCT. La ricerca manuale ha individuato ulteriori due RCT [64, 65] sotto forma di abstract congressuale. Gli aspetti metodologici di questi ultimi due sono stati reperiti dal registro ClinicalTrials.gov. Due studi [70, 71] sono stati invece esclusi. Il primo studio [70] rappresentava un'analisi *post-hoc* del RCT di Rupp et al. [59] (incluso nella presente revisione sistematica), nella quale i titoli anticorpali dei bambini vaccinati sono stati correlati a diverse misure di immunogenicità ottenute da un modello animale. Il secondo RCT escluso [71] riguardava un vaccino pneumococcico coniugato 15-valente di LvZhu & Co Ltd. In sintesi, la presente analisi si basa su 13 record [57-69] che corrispondono a 14 diversi RCT. L'intero processo di selezione degli studi è riportato nella Figura 1.

Nella Tabella II sono riportate le principali caratteristiche degli studi inclusi. Le seguenti caratteristiche erano comuni a tutti gli studi: (i) RCT multicentrici, in doppio cieco, con comparatore attivo, sponsorizzati da MSD; (ii) valutazione di immunogenicità sierotipo specifica in ECL e/o in OPA a distanza di 30 giorni da ciascuna vaccinazione (a seconda della scheda vaccinale adottata); (iii) valutazione degli AE sollecitati e non sollecitati rispettivamente nei primi 14 giorni post-vaccinazione e per l'intera durata dello studio. Il PCV13 è stato uti-

Fig. 1. Processo di selezione degli studi.



Tab. II. Caratteristiche principali degli studi inclusi (tutti gli studi sono multicentrici, randomizzati, controllati, in doppio cieco, e hanno valutato sia l'immunogenicità sia la tollerabilità/sicurezza).

Studio/NCT IRif.1	Fase	Paese (periodo)	Caratteristiche dei soggetti all'arruolamento	Scheda vaccinale	Numero dei partecipanti
Sobanjo-ter Meulen et al., NCT01215175 I57I	I	Finlandia, Stati Uniti (2009-2010)	Bambini di età 12-15 mesi vaccinati in precedenza con 3 dosi di PCV7	1 dose di richiamo	Coorte 1 (PCV15 formulazione adiuvata): 33; Coorte 2 (PCV15 formulazione non adiuvata): 29; Coorte 3 (PCV7): 28; Totale: 90
Greenberg et al., NCT01215188 I58I	II	Finlandia, Spagna, Israele, Canada, Stati Uniti (2010-2012)	Bambini di età 6-12 settimane	3+1 (2, 4, 6 e 12/15 mesi di età)	Coorte 1 (PCV15 formulazione adiuvata): 381; Coorte 2 (PCV15 formulazione non adiuvata): 386; Coorte 3 (PCV13): 381; Totale: 1.148
Rupp et al., NCT02037984, NCT02531373 I59I	I/II	Stati Uniti (NCT02037984: 2014-2016; NCT02531373: 2015-2017)	Bambini di età 6-12 settimane	3+1 (2, 4, 6 e 12/15 mesi di età)	Coorti PCV15 (lotti 1-6): 199 (studio 1, lotti 1-4), 102 (studio 2, lotti 5 e 6); ^a Coorti PCV13: 51 (studio 1), 52 (studio 2) Totale: 404
Platt et al., NCT02987972 I60I	II	Finlandia, Spagna, Israele, Danimarca, Canada, Stati Uniti (2017-2019)	Bambini di età 6-12 settimane	3+1 (2, 4, 6 e 12/15 mesi di età)	Coorte 1 (PCV15 lotto 1): 351; Coorte 2 (PCV15 lotto 2): 350; Coorte 3 (PCV13): 350; Totale: 1.051
NCT03620162 I61I	III	Stati Uniti, Puerto Rico, Thailandia, Turchia (2019-2020)	Bambini di età 6-12 settimane	3+1 (2, 4, 6 e 12/15 mesi di età)	Coorte 1 (PCV13 + PCV13 + PCV13 + PCV13): 179; Coorte 2 (PCV13 + PCV13 + PCV13 + PCV15): 181; Coorte 3 (PCV13 + PCV13 + PCV15 + PCV15): 180; Coorte 4 (PCV13 + PCV15 + PCV15 + PCV15): 180; Coorte 5 (PCV15 + PCV15 + PCV15 + PCV15): 180; Totale: 900
NCT03565900 I62I ^b	III	Stati Uniti, Australia, Belgio, Brasile, Canada, Colombia, Francia, Germania, Messico (2018-2021)	Bambini di età 3-17 anni sottoposti al trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche	3 dosi (ai tempi 0, 1 e 2 mesi 60-180 giorni dal trapianto) seguite da 1 dose di PPV23 a distanza di un anno dal trapianto	Coorte 1 (PCV15 + PPV23): 8; Coorte 2 (PCV13 + PPV23): 6; Totale: 14
Bannietts et al., NCT03885934 I63I	III	Finlandia, Malesia, Polonia, Russia, Thailandia (2019-2020)	Coorte 1: Bambini di età 7-11 mesi naïve; Coorte 2: Bambini di età 12-23 mesi naïve; Coorte 3: Bambini di età 2-17 anni precedentemente vaccinati con ≥ 1 dose di PCV7, PCV10 o PCV13	Coorte 1: 3 dosi (ai tempi 0, 4/8 settimane e 8/12 settimane); Coorte 2: 2 dosi (ai tempi 0 e 4/8 settimane); Coorte 3: 1 dose	Coorte 1: 128 (PCV15: 64; PCV13: 64); Coorte 2: 126 (PCV15: 62; PCV13: 64); Coorte 3 (PCV13): 352 (PCV15: 177; PCV13: 175); Totale: 606
Martinón-Torres et al., NCT04031846 I64I	III	Australia, Belgio, Cechia, Estonia, Germania, Grecia, Polonia, Russia, Spagna (2019-2021)	Bambini di età 6-12 settimane	3 dosi (ai tempi 0, 2 e 9/12 mesi) o 4 dosi per i bambini nati pre-termine (ai tempi 0, 12 e 9/12 mesi)	Coorte 1 (PCV15): 588; Coorte 2 (PCV13): 591; Totale: 1.179
Benfield et al., NCT04016714 I65I	III	Danimarca, Finlandia, Italia, Norvegia, Svezia (2019-2021)	Bambini di età 10-15 settimane	3 dosi (all'età di circa 3, 5 e 12 mesi)	Coorte 1 (PCV15): 595; Coorte 2 (PCV13): 596; Totale: 1.191
NCT03731182 I66I	III	Stati Uniti, Brasile, Colombia, Repubblica Dominicana, Grecia, Italia, Panama (2019-2021)	Bambini di età 5-17 anni affetti da anemia falciforme	1 dose	Coorte 1 (PCV15): 70; Coorte 2 (PCV13): 34; Totale: 104
NCT03921424 I67I	III	Sudafrica, Thailandia, Ucraina (2019-2021)	Bambini di età 6-17 anni affetti da HIV	1 dose seguita da PPV23 a distanza di 8 settimane	Coorte 1 (PCV15 + PPV23): 203; Coorte 2 (PCV13 + PPV23): 204; Totale: 407
NCT03692871 I68I	III	Stati Uniti, Australia, Canada, Finlandia, Germania, Israele, Malaysia, Perù, Taiwan, Thailandia (2018-2021)	Bambini di età 6-12 settimane	3+1 (2, 4, 6 e 12/15 mesi di età)	Coorte 1 (PCV15): 1.972; Coorte 2 (PCV13): 437; Totale: 2.409
NCT03893448 I69I	III	Stati Uniti, Puerto Rico, Thailandia, Turchia (2019-2021)	Bambini di età 6-12 settimane	3+1 (2, 4, 6 e 12/15 mesi di età)	Coorte 1 (PCV15): 860; Coorte 2 (PCV13): 860; Totale: 1.720

^a Coorti PCV15 (lotti 1-6) differivano per la quantità di antigene/adiuvante e per il processo di produzione della proteina vettrice; ciascuna coorte era composta da circa 50 soggetti. ^b La maggior parte (94,9%) dei soggetti arruolati erano adulti; solo i dati relativi alla sicurezza e specifici per la popolazione pediatrica sono disponibili pubblicamente.

lizzato come comparatore attivo in tutti tranne uno studio [57], laddove il PCV15 è stato confrontato con il PCV7. Quattro manoscritti [57-60] riportavano i risultati di 5 RCT di fase I e/o II, mentre i restanti nove [61-69] erano i RCT di fase III.

Tutti i RCT inclusi [57-69] sono stati giudicati a basso rischio di *bias* in tutti i domini.

SVILUPPO CLINICO INIZIALE (STUDI DI FASE I/II)

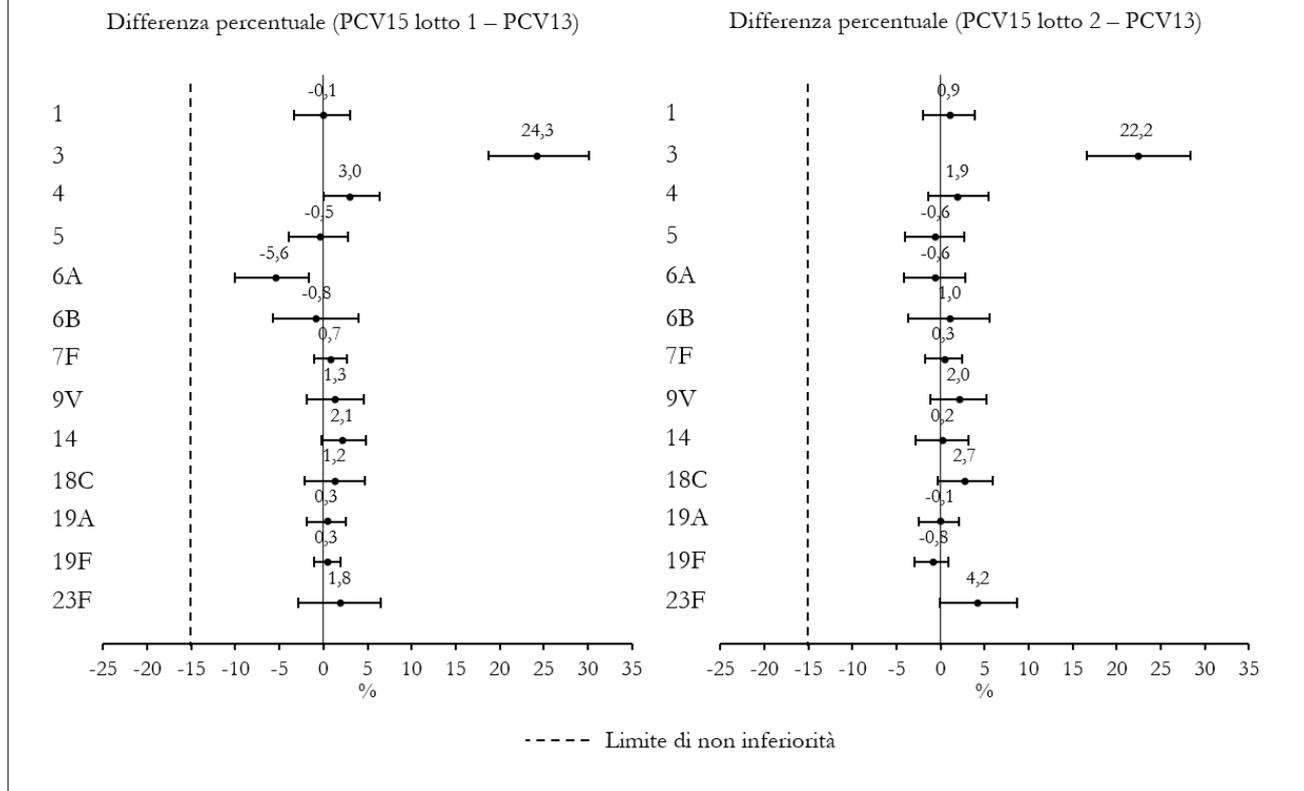
Il primo studio pediatrico di fase I [57] è stato condotto negli anni 2009 e 2010 e poneva come l'obiettivo la valutazione dell'immunogenicità e della sicurezza di una singola dose di PCV15 nei bambini al secondo anno di vita che avevano ricevuto la seria primaria di 3 dosi di PCV7. Un totale di 90 bambini di età 12-15 mesi è stato randomizzato (1:1:1) in 3 gruppi che comprendevano una formulazione di PCV15 adiuvata, una formulazione di PCV15 non adiuvata e il PCV7. La frequenza degli AE sollecitati è stata simile tra i tre gruppi: almeno un AE è stato riportato nel 93,9, nell'89,3 e nell'85,7% dei bambini ai quali sono stati somministrati rispettivamente il PCV15 adiuvato, il PCV15 non adiuvato e il PCV7. La maggior parte degli AE era di natura transitoria e di intensità da leggera a moderata. Non è stato registrato alcun SAE correlabile alla vaccinazione. Un quadro analogo è emerso dal confronto dei parametri di immunogenicità che è stata misurata sia in ECL sia in OPA. In particolare, la risposta immune per i 7 sierotipi in comune era generalmente simile tra i tre vaccini. Per quel che riguarda gli altri 8 sierotipi, entrambe le formulazioni di PCV15 sono risultate altamente immunogene e generalmente paragonabili tra loro. Va tuttavia notato che questo studio non è stato disegnato al fine di confrontare la formulazione adiuvata con quella non adiuvata [57].

Risultati di altri due RCT di fase I/II con un totale di otto bracci (5 in NCT02037984 e 3 in NCT02531373) sono stati riportati da Rupp et al. [59]. Entrambi gli studi seguivano lo schema statunitense 3 + 1 con il PCV13 che rappresentava il gruppo di controllo. Il primo RCT (NCT02037984) utilizzava lo stesso processo di coniugazione per tutti i 15 sierotipi (nel manoscritto originale riferito come il PCV15-A), mentre nel secondo (NCT02531373) è stato utilizzato un processo di coniugazione alternativo per 8 sierotipi (nel manoscritto originale riferito come il PCV15-B). Inoltre, il disegno di entrambi gli studi era *dose-finding*, poiché si variava sia la quantità di antigene [(i) dosaggio medio utilizzato nella formulazione autorizzata da 2,0 µg per tutti i sierotipi eccetto il sierotipo 6B con 4,0 µg; (ii) dosaggio dimezzato (1,0 µg per tutti i sierotipi eccetto il sierotipo 6B con 2,0 µg) o (iii) il dosaggio raddoppiato (4,0 µg per tutti i sierotipi eccetto il sierotipo 6B con 8,0 µg)] sia la quantità dell'adiuvante (attuali 125 µg o il dosaggio raddoppiato di 250 µg). I risultati di questi studi hanno quindi permesso di selezionare quella formulazione di PCV15 che rappresentava un *trade-off* ottimale tra la massimizzazione dell'immunogenicità e la minimizzazione della reattogenicità. In particolare, i profili di immunogenicità e di tollerabilità di tutte le formulazioni di PCV15-A e PCV15-B erano paragonabili con quelli di PCV13. Tut-

tavia, l'incremento della quantità del fosfato di alluminio non comportava dei vantaggi significativi in termini della risposta anticorpale. Rispetto alla formulazione con il dosaggio di antigene dimezzato, quella con il dosaggio medio dimostrava un significativo aumento della risposta verso alcuni sierotipi, mentre il raddoppiamento della quantità di antigene generalmente non comportava dei benefici sostanziali rispetto al dosaggio medio. D'altronde, la modifica del processo di coniugazione utilizzato nel processo produttivo di CRM₁₉₇ (formulazione PCV15-B) migliorava significativamente il profilo generale di immunogenicità sia rispetto al PCV15-A sia rispetto al PCV13. Ad esempio, in seguito alla quarta dose, la proporzione dei soggetti con la concentrazione di IgG ≥ 0,35 µg/ml verso il sierotipo 3 era del 96,9% nei bambini vaccinati con il PCV15-B e dell'83,3% nei bambini vaccinati con il PCV13. Il PCV15-B è stato inoltre altamente immunogeno rispetto ai sierotipi unici 22F e 33F. Infatti, il 100% (IC 95%: 89,1-100%) dei bambini hanno raggiunto il livello di IgG protettivo. Per tutti questi motivi la formulazione PCV15-B, che corrisponde alla formulazione attualmente autorizzata, è stata selezionata per lo sviluppo clinico successivo [59].

Uno studio più grande ($n = 1.148$ bambini di età 6-12 settimane) di fase II ha confrontato gli aspetti di immunogenicità e di sicurezza del PCV15 nelle versioni adiuvata e non adiuvata con quelli di PCV13 [58]. La vaccinazione avveniva a seconda della scheda statunitense 3 + 1. La frequenza degli AE sistemici era paragonabile tra i tre gruppi, mentre la proporzione dei bambini con almeno un AE nel sito di iniezione (dolore *in primis*) era leggermente più alta nei soggetti vaccinati con la formulazione adiuvata di PCV15. Per quel che concerne la risposta immunitaria verso diversi sierotipi, lo studio ha confermato il vantaggio della formulazione adiuvata di PCV15 rispetto a quella non adiuvata. Dal confronto diretto con il PCV13 è emerso che un mese dopo la 3° dose, nel saggio ECL il vaccino PCV15 adiuvato ha soddisfatto il criterio di non inferiorità per 11 sierotipi in comune (1, 3, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F), mentre per i restanti sierotipi 6A [GMC 0,32 (IC 95%: 0,26-0,38)] e 19A [GMC 0,44 (IC 95%: 0,38-0,51)] tale criterio non è stato soddisfatto. Dall'altro lato, il PCV15 era più immunogeno del PCV13 nei confronti del sierotipo 3. Segnatamente, il 93,3% (IC 95%: 89,9-95,9%) e il 69,2% (IC 95%: 63,8-74,3%) dei bambini immunizzati rispettivamente con la formulazione adiuvata di PCV15 o con il PCV13 hanno raggiunto la concentrazione di IgG ≥ 0,35 µg/ml, risultando in un vantaggio del PCV15 pari al 24,1% (IC 95%: 18,3-30,0%). Analogamente, la magnitudine della risposta immunitaria è stata dell'89% [GMC PCV15/PCV13 1,89 (IC 95%: 1,69-2,18)] superiore nel braccio PCV15 adiuvato. Infine, il PCV15 è stato altamente immunogeno verso i sierotipi non inclusi nel PCV13: il 99,0% (IC 95%: 97,1-100%) e l'83,3% (IC 95%: 78,6-87,4%) dei bambini erano considerati sieroprotetti nei confronti dei sierotipi 22F e 33F rispettivamente. Il profilo di immunogenicità in seguito alla quarta dose era del tutto simile a quello osservato dopo la serie primaria di 3 dosi [58].

Fig. 2. Differenza tra le proporzioni dei bambini vaccinati con la concentrazione di IgG $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ misurati a un mese dopo la serie primaria della vaccinazione con la scheda statunitense 3 + 1, per sierotipo in comune (analisi di non inferiorità) e tipo del vaccino/lotto [60].



Infine, il RCT di fase II di Platt et al. [60] ha valutato la bioequivalenza tra lotti (*lot-to-lot consistency*) di PCV15. Nello specifico, 1.051 bambini di età 6-12 settimane sono stati randomizzati (1:1:1) in tre gruppi: i primi due sono stati vaccinati con due diversi lotti di PCV15, mentre il terzo gruppo di controllo ha ricevuto il PCV13. La scheda vaccinale era quella statunitense 3 + 1. La risposta immune verso i 13 sierotipi in comune e misurata in saggi ECL e OPA sia dopo la serie primaria sia dopo la dose *booster* era simile tra i tre gruppi di bambini. Il criterio di non inferiorità è stato ampiamente soddisfatto per entrambi i lotti di PCV15 (Fig. 2). Tuttavia, in seguito alla serie primaria di tre dosi, la protezione (concentrazione di IgG $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$) verso il sierotipo 3 indotta dal PCV15 (lotti 1 e 2: 95,1%) era statisticamente superiore rispetto al PCV13 (71,7%). Per quel che concerne l'immunogenicità verso i sierotipi unici 22F e 33F, l'87,7-98,9% e il 99,6-100% dei bambini rispettivamente dopo la terza e dopo la quarta dose hanno raggiunto la concentrazione protettiva di IgG [60].

IMMUNOGENICITÀ DEL PCV15 NEGLI STUDI DI FASE III

Studio PNEU-PED-EU-1 (scheda vaccinale 2 + 1 utilizzata in Italia)

Lo studio PNEU-PED-EU-1 (NCT04031846) [64] rappresenta il fulcro del presente Capitolo, in quanto il suo disegno rispecchia le raccomandazioni italiane attual-

mente in vigore [46, 47]. Per tale motivo, i risultati di questo studio saranno descritti in maniera approfondita. In questo RCT di fase III, 1.180 bambini di età 6-12 settimane (~2 mesi) sono stati randomizzati in rapporto 1:1 in gruppi PCV15 e PCV13. La scheda vaccinale era identica per i 2 due gruppi e a seconda dell'età gestazionale alla nascita, prevedeva la somministrazione di 3 (scheda 2 + 1) o 4 (scheda 3 + 1) dosi di ciascun vaccino. In particolare, i bambini nati a termine (≥ 37 settimane di gravidanza) hanno ricevuto 3 dosi ai tempi 0, 2 e 9/12 mesi corrispondenti all'età anagrafica di circa 2, 4 e 11/15 mesi compiuti. I bambini nati pre-termine (< 37 settimane di gravidanza) hanno seguito un regime di 4 dosi somministrati all'età anagrafica di circa 2, 3, 4 e 11/15 mesi compiuti. Ciascuna seduta di vaccinazione con il PCV15 o il PCV13 avveniva in co-somministrazione con un vaccino esavalente DTaP-IPV-HepB-Hib. Inoltre, durante la seconda dose (o terza nei bambini nati pre-termine) è stato somministrato un vaccino vivo attenuato contro il rotavirus. In tutti i bambini vaccinati, l'immunogenicità misurata in ECL è stata valutata a distanza di 30 giorni sia al completamento della serie primaria (2° o 3° dose rispettivamente nei bambini nati a termine e nei bambini nati pre-termine) sia in seguito alla dose di richiamo. L'immunogenicità misurata in OPA è stata valutata in una parte dei vaccinati.

L'analisi di immunogenicità in ECL è stata eseguita su un totale di 1.179 bambini, dei quali 588 e 591 sono stati randomizzati rispettivamente nei gruppi

PCV15 o PCV13. A distanza di un mese dal completamento della serie primaria di due dosi, la proporzione dei bambini che hanno raggiunto la concentrazione di IgG protettiva ($\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$) era simile tra i due gruppi (Fig. 3), soddisfacendo il criterio di non inferiorità per tutti i sierotipi in comune. È interessante notare che la proporzione dei bambini protetti dal sierotipo 3 era del 25,7% (IC 95%: 21,1-30,3%) maggiore nel gruppo PCV15. Al completamento del ciclo vaccinale (i.e., 30 giorni dopo la dose di richiamo), il 92-100% dei bambini vaccinati con il PCV15 hanno raggiunto la sieroprotezione e la non inferiorità al PCV13 rispetto ai 13 sierotipi in comune è stata ampiamente dimostrata (Fig. 4). Sebbene la differenza sia ridotta, la percentuale dei bambini sieroprotetti nei confronti del sierotipo 3 era dell'8,2% (IC 95%: 4,4-12,2%) maggiore nel gruppo PCV15 [92,0% (IC 95%: 89,4-94,2%)] rispetto al gruppo PCV13 [83,8% (IC 95%: 80,4-86,8%)].

PCV15 si è dimostrato altamente immunogeno nei confronti dei due sierotipi aggiuntivi (Figg. 3, 4). In particolare, in seguito alla dose *booster*, il 99,6% (IC 95%: 98,7-100%) e il 99,1% (IC 95%: 97,8-99,7%) dei bambini hanno raggiunto la concentrazione di IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ nei confronti rispettivamente dei sierotipi 22F e 33F (Fig. 4).

L'analisi stratificata per l'età gestazionale alla nascita (Fig. 5) era conforme all'analisi dell'intera coorte e senza alcuna differenza notevole tra i bambini nati a termine e quelli nati pre-termine.

Un *subset* ($n = 238$) dei bambini è stato incluso nella valutazione dei titoli opsonizzanti. I risultati ottenuti nel saggio OPA rispecchiavano quelli ottenuti in ECL con un'ampia sovrapposizione degli IC al 95% delle GMT per la maggior parte dei sierotipi in comune. Inoltre, il PCV15 ha indotto un alto livello di anticorpi opsonizzanti verso i sierotipi 22F e 33F, dimostrando una netta superiorità rispetto al PCV13 (Fig. 6).

Lo studio ha inoltre valutato una possibile interferenza immunologica di PCV15/PCV13 somministrati nella stessa seduta con i vaccini esavalente o anti-rotavirus vivo attenuato. Come riporta la Tabella III, il 98-100% dei bambini può essere considerato sieroprotetto nei confronti di ciascun antigene incluso nel vaccino DTaP-IPV-HepB-Hib. Le differenze nelle percentuali del tasso di sieroprotezione nei bambini immunizzati con il PCV15 o il PCV13 non differivano statisticamente (Tab. III). Analogamente, le GMT di IgA anti-rotavirus erano simili nei gruppi PCV15 (GMT = 45,39) e PCV13 (GMT = 47,07), con un rapporto GMT PCV15/PCV13 non statisticamente significativo (0,96; IC 95%: 0,80-1,16).

Fig. 3. Confronto tra la proporzione dei bambini vaccinati con il PCV15 ($n = 588$) o il PCV13 ($n = 591$) che hanno raggiunto la concentrazione IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ misurati a un mese dopo il completamento della serie primaria di 2 dosi, per sierotipo [64].

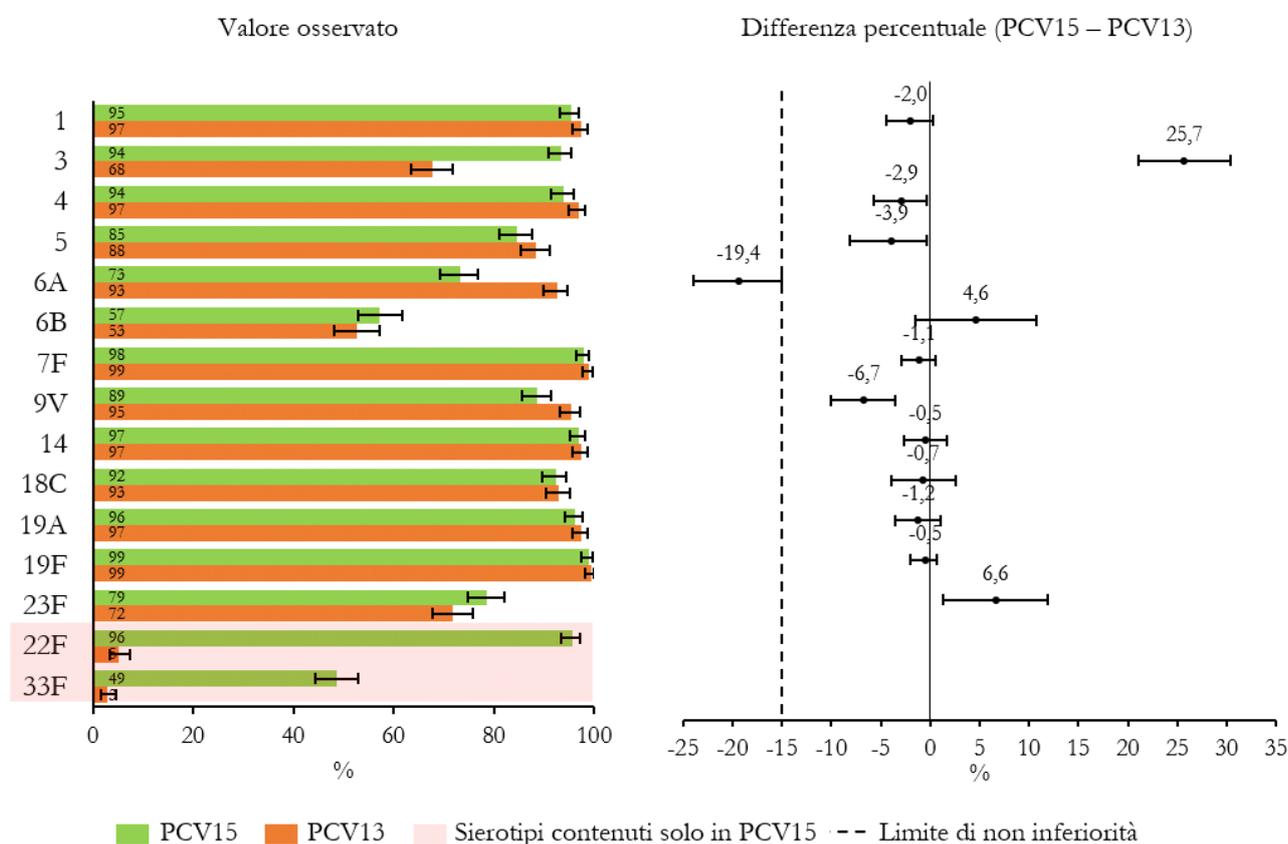
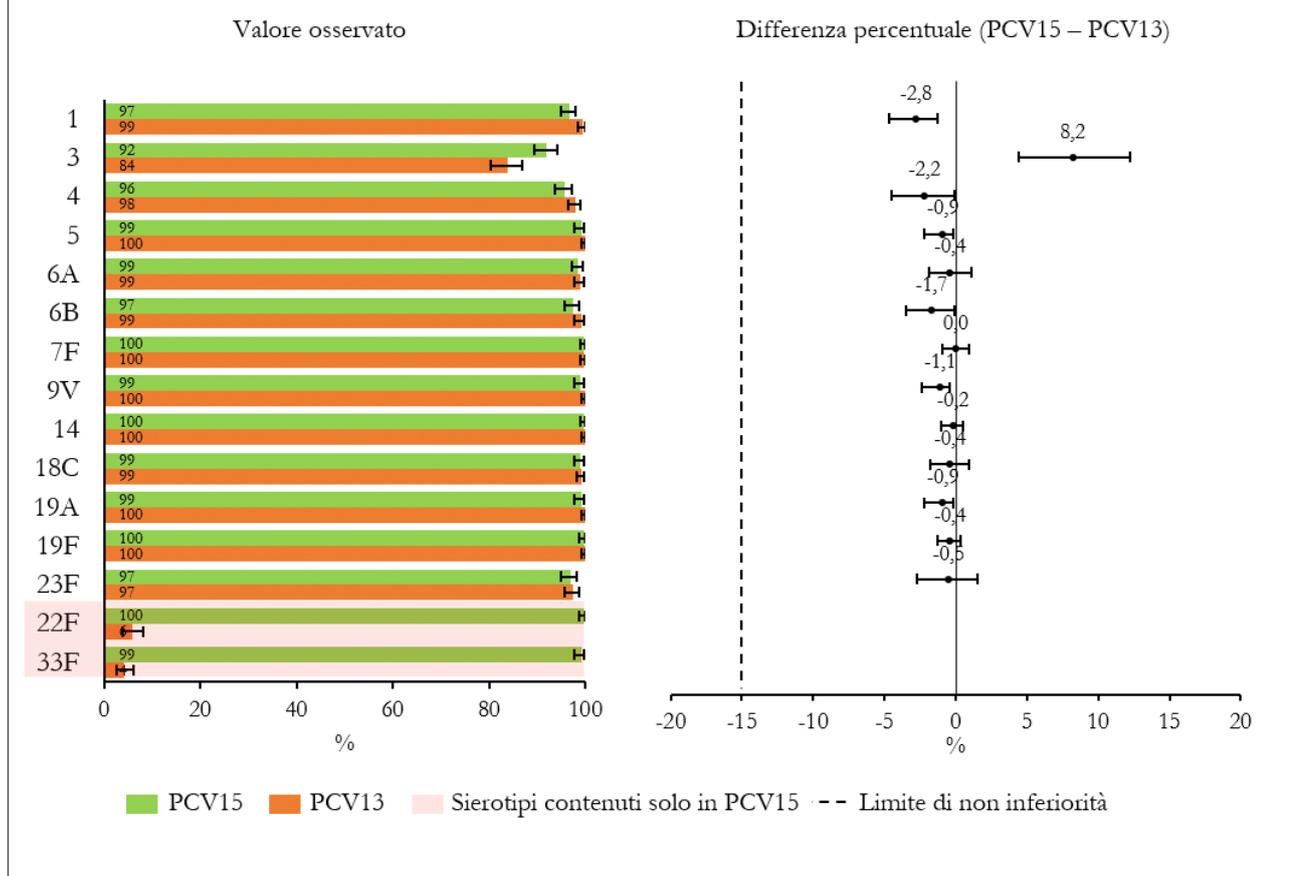


Fig. 4. Confronto tra la proporzione dei bambini vaccinati con il PCV15 ($n = 588$) o il PCV13 ($n = 591$) che hanno raggiunto la concentrazione IgG $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ misurati a un mese dopo la terza dose di richiamo, per sierotipo [64].



Interscambiabilità tra il PCV15 e il PCV13

Il quesito clinico se il PCV13 possa essere sostituito dal PCV15 in una qualsiasi seduta vaccinale consecutiva (seguendo lo schema statunitense 3 + 1) è stato posto nello studio di fase III PNEU-DIRECTION (NCT03620162) [61]. Un totale di 900 bambini di età ~2 mesi sono stati randomizzati (1:1:1:1) in 5 gruppi. Nel gruppo 1, tutti i bambini hanno ricevuto 4 dosi di PCV13, mentre nel gruppo 5 è stato utilizzato solo il PCV15. Nei gruppi 2, 3 e 4 il

PCV13 è stato sostituito con il PCV15 a partire rispettivamente dalla 4^o, 3^o e 2^o dose. Al completamento dello studio, le GMC in tutti i gruppi dei vaccinati erano simili (Fig. 7). Infatti, analizzando i rapporti tra le GMC di IgG nei gruppi misti (gruppi 2-4) un mese dopo la quarta dose (Fig. 8), non si evince alcuna differenza clinicamente significativa (sebbene la presenza di qualche differenza statisticamente significativa viene riscontrata a favore di uno o di altro gruppo). È di particolare interesse il fatto che

Tab. III. Proporzioni dei bambini sieroprotetti rispetto ai singoli antigeni del vaccino esavalente DTaP-IPV-HepB-Hib a un mese dopo la terza dose di richiamo, per tipologia di vaccino [64].

Antigene del vaccino esavalente	Criterio di sieroprotezione	PCV15, % (N)	PCV13, % (N)	Δ PCV15-PCV13, % (IC 95%)
Tossoidi difterici	$\geq 0,1$ IU/ml	99,3 (537)	99,8 (533)	-0,6 (-1,7-0,4)
Tossoidi tetanici		99,6 (537)	100 (533)	-0,4 (-1,3-0,3)
Tossoidi pertossici	≥ 5 EU/ml	99,4 (537)	99,6 (533)	-0,2 (-1,3-0,9)
Emoagglutinina filamentosa (pertosse)		99,8 (537)	100 (533)	-0,2 (-1,0-0,5)
Pertactina (pertosse)		99,6 (537)	100 (533)	-0,4 (-1,3-0,3)
Polisaccaride di <i>H. influenzae</i> tipo b	$\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$	98,5 (524)	98,1 (523)	0,4 (-1,3-2,1)
HBSAg	≥ 10 mIU/ml	99,2 (522)	100 (521)	-0,8 (-2,0-0,0)
Poliovirus 1	Titolo degli anticorpi neutralizzanti $\geq 1:8$	100 (526)	100 (521)	0,0 (-0,7-0,7)
Poliovirus 2		100 (525)	100 (525)	0,0 (-0,7-0,7)
Poliovirus 3		100 (531)	99,8 (523)	0,2 (-0,5-1,1)

Fig. 5. Confronto tra la proporzione dei bambini vaccinati con il PCV15 ($n = 588$) o il PCV13 ($n = 591$) che hanno raggiunto la concentrazione $IgG \geq 0,35 \mu g/ml$ misurati a un mese dopo la terza dose di richiamo, per sierotipo ed età gestazionale alla nascita [64].

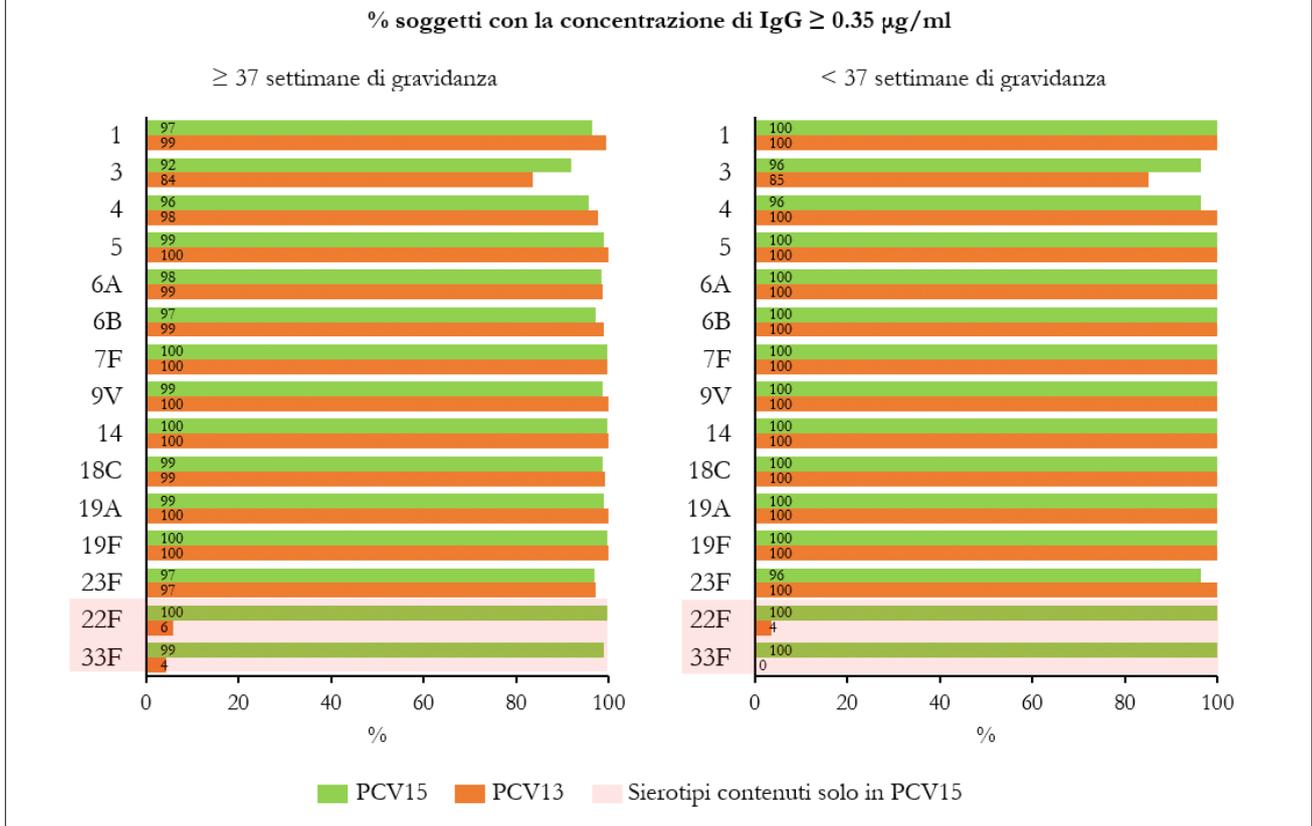


Fig. 6. Confronto tra le medie geometriche dei titoli (GMT) di anticorpi opsonizzanti nei bambini vaccinati con il PCV15 ($n = 116$) o il PCV13 ($n = 122$) misurati a un mese dopo la terza dose di richiamo, per sierotipo [64].

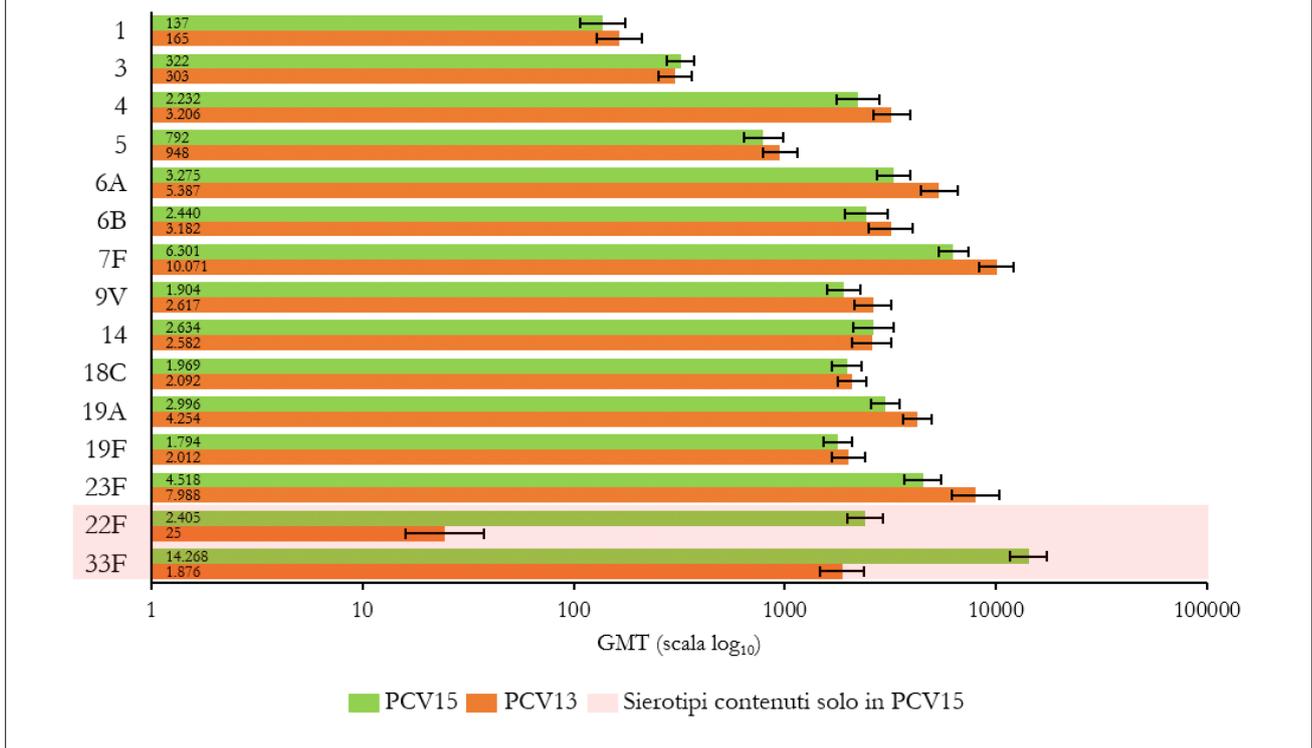


Fig. 7. Medie geometriche delle concentrazioni (GMC) di IgG un mese dopo la quarta dose di richiamo, per sierotipo in comune e gruppo [61].

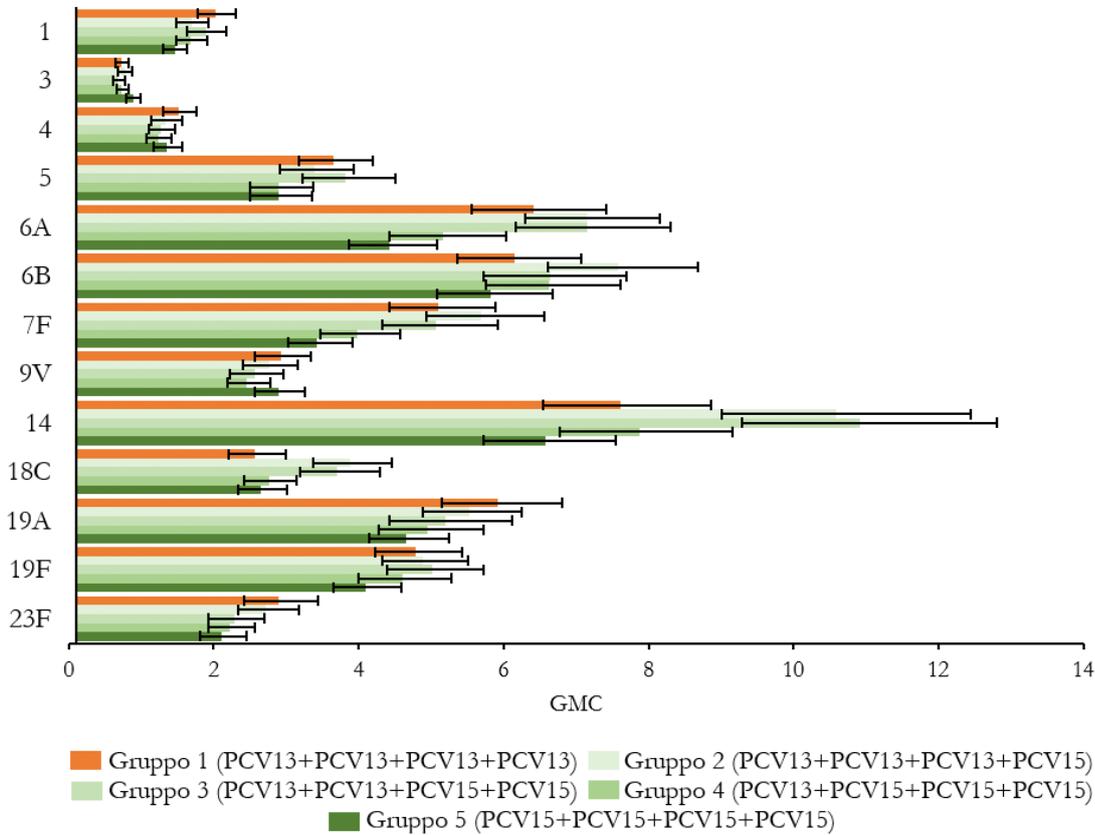
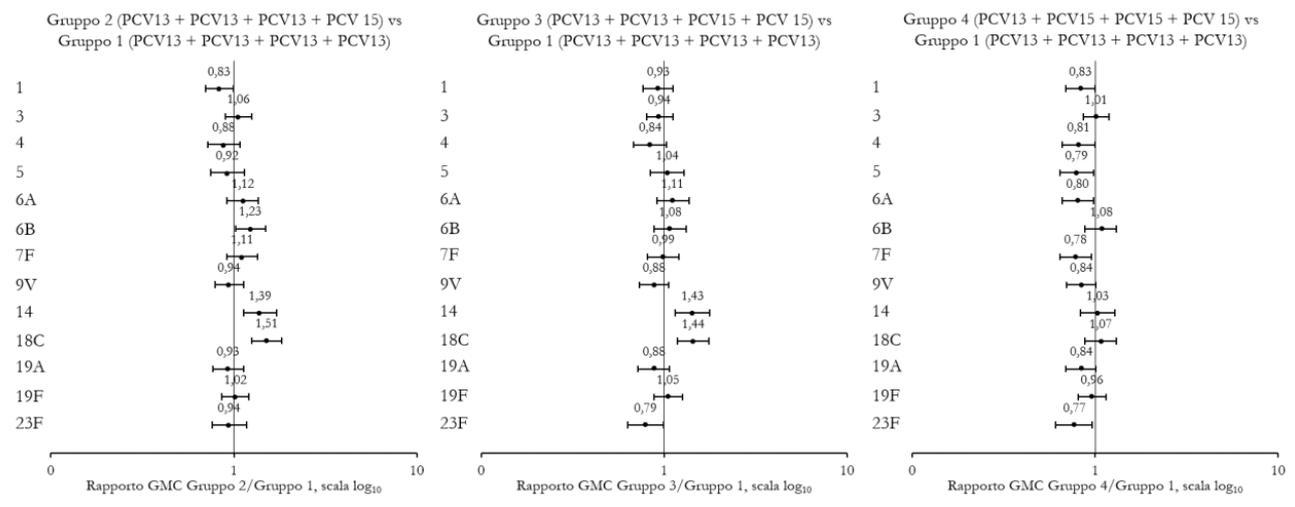


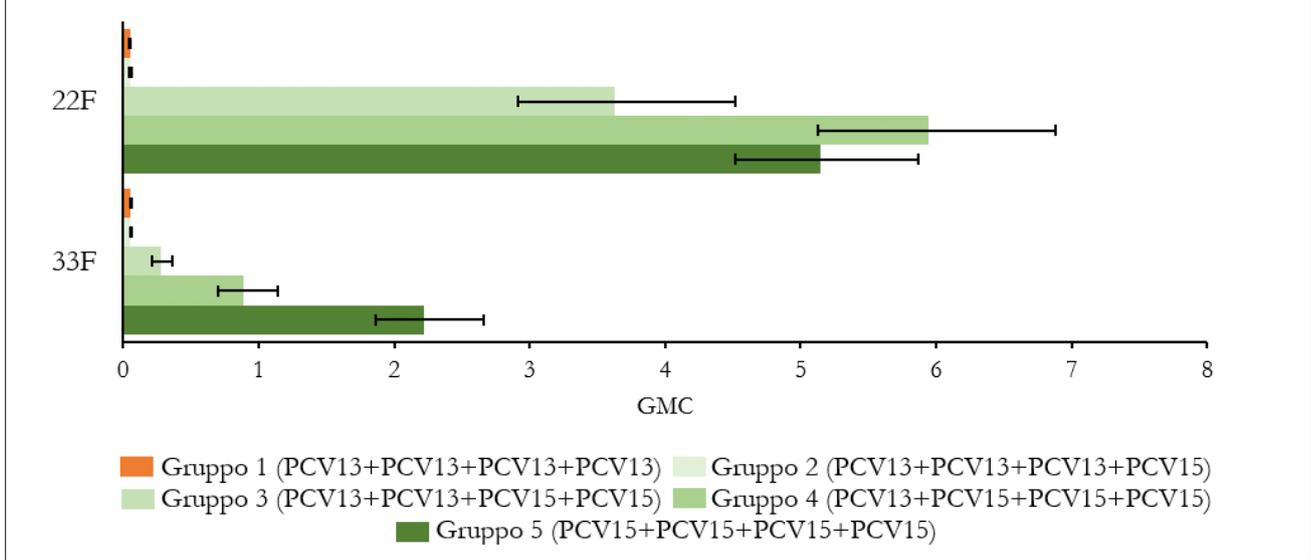
Fig. 8. Rapporto tra le medie geometriche delle concentrazioni (GMC) di IgG un mese dopo la quarta dose di richiamo nei gruppi misti 2-4 rispetto al gruppo 1 del solo PCV13, per sierotipo in comune e gruppo [61].



la risposta IgG verso il sierotipo 3 era più alta nei gruppi riceventi un numero maggiore di dosi di PCV15. Infatti, mentre nel gruppo 1 che ha ricevuto esclusivamente il PCV13 la proporzione dei soggetti con IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ era del 65,7% (IC 95%: 55,6-74,8%), tale percentuale nel gruppo 5, laddove è stato utilizzato unicamente il PCV15,

è stata pari al 91,8% (IC 95%: 84,5-96,4%). Nei gruppi misti 2 (una dose di PCV15), 3 (due dosi di PCV15) e 4 (tre dosi di PCV15) la proporzione dei bambini sieroprotetti era rispettivamente del 72,3% (IC 95%: 62,5-80,7%), del 71,8% (IC 95%: 61,0-81,0%) e del 77,7% (IC 95%: 67,9-85,6%).

Fig. 9. Medie geometriche delle concentrazioni (GMC) di IgG verso i sierotipi 22F e 33F un mese dopo la serie primaria di 3 dosi, per gruppo [61].



L'immunogenicità del PCV15 verso i sierotipi 22F e 33F non condivisi è stata indotta in tutti i gruppi che hanno ricevuto almeno una dose di PCV15. Infatti, 30 giorni dopo la 3° dose, i gruppi 3-5 (i.e., i bambini che hanno ricevuto almeno una dose di PCV15) hanno riportato una notevole concentrazione di IgG, mentre tale parametro nei gruppi 1 e 2 era vicino allo 0% (Fig. 9). Questi dati supportano quindi la possibilità di sostituire il PCV13 con il PCV15 in qualsiasi momento del ciclo vaccinale [61].

L'utilizzo del PCV15 nei programmi di catch-up (recupero) vaccinale

Banniētis et al. [63] hanno recentemente pubblicato risultati di un RCT che aveva tra gli obiettivi la valutazione di immunogenicità del PCV15 nei bambini e adolescenti di diverse età e stato di esposizione precedente ai vaccini anti-pneumococcici coniugati. In particolare, lo studio ha incluso tre coorti dei bambini: (i) 7-11 mesi naïve ($n = 128$), (ii) 12-23 mesi naïve ($n = 126$) e (iii) 2-17 anni precedentemente vaccinati con almeno una dose di PCV7, PCV10 o PCV13 ($n = 352$). Ciascuna coorte dei bambini è stata randomizzata in rapporto 1:1 a essere vaccinata con il PCV15 o il PCV13. La scheda vaccinale differiva a seconda dell'età dei soggetti: alla coorte 1 sono state somministrate 3 dosi (a distanza di 1-2 mesi l'una dall'altra), la coorte 2 ha ricevuto 2 dosi a distanza di 2-3 mesi, mentre la coorte 3 ha ricevuto un'unica dose di vaccino. Come dimostra la Figura 10, rispetto ai 13 sierotipi in comune, la percentuale dei soggetti sieroprotetti era ugualmente elevata per entrambi i vaccini e indipendentemente dalla fascia di età o stato di esposizione precedente. Come atteso, il PCV15 ha dimostrato una netta superiorità nei confronti dei sierotipi 22F e 33F. Infatti, la proporzione dei bambini vaccinati con il PCV15 che hanno raggiunto il livello di

IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ nei confronti del sierotipo 22F era del 100% (IC 95%: 94,0-100%), del 100% (IC 95%: 94,0-100%) e del 100% (IC 95%: 97,7-100%) rispettivamente nelle tre coorti dello studio. Le analoghe proporzioni rispetto al sierotipo 33F erano del 100% (IC 95%: 94,0-100%), del 94,6% (IC 95%: 81,5-98,9%) e del 99,4% (IC 95%: 96,6-100%) (Fig. 10). Questi risultati comprovano l'utilizzo del PCV15 nei programmi di *catch-up* vaccinale, sia nei bambini mai vaccinati prima sia nei bambini con un ciclo vaccinale incompleto [63].

Immunogenicità del PCV15 nei bambini immunocompromessi

Tre studi clinici hanno confrontato il PCV 15 e il PCV13 nelle popolazioni immunocompromesse e, in particolare, nei bambini affetti da anemia falciforme (drepanocitica) [66], positivi all'HIV [67] o sottoposti al trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche [62]. Il primo studio PNEU-SICKLE (NCT03731182) [66] ha arruolato un totale di 104 bambini/adolescenti di età 5-17 anni affetti da anemia falciforme che sono stati randomizzati in rapporto 2:1 a ricevere una dose di PCV15 o di PCV13. Come dimostra un'ampia sovrapposizione degli IC al 95% (Fig. 11), la risposta immune verso i 13 sierotipi in comune è misurata sia nel saggio ECL sia nel saggio OPA era del tutto paragonabile tra i due vaccini. Il PCV15 era altamente immunogeno verso i sierotipi unici 22F e 33F [66]. Nel secondo RCT PNEU-WAY PED (NCT03921424) [67], 203 e 204 bambini di età 6-17 anni affetti da HIV hanno ricevuto una dose di PCV15 o di PCV13, entrambe seguite da una dose di PPV23 somministrata a distanza di 8 settimane. Come riporta la Figura 12, a distanza di 30 giorni dalla prima dose di PCV15 o di PCV13 non si è osservata alcuna differenza clinicamente significativa nella magnitudine della

Fig. 10. Confronto tra la proporzione dei bambini vaccinati con la concentrazione IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ misurati a distanza di un mese dopo l'ultima dose somministrata, per sierotipo e fascia di età [63].

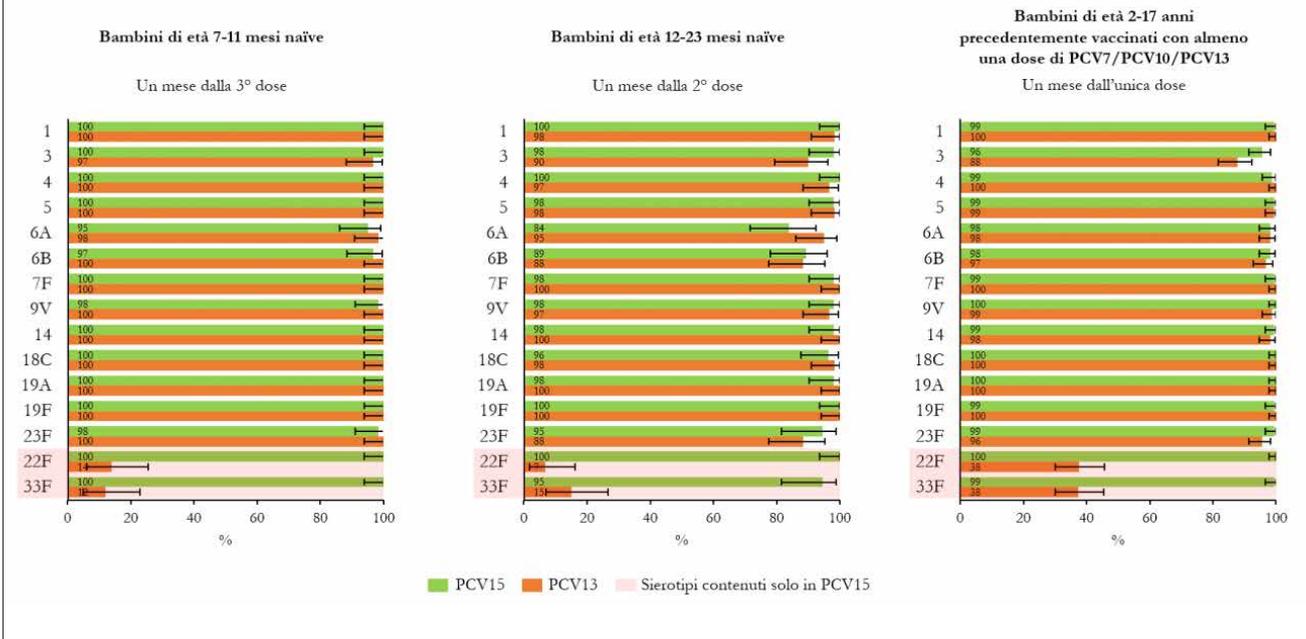
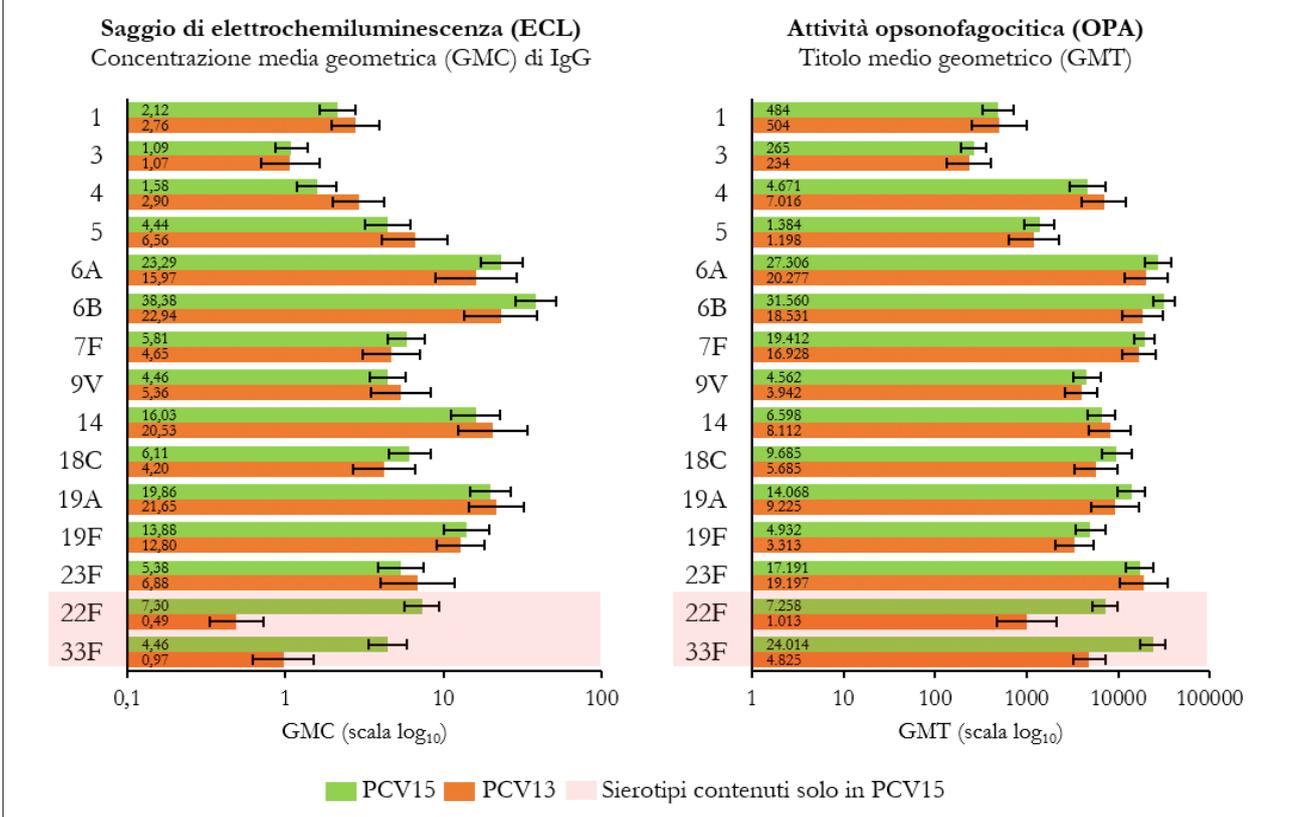


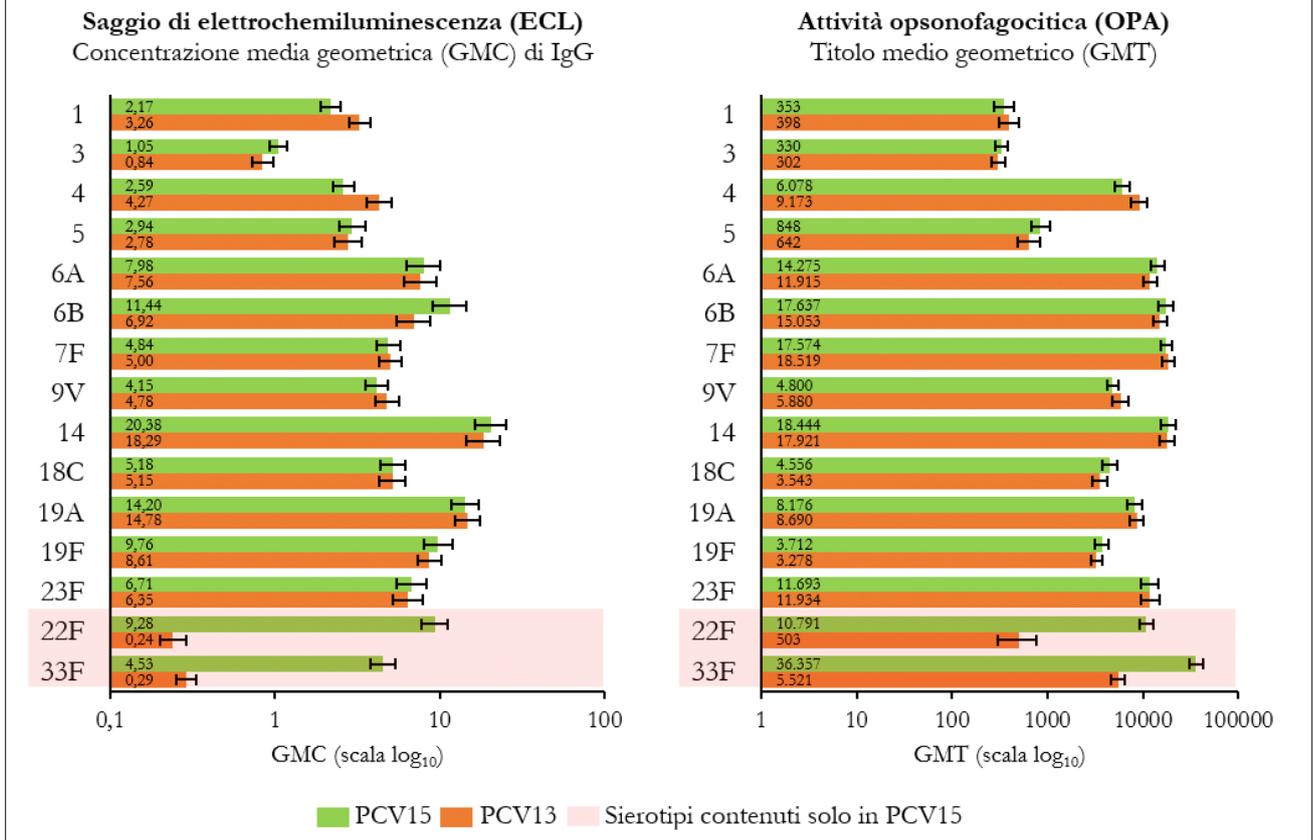
Fig. 11. Confronto tra la risposta immunitaria indotta da PCV15 e PCV13 nei bambini e adolescenti affetti da anemia falciforme, per sierotipo e saggio I661.



risposta anticorpale ECL o OPA, indipendentemente dal sierotipo in comune. Per quel che riguarda invece i sierotipi 22F e 33F, si evidenzia una netta superiorità del

PCV15 (Fig. 12). Similmente, a distanza di 30 giorni da una dose di PPV23, i bambini precedentemente vaccinati con PCV15 o PCV13 hanno sviluppato una risposta

Fig. 12. La risposta immunitaria nei bambini e adolescenti affetti da HIV a distanza di 30 giorni da una dose di PCV15 e PCV13, per sierotipo e saggio I671.



immune del tutto paragonabile verso tutti i 15 sierotipi dello pneumococco (Fig. 13) [67].

Infine, lo studio PNEU-STEM (NCT03731182) ha valutato l'utilizzo del PCV15 nei soggetti sottoposti al trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche 3-6 mesi prima della vaccinazione [62]. In particolare, i soggetti sono stati randomizzati 1:1 a ricevere 3 dosi di PCV15 o di PCV13 (a distanza di 1 mese l'una dall'altra) e seguite da una dose di PPV23 somministrata a un anno dal trapianto. Va tuttavia precisato che lo studio ha arruolato sia i soggetti adulti sia i bambini (3-17 anni) e il numero di questi ultimi era esiguo (il PCV15 e il PCV13 erano somministrati rispettivamente a 8 e 6 bambini). Sebbene lo studio non riporti i dati di immunogenicità specifici per la popolazione pediatrica, l'immunogenicità del PCV15 osservata nella popolazione totale appare paragonabile al PCV13 per i sierotipi condivisi, mentre per i sierotipi unici 22F e 33F il PCV15 è risultato altamente immunogeno [62].

Immunogenicità del PCV15, utilizzando le schede vaccinali alternative

Altri tre RCT [65, 68, 69] hanno valutato l'immunogenicità del PCV15, utilizzando le schede vaccinali diverse da quella italiana per il numero di dosi e/o per le tempistiche della somministrazione. Lo studio PNEU-PED (NCT03893448) [69] è considerato pivotale per

la scheda vaccinale 3 + 1 (2, 4, 6 e 12/15 mesi di età) e i suoi risultati hanno portato all'autorizzazione per l'uso pediatrico del PCV15 negli Stati Uniti. I bambini ($n = 1.720$) di età di circa 2 mesi sono stati randomizzati 1:1 per ricevere 4 dosi di PCV15 o di PCV13. A un mese dopo la 3^a dose e a seconda del sierotipo, l'84,8-98,7% dei bambini nel gruppo PCV15 ha raggiunto il livello protettivo di IgG. Il PCV15 ha indotto un alto livello di protezione verso i sierotipi unici 22F e 33F. Il PCV15 è stato non inferiore al PCV13 per tutti i 13 sierotipi in comune. D'altronde, il PCV15 è stato più immunogeno del PCV13 nei confronti del sierotipo 3 con una differenza nel tasso di sieroprotezione pari al 19,1% (IC 95%: 14,4-24,0%) (Fig. 14). Infatti, il rapporto tra le GMC PCV15/PCV13 verso questo sierotipo era nettamente superiore sia dopo la terza (1,70; IC 95%: 1,54-1,86) sia dopo la quarta (1,43; IC 95%: 1,30-1,57) dose. Lo studio ha inoltre dimostrato la non interferenza del PCV15 con altri vaccini pediatrici di routine (tetano, difterite, pertosse acellulare a 2 componenti, poliovirus inattivato a 3 componenti, *H. influenzae* tipo b, epatite B, rotavirus, morbillo, parotite, rosolia, varicella ed epatite A) [69]. Sebbene l'obiettivo primario del secondo studio PNEU-LINK (NCT 03692871) [68] era la sicurezza del PCV15, l'immunogenicità è stata valutata come l'obiettivo secondario. Il disegno dello studio (così come i suoi principali risultati) appaiono del tutto simili allo studio PNEU-PED [69]: la non inferiorità del PCV15 rispetto

Fig. 13. La risposta immunitaria nei bambini e adolescenti affetti da HIV e precedentemente vaccinati con una dose di PCV15 o PCV13, a distanza di 30 giorni da una dose di PPV23, per sierotipo e saggio I671.

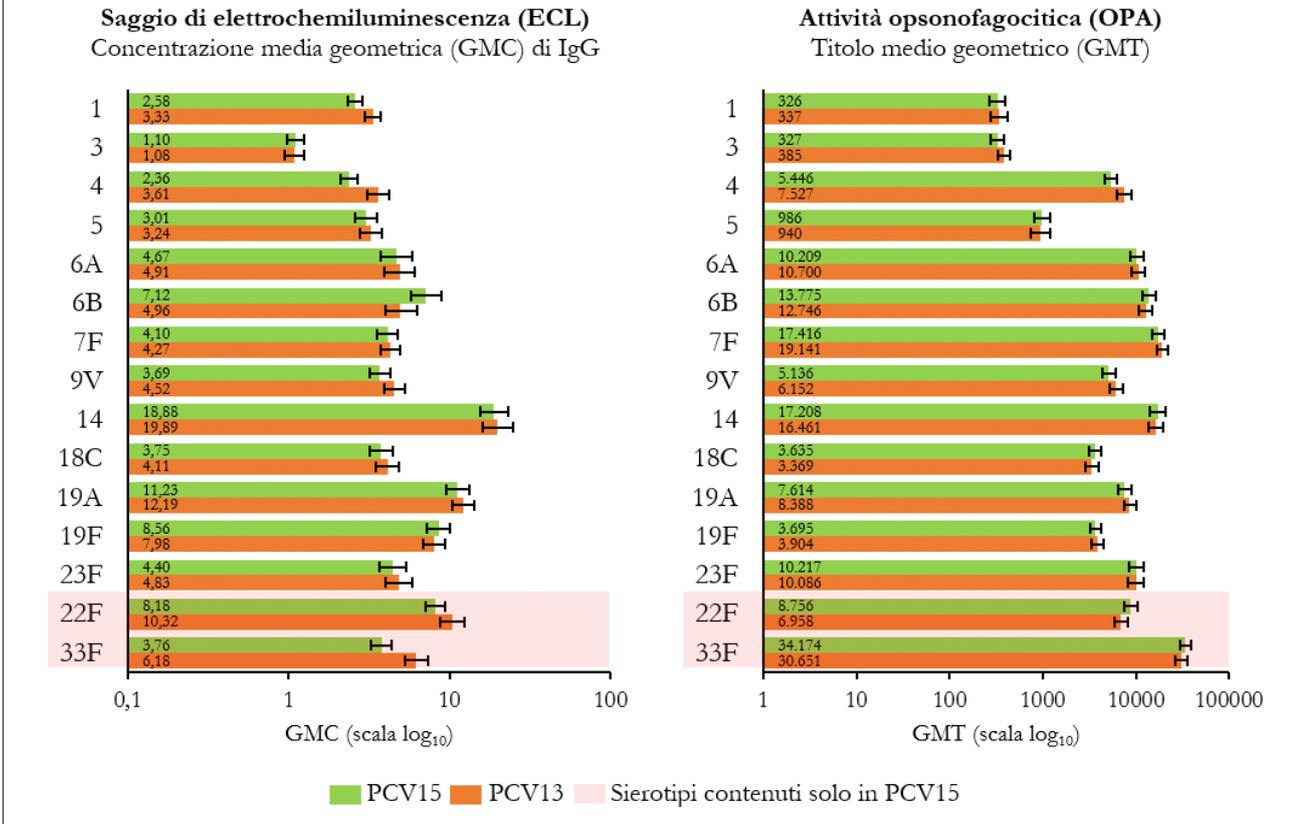
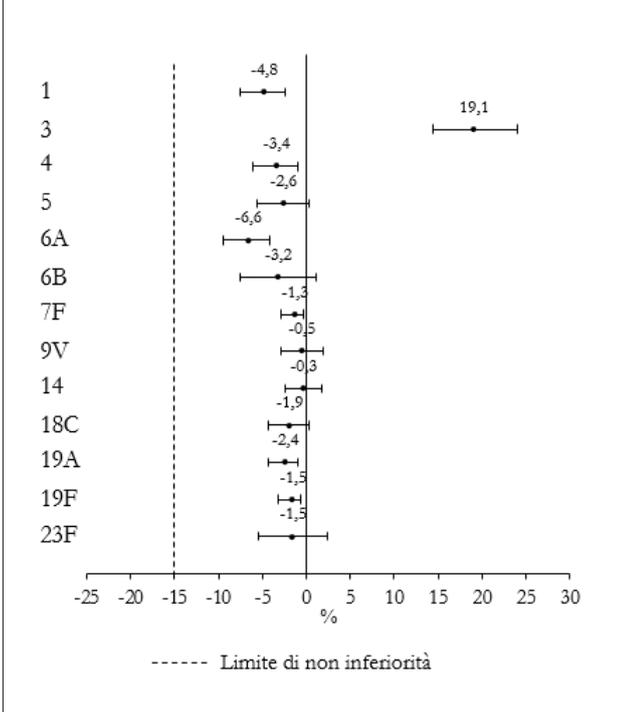


Fig. 14. Differenza tra le proporzioni dei bambini vaccinati (PCV15 - PCV13) con la concentrazione di IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ misurati a un mese dopo la serie primaria della vaccinazione con la scheda statunitense 3 + 1, per sierotipo in comune (analisi di non inferiorità) I691.



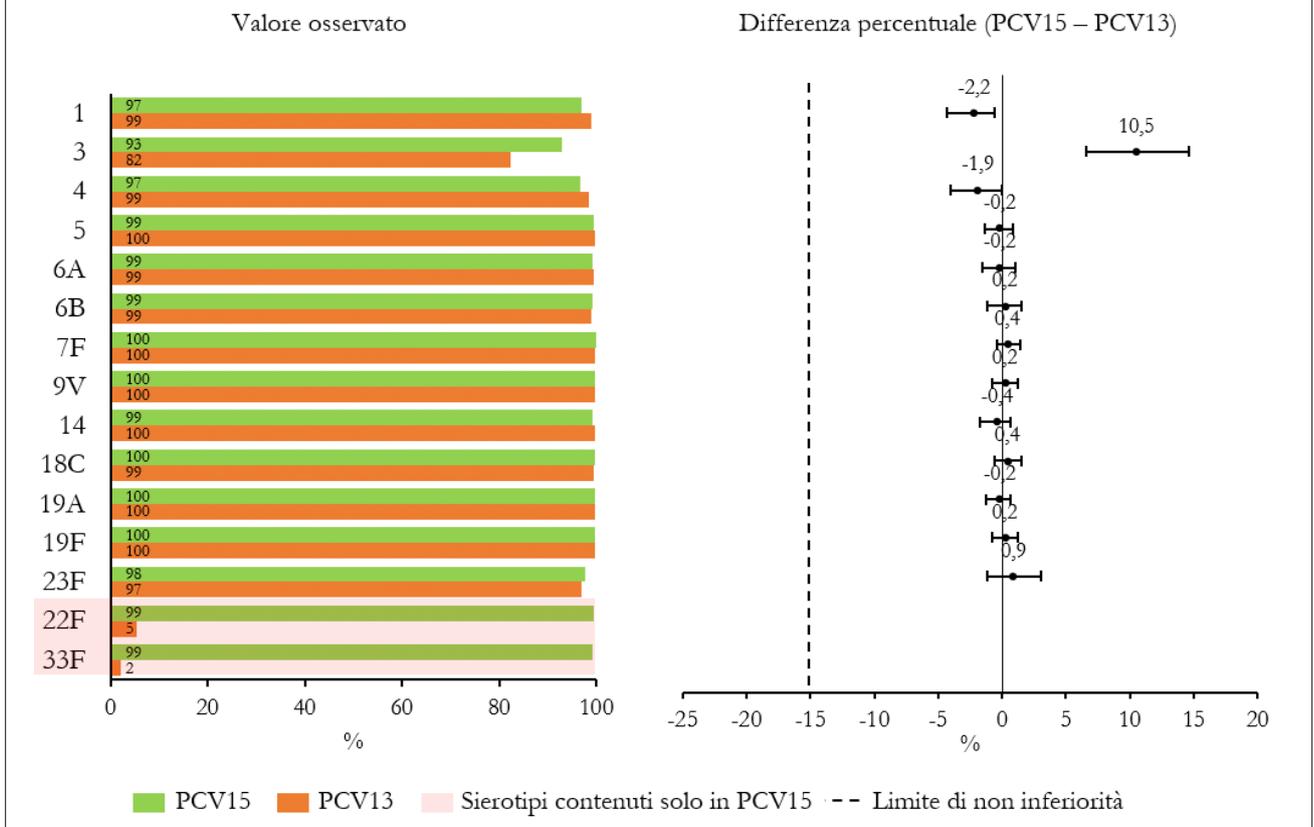
ai 13 sierotipi in comune e la superiorità nei confronti dei sierotipi 22F e 33F sono state dimostrate.

Infine, lo studio PNEU-PED-EU-2 (NCT04016714) [65] ha preso in esame l'immunogenicità relativa del PCV15, utilizzando la cosiddetta scheda vaccinale "scandinava". Questa scheda 2 + 1 differisce dalla scheda utilizzata in Italia per il fatto che la vaccinazione avviene all'età di circa 3, 5 e 12 mesi. Parimenti alla scheda italiana, la vaccinazione anti-pneumococcica avviene in concomitanza con il vaccino esavalente DTaP-IPV-HepB-Hib. In questo RCT, l'obiettivo di non inferiorità è stato raggiunto per tutti i 13 sierotipi in condivisione. Il tasso di sieroprotezione (IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$) nei confronti del sierotipo 3 un mese dopo l'ultima dose è stato maggiore del 10,5% (IC 95%: 6,6-14,6%) nel gruppo PCV15 rispetto al gruppo PCV13. Più del 99% dei bambini vaccinati con il PCV15 ha raggiunto il livello di IgG $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$ (Fig. 15). Analogamente allo studio PNEU-PED-EU-1 che utilizzava la scheda italiana [64], lo studio PNEU-PED-EU-2 [65] ha dimostrato la non interferenza del PCV15 con la risposta immunitaria verso tutti gli antigeni inclusi nel vaccino esavalente pediatrico.

Reattogenicità, tollerabilità e sicurezza di PCV15

Tutti i RCT inclusi [57-69] hanno valutato la frequenza degli AE sollecitati (sia locali nel sito di iniezione sia

Fig. 15. Confronto tra la proporzione dei bambini vaccinati con il PCV15 (n = 595) o il PCV13 (n = 596) che hanno raggiunto la concentrazione IgG $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$ misurati a un mese dopo il completamento del ciclo di 3 dosi, per sierotipo [65].



systemici) e riportati spontaneamente nei bambini immunizzati con il PCV15 o con il comparatore attivo, tipicamente il PCV13. La raccolta degli AE sollecitati avveniva tipicamente nei primi 14 giorni in seguito a una seduta vaccinale tramite un diario. La registrazione degli AE non sollecitati (inclusi gli SAE) è stata invece prevista per l'intera durata degli studi.

Le Tabelle IV-VII riassumono la frequenza delle diverse tipologie di AE riportate nei singoli studi in seguito a una qualsiasi seduta vaccinale. In breve, la maggior parte dei bambini ha riportato ≥ 1 AE sia nei gruppi PCV15 (74,6-99,3%) sia in quelli PCV13 (59,4-100%). In quasi tutti gli studi la comparsa di ≥ 1 AE era del tutto paragonabile tra il PCV15 e il PCV13. L'unico studio a riportare una maggiore frequenza degli AE sollecitati nel gruppo PCV15 è quello di Bannietts et al. [63]. In particolare, ≥ 1 AE locale o sistemico è stato riportato dal 79,0% dei bambini di età 12-23 mesi (ma non in quelli di età 7-11 mesi o 2-17 anni) vaccinati con il PCV15 contro il 59,4% riportato nel gruppo PCV13. L'incidenza di SAE potenzialmente correlabili alla vaccinazione è stata pari allo 0% nella maggior parte dei RCT [57, 59-64, 66, 77]. Platt et al. [60] ha riportato un SAE (incidenza pari allo 0,3%) giudicato potenzialmente correlabile all'utilizzo del PCV15 in un bambino che ha sviluppato convulsioni febbrili (Tab. IV). Tuttavia, la sorveglianza degli AE di interesse speciale (come per l'appunto le convulsioni febbrili

o la sindrome di Guillain-Barré o disordini autoimmuni) condotta durante gli studi non ha rilevato alcun segnale di sicurezza (*safety signal*).

Per quel che concerne la frequenza dei singoli AE, il dolore nel sito di iniezione risulta il più frequente in assoluto e in tutte le fasce di età pediatriche (Tab. V). Tra gli AE sistemici, l'irritabilità e la sonnolenza nei bambini piccoli (Tab. VI) e la mialgia nei bambini più grandi (Tab. VII) sono i più frequenti. La frequenza di febbre è più elevata nei bambini < 1 anno di età, mentre nei bambini più grandi e negli adolescenti la sua frequenza è del 5,6-5,9% nei vaccinati con il PCV15 e del 4,6-8,8% nei vaccinati con il PCV13 (Tab. VI, VII). La maggior parte degli AE riportati sono di intensità da leggera a moderata, di natura transitoria (< 3 giorni) e autolimitante [57-60, 63]. La frequenza e l'intensità degli AE, specialmente il dolore nel sito di iniezione, tendono a essere più frequenti in seguito alla prima seduta vaccinale [58].

Nello studio PNEU-PED-EU-1 [54], nel quale i bambini al 3° mese di vita venivano vaccinati a seconda della scheda italiana 2 + 1, non vi sono state differenze clinicamente significative tra l'incidenza totale degli AE nei bambini immunizzati con il PCV15 o il PCV13. Specificatamente, la comparsa di almeno un AE in seguito a una qualsiasi dose del vaccino è stata del 94,5% nel gruppo PCV15 e del 93,1% nel gruppo PCV13, risultando in una differenza non statisticamente significativa

Tab. IV. Frequenza degli eventi avversi sollecitati (primi 14 giorni dopo la vaccinazione) e riportati spontaneamente (tutta la durata dello studio) in seguito ad almeno una dose del vaccino, per tipologia di vaccino e studio.

≥ 1 AE		≥ 1 AE correlato al vaccino		≥ 1 SAE		≥ 1 SAE correlato al vaccino		Totale soggetti		Rif.
PCV15	PCV13	PCV15	PCV13	PCV15	PCV13	PCV15	PCV13	PCV15	PCV13	
93,3	85,7 ^a	84,8	75,0 ^a	0	0 ^a	0	0 ^a	33	28 ^a	[57]
94,8	94,1	NA	NA	6,8	7,7	NA	NA	368	376	[58]
96,1	100	NA	NA	10,0	7,7	0	0	50	52	[59]
96,7	95,7	94,0	93,9	5,3	4,3	0,3	0	697	347	[60] ^b
91,1	93,9	85,5	83,8	11,7	11,7	0	0	179 ^c	179 ^d	[61]
NA	NA	NA	NA	NA	NA	0	0	8	6	[62]
76,6	78,1	64,1	64,1	10,9	7,8	0	0	64	64	[63] ^e
79,0	59,4	67,7	48,4	6,5	6,3	0	0	62	64	[63] ^f
74,6	76,6	70,6	71,4	2,3	2,3	0	0	177	175	[63] ^g
94,5	93,1	91,1	88,8	9,7	11,8	0	0,2	587	591	[64]
99,3	99,7	99,2	99,2	5,0	4,7	0,3	0,3	595	594	[65]
NA	NA	NA	NA	18,8	23,5	0	0	69	34	[66]
NA	NA	NA	NA	0,5	0,5	0	0	203	204	[67]
NA	NA	NA	NA	9,8	10,4	NA	NA	1,965	433	[68]
93,8	92,4	91,5	88,8	10,3	9,5	NA	NA	858	855	[69]

^a PCV7. ^b 2 lotti di PCV15 sono stati combinati. ^c Gruppo 5 che ha ricevuto 4 dosi di solo PCV15. ^d Gruppo 1 che ha ricevuto 4 dosi di solo PCV13. ^e Bambini di età 7-11 mesi naïve. ^f Bambini di età 12-23 mesi naïve. ^g Bambini di età 2-17 anni precedentemente vaccinati con almeno 1 dose di PCV7, PCV10 o PCV13.

Tab. V. Frequenza degli eventi avversi locali sollecitati in seguito ad almeno una dose del vaccino, per tipologia di vaccino e studio. Le frequenze riportate non indicano necessariamente il nesso di causalità.

≥ 1 AE locale		Eritema		Dolore		Gonfiore		Indurimento		Totale soggetti		Rif.
PCV15	PCV13	PCV15	PCV13	PCV15	PCV13	PCV15	PCV13	PCV15	PCV13	PCV15	PCV13	
72,7	57,1 ^a	45,5	25,0 ^a	57,6	35,7 ^a	33,3	21,4 ^a	30,3	25,0 ^a	33	28 ^a	[57]
83,4	80,9	59,0	53,5	71,7	72,1	49,2	43,9	44,3	42,6	368	376	[58]
80,0	57,7	38,0	28,8	64,0	40,4	20,0	25,0	38,0	25,0	50	52	[59]
76,9	70,6	45,2	44,1	57,1	46,7	28,4	26,2	32,4	32,6	697	347	[60] ^b
70,9	71,5	44,1	47,5	47,5	44,1	22,9	22,9	26,3	34,6	179 ^c	179 ^d	[61]
NA	NA	0	33,3	75,0	83,3	25,0	50,0	12,5	33,3	8	6	[62]
39,1	42,2	28,1	34,4	18,8	7,8	18,8	15,6	17,2	14,1	64	64	[63] ^e
51,6	37,5	21,0	21,9	33,9	23,4	14,5	12,5	8,1	9,4	62	64	[63] ^f
66,7	68,0	19,2	21,1	54,8	56,6	20,9	24,0	6,8	14,9	177	175	[63] ^g
72,7	67,3	45,3	44,7	40,5	29,3	33,6	29,4	41,9	39,1	587	591	[64]
88,2	89,4	60,0	65,5	63,0	59,6	46,4	44,1	57,0	59,1	595	594	[65]
69,6	76,5	4,3	5,9	60,9	67,6	27,5	35,3	8,7	8,8	69	34	[66]
71,4	59,8	9,4	5,9	55,2	53,9	28,6	21,6	10,3	6,4	203	204	[67]
68,2	61,2	43,9	36,0	42,9	36,5	27,9	23,3	25,3	25,6	1,965	433	[68]
69,7	69,6	33,7	38,5	49,8	46,9	26,3	24,0	26,3	26,8	858	855	[69]

^a PCV7. ^b 2 lotti di PCV15 sono stati combinati. ^c Gruppo 5 che ha ricevuto 4 dosi di solo PCV15. ^d Gruppo 1 che ha ricevuto 4 dosi di solo PCV13. ^e Bambini di età 7-11 mesi naïve. ^f Bambini di età 12-23 mesi naïve. ^g Bambini di età 2-17 anni precedentemente vaccinati con almeno 1 dose di PCV7, PCV10 o PCV13.

(1,5%; IC 95: -1,3-4,3%). Nel gruppo PCV15 nessun SAE ($n = 57$; 9,7%) è stato giudicato correlabile al vaccino. In entrambi i gruppi gli eventi avversi più frequenti erano irritabilità (PCV15: 71,7%; PCV13: 66,3%), sonnolenza (PCV15: 46,2%; PCV13: 41,8%), eritema nel sito di inoculo (PCV15: 45,3%; PCV13: 44,7%), piresia (PCV15: 44,5%; PCV13: 42,5%) e indurimento nel sito di iniezione (PCV15: 41,9%; PCV13: 39,1%). Tuttavia, il dolore nel sito di vaccinazione è stato più alto nel gruppo PCV15 (40,5% vs 29,3%).

In sintesi, il profilo di reattogenicità, tollerabilità e sicurezza del PCV15 è accettabile e appare clinicamente paragonabile a quello del PCV13 attualmente in uso.

Conclusioni

La ricerca sistematica della letteratura disponibile condotta nell'ambito della presente valutazione HTA ha permesso di individuare 14 RCT [57-69] di fase I-III. Tutti gli studi inclusi sono stati giudicati a rischio di confondimento basso. Dall'analisi di queste evidenze di alta qualità è emerso quanto segue:

- Il PCV15 è altamente immunogeno (dal punto di vista sia di anticorpi totali sia di anticorpi opsonizzanti) verso tutti i 15 sierotipi. Seppur con qualche variazione sierotipo specifica, la quasi totalità dei bambini vaccinati con il PCV15 ha raggiunto il livello anti-

Tab. VI. Frequenza degli eventi avversi sistemici sollecitati (almeno uno, irritabilità, sonnolenza, inappetenza, febbre) in seguito ad almeno una dose del vaccino nei bambini < 2 anni, per tipologia di vaccino e studio. Le frequenze riportate non indicano necessariamente il nesso di causalità.

≥ 1 AE sistemico		Irritabilità		Sonnolenza		Inappetenza		Febbre ≥ 38 °C/ piressia		Totale soggetti		Rif.
PCV15	PCV13	PCV15	PCV13	PCV15	PCV13	PCV13	PCV13	PCV15	PCV13	PCV15	PCV13	
93,9	82,1 ^a	18,2	7,1 ^a	NA	NA	NA	NA	40,6	39,3 ^a	33	28 ^a	[57]
92,9	92,3	85,6	81,4	71,5	70,5	57,6	52,1	33,4	29,3	368	376	[58]
NA	NA	82,0	84,6	60,0	75,0	32,0	46,2	70,0	65,4	50	52	[59]
90,1	91,1	85,5	84,7	66,3	67,2	47,8	44,4	67,0	68,6	697	347	[60] ^b
63,1	61,5	70,4	67,6	60,3	57,0	34,6	35,8	27,4	29,6	179 ^c	179 ^d	[61]
70,3	67,2	32,8	43,8	21,9	15,6	15,6	18,8	87,5	75,0	64	64	[63] ^e
64,5	45,3	35,5	21,9	24,2	17,2	22,6	18,8	56,5	51,6	62	64	[63] ^f
52,5	52,6	NA	NA	NA	NA	NA	NA	5,6	4,6	177	175	[63] ^g
82,3	78,0	71,7	66,3	46,2	41,8	33,9	33,5	77,9	76,3	587	591	[64]
98,8	98,8	96,3	94,1	77,3	77,9	54,8	58,2	53,8	55,7	595	594	[65]
83,8	80,1	74,9	69,3	55,4	55,0	41,6	36,0	39,4	40,7	1,965	433	[68]
91,5	89,6	76,5	75,4	59,0	62,0	34,3	36,0	30,9	31,6	858	855	[69]

^aPCV7. ^b2 lotti di PCV15 sono stati combinati. ^cGruppo 5 che ha ricevuto 4 dosi di solo PCV15. ^dGruppo 1 che ha ricevuto 4 dosi di solo PCV13. ^eBambini di età 7-11 mesi naïve. ^fBambini di età 12-23 mesi naïve. ^gBambini di età 2-17 anni precedentemente vaccinati con almeno 1 dose di PCV7, PCV10 o PCV13.

Tab. VII. Frequenza degli eventi avversi sistemici sollecitati (febbre, mialgia, artralgia, mal di testa, affaticamento) in seguito ad almeno una dose del vaccino nei bambini > 2 anni, per tipologia di vaccino e studio. Le frequenze riportate non indicano necessariamente il nesso di causalità.

Febbre ≥ 38 °C/ piressia		Mialgia		Artralgia		Mal di testa		Affaticamento		Totale soggetti		Rif.
PCV15	PCV13	PCV15	PCV13	PCV15	PCV13	PCV15	PCV13	PCV15	PCV13	PCV15	PCV13	
0	0	50,0	16,7	12,5	0	12,5	16,7	25,0	16,7	8	6	[62]
5,6	4,6	23,7	16,6	0	1,7	11,9	13,7	15,8	17,1	177	175	[63]
5,9	8,8	23,2	11,8	2,9	8,8	24,6	17,6	13,0	20,3	69	34	[66]
NA	NA	34,0	25,5	9,4	10,3	14,8	10,8	7,9	8,3	203	204	[67]

corpale ≥ 0,35 µg/ml, ritenuto protettivo nei confronti della MIP.

- Nei RCT di fase III, il PCV15 si è dimostrato non inferiore al PCV13 per tutti i 13 sierotipi in comune. In tutti gli studi analizzati, il PCV15 ha dimostrato una netta superiorità nella risposta umorale verso i sierotipi unici 22F e 33F.
- Gli aspetti di immunogenicità sono stati studiati in diverse popolazioni, tra cui: (i) le principali fasce di età pediatriche; (ii) le principali schede vaccinali utilizzate nel mondo; (iii) nei bambini sia naïve sia precedentemente vaccinati con almeno una dose di PCV7/PCV10/PCV13; (iv) nei bambini nati a termine di gravidanza sia pre-termine; (v) nei bambini sani e nelle popolazioni speciali, tra cui i bambini affetti da alcune condizioni di immunocompromissione, come HIV o anemia falciforme. I dati di immunogenicità ottenuti non dimostrano variazioni significative a seconda del gruppo di popolazione studiata, indicando quindi la coerenza e la solidità delle prove di efficacia disponibili.
- Il PCV15 è interscambiabile con il PCV13, vale a dire che il PCV13 può essere sostituito con il PCV15 in qualsiasi momento del ciclo vaccinale. La dimostrata interscambiabilità può avere un ruolo importante in determinate situazioni come, ad esempio, problematiche relative all'approvvigionamento di un vaccino.
- Il profilo di reattogenicità, tollerabilità e sicurezza di PCV15 è accettabile ed è simile a quello del PCV13. La maggior parte degli AE è transitoria, autorisolutiva e di natura da lieve a moderata. Gli SAE correlati all'utilizzo del PCV15 sono molto rari.
- Il PCV15 può essere co-somministrato con altri vaccini pediatrici di *routine* senza provocare un'interferenza clinicamente significativa sia con la risposta immune umorale sia con la frequenza degli AE.
- Diversi RCT hanno dimostrato una maggiore risposta anticorpale verso il sierotipo 3 nei bambini vaccinati con il PCV15 rispetto a quelli immunizzati con PCV13. Nel triennio 2008-2010, il sierotipo 3 è stato identificato nell'11% dei casi di MIP in Italia [32]. La MIP causata dal sierotipo 3 può essere più severa e alcune evidenze suggeriscono che esso può evadere la risposta anticorpale [72]. Inoltre, la popolazione attuale del sierotipo 3 è composta da diversi lignaggi, ciascuno dei quali presenta caratteristiche differenti [73]. Infatti, un'analisi dei casi di MIP tra i bambini di età 2-59 mesi in Catalogna [74] ha documentato che i due terzi (66,7%; 16/24) di tutti i fallimenti vaccinali con il PCV13 era dovuto al sierotipo 3. Sono quindi auspicabili ulteriori studi (sia di immunogenicità sia di efficacia) al fine di verificare se la maggiore immunogenicità del PCV15 nei confronti del sierotipo 3 possa portare all'ulteriore riduzione

dell'incidenza della malattia pneumococcica dovuta a questo sierotipo, quale principale *vaccine evader*. In sintesi, i dati di alta qualità sull'efficacia (approssimati tramite i parametri di immunogenicità) e sulla sicurezza analizzati nel presente Capitolo indicano un buon profilo rischio-beneficio del PCV15. Considerando il suo potenziale nel ridurre ulteriormente i casi di MIP e di altre forme delle infezioni dai sierotipi 22F e 33F, la sostituzione del PCV13 con il PCV15 nella scheda vaccinale pediatrica italiana risulta raccomandabile.

Bibliografia

- [1] Grabenstein JD, Klugman KP. A century of pneumococcal vaccination research in humans. *Clin Microbiol Infect* 2012;18(Suppl 5):15-24. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03943.x>
- [2] Paton JC, Trappetti C. Streptococcus pneumoniae capsular polysaccharide. *Microbiol Spectr* 2019;7. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0019-2018>
- [3] Durando P, Faust SN, Fletcher M, Krizova P, Torres A, Welte T. Experience with pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (conjugated to CRM197 carrier protein) in children and adults. *Clin Microbiol Infect* 2013;19(Suppl 1):1-9. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12320>
- [4] Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, Hummers-Pradier E, Wichmann O, Bogdan C. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) against pneumococcal disease in the elderly: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0169368. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169368>
- [5] Daniels CC, Rogers PD, Shelton CM. A review of pneumococcal vaccines: Current polysaccharide vaccine recommendations and future protein antigens. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2016;21:27-35. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-21.1.27>
- [6] Bogaert D, Hermans PW, Adrian PV, Rümke HC, de Groot R. Pneumococcal vaccines: an update on current strategies. *Vaccine* 2004;22:2209-20. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2003.11.038>
- [7] Eskola J. Immunogenicity of pneumococcal conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:388-93. <https://doi.org/10.1097/00006454-200004000-00035>
- [8] Eskola J, Anttila M. Pneumococcal conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:543-51. <https://doi.org/10.1097/00006454-199906000-00015>
- [9] Isaacman DJ, McIntosh ED, Reinert RR. Burden of invasive pneumococcal disease and serotype distribution among Streptococcus pneumoniae isolates in young children in Europe: impact of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and considerations for future conjugate vaccines. *Int J Infect Dis* 2010;14:e197-209. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2009.05.010>
- [10] Weil-Olivier C, van der Linden M, de Schutter I, Dagan R, Mantovani L. Prevention of pneumococcal diseases in the post-seven valent vaccine era: a European perspective. *BMC Infect Dis* 2012;12:207. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-207>
- [11] Tan TQ. Pediatric invasive pneumococcal disease in the United States in the era of pneumococcal conjugate vaccines. *Clin Microbiol Rev* 2012;25:409-19. <https://doi.org/10.1128/CMR.00018-12>
- [12] Weinberger DM, Malley R, Lipsitch M. Serotype replacement in disease after pneumococcal vaccination. *Lancet* 2011;378:1962-73. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62225-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62225-8)
- [13] Castiglia P. Recommendations for pneumococcal immunization outside routine childhood immunization programs in Western Europe. *Adv Ther* 2014;31:1011-44. <https://doi.org/10.1007/s12325-014-0157-1>
- [14] Ingels H, Rasmussen J, Andersen PH, Harboe ZB, Glismann S, Konradsen H, et al. Impact of pneumococcal vaccination in Denmark during the first 3 years after PCV introduction in the childhood immunization programme. *Vaccine* 2012;30:3944-50. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.03.060>
- [15] Lepoutre A, Varon E, Georges S, Gutmann L, Lévy-Bruhl D. Impact of infant pneumococcal vaccination on invasive pneumococcal diseases in France, 2001-2006. *Euro Surveill* 2008;13:18962. <https://doi.org/10.2807/ese.13.35.18962-en>
- [16] Kozakova J, Krizova P, Maly M. Impact of pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in children under 5 years of age in the Czech Republic. *PLoS One* 2021;16:e0247862. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247862>
- [17] Baqui AH, Koffi AK, McCollum ED, Roy AD, Chowdhury NH, Rafiqullah I, et al. Impact of national introduction of ten-valent pneumococcal conjugate vaccine on invasive pneumococcal disease in Bangladesh: Case-control and time-trend studies. *Vaccine* 2021;39:5794-801. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.08.068>
- [18] Shiri T, McCarthy ND, Petrou S. The impact of childhood pneumococcal vaccination on hospital admissions in England: a whole population observational study. *BMC Infect Dis* 2019;19:510. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4119-8>
- [19] von Gottberg A, de Gouveia L, Tempia S, Quan V, Meiring S, von Mollendorf C, et al. Effects of vaccination on invasive pneumococcal disease in South Africa. *N Engl J Med* 2014;371:1889-99. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1401914>
- [20] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Invasive pneumococcal disease in children 5 years after conjugate vaccine introduction--eight states, 1998-2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:144-8
- [21] Camilli R, D'Ambrosio F, Del Grosso M, Pimentel de Araujo F, Caporali MG, Del Manso M, et al. Impact of pneumococcal conjugate vaccine (PCV7 and PCV13) on pneumococcal invasive diseases in Italian children and insight into evolution of pneumococcal population structure. *Vaccine* 2017;35(35 Pt B):4587-93. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.010>
- [22] Conklin L, Loo JD, Kirk J, Fleming-Dutra KE, Deloria Knoll M, Park DE, et al. Systematic review of the effect of pneumococcal conjugate vaccine dosing schedules on vaccine-type invasive pneumococcal disease among young children. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33(Suppl 2):S109-18. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000078>
- [23] Sings HL, De Wals P, Gessner BD, Isturiz R, Laferriere C, McLaughlin JM, et al. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against invasive disease caused by serotype 3 in children: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Clin Infect Dis* 2019;68:2135-43. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy920>
- [24] Vardanjani HM, Borna H, Ahmadi A. Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccination against invasive pneumococcal disease among children with and those without HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 2019;19:685. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4325-4>
- [25] Alicino C, Paganino C, Orsi A, Astengo M, Trucchi C, Icardi G, et al. The impact of 10-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on hospitalization for pneumonia in children: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2017;35:5776-85. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.09.005>
- [26] Marra LP, Sartori AL, Martinez-Silveira MS, Toscano CM, Andrade AL. Effectiveness of pneumococcal vaccines on otitis media in children: A systematic review. *Value Health* 2022;25:1042-56. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2021.12.012>
- [27] Andrejko K, Ratnasiri B, Hausdorff WP, Laxminarayan R, Lewnard JA. Antimicrobial resistance in paediatric Streptococcus pneumoniae isolates amid global implementation of pneumococcal conjugate vaccines: a systematic review and meta-regression analysis. *Lancet Microbe* 2021;2:e450-e60. [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00064-1](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00064-1)
- [28] Wang LM, Cravo Oliveira Hashiguchi T, Cecchini M. Impact

- of vaccination on carriage of and infection by antibiotic-resistant bacteria: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Vaccine Res* 2021;10:81-92. <https://doi.org/10.7774/cevr.2021.10.2.81>
- [29] World Health Organization. WHO position paper: Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age. *Wkly Epidemiol Rec* 2019;94:85-104.
- [30] Hanquet G, Krizova P, Dalby T, Ladhani SN, Nuorti JP, Danis K, et al. Serotype Replacement after Introduction of 10-Valent and 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccines in 10 Countries, Europe. *Emerg Infect Dis* 2022;28:127-38. <https://doi.org/10.3201/eid2801.210734>
- [31] Du QQ, Shi W, Yu D, Yao KH. Epidemiology of non-vaccine serotypes of *Streptococcus pneumoniae* before and after universal administration of pneumococcal conjugate vaccines. *Hum Vaccin Immunother* 2021;17:5628-37. <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1985353>
- [32] Istituto Superiore di Sanità (ISS). Sorveglianza delle malattie batteriche invasive in Italia. Rapporto 2020. Disponibile su: <https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto%20MaBI%202020.pdf> (Accessed on: 2/1/2023).
- [33] US Food & Drug Administration (FDA). Vaxneuvance. Disponibile su: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/vaxneuvance> (Accessed on: 2/1/2023).
- [34] US Food & Drug Administration (FDA). Prevnar 20. Disponibile su: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/prevnar-20> (Accessed on: 2/1/2023).
- [35] European Medicines Agency (EMA). Vaxneuvance. Disponibile su: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxneuvance> (Accessed on: 2/1/2023).
- [36] European Medicines Agency (EMA). Appexxnar. Disponibile su: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/appexxnar> (Accessed on: 2/1/2023).
- [37] Azzari C, Moriondo M, Cortimiglia M, Valleriani C, Canessa C, Indolfi G, et al. Potential serotype coverage of three pneumococcal conjugate vaccines against invasive pneumococcal infection in Italian children. *Vaccine* 2012;30:2701-5. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.12.008>
- [38] Amin-Chowdhury Z, Groves N, Sheppard CL, Litt D, Fry NK, Andrews N, et al. Invasive pneumococcal disease due to 22F and 33F in England: A tail of two serotypes. *Vaccine* 2021;39:1997-2004. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.02.026>
- [39] Golden AR, Fear T, Baxter M, Adam HJ, Martin I, Demczuk W, et al. Invasive pneumococcal disease caused by serotypes 22F and 33F in Canada: the SAVE study 2011-2018. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2021;101:115447. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2021.115447>
- [40] Sempere J, de Miguel S, González-Camacho F, Yuste J, Domenech M. Clinical Relevance and Molecular Pathogenesis of the Emerging Serotypes 22F and 33F of *Streptococcus pneumoniae* in Spain. *Front Microbiol* 2020;11:309. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00309>
- [41] Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, Leidner AJ, Campos-Outcalt D, Morgan RL, et al. Use of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine among U.S. children: Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:1174-81. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7137a3>
- [42] Mäkelä PH, Käyhty H. Evolution of conjugate vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2002;1:399-410. <https://doi.org/10.1586/14760584.1.3.399>
- [43] Pulendran B, S Arunachalam P, O'Hagan DT. Emerging concepts in the science of vaccine adjuvants. *Nat Rev Drug Discov* 2021;20:454-75. <https://doi.org/10.1038/s41573-021-00163-y>
- [44] Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- [45] Methley AM, Campbell S, Chew-Graham C, McNally R, Cheraghi-Sohi S. PICO, PICOS and SPIDER: a comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. *BMC Health Serv Res* 2014;14:579. <https://doi.org/10.1186/s12913-014-0579-0>
- [46] Repubblica Italiana. Piano nazionale prevenzione vaccinale 2017-2019. Disponibile su: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf (Accessed on: 2/1/2023).
- [47] Società Italiana di Pediatria (SIP), Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SIIP), Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP), Federazione Italiana Medici di Famiglia (FIMMG). Calendaria vaccinale per la vita. 4ª ed. 2019. Disponibile su: <http://www.igienistionline.it/docs/2019/21cvplv.pdf> (Accessed on: 2/1/2023).
- [48] Ministero della Salute. Indicazioni in merito alla somministrazione del vaccino antipneumococcico Prevenar 13 in età pediatrica. Prot. n. 111432/72AF.
- [49] NCT04193215. V114 and acute otitis media (V114-032/PNEU-ERA). Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04193215> (Accessed on: 2/1/2023).
- [50] Feavers I, Knezevic I, Powell M, Griffiths E; WHO Consultation on Serological Criteria for Evaluation and Licensing of New Pneumococcal Vaccines. Challenges in the evaluation and licensing of new pneumococcal vaccines, 7-8 July 2008, Ottawa, Canada. *Vaccine* 2009;27:3681-8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.03.087>
- [51] Plotkin SA. Correlates of protection induced by vaccination. *Clin Vaccine Immunol* 2010;17:1055-65. <https://doi.org/10.1128/CVI.00131-10>
- [52] LaFon DC, Nahm MH. Measuring immune responses to pneumococcal vaccines. *J Immunol Methods*. 2018;461:37-43. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2018.08.002>
- [53] Siber GR, Chang I, Baker S, Fernsten P, O'Brien KL, Santosham M, et al. Estimating the protective concentration of anti-pneumococcal capsular polysaccharide antibodies. *Vaccine* 2007;25:3816-26. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2007.01.119>
- [54] European Medicines Agency. Points to consider on switching between superiority and non-inferiority. Disponibile su: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/points-consider-switching-between-superiority-non-inferiority_en.pdf (Accessed on: 2/1/2023).
- [55] Good Clinical Practice Network. Glossario. Disponibile su: <https://ichgcp.net/it/1-glossary> (Accessed on: 2/1/2023).
- [56] Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;366:14898. <https://doi.org/10.1136/bmj.14898>
- [57] Sobanjo-ter Meulen A, Vesikari T, Malacaman EA, Shapiro SA, Dallas MJ, Hoover PA, et al. Safety, tolerability and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine in toddlers previously vaccinated with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:186-94. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000516>
- [58] Greenberg D, Hoover PA, Vesikari T, Peltier C, Hurley DC, McFetridge RD, et al. Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV15) in healthy infants. *Vaccine* 2018;36:6883-91. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.02.113>
- [59] Rupp R, Hurley D, Grayson S, Li J, Nolan K, McFetridge RD, et al. A dose ranging study of 2 different formulations of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV15) in healthy infants. *Hum Vaccin Immunother* 2019;15:549-59. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1568159>
- [60] Platt HL, Greenberg D, Tapiero B, Clifford RA, Klein NP, Hurley DC, et al. A phase II trial of safety, tolerability and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, compared with 13-valent pneumococcal conjugate

- vaccine in healthy infants. *Pediatr Infect Dis J* 2020;39:763-70. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002765>
- [61] NCT03620162. A study to evaluate the interchangeability of V114 and Prevnar 13™ in healthy infants (V114-027/PNEU-DIRECTION). Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03620162> (Accessed on: 2/1/2023).
- [62] NCT03565900. A study to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of V114 in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients (V114-022/PNEU-STEM). Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03565900> (Accessed on: 2/1/2023).
- [63] Banniētis N, Wysocki J, Szenborn L, Phongsamart W, Pitisuttithum P, Rāmet M, et al. A phase III, multicenter, randomized, double-blind, active comparator-controlled study to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of catch-up vaccination regimens of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in healthy infants, children, and adolescents (PNEU-PLAN). *Vaccine* 2022;40:6315-25. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.09.003>
- [64] Martín-Torres F, Wysocki J, Szenborn L, Carmona-Martinez A, Poder A, Musey L, et al. Phase 3 study of safety, tolerability and immunogenicity of V114 compared with PCV13 in 2 + 1 (full term) and 3 + 1 (preterm) regimens in healthy infants (PNEU-PED-EU-1). Presentato al Congresso dell'European Society For Paediatric Infectious Diseases; 9-13/05/2022 Atene, Grecia. Disponibile su: https://espid2023.kenes.com/wp-content/uploads/sites/19/2022/06/ESPID22-Abstracts-Book.pdf?_ga=2.183248418.544998526.1668502617-265547873.1668502617 (Accessed on: 2/1/2023).
- [65] Benfield T, Ramet M, Valentini P, Seppa I, Musey L, Bickham K, et al. Phase 3 study of safety, tolerability and immunogenicity of V114 pneumococcal vaccine compared with PCV13 in 2 + 1 regimen in healthy infants (PNEU-PED-EU-2). Presentato al Congresso dell'European Society For Paediatric Infectious Diseases; 9-13/05/2022 Atene, Grecia. Disponibile su: https://espid2023.kenes.com/wp-content/uploads/sites/19/2022/06/ESPID22-Abstracts-Book.pdf?_ga=2.183248418.544998526.1668502617-265547873.1668502617 (Accessed on: 2/1/2023).
- [66] NCT03731182. A study to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of V114 in children with sickle cell disease (V114-023/PNEU-SICKLE). Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03731182> (Accessed on: 2/1/2023).
- [67] NCT03921424. Safety and immunogenicity of V114 in children infected with human immunodeficiency virus (HIV) (V114-030/PNEU-WAY PED). Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03921424> (Accessed on: 2/1/2023).
- [68] NCT03692871. A study to evaluate the safety and tolerability of V114 and Prevnar 13™ in healthy infants (V114-031/PNEU-LINK). Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03692871> (Accessed on: 2/1/2023).
- [69] NCT03893448. Safety, tolerability, and immunogenicity of V114 in healthy infants (V114-029). Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03893448> (Accessed on: 2/1/2023).
- [70] Xie J, Zhang Y, Caro-Aguilar I, Indrawati L, Smith WJ, Giovarelli C, et al. Immunogenicity comparison of a next generation pneumococcal conjugate vaccine in animal models and human infants. *Pediatr Infect Dis J* 2020;39:70-7. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002522>
- [71] Pan LL, Gao Z, Zhou WW, Li MJ, Fang WJ, Ji WJ, et al. Safety of the 15-valent pneumococcal conjugate vaccine: A phase I clinical trial. *Hum Vaccin Immunother* 2022;21:16881. <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2116881>
- [72] Luck JN, Tettelin H, Orihuela CJ. Sugar-coated killer: serotype 3 pneumococcal disease. *Front Cell Infect Microbiol* 2020;10:613287. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.613287>
- [73] Groves N, Sheppard CL, Litt D, Rose S, Silva A, Njoku N, et al. Evolution of *Streptococcus pneumoniae* serotype 3 in England and Wales: A major vaccine evader. *Genes (Basel)* 2019;10:845. <https://doi.org/10.3390/genes10110845>
- [74] Hernández S, Moraga-Llop F, Díaz A, de Sevilla MF, Ciruela P, Muñoz-Almagro C, et al. Failures of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine in age-appropriately vaccinated children 2-59 months of age, Spain. *Emerg Infect Dis* 2020;26:1147-55. <https://doi.org/10.3201/eid2606.190951>

La valutazione dell'impatto clinico ed economico dell'introduzione del vaccino coniugato antipneumococcico 15-valente (PCV15) nel contesto italiano attraverso un modello a trasmissione dinamica

CATERINA RIZZO¹, FRANCESCA DI SERAFINO¹, KEVIN BAKKER², TUFAIL MOHAMMAD MALIK², OLUWASEUN SHAROMI², ANDREA PUGLIESE³

¹ Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Pisa, Pisa, Italia;

² Health Economic and Decision Sciences (HEDS), Biostatistics & Research Decision Sciences (BARDS),

Merck Research Laboratories, West Point, Pennsylvania; ³ Dipartimento di Matematica, Università degli Studi di Trento, Trento, Italia

Introduzione

Lo *Streptococcus pneumoniae* (SP) è un batterio Gram-positivo responsabile di manifestazioni patologiche sia invasive come la Malattia Invasiva da Pneumococco (MIP) che non invasive come le otiti medie acute (*Acute Otitis Media*, OMA) e le Polmoniti Non Batteriemiche da pneumococco (*non-Bacteriemic Pneumococcal Pneumonia*, PNB). In Italia, le malattie da SP rappresentano un importante *burden* di sanità pubblica, pur con diversità inter-regionali nonostante l'incidenza della MIP, dopo il 2008, a seguito dell'introduzione della vaccinazione nei nuovi nati in tutta Italia, è andata diminuendo soprattutto nella fascia di età 0-5 anni [1].

In Italia secondo le raccomandazioni del Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019 [2] il vaccino anti-pneumococco è raccomandato all'età di 3, 5 e 11 mesi nei neonati sani, negli anziani di età superiore ai 65 anni e nei soggetti tra i 2 e i 64 anni con patologie ad alto rischio (come impianto cocleare; liquido cerebrospinale; anemia falciforme o altre emoglobinopatie; asplenia congenita o acquisita; stato di immunocompromissione). Il vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente (PPSV23) somministrato in sequenza al PCV13 è consigliato a tutti gli adulti di età ≥ 65 anni e raccomandato per le persone di età compresa tra i 2 e i 64 anni con patologie ad alto rischio.

Il vaccino coniugato pneumococcico 15-valente (PCV15) contiene tutti i sierotipi PCV13 (sierotipi 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F e 23F) e due sierotipi aggiuntivi, 22F e 33F. I sierotipi 22F e 33F sono due dei più comuni sierotipi non-PCV13 che causano MIP nei bambini secondo la sorveglianza MaBI, essendo stati riscontrati nel 10,8% delle forme invasive tipizzate nel 2019 [3]. I sierotipi unici 22F e 33F contenuti nel PCV15 sono stati associati a morbosità e costi aggiuntivi di entità paragonabile a quella del sierotipo di tipo 3 nel contesto europeo quando si tiene conto anche del *replacement* sierotipico atteso nel tempo [4]. La Commissione Europea ha recentemente approvato l'estensione di indicazione per il vaccino PCV15 che include l'immunizzazione attiva e la prevenzione da malattie invasive, infezione polmonare e OMA causate da SP nei neonati, bambini e adolescenti

di età compresa tra 6 settimane e meno di 18 anni [5]. Il vaccino PCV15 è indicato in Italia anche per l'immunizzazione attiva per la prevenzione delle malattie invasive e dell'infezione polmonare causata da SP in soggetti di età pari o superiore a 18 anni.

Le valutazioni economiche dei nuovi vaccini sono una parte fondamentale delle valutazioni di *Health Technology Assessment* (HTA) in quanto rappresentano un'informazione cruciale per aiutare i decisori a valutare costi e benefici delle diverse strategie vaccinali nella popolazione generale così come in alcune particolari categorie [2, 6, 7].

Negli ultimi anni sono stati pubblicati in letteratura numerosi modelli di trasmissione dinamica dello SP che non includevano valutazioni di costo-efficacia dei diversi vaccini disponibili contro lo SP (Tab. I). Si va da modelli puramente deterministici a modelli stocastici o basati su agenti e che valutavano diverse strategie vaccinali per ridurre il carico di malattia, ma pochissimi sono i modelli dinamici inseriti in valutazioni di costo-efficacia [8-17]. Però, come evidenziato da Løchen [18], le valutazioni economiche non sono tipicamente basate su modelli dinamici di trasmissione, non considerando così gli effetti positivi dell'immunità di gregge, sottolineando la necessità di utilizzare sia i modelli dinamici di trasmissione sia le valutazioni economiche per supportare gli *stakeholders* a prendere decisioni sulla progettazione dei programmi di vaccinazione.

Al fine di valutare l'impatto dell'introduzione del vaccino 15-valente in età pediatrica in Italia è stato sviluppato un modello di trasmissione dinamica in Mathematica[®] 13.1 [19], stratificato per età, che incorpora la vaccinazione per età e sierotipo nella popolazione pediatrica e adulta al fine di stimare e confrontare i risultati sanitari ed economici nell'arco della vita della vaccinazione pediatrica di *routine* con PCV15 (rispetto a PCV13) da una prospettiva sia del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) che sociale.

Obiettivo principale dello studio

L'obiettivo primario del modello è quello di valutare l'impatto clinico ed economico dell'introduzione del

Tab. I. Modelli a trasmissione dinamica pubblicati per il pneumococco.

Struttura del modello	Studio	Obiettivo/i	Risultati principali
SIR	Bottomley 2013 [8]	Prevedere la prevalenza dei sierotipi VT e NVT in seguito all'introduzione del PCV7	La vaccinazione elimina i sierotipi a bassa e media prevalenza, ma la prevalenza complessiva del carriage si riduce leggermente a causa della sostituzione dei sierotipi
SIS	Melegaro 2010 [9]	Prevedere l'impatto del PCV7 sull'incidenza delle MIP	È importante includere la competizione VT-NVT in un modello
	Choi 2019 [10]	Valutare l'impatto dello schema di dosaggio da 2 + 1 a 1 + 1	L'abbandono di una dose di vaccino comporta una malattia da pneumococco estremamente lieve
	De Cao 2014 [11]	Valutare l'impatto del PCV13 sulle MIP	Il PCV13 riduce MIP a livelli superiori rispetto a quelli determinati in precedenza, se si considera l'immunità di gregge
	Cobey 2012 [13]	Studiare come una debole risposta immunitaria sierotipo-specifica possa supportare la coesistenza	L'interazione tra l'immunità acquisita specifica per il sierotipo e quella non specifica produce una coesistenza
	Colijn 2009 [14]	Indagare i meccanismi di coesistenza dei sierotipi sensibili agli antibiotici (AS) e resistenti agli antibiotici (AR)	La coesistenza è rara, tranne in caso di doppia trasmissione simultanea di ceppi AS e AR e autoimmunità più forte dell'immunità incrociata
	Lipsitch 1997 [16]	Analizzare la competizione in un trasporto a due sierotipi con co-colonizzazione. Prevedere i fattori e l'entità della sostituzione dei sierotipi	La presenza di una NVT sinergizza con il vaccino per ridurre la trasmissione della VT
	Lipsitch 1999 [17]	Evidenziare i vantaggi del replacement. Suggerire i fattori da considerare nella scelta della composizione sierotipica dei vaccini	Il replacement dipende da molti fattori, tra cui la prevalenza della VT prima del vaccino e la copertura vaccinale
SEIS	Sutton 2010 [10]	Studiare l'impatto a livello di popolazione delle strategie vaccinali sulla malattia pneumococcica	L'impatto maggiore è quello di colpire il carriage (rispetto all'infezione)

SIR: Model for Spread of Disease; SIS: Susceptible - Infected System; SEIS: susceptible, exposed, infectious, then susceptible.

nuovo vaccino pneumococcico PCV15 in età pediatrica in Italia rispetto al vaccino PCV13, tenendo conto dell'epidemiologia dei tipi circolanti di *S. pneumoniae* in Italia. Inoltre, essendo PCV15 già indicato nell'adulto, il modello valuterà anche l'impatto dell'adozione di PCV15 in età adulta.

L'outcome del modello

I risultati della valutazione economica saranno espressi come rapporto incrementale di costo-efficacia (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*, ICER) definito come €/QALY guadagnato, laddove € è Euro 2021 e QALY (*Quality-Adjusted Life Years*) sono gli anni di vita guadagnati e ponderati per la qualità.

Tenendo conto che fino a oggi non esiste un valore soglia della disponibilità a pagare (*Willingness-To-Pay*, WTP) definito da un'agenzia regolatoria in Italia, si assume un valore soglia di 40,000/QALY guadagnato d'accordo a una *consensus* italiana del 2013 [20]. I costi e gli effetti sono stati monitorati su un orizzonte temporale di 50 anni ed è stato adottato un tasso di sconto del 3% per costi e benefici.

Struttura analitica del modello

Il presente modello si struttura in due parti: (i) un "modello epidemiologico" e (ii) un "modello del *burden*".

Il modello epidemiologico è un modello matematico deterministico di tipo SEIR (*Suscettibile, Esposto, Infetto, Rimosso*) sviluppato al fine di stimare il numero di casi di infezione da pneumococco confermata in laboratorio, partendo da dati reali di sorveglianza disponibili nella letteratura scientifica internazionale e nell'ambito della Sorveglianza delle Malattie Batteriche Invasive (MaBI) dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS). Il modello del *burden* è rappresentato da un albero decisionale e segue l'*output* del modello deterministico ed è volto a stimare le complicanze, le ospedalizzazioni, le morti, gli anni di vita ponderati per la qualità (QALY) e i costi associati alle diverse manifestazioni cliniche causate dallo *S. pneumoniae*.

Descrizione del modello epidemiologico

Essendo la storia naturale della malattia da *S. pneumoniae* (SP) molto complessa, il modello di trasmissione dinamica sviluppato è stato costruito dividendo la popolazione in compartimenti specifici per età in base allo stato di portatore (*carriage*) di SP (che corrisponde allo stadio infettivo del modello), alla condizione di malattia e alla protezione indotta dalla vaccinazione, descrivendo le dinamiche di trasmissione del *carriage* e la progressione della malattia in presenza di vaccini pneumococcici specifici per classe di età e sierotipo. Il modello estende molti dei modelli già pubblicati e incorpora funzionalità e caratteristiche aggiuntive. Ad esempio, il modello di Gaivao [21] considerava il *carriage* e la co-colonizzazione, ma non incor-

porava la vaccinazione. Il modello sviluppato nel presente lavoro permette di: valutare la co-colonizzazione con sierotipi diversi e di considerare il declino dell'immunità indotta dal vaccino nel corso del tempo che non viene considerato nella maggior parte dei modelli di vaccinazione contro lo pneumococco, a eccezione di Choi (2012) [22], Iannelli [23] e Melegaro [9].

Oltre a incorporare queste proprietà in un unico modello, il modello include anche le seguenti caratteristiche:

- **il modello considera la struttura per età e i diversi sierotipi di pneumococco.** Poiché tutte le fasce d'età della popolazione sono incluse simultaneamente, è possibile implementare una schedula vaccinale dipendente dall'età e valutarne l'impatto su qualsiasi classe di sierotipi di SP di interesse, permettendo così al modello di tenere conto dell'effetto dell'immunità di gregge attraverso la vaccinazione pediatrica. Inoltre, è possibile ottenere i risultati del modello per il *carriage* o per una manifestazione clinica della malattia per fascia di età, sierotipi e vaccini;
- **il modello consente di applicare vaccini diversi a gruppi di età diversi.** Questo aiuta a calibrare il modello sui dati di copertura vaccinale disponibili nelle diverse fasce d'età per ogni vaccino o combinazione di vaccini, ma soprattutto per la vaccinazione sequenziale;
- **la trasmissione per *carriage* è modellata in modo esplicito, potenzialmente in grado di portare alla progressione della malattia.** Lo stato di portatore di per sé non rappresenta un rischio di malattia ma, talvolta, può essere alla base delle infezioni [24]. Sebbene sia quasi sempre asintomatica, la colonizzazione pneumococcica rappresenta il primo passo nella via patogenetica del pneumococco fino alla malattia invasiva [25]. Con questa distinzione, abbiamo modellato un'efficacia vaccinale (VE) diversa per lo stato di portatore rispetto all'*outcome* malattia. Per tanto, la trasmissione dell'infezione è associata esclusivamente allo stato di portatore e non alla malattia;
- **la progressione dallo stato di portatore verso una malattia pneumococcica dipende dall'invasività di ciascun sierotipo, che varia in base all'età, e dalle condizioni di base dei singoli individui;**
- **il modello tiene traccia della storia della vaccinazione con vaccini specifici.** Questo permette anche di tenere conto del *carriage* e della malattia specifici per vaccino/i, classi di sierotipi e gruppi di età.

Il modello, quindi, presenta due componenti principali: una che considera gli aspetti demografici della popolazione e una rappresentata dal modello epidemiologico. La componente demografica ha lo scopo di simulare l'attuale struttura per età della popolazione italiana, come le nascite e i decessi, i contatti e l'invecchiamento nelle diverse fasce di età. Il modello epidemiologico descrive la trasmissione dello SP all'interno della popolazione sintetica, generata dal modello demografico. Come anticipato, il modello epidemiologico messo a punto ha tenuto conto di modelli simili, pubblicati in letteratura, relativamente alla valutazione di strategie

vaccinali contro lo pneumococco [8-17], incorporando la modellazione del *carriage* recentemente pubblicata da Malik et al. [26].

Popolazione di riferimento

La presente analisi ha considerato l'intera popolazione italiana potenzialmente eleggibile per la vaccinazione antipneumococcica a partire, quindi dai 2 mesi di vita. La popolazione totale, $P(t)$, è stata suddivisa in nA gruppi di età nelle fasce considerate ($A1: 0-1, A2: 1-5, A3: 5-15, A4: 15-65, A5: 65+$), $[(A2, A3), \dots, (A_n, \infty)]$. Le ipotesi sulla crescita della popolazione in funzione dell'età sono tratte da Hethcote (1997) [27] e da Elbasha (2008) [28] e presuppongono che la distribuzione della popolazione abbia raggiunto uno stato stazionario con crescita o decadimento esponenziale della forma eqt , dove q è il tasso di crescita annuale della popolazione. Per tenere conto dei modelli di prevalenza del *carriage* dello pneumococco, delle diverse manifestazioni cliniche della malattia da pneumococco, delle raccomandazioni vaccinali e della disponibilità dei dati sulla malattia in Italia, il modello attuale divide la popolazione in cinque fasce di età $< 1, 1-5, 5-15, 15-65, 65+$. Le fasce d'età del modello sono state scelte in base alla disponibilità di dati del sistema di Sorveglianza delle MaBi che solo a partire dal 2017 distingue la popolazione infantile e quella anziana (64+). I parametri demografici utilizzati sono descritti in Tabella II.

I dati relativi all'aspettativa di vita sono stati ottenuti consultando le Tavole di mortalità di ISTAT [29], attraverso i quali sono stati stimati i rischi di mortalità (μ_a) per ogni gruppo di età del modello.

Utilizzando una popolazione totale nell'anno 2020, sempre provenienti dalla banca dati ISTAT, "popolazione" [30], e i rischi di mortalità e i tassi di invecchiamento, abbiamo stimato le nascite annuali utilizzando la formula pubblicata in Elbasha (2021) [31]. Il modello non tiene conto di caratteristiche particolari della popolazione, come l'immigrazione.

Invece, si stratifica ulteriormente la popolazione in base alla classe di rischio di contrarre una malattia da SP, come definito dal PNPV. Le proporzioni di bambini, adulti sani, a rischio e ad alto rischio per fascia d'età si basano sui dati Multiscopo 2019 [32] (Tab. A; *Materiale supplementare*).

Tab. II. Parametri demografici del modello.

Parametri	Descrizione
Λ	Tasso di nascita (reclutamento nel modello)
μ_a	Rischio di morte nel gruppo a
m_a	Tasso di invecchiamento dall'età del gruppo a ad $a + 1$
c_{ab}	Numero medio di contatti di un individuo che è nel gruppo di età a con individui del gruppo di età b per anno
f_a	Tasso di fertilità nel gruppo di età a
q	Tasso di crescita annuale della popolazione

Nella calibrazione e nelle proiezioni del modello, sono state mantenute costanti sia la popolazione complessiva dell'Italia, sia le dimensioni delle fasce d'età. Questo per garantire che i risultati siano dovuti all'impatto dei vaccini e non alle variazioni della popolazione. Questa semplificazione ha molteplici impatti sull'Italia, un Paese in cui la popolazione è notoriamente in calo. Con un numero inferiore di neonati, qualsiasi impatto del vaccino (sia esso PCV13 o PCV15) sui gruppi di età più giovani (in particolare 0-1 e 1-5) sarebbe ridotto. Con un numero inferiore di neonati, si ridurrebbe anche la protezione indiretta degli adulti derivante dalla vaccinazione infantile con PCV. Questo porterebbe a un aumento di MIP e PNB negli adulti. Inoltre, con l'invecchiamento della popolazione, aumenterebbe la dimensione dei gruppi di età più avanzata. Poiché la MIP è più comune negli anziani, è probabile che l'invecchiamento della popolazione aumenti ulteriormente i casi complessivi di MIP.

Nel complesso, la diminuzione dei tassi di natalità porterebbe probabilmente a un minor numero di casi infantili di tutti gli esiti (MIP, PNB e OMA), a una riduzione della protezione di comunità negli adulti e a un aumento dei casi di esiti adulti (MIP e PNB) a causa della ridotta protezione di comunità e dell'aumento del *pool* di adulti suscettibili.

Matrice dei contatti

La classica soglia di protezione di comunità indotta dal vaccino, ipotizzando una popolazione omogenea, può essere più alta della soglia in presenza di eterogeneità nelle popolazioni. Poiché il modello incorpora la struttura per età, è importante tenere conto dell'eterogeneità dovuta ai diversi modelli di contatto tra i vari gruppi di età. Per questo una componente fondamentale del modello è rappresentata dalla matrice di contatto, che ha un impatto diretto sulle dinamiche di trasmissione di una malattia infettiva. Le matrici di contatto tra fasce di età di una popolazione sono per lo più basate su dati raccolti attraverso indagini specifiche e diari. La principale complicazione nell'adattamento di questi modelli è dovuta alla mancata corrispondenza tra le fasce d'età della popolazione dello studio di partenza e le fasce d'età del modello in uso. Per il modello attuale, le stime della matrice di contatto sono derivate da Prem [33], in cui le stime giornaliere corrispondono a modelli di contatto tra gruppi di età di 5 anni. La matrice di contatto ottenuta per il presente modello, raggruppando le fasce d'età prescelte, è mostrata nella Tabella B del *materiale supplementare* del presente capitolo. Le voci della matrice di contatto rappresentano una stima del numero di contatti che un individuo di un gruppo di età rappresentato da una riga ha in media in un anno con un individuo di un gruppo di età elencato in una colonna.

Modello epidemiologico

Il modello epidemiologico distingue tra stato di portatore e malattia da SP. La maggior parte dei bambini

si presenta in uno stato di portatore, situazione in cui SP può risiedere in modo asintomatico nel rinofaringe per periodi di tempo prolungati. Lo stato di portatore non sempre si traduce in una malattia pneumococcica (OMA, MIP, ecc.). Quando si acquisisce un sierotipo ad alta invasività, un individuo può sviluppare una malattia pneumococcica. Secondo il Centro per il controllo e la prevenzione delle malattie statunitensi (CDC), il periodo di incubazione della malattia pneumococcica va da 1 a 3 giorni [34]. Inoltre, i bambini di età inferiore ai 2 anni e gli adulti di 65 anni o più sono a maggior rischio di malattia pneumococcica.

Il modello incorpora la possibilità che, all'acquisizione dello pneumococco, un individuo entri nello stato di portatore oppure sviluppi una malattia da SP, tra cui la MIP, l'OMA e la polmonite pneumococcica non invasiva. Tuttavia, possono essere analizzate anche altre manifestazioni (ad esempio la batteriemia o un'ulteriore classificazione dell'OMA, semplice o ricorrente) utilizzando questo schema, adattando i parametri relativi alle malattie in esame.

Data la mancanza di dati per parametrizzare il modello per tutti i sierotipi rilevanti e per semplicità, i sierotipi sono stati raggruppati in 7 categorie ed è stato assunto che i valori dei parametri (competizione, probabilità di trasmissione, durata dello stato di portatore e invasività) non cambino all'interno di una classe di sierotipi.

La categoria 1 è costituita dai sierotipi del vaccino PCV7 (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F), la categoria 2 è costituita dai sierotipi del vaccino PCV13 aggiuntivi (1, 5, 6A, 7F, 19A), escluso il sierotipo 3 (ST3). La categoria 3 è rappresentata dal solo ST3, in quanto presenta delle peculiarità epidemiologiche in Italia, essendo il sierotipo più frequentemente isolato nell'ambito del sistema di sorveglianza MaBI dell'ISS dopo il sierotipo 8 e in seguito all'evidenza di una minore efficacia del PCV13 contro la malattia da ST3. La categoria 4 è rappresentata dai sierotipi aggiuntivi contenuti nel vaccino PCV15 (22F e 33F). La categoria 5 contiene i sierotipi aggiuntivi di PCV20 (8, 10A, 11A, 12F, 15B) e la categoria 6 contiene i sierotipi aggiuntivi di PPSV23, non inclusi in nessuno dei PCV precedenti (9N, 17F, 20). La categoria 7 include tutti i sierotipi rimanenti non inclusi in nessuna delle 6 classi di sierotipi di cui sopra (Tab. III). Va sottolineato che non è stato inserito il sottotipo 6A contenuto nei vaccini PCV13, 15 e 20, e che lo stesso non è un sottotipo bersaglio del PPSV23.

La distribuzione percentuale di ciascun sierotipo è quella riportata nei Rapporti MaBI dei diversi anni: Rapporto MaBI 2007-2010 [35], Rapporto MaBI 2011-2017 [36], Rapporto MaBI 2004-2016 [37] e in particolare, il Rapporto MaBI consolidato per il triennio 2017-2019 [3]. Essendo noti solo i sierotipi responsabili di MIP, la medesima distribuzione sierotipica viene applicata anche alle OMA e alle PNB (*assumption* di uguale frequenza dei sierotipi).

Il modello di trasmissione deterministico per SP, strutturato per età e multi-sierotipo, è costruito dividendo la popolazione in compartimenti specifici per età in base allo stato di portatore sano di SP, allo stato di malattia

Tab. III. Aggregazioni di sierotipi (gruppi) considerati nel modello.

Gruppi di sierotipi	Sierotipi contenuti	Descrizione
1	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	Sierotipi vaccinali unici di PCV7
2	1, 5, 6A, 7F, 19A	Sierotipi aggiuntivi contenuti in PCV13 (escluso il ST3)
3	3	Sierotipo 3
4	22F, 33F	Sierotipi aggiuntivi contenuti in PCV15
5	8, 10A, 11A, 12F, 15B	Sierotipi aggiuntivi contenuti in PCV20
6	9N, 17F, 20	Sierotipi aggiuntivi contenuti in PCV23
7	NVT bucket	Sierotipi NON vaccinali

e allo stato di protezione vaccinale, descrivendo le dinamiche di trasmissione del portatore e la progressione della malattia in presenza di vaccini pneumococcici specifici per età e sierotipo.

Gli indici, le variabili e i parametri epidemiologici del modello sono riassunti di seguito:

- Gli indici considerano:
 - le categorie di sierotipi i, j vanno da 1 a 7, dove 7 è il numero totale di categorie dei sierotipi incluse nel modello;
 - il gruppo di età a va da 1 a 5, dove 5 è il numero totale di gruppi di età;
 - lo stato vaccinale viene indicato con $\sigma = u$: non vaccinato, $\sigma = v$: PCV-vaccinato, $\sigma = vw$: PCV-PPSV-vaccinato.
- Le variabili considerano:
 - $N_{u,a}$ individui non vaccinati non colonizzati nella fascia di età a ;
 - $N_{v,a}$ individui non colonizzati nella fascia di età a che hanno ricevuto PCV;
 - $N_{vw,a}$ individui non colonizzati nella fascia di età a che hanno ricevuto PCV e PPSV;
 - $C_{u,a,i}$ individui di età a che non sono stati vaccinati e sono colonizzati con sierotipo di classe i ;
 - $C_{v,a,i}$ individui di età a che hanno ricevuto PCV e sono colonizzati con sierotipo di classe i ;
 - $C_{vw,a,i}$ individui di età a che hanno ricevuto PCV e PPSV e sono colonizzati con sierotipo di classe i ;
 - $CC_{u,a,i,j}$ individui non vaccinati di età a co-colonizzati con sierotipi di classe i e j ;
 - $CC_{v,a,i,j}$ individui di età a , vaccinati con PCV, co-colonizzati con sierotipi di classe i e j ;
 - $CC_{vw,a,i,j}$ individui di età a , vaccinati con PCV e PPSV, co-colonizzati con sierotipi di classe i e j ;
 - $D_{u,a,i}$ individui non vaccinati di età a con malattia pneumococcica da gruppi di sierotipi i ;
 - $D_{v,a,i}$ individui di età a , vaccinati con PCV, con malattia pneumococcica da gruppi di sierotipi i ;
 - $D_{vw,a,i}$ individui di età a , vaccinati con PCV e PPSV, con malattia pneumococcica da gruppi di sierotipi i ;
 - $M_{(v,a)}$ individui non colonizzati di età a , precedentemente vaccinati ma con protezione vaccinale declinata;
 - $Q_{u,a,i}$ individui di età a , precedentemente vaccinati ma con protezione vaccinale declinata, colonizzati da sierotipi di classe i ;

- $QQ_{a,i,j}$ individui di età a , precedentemente vaccinati ma con protezione vaccinale declinata, co-colonizzati con le classi di sierotipo i e j ;
- P_a popolazione totale nella fascia di età a .
- I parametri epidemiologici considerano:
 - $\beta_{a,i}$ probabilità per un *carrier* di età a di trasmettere l'infezione da gruppi di sierotipi i per contatto;
 - $\gamma_{\sigma,a,i}$ tasso di *clearance* del gruppo di sierotipi i di individui di età a con classe di vaccino σ ;
 - $\theta_{i,j}$ probabilità di essere co-colonizzati dal gruppo di sierotipi j se attualmente colonizzato col gruppo di sierotipi i (riduzione del rischio della seconda colonizzazione con j);
 - $\rho_{a,i}$ probabilità di sviluppare una malattia pneumococcica in seguito all'acquisizione di un sierotipo del gruppo i nella fascia di età a ;
 - $\varepsilon_{\sigma,a,i}$ efficacia del vaccino σ contro l'acquisizione del gruppo di sierotipi i nella fascia di età a ;
 - $\varepsilon_{D,\sigma,a,i}$ efficacia del vaccino σ contro lo sviluppo di malattia pneumococcica se infettati col gruppo di sierotipi i nella fascia di età a ;
 - $\omega_{\sigma,a}$ tasso di riduzione dell'efficacia del vaccino σ nella fascia di età a ;
 - copertura vaccinale della coorte;
 - $\psi_{\sigma,a}$ Tasso di vaccinazione con σ degli individui non vaccinati nella fascia di età a .

La Figura 1 descrive i compartimenti degli individui non vaccinati stratificati per fasce d'età e stato di portatore sano. Invece, le dinamiche di trasmissione dello stato portatore e di progressione della malattia negli individui vaccinati sono rappresentate rispettivamente nella Figura 2 e nella Figura 3.

Efficacia vaccinale e ruolo del carriage

Il modello incorpora la trasmissione del *carriage* e la progressione della malattia dopo il *carriage* come fenomeni separati, anche se non indipendenti. L'acquisizione del *carriage* dello pneumococco è un precursore della malattia, mentre la malattia non partecipa alla trasmissione. Si presume che la trasmissione sia associata solo al *carriage* nasofaringeo e, una volta che un individuo progredisce verso la malattia, si presume che non la trasmetta. Di conseguenza, il modello distingue tra l'efficacia di un vaccino contro il *carriage* e l'efficacia contro lo sviluppo della malattia data l'acquisizione del *carriage*.

Fig. 1. Modello di diagramma di flusso che descrive le transizioni tra i compartimenti degli individui non vaccinati.

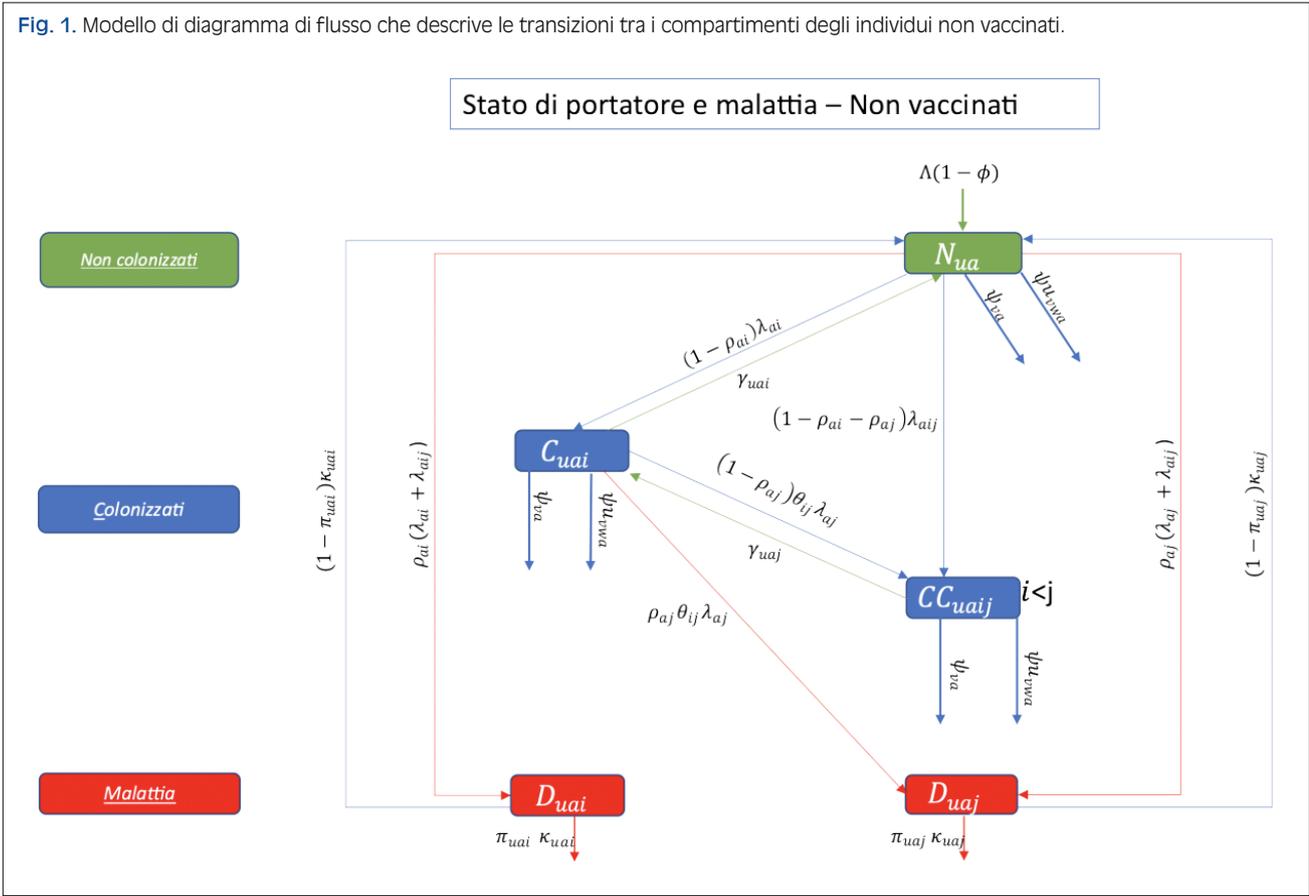


Fig. 2. Modello di diagramma di flusso che descrive le transizioni tra i compartimenti dei soggetti vaccinati con carriage nasofaringeo.

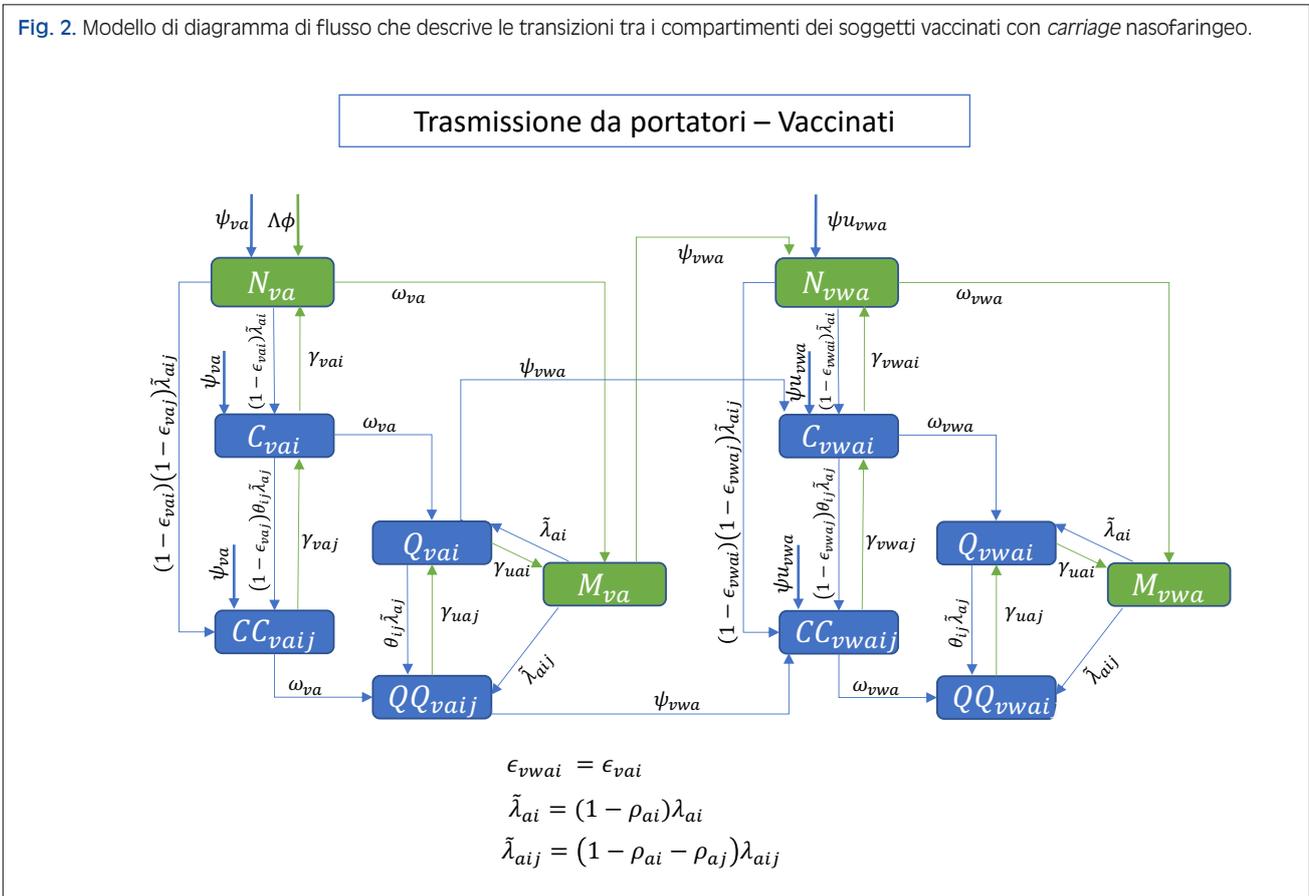
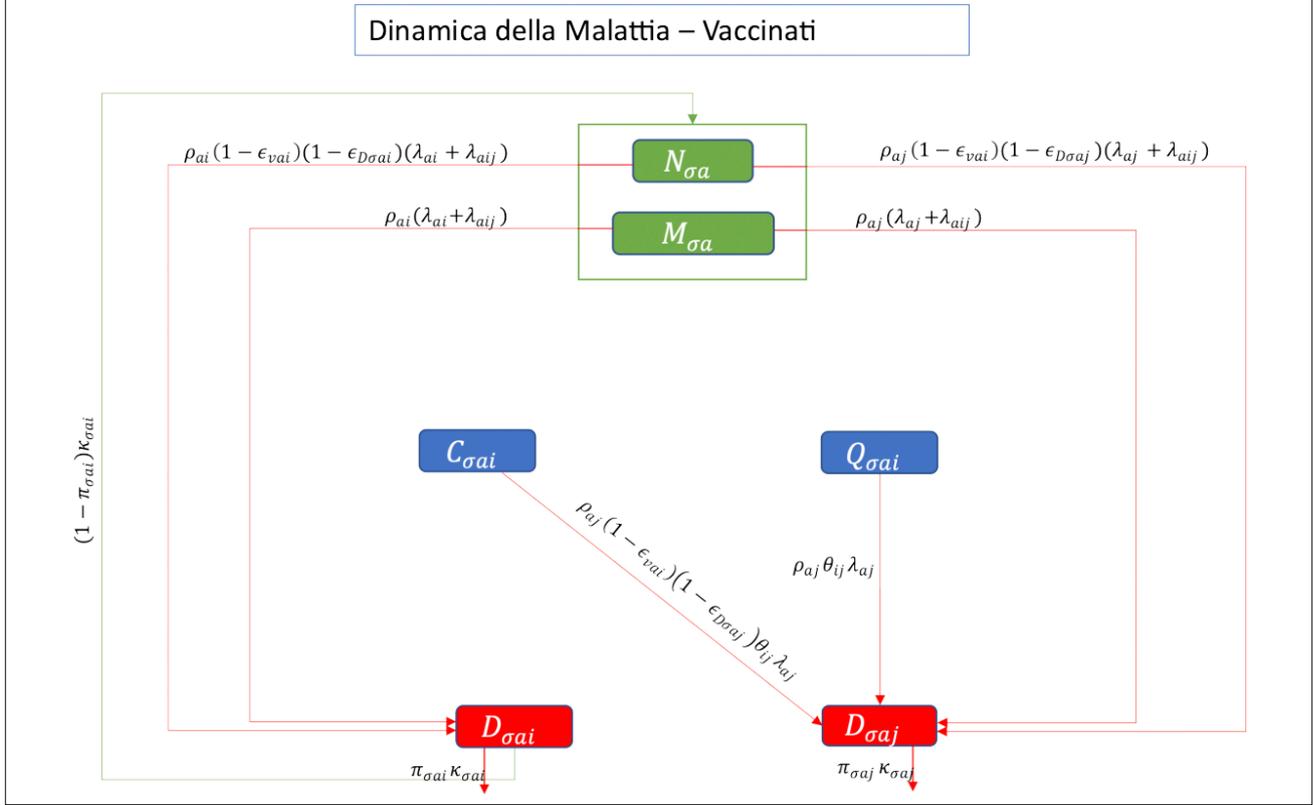


Fig. 3. Diagramma di flusso del modello che descrive la frazione di individui vaccinati che progrediscono verso una malattia da pneumococco al momento dell'acquisizione del *carriage* e della guarigione dalla malattia.



L'efficacia del vaccino dipende dall'età, varia da una classe di sierotipi all'altra e l'efficacia contro una specifica manifestazione clinica è rappresentata dall'efficacia residua dopo l'acquisizione dello stato di portatore (cioè l'efficacia contro la malattia dato il *carriage*).

I dati di efficacia vaccinale (VE) sul campo dei vaccini disponibili contro la malattia pneumococcica nei bambini sono riportati nella Tabella IV e sono tratte dalla letteratura scientifica internazionale [38-41]. La VE di PCV15 è stimata a partire dal rapporto fra i valori delle concentrazioni medie geometriche (GMC) di IgG sierotipo-specifiche dei bracci degli studi clinici di PCV15 vs il *comparator* PCV13, d'accordo con quanto proposto da Ryman et al. [42, 43]. Gli stessi rapporti GMT sono utilizzati per modulare la VE verso l'acquisizione del *carriage* (Tab. V).

Per la stima della VE sul campo negli adulti sono state utilizzate le stime della letteratura scientifica internazionale (Tab. VI) [44-46]. In particolare, per il vaccino PPSV23 è stata considerata l'efficacia sul campo nei confronti della malattia pneumococcica, ma non per lo stato di portatore. Inoltre, la durata media della protezione di PCV o PPSV23, nello scenario base, è stata stimata in linea con la letteratura scientifica e prevede una durata media di 10 anni di protezione a livello di popolazione per il vaccino coniugato [45, 47]. Si è ipotizzato che la protezione del PPSV23 abbia, invece, una durata media della protezione di 7,5 anni a livello di popolazione [48].

Il *carriage* segue due parametri principali: la probabilità di acquisirlo in base all'età e al gruppo di sierotipi e la VE contro l'acquisizione. Le VE dei vaccini PCV7 e PCV13 sono state ottenute tramite calibrazione del modello rispetto ai dati disponibili e riportate nella Tabella V in cui è descritto il caso base: PCV15 avrà la stessa VE di PCV13 (pari a -5,72% nei 5 ST aggiuntivi non PCV7 e pari a 1,39% verso il ST 3) e una VE contro l'acquisizione dei due sierotipi aggiuntivi (ST 22F e 33F) pari alla media fra le VE di PCV7 e PCV13 contro i sierotipi diversi da ST3.

La probabilità di divenire portatore e la durata media in giorni dello stato di portatore sono presentate nelle Tabelle C e D del *materiale supplementare* del presente capitolo.

Il modello di *burden*

Il modello del *burden* simula la storia naturale della malattia ed è schematicamente rappresentato nella Figura 4. In breve, ogni soggetto dallo stato di portatore (*carriage*) può sviluppare una malattia con una certa probabilità più o meno severa: dall'OMA alla PNB, fino alla MIP. Il paziente con MIP (IPD in inglese) può andare incontro con una certa probabilità verso una forma di meningite o sepsi batteriemica che può dare luogo a sequele post-meningite (PMS); il soggetto con PNB, invece, può necessitare di ospedalizzazione, qualora non gestibile a

Tab. IV. Valori di efficacia di campo dei vaccini pediatrici per gruppi di sierotipi.

Vaccino	Malattia pneumococcica									
	PCV7 ST	MIP			PNB	PCV7 ST	OMA			
		Sierotipi PCV13 nonPCV7		PCV15 non PCV13 (22F/33F)			Tutti sierotipi	Sierotipi PCV13 nonPCV7		PCV15 non PCV13 (22F/33F)
		ST1, 5, 6A, 7F, 19A	ST3 (1a)					ST1, 5, 6A, 7F, 19A	ST3	
PCV7	93%	na	na	na	87,2%	57%	na	na	na	
PCV13	93%	86,3%	44%	na	87,2%	57%	87%	15%	na	
PCV15	91%	78,4%	81%	93%	87,2%	57%	87%	15%	78%	

Tab. V. Dati di efficacia contro lo stato di portatore per tipo di vaccino ed età.

VE Against Carriage Acquisition		
	Pediatrico	Adulto
PCV7	7,16%	6,74%
PCV13 (1,5,7A,6F,19A)	5,72%	2,68%
PCV13 (ST3)	1,39%	0,87%
Non risultato di calibrazione, ma utilizzati nella proiezione (media valori PCV7 e PCV13, non ST3)		
PCV15 (22F/33F)	6,44%	4,71%

Tab. VI. Efficacia sul campo dei vaccini contro lo pneumococco negli adulti.

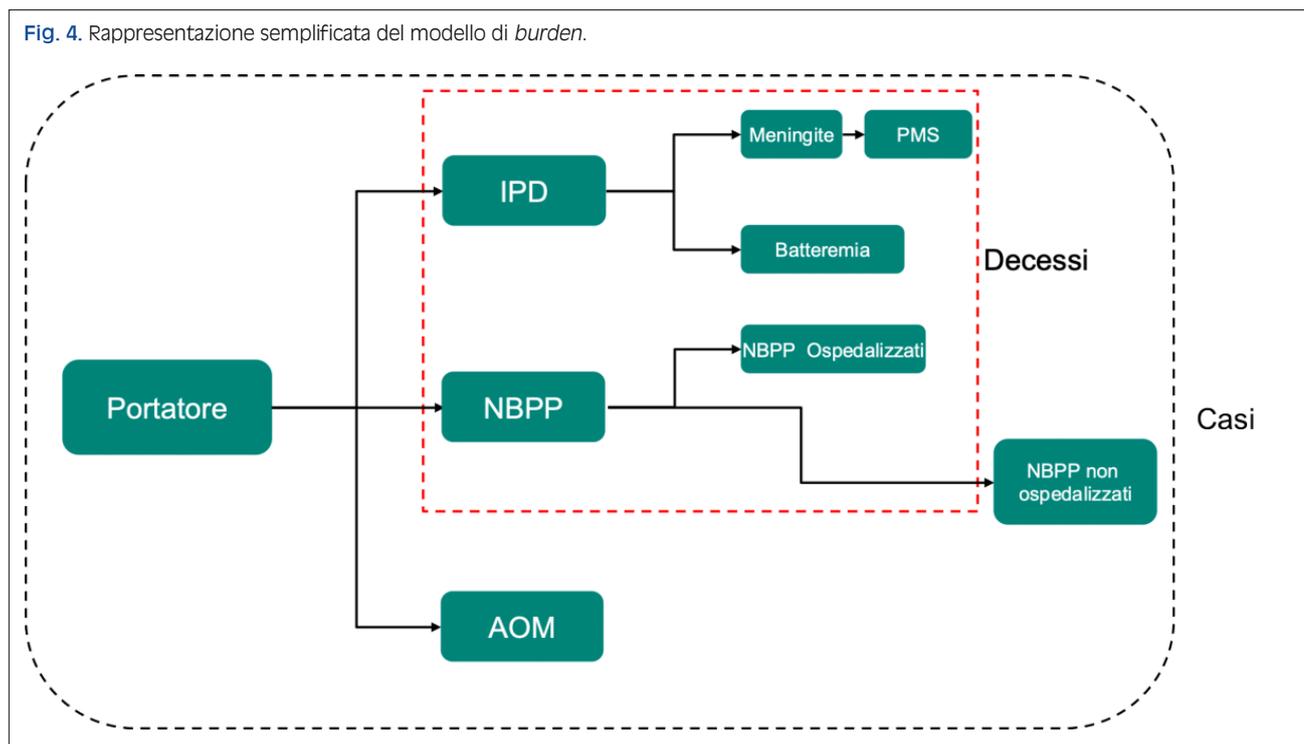
	VE against MIP	VE against PNB
PCV13	75% (41,4-90,8)	45% (14,2-65,3)
PPSV23	73% (10-92)	33,5% (5,6-53,1)

domicilio. In seguito a una MIP o una PNB complicata, indipendentemente dal ricorso alle cure, il paziente potrebbe andare incontro *ad exitus*. Le OMA considerate sono solo quelle in età pediatrica (< 15 anni) e solo una frazione di OMA va incontro a ospedalizzazione.

Dati epidemiologici

COPERTURE VACCINALI

I dati di copertura vaccinale nei bambini con PCV sono disponibili sul sito del Ministero della Salute a partire dall'anno 2013 e per gli anni precedenti sono stati tratti da una pubblicazione dell'ISS del 2013 [49, 50]. I dati sulla copertura vaccinale con PCV e con PPSV23 non sono disponibili in Italia, gli unici dati sono accessibili attraverso stime locali e regionali pubblicate sui siti istituzionali [50] o a partire da stime sulle DDD di vaccino polisaccaridico e coniugato rilevate da parte di

Fig. 4. Rappresentazione semplificata del modello di *burden*.

AIFA nell'ambito del Rapporto sull'Uso dei Farmaci, OSMED [51]. In Tabella VII sono descritti i dati utilizzati per il nostro modello. Le coperture vaccinali nei soggetti a rischio sono state stimate sulla base di *assumption* di maggior *compliance* a questa vaccinazione.

DATI DI INCIDENZA DELLE MALATTIE PNEUMOCOCCICHE E UTILIZZO DI RISORSE SANITARIE

L'incidenza della patologia invasiva (meningite e batteriemia) per la popolazione italiana è stata estrapolata dai Report di sorveglianza MaBI, nei vari anni. A partire dai report più recenti (Rapporto consolidato 2017-2019) [3], si è stimato anche la preponderanza dei quadri clinici di meningite (70% delle MIP). L'incidenza della MIP per gli anni antecedenti al 2017 (anno in cui la Sorveglianza MaBI introduce l'analisi dei dati per fasce d'età), sono stati estrapolati da D'Ancona et al. 2015 [52]. L'incidenza delle polmoniti non batteriemiche è stata stimata per l'infanzia a partire da un recente studio di Barbieri et al. 2022 [53] che riporta le ospedalizzazioni per polmoniti per tutte le cause, mentre per l'adulto è stato utilizzato lo studio di Astengo et al. 2021 [54] che ha riportato i tassi di ospedalizzazione per fasce d'età puntuali per le polmoniti per tutte le cause. A entrambe le fonti è stato applicato un 27.3% di frazione attribuibile a *S. pneumoniae*, ottenuto dalla metanalisi di Said et al. 2013 [55] e, successivamente, una proporzione di ospedalizzazione distinta per età per stimare l'incidenza complessiva anche delle forme che non hanno necessitato di ricovero. In assenza di dati per gli anni successivi al 2017, si è assunto un *trend* stabile. Sia i dati delle MPI che delle PNB riflettono un *trend* ben documentato anche in Italia, ovvero la diminuzione del *burden* in età pediatrica e l'aumento dell'incidenza in età adulta (Tab. VIII). La casistica così definita è stata suddivisa nei 7 sierogruppi vaccinali, fra loro complementari, al fine di ef-

fettuare la calibrazione del modello e prevedere l'andamento della malattia pneumococcica nell'orizzonte della simulazione.

Per ciascuna delle malattie da pneumococco incluse nel modello si descrivono di seguito le probabilità di transizione che ne definiscono l'utilizzo di risorse sanitarie. Per quanto riguarda le MIP, essendo rilevate dalla sorveglianza MaBI è implicito che il 100% vada incontro a ospedalizzazione. L'occorrenza di sequele post-meningite (PMS) è pari al 99% dei casi di meningite ed è caratterizzata dall'accesso a 2 visite specialistiche post-dimissione (una otorinolaringoiatra e l'altra neurologica) per ogni anno di vita residuo del paziente che non va incontro a decesso. Le polmoniti pneumococciche non batteriemiche (PNB) vanno incontro a ospedalizzazione nel 21-45% dei casi a seconda della fascia d'età [56, 57]. In età pediatrica, i pazienti con PNB accedono al Pediatra di Libera Scelta (PLS) 1,14 volte per episodio, mentre fra gli adulti è stimato un solo accesso al Medico di Medicina Generale (MMG) per episodio. Nel *setting ambulatoriale*, a ogni PNB corrisponde una prescrizione medica per terapia antibiotica, e il 30% di esse richiede esami diagnostici di approfondimento, per i quali una radiografia del torace è assunta come *proxy*. I dati di utilizzo di risorse sanitarie associati a OMA e PNB nei bambini sono tratti dalle pubblicazioni recenti di Amicizia et al. 2022 [58] e Barbieri et al. 2022 [59], quest'ultima basata sui dati registrati dalla pediatria di famiglia nel *Database Pedianet*, un *software* gestionale che consente di valorizzare l'attività *outpatient*. I dati di consumo di risorse sanitarie da parte degli adulti provengono anch'esse da diverse fonti di letteratura specifiche per il contesto italiano, in particolare da Astengo et al. 2022 [60]. La Tabella IX riporta i principali parametri epidemiologici per ciascuna malattia pneumococcica considerata.

Tab. VII. Dati e stime di copertura vaccinale in Italia, 2007-2020 (valori %).

Anno	Coperture a 36 mesi nei bambini sani [49, 50]		Coperture PCV nei bambini a rischio* (<i>assumption</i>)	Coperture PCV negli adulti sani (65+) [50]		Coperture PCV + PPSV23 nei soggetti a rischio 5* (<i>assumption</i>)
	PCV7	PCV13		PPSV23 Pre PCV13	PCV13 + PPSV23 Passaggio a sequenziale	PCV13 + PPSV23
2007	50,80%			6%		
2008	61,10%			8%		
2009	72,60%			10%		
2010	44,60%			12%		
2011		81,10%		14%		
2012		82%		16%		
2013		82,90%		18%		
2014		88,10%		20%		
2015		88,30%		22%		
2016		88,70%		24%		
2017*		90,40%	95%		26%	40%
2018		91,70%	95%		28%	50%
2019		92,40%	95%		30%	50%
2020		91,70%	95%		32%	50%

* Introduzione del PNPV 2017-2019. = Assunzione di maggior adesione nelle popolazioni a rischio, pediatriche a adulto.

Tab. VIII. Incidenza delle malattie pneumococciche considerate (tutti i sierotipi).

Incidenza MIP * 100.000							
	Fasce d'età						
	< 1	1-4	5-9	10-14	15-24	25-64	> 64
2020	6,39	1,76	0,48	0,31	0,42	1,71	7,26
2019	6,39	1,76	0,48	0,31	0,42	1,71	7,26
2018	5,04	2,23	0,61	0,31	0,29	1,6	6,67
2017	5,77	2,21	0,46	0,49	0,42	1,82	7,37
2016	5	2,2	0,81	0,56	0,3	1,43	6,43
2015	5,03	1,72	0,7	0,42	0,35	1,25	5,43
2014	5,9	2,5	1,2	0,7	0,3	1,7	7,5
2013	5,2	3,3	2,5	0,6	0,4	2,1	8,5
2012	7,7	3,4	1,6	0,4	0,2	1,5	7,9
2011	8,6	5,1	1,5	0,1	0,2	1,3	6,5
2010	9,3	5,1	1,4	0,5	0,3	1,8	7
2009	10,5	4,7	1,2	0,5	0,4	1,7	6,1
2008	12	5,9	1,4	0,6	0,4	1,2	5,3
Incidenza polmoniti pneumococciche non batteriemiche (PNB) * 100.000							
	Fasce d'età						
	< 1	1-4	5-9	10-14	15-24	25-64	> 64
2020	189	310,5	81	81	78	140	1311
2019	189	310,5	81	81	78	140	1311
2018	189	310,5	81	81	78	140	1311
2017	189	310,5	81	81	66	121	1216
2016	216	378	135	135	60	113	1089
2015	216	398,25	108	108	58	120	1119
2014	243	567	324	324	82	124	963
2013	189	432	216	216	73	113	947
2012	216	378	108	108	68	112	918
2011	243	465,75	216	216			
2010	243	526,5	297	297			
Incidenza otiti medie acute (OMA) * 100.000							
	Fasce d'età						
	< 1	1-4	5-9	10-14	15-24	25-64	> 64
2020	186	180	38	38	Non incluse nel modello	Non incluse nel modello	Non incluse nel modello
2019	186	180	38	38			
2018	186	180	38	38			
2017	186	180	38	38			
2016	184	193	42	42			
2015	183	185	43	43			
2014	187	189	44	44			
2013	178	192	54	54			
2012	175	203	55	55			
2011	173	211	58	58			
2010	179	205	60	60			
2009	195	195					
2008	195	195					
2007	176	176					

Calibrazione del modello

Per il modello epidemiologico per lo *S. pneumoniae* (SP) abbiamo considerato come punto di partenza i dati epidemiologici della Sorveglianza MaBI coordinato dall'ISS, in Italia, dal 2007 al 2019 [3], aggiustando, attraverso specifiche analisi di sensibilità, alcuni parametri del modello che non erano facilmente reperibili in letteratura. Inoltre, il modello è stato anche calibrato sui dati di copertura vaccinale per garantire la rappresentazione

dell'implementazione delle strategie vaccinali nel periodo di calibrazione, assicurando a sua volta la corretta considerazione del loro impatto sui trend di incidenza della MIP in ogni gruppo di età e in ogni categoria di sierotipi. In questo modo si garantisce che il modello sia calibrato con l'incidenza complessiva delle MIP in presenza di vaccini specifici per sierotipo e per età, insieme alle variazioni delle raccomandazioni durante il periodo di calibrazione.

Tab. IX. Principali parametri epidemiologici per ciascuna malattia pneumococcica considerata.

	< 1	1-4	5-9	10-14	15-24	25-64	> 64	Fonte*
MIP								
% Sepsi batteriemica	70%	70%	70%	70%	70%	70%	70%	[3]
% Meningiti	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	[3]
Mortalità per MIP	1,49%	2,75%	1,37%	5,45%	5,25%	8,84%	12,02%	[61]
MIP ospedalizzate	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	*
MIP che accedono a DEA	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	*
Visita PLS/MMG post-osp	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	*
% Follow-up spec. meningiti (1 neurologo + 1 otorino) post-osp	99%	99%	99%	99%	99%	99%	99%	[62]
Polmoniti pneumococciche non batteriemiche (PNB)								
Eziologia da <i>S. pneumoniae</i>	27,3%	27,3%	27,3%	27,3%	27,3%	27,3%	27,3%	[55]
% PNB ospedalizzate	21%	21%	21%	21%	21%	24%	45%	[56, 57, 59]
% PNB outpatient	79%	79%	79%	79%	79%	76%	55%	[56, 57, 59]
Mortalità per PNB	0,26%	0,26%	0,21%	0,83%	1,78%	5,07%	12,10%	[56]
% PNB che accedono a DEA (1,38 di quelle che saranno ricoverate)	29%	29%	29%	29%	29%	33%	62%	[59]
Visita PLS/MMG (qualsiasi PNB)	114%	114%	114%	114%	100%	100%	100%	[59]
% Prescrizione farmacologica da PLS o MMG	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	*
% esami diagnostici (X-ray come proxy)	30%	30%	30%	30%	30%	30%	30%	[62]
Otitis medie acute (OMA)								
% OMA ospedalizzate	0,1%	0,1%	0,1%	0,1%	nd	nd	nd	[58]
% OMA che accedono a DEA (1,3 di quelle ospedalizzate)	1,3%	1,3%	1,3%	1,3%	nd	nd	nd	[58]
% OMA che accedono al PLS	104%	104%	104%	104%	nd	nd	nd	[59]

* Assunzione di maggior adesione nelle popolazioni a rischio, pediatriche ad adulto.

Abbiamo adattato il tasso di incidenza di MIP, in ciascuna delle cinque fasce di età considerate con ciascuna delle sette categorie di sierotipi ottenute dal modello, all'incidenza di MIP per 100.000 abitanti in Italia secondo i dati del Sistema di Sorveglianza MaBI. A causa della presenza di un dato outlier per il 2017 è stato applicato ai dati un modello di *smoothing* per permettere di calibrare il modello in maniera adeguata.

Questi valori di incidenza di MIP sono stati utilizzati come valori iniziali per il modello, che successivamente è stato calibrato nel tempo nel primo periodo di vaccinazione (T1) a partire dal 2007. Qui i parametri del vaccino, in particolare l'efficacia contro la MIP dovuta alla prima classe di sierotipi e il tasso di riduzione dell'efficacia sul campo, sono stati aggiustati per riflettere l'implementazione del PCV7 nella fascia di età pediatrica. Oltre ai parametri non vaccinali sopra citati, anche l'efficacia del vaccino contro la carriage per ogni classe di sierotipi è stata aggiustata in modo che l'incidenza di MIP nel periodo 2007-2010 (periodo di utilizzo di PCV7) fosse strettamente corrispondente. Questi parametri vengono nuovamente aggiustati nel 2010 per riflettere il passaggio dal PCV7 al PCV13. In questo secondo periodo di calibrazione (T2), viene attuata anche la vaccinazione sequenziale PCV13 + PPSV23 secondo l'andamento delle coperture vaccinali sopra descritto.

Per la calibrazione del modello è stato utilizzato il metodo dei minimi quadrati implementato in Mathematica® 13.1 (Wolfram Research). Regolando la probabilità di trasmissione del carriage per contatto ($\beta_{a,i}$), la competizione ($\theta_{i,j}$) e la probabilità di sviluppare la malattia pneumococcica al momento dell'acquisizione dell'infezione ($\rho_{a,i}$) è stato possibile stimare la probabilità di acquisire la condizione

di carriage per contatto e la conseguente probabilità di sviluppare la malattia (Tabb. E-G; *materiale supplementare*).

In Figura 5 è rappresentata la calibrazione del modello riferita alle MIP dal 2012 al 2019 per i diversi sierogruppi considerati nel presente studio, per fasce di età.

I risultati completi della calibrazione del modello e il *fitting* dei dati per le PNB e OMA sono presentati nel materiale supplementare del presente capitolo (Figg. I, II, *materiale supplementare*).

Costi diretti e indiretti

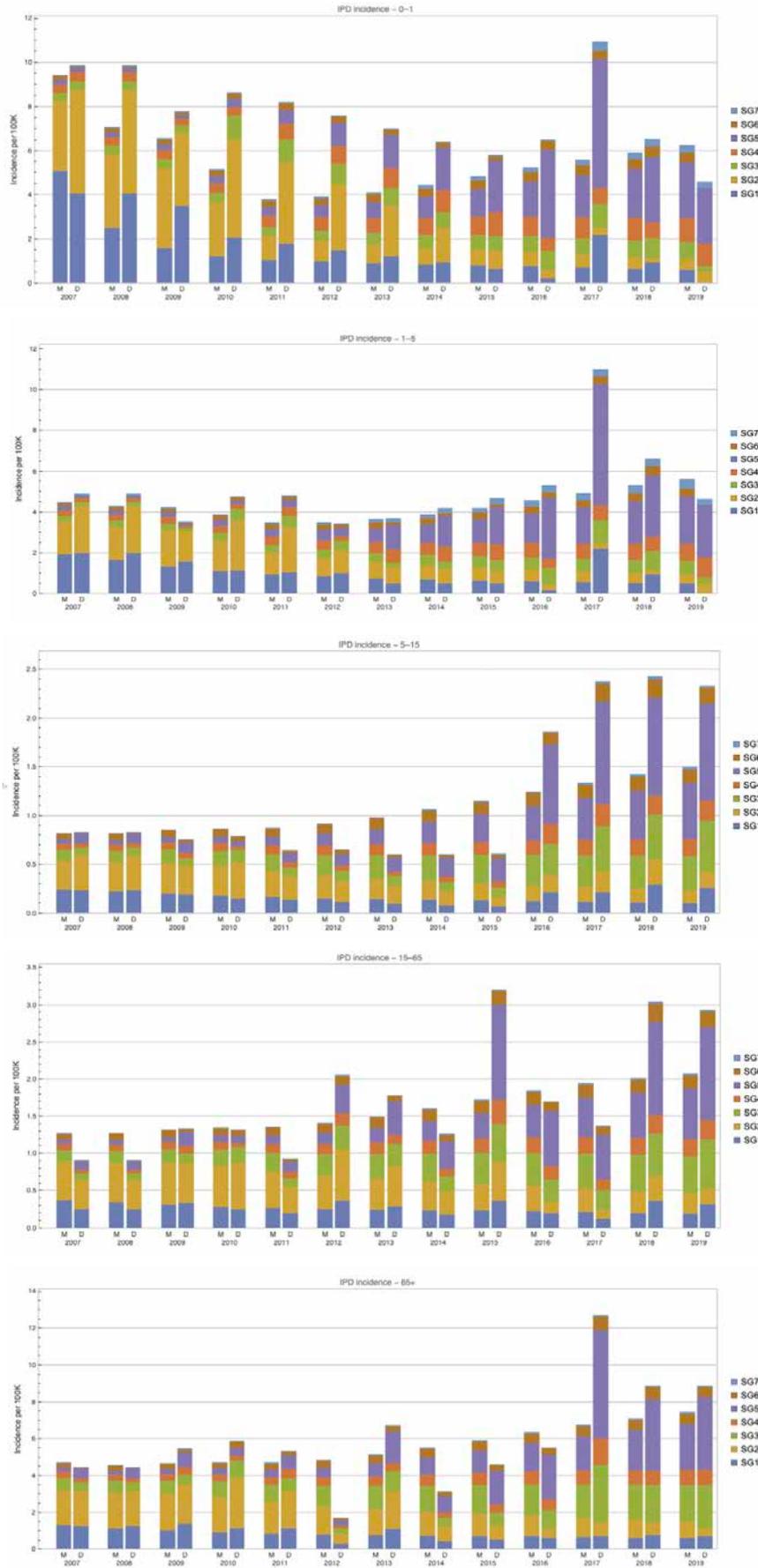
I costi inclusi nel modello sono prevalentemente diretti sanitari e provengono, nella maggior parte dei casi, dalle stesse pubblicazioni utilizzate per definire l'utilizzo di risorse [58-60] e sono riportati nella Tabella X.

I costi indiretti considerati si riferiscono solo alla perdita di produttività del caregiver (per soggetti con età inferiore a 15 anni) e agli adulti in età lavorativa (< 65 anni). I valori reperiti in letteratura si applicano a ciascun episodio di MIP e OMA, mentre non è stato rinvenuto un dato per le PNB [4, 66]. I costi indiretti così stimati sono estremamente conservativi ma consentiranno di apprezzare la prospettiva sociale oltreché quella del SSN.

Parametri di Qualità di vita

All'interno del modello, gli individui vanno incontro a una perdita di QALY in funzione dell'età e dello sviluppo delle malattie pneumococciche considerate. La perdita di QALY

Fig. 5. Calibrazione del modello riferita alle malattie invasive da Pneumococco: anni 2012-2019 per gruppi di sierotipi e fasce d'età.



Tab. X. Parametri di costo.

Parametri di costo	Età pediatrica	Età adulta	Fonte
Costo delle alternative vaccinali			
PVC13	43,90	43,90	[51]
PCV15	43,90	43,90	Aggiudiche regionali
PPSV23	19,13	19,13	[51]
Costo di somministrazione (per dose)	6,80	6,80	[63]
Costi diretti per la gestione delle malattie da <i>S. pneumoniae</i>			
MIP - Meningiti			
Costo ospedalizzazione	12.903	9.927	[60, 64]
Costo accesso al Pronto Soccorso	61,89	110,31	[59,60]
Costo farmaci prescritti post-dimmissione ospedaliera	14,70	36,74	[59,62]
Costo visita al MMG o PLS	28,33	20,00	[59,63]
Costo di sequele post-meningiti: 2 visite specialistiche (neurologa + otorinolaringoiatrica)*anno	32,40	32,40	[63]
MIP - Batteriemia			
Costo ospedalizzazione	5.705	8.395	[58,60]
Costo accesso al Pronto Soccorso	61,89	110,31	[58,60]
Costo farmaci prescritti post-dimmissione ospedaliera	14,70	36,74	[58,62]
Costo visita al MMG o PLS	28,33	20,00	[58,63]
PNB ospedalizzate			
Costo ospedalizzazione	3.323	4.463	[58,60]
Costo visita al Pronto Soccorso	61,89	110,31	[58,60]
Costo farmaci prescritti post-dimmissione ospedaliera	14,70	36,74	[58,62]
Costo visita al MMG o PLS	28,33	20,00	[58,63]
PNB non-ospedalizzate			
Costo visita al Pronto Soccorso	61,89	110,31	[58,60]
Costo farmaci prescritti da MMG o PLS	14,70	36,74	[58,62]
Costo visita al MMG o PLS	28,33	20,00	[58,63]
Costo radiografia del torace	15,49	15,49	[63]
OMA - Otite media acuta			
Costo singola ospedalizzazione	662	-	[65]
Costo accesso al Pronto Soccorso	61,89	-	[58]
Costo farmaci prescritti da MMG o PLS	12,48	-	[58]
Costo visita al MMG o PLS	26,88	-	[58]
Costi indiretti associati a perdita di produttività per singolo episodio (caregiver o adulto affetto da PD)			
Meningite	971	971	[4]
Batteriemia	571	571	[4]
OMA	351,65	351,65	[66]

è definita come *disutility* (tratte da Szende (2014) [67]) applicata per una certa durata alle *utilities* base raggruppate per età. In caso di malattia pneumococcica, si applicano invece valori di *disutility* specifici per la malattia pneumococcica come definiti in un recente studio del *Centre for Health Economics Research and Modelling Infectious Diseases* belga [68]. Nelle Tabelle H e I del materiale supplementare del presente capitolo sono presentati i valori di *utilities* e le *disutilities* applicate a seconda della fascia d'età e classe di rischio. Tali *disutilities* si applicano a ciascun evento per una durata di tempo che varia da 8,5 giorni per le PNB *outpatient* sino a vita per le sequele da post meningite. Alle OMA non si associa perdita di qualità della vita.

Scenari valutati nel modello e nell'analisi di costo-efficacia

Il modello parte dalla raccomandazione presente nel PNPV 2017-19 [2] e definisce come "intervento" la so-

stituzione di PCV15 al PCV13, tanto nell'età pediatrica (oggetto del presente report di HTA) quanto in età adulta valutando quindi due distinti scenari:

- **scenario base:** PCV13 nel pediatrico e PCV13 + PPSV negli adulti e nei soggetti a rischio;
- **scenario 1:** PCV15 nel pediatrico e PCV13 + PPSV negli adulti e nei soggetti a rischio;
- **scenario 2:** PCV15 nel pediatrico e PCV15 + PPSV negli adulti e nei soggetti a rischio.

In base al modello epidemiologico e di *burden* precedentemente descritti, i risultati restituiranno il numero di casi di MIP, PNB e OMA evitati con l'intervento vs il caso base e il rapporto di costo-efficacia incrementale associato all'introduzione di PCV15 in un orizzonte temporale di 50 anni.

Risultati

Utilizzando le assunzioni e i parametri sinora descritti si ottengono stime puntuali, per fascia d'età e gruppi di sie-

rotipi, per le tre malattie da pneumococco considerate: MIP, PNB e OMA. A seguito del periodo di calibrazione, nel 2020 il modello proietta l'impatto dell'introduzione di PCV15.

Come si evince dai grafici di Figura 6, le MIP attese per anno vedono una crescita in parte contenuta dall'introduzione di PCV15 che, grazie alla sua efficacia sul campo ipotizzata verso i 2 sierotipi (22F e 33F) e altri sierogruppi, in particolare il ST3, eviterebbe sino a 200 casi anno di MIP.

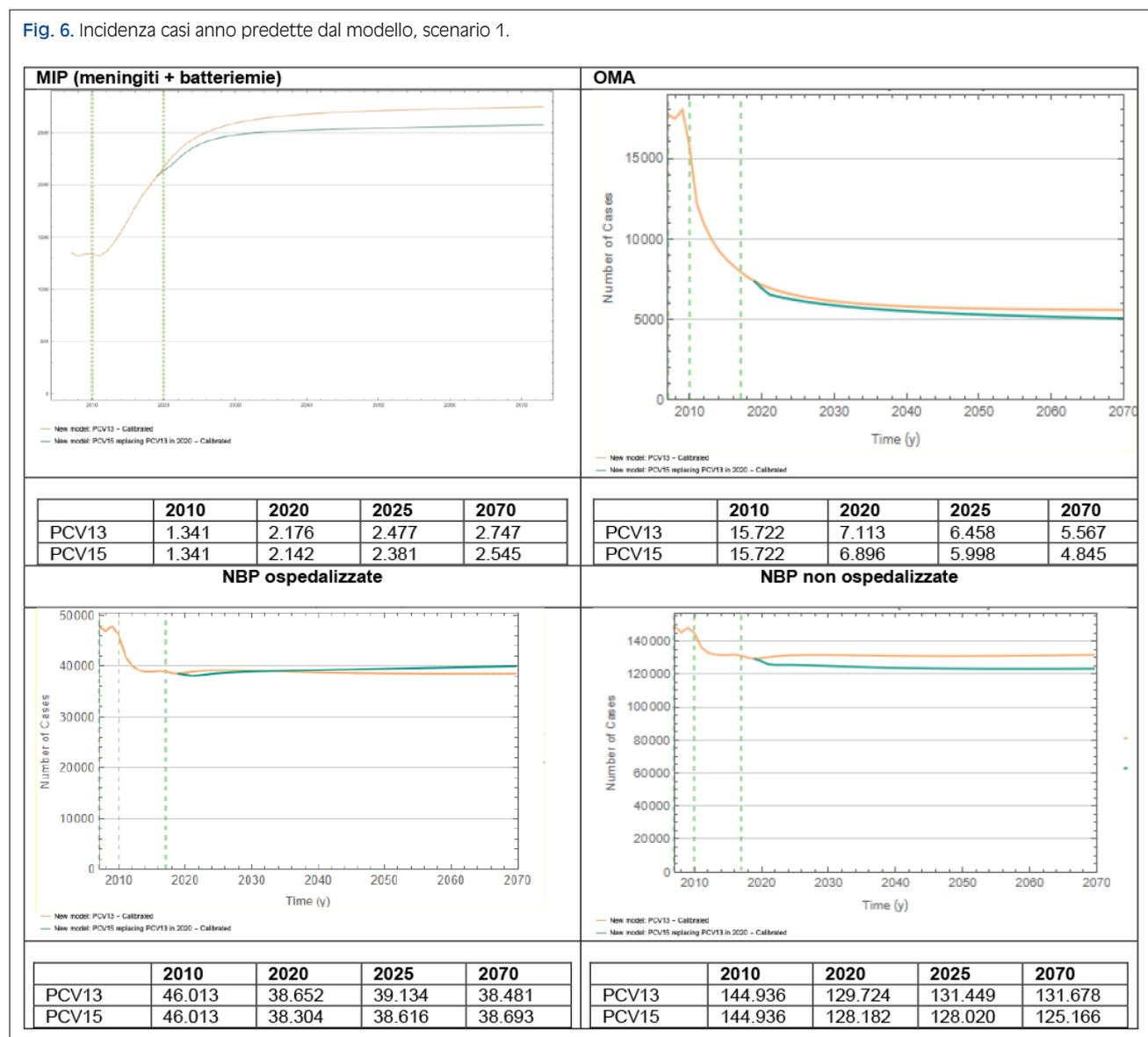
Le PNB prevenute sono stimate in 6.300 casi anno, mentre le OMA in 800 episodi per anno evitati rispetto allo scenario che mantiene il PCV13 in età pediatrica. I grafici della Figura 6 illustrano i casi incidenti per anno proiettati dal modello, tenendo conto del periodo di calibrazione, antecedente al 2020, e dell'orizzonte temporale prescelto di 50 anni (sino al 2070).

In base a queste proiezioni, il modello restituisce i risultati epidemiologici ed economici mostrati nelle Tabelle XI e XII. I casi di malattia diminuiscono in maniera

consistente e così i costi associati. Considerando tutte le età, l'introduzione di PCV15 preverrebbe sino a 5.745 morti e si assocerebbe a 15.811 QALY guadagnati e 301 milioni di euro risparmiati a valori scontati, mostrandosi una strategia dominante. Il dettaglio per fascia d'età è riportato nel materiale supplementare del presente capitolo [Fig. III; Tab. L (1-6), *Materiale supplementare*]. Dalle Tabelle XI e XII si osserva che lo scenario che prevede l'introduzione di PCV15 anche negli adulti, migliora sensibilmente i risultati del modello associandosi a più casi di malattia pneumococcica prevenuti e a 19,3 milioni di euro di *saving* ulteriore nella prospettiva della società.

I risultati del modello dinamico sono apprezzabili osservando la distribuzione dei casi per fascia d'età [Tab. L (1-6)], da cui si osserva come l'introduzione di PCV15 in età pediatrica, potrebbe prevenire 5.286 morti per malattie pneumococciche negli over 65enni, 332 mila casi di PNB e 4.664 MIP.

Fig. 6. Incidenza casi anno predette dal modello, scenario 1.



Tab. XI. Risultati epidemiologici per tutte le età.

	PCV13 nei bambini	Risultati epidemiologici caso base		Δ vs Caso base	
		PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 anche negli adulti (PCV15 + PPSV23)	PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 anche negli adulti (PCV15 + PPSV23)
MIP	140.591	128.118	127.070	-12.549	-13.351
Batteriemia	98.413	89.682	88.949	-8.784	-9.346
Meningiti	42.177	38.435	38.121	-3.765	-4.005
PMS	41.755	38.051	37.740	-3.727	-3.965
PNB	8.770.953	8.275.355	8.232.048	-457.778	-490.937
OMA	333.586	306.798	306.799	-24.283	-24.282
Decesso	102.285	96.633	96.083	-5.328	-5.745

Tab. XII. Risultati economici in Euro per tutte le età.

	PCV13 nei bambini	Risultati caso base		Δ vs Caso base	
		PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 anche negli adulti (PCV15 + PPSV23)	PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 negli adulti (PCV15 + PPSV23)
Costo vaccino	3.231.865.231	3.231.867.771	3.231.867.788	2.540	2.557
Costo MIP	694.872.618	640.611.235	636.082.259	-54.261.384	-58.790.359
Costo Batteriemia	441.426.402	408.411.208	405.430.297	-33.015.195	-35.996.105
Costo Meningiti	253.446.216	232.200.027	230.651.961	-21.246.189	-22.794.254
Costo PMS	27.754.718	25.217.519	25.041.010	-2.537.199	-2.713.707
Costo PNB	4.464.473.612	4.249.424.570	4.230.046.289	-215.049.042	-234.427.323
Costo OMA	69.599.185	64.286.778	64.286.874	-5.312.407	-5.312.311
LYs (Disc.)	1.548.755.540	1.548.758.084	1.548.758.328	2.544	2.788
LYs (Undisc.)	2.990.356.088	2.990.361.735	2.990.362.283	5.647	6.195
Costo totale	8.488.565.364	8.211.407.872	8.187.324.220	-277.157.492	-301.241.143
QALYs guadagnati	1.375.560.594	1.375.575.302	1.375.576.405	14.708	15.811
ICERs per PCV15 Dominante					

Considerata l'incertezza di alcuni parametri, si è deciso di ripetere la simulazione secondo due scenari alternativi:

- **scenario VE contro il carriage adattato ai rapporti GMT:** in questo scenario i valori di Tabella VI sono aggiustati, al pari della VE di campo, applicando i valori di immunogenicità da studio registrativo, d'accordo all'approccio proposto da Ryman et al. (2022) [42];
- **scenario 75% di coperture vaccinali nell'adulto:** nel secondo scenario si è ipotizzato che le coperture vaccinali nell'adulto raggiungano il target del 75% previsto dal PNPV. Il secondo scenario è particolarmente rilevante per il contesto italiano considerando che il *burden* delle malattie pneumococciche si concentra in età adulta per via del contesto demografico proprio dell'Italia ma anche per merito delle elevate coperture vaccinali in età pediatrica. Con questo secondo scenario si è quindi inteso valutare anche l'impatto della vaccinazione sequenziale con PCV15 + PPSV23 a coperture target.

I risultati per i due scenari esplorativi sono mostrati nel *Materiale supplementare* del presente capitolo e confermano i risultati del caso base, a eccezione dello scenario in cui l'efficacia verso l'acquisizione del *carriage* varia e si osserva un lieve aumento dei casi di malattia non

invasiva (PNB e OMA) a fronte però di una riduzione molto più marcata rispetto al caso base delle forme invasive (23.064 casi di MIP vs scenario base).

Dal punto di vista della costo-efficacia, tutte le strategie che prevedono l'inclusione di PCV15 risultano dominanti; solo nel caso appena descritto in cui diminuisce la protezione verso i sierogruppi coperti da PCV7 e PCV13, l'impatto di PCV15 nei sierotipi aggiuntivi e nel sierotipo 3 non compenserebbe del tutto l'aumento di incidenza della malattia non invasiva stimato. Dal punto di vista economico, questo scenario è comunque altamente costo-efficace per il SSN e la società avendo un ICER di 716 euro nello scenario dell'introduzione di PCV15 in età pediatrica.

Discussione

Il modello epidemiologico utilizzato è particolarmente specifico per la realtà italiana in quanto ha utilizzato i dati di sorveglianza delle MIP in Italia, nonché dati di PNB e OMA recenti.

I risultati suggeriscono che la vaccinazione con PCV15 sia una strategia dominante o costo-efficace rispetto al PCV13, offrendo inoltre migliori esiti clinici e QALYs.

Pur non esistendo in Italia un valore soglia di WTP standardizzato, in base alla letteratura i valori soglia di 30.000 €/QALY e di 50.000 €/QALY sono quelli più frequentemente utilizzati. Una *consensus* italiana del 2013 [20], inoltre, ha proposto un valore soglia di 40.000/QALY guadagnato. Le linee guida dell'OMS, invece, definiscono il valore soglia di WTP sulla base del prodotto interno lordo (PIL) pro capite [69]. Nel 2021 il PIL in Italia era di circa € 30.000 per abitante. Secondo l'OMS, un intervento è definito altamente costo-efficace quando l'ICER è inferiore al PIL pro capite, mentre è costo-efficace quando è inferiore a tre valori PIL (90.000 €/QALY per l'Italia). I nostri risultati dimostrano che l'introduzione di PCV15 in Italia è altamente costo efficace indipendentemente dal valore soglia WTP considerato.

Fino a oggi in letteratura le analisi di HTA sono state implementate tramite modelli statici, che non tengono in considerazione negli scenari analizzati dell'effetto indiretto dell'immunità di gregge conferita dalla vaccinazione, sottostimando i benefici economici di quest'ultima. Il modello dinamico implementato, invece, in questa analisi ha predetto correttamente, oltre all'*herd immunity*, anche le differenze di incidenza sierotipo-specifiche a seconda della fascia d'età. Secondo il modello, grazie all'introduzione del vaccino PCV15 in Italia, i casi di malattia diminuirebbero in maniera consistente e con essi i costi associati. Considerando tutte le età, l'introduzione di PCV15 preverrebbe sino a 5.745 morti e si assocerebbe a 15.811 QALY guadagnati e 301 milioni di euro risparmiati, mostrandosi una strategia dominante. Nello specifico si assisterebbe a una diminuzione di casi di MIP in tutte le fasce d'età, con un significativo decremento nei casi di MIP infantili correlati ai sierotipi 3 e 22F/33F, sierotipi aggiuntivi del PCV15 rispetto al PCV13. Interessante notare, inoltre, come lo stato di portatore si riduca per i sierotipi 22F/33F e per gli anziani anche per il ST3. Risultati speculari si apprezzano anche per le PNB che evidenziano una riduzione per i STs 3, 22F e 33F, soprattutto nei ricoverati in età pediatrica e in tutte le fasce d'età tra i non ricoverati.

Benché per le OMA la riduzione dei casi è evidente sia con il vaccino PCV13 che PCV15, la riduzione dei casi con il PCV15 è più evidente, con particolare riferimento ai ST 3, 22F e 33F.

Nell'orizzonte del modello, l'introduzione del PCV15 in Italia si configura come un investimento prevenendo fra i 12.251 e i 23.064 casi di MIP, di cui 8.576-16.145 casi di batteriemia e 3.675-6.919 casi di meningiti, circa mezzo milione di PNB e 24.280 casi di OMA a seconda dello scenario considerato. Le morti prevenute si stimano nel *range* di 4.788 e 5.745.

I risultati del nostro modello dinamico sono l'esito non solo del *replacement* sierotipico che viene simulato nell'orizzonte temporale del modello, ma anche dell'efficacia sul campo ipotizzata per il nuovo vaccino PCV15 sia verso l'acquisizione dello stato di portatore che contro la malattia pneumococcica. A oggi solo PCV13 e PPSV23 dispongono di dati efficacia sul campo, ma ai fini della presente valutazione si è reso necessario ipo-

tizzare valori specifici di efficacia vaccinale di PCV15 in ciascun gruppo di sierotipi e popolazione. In accordo con un approccio metodologico che si va sempre più affermando nelle valutazioni farmaco-economiche per questa classe di vaccini, la *vaccine efficacy* per PCV15 nel nostro studio è stata calcolata sulla base dei valori di immunogenicità presenti negli studi clinici (rapporto fra GMC, concentrazione media geometrica) [42, 43, 68]. Seguendo tale approccio, la VE del PCV15 contro le MIP nella popolazione pediatrica è stata stimata lievemente inferiore a quella di PCV13 nei sierotipi PCV13, ma quasi doppia per il sierotipo ST3 e massima nei sierotipi aggiuntivi (Tab. II dell'RCP) [5].

Il modello presenta alcuni limiti, che sono intrinseci ai parametri stimati, in particolare piccole variazioni dell'efficacia del vaccino nei confronti dello stato di *carrier* (VEc) potrebbero avere un impatto diverso sui vari esiti della malattia. Infatti, moltiplicando per i valori di immunogenicità ottenuti dalla letteratura [42, 43, 70] la VEc per i sierotipi PCV7 (SG1) è scesa dal 7,16 al 7,00% e quella dei sierotipi PCV13-non ST3 dal 5,72 al 5,19%; mentre per i sierotipi ST3 (SG3) è aumentata dall'1,39 al 2,56%. L'analisi di questo scenario alternativo mostra che si otterrebbe una diminuzione dei casi di MIP ma un aumento dei casi di OMA e PNB. L'aumento dei casi di OMA e PNB è dovuto principalmente alla diminuzione della VEc contro i sierotipi appartenenti ai gruppi SG 1 e 2, che ha portato a un aumento dell'acquisizione di questi due sierotipi, con conseguenti casi aggiuntivi di OMA e PNB da questi sierotipi. Tuttavia, l'aumento della VEc per il SG3 è stato più rilevante della diminuzione della VEc per i SG 1 e 2, portando a una diminuzione dei casi di MIP. È importante notare che la VEc protegge da tutti gli esiti, mentre l'efficacia del vaccino contro la malattia (VEd) protegge solo dalle forme di MIP. Nonostante una diminuzione dei casi di MIP a causa dell'aumento del VEc per SG3, l'impatto su OMA o PNB è stato molto limitato, poiché i valori di VEd che proteggono gli individui con *carriage* dallo sviluppo di malattie invasive erano ancora piuttosto alti. L'impatto rilevante dei cambiamenti della VEc sull'*output* del modello emerge anche da altri modelli dinamici pubblicati in letteratura che hanno dimostrato come piccole variazioni sulla VEc hanno un impatto maggiore per qualsiasi strategia vaccinale considerata da Sutton et al. (2010) [10]. Un altro modello stima come un vaccino che sia in grado di ridurre il rischio di colonizzazione per un sierotipo anche solo del 10% (riducendo al contempo del 45% il rischio di MIP in caso di colonizzazione), si prevede che possa ridurre il rischio di malattia invasiva di circa il 40% in meno di 10 anni [71]. Ulteriore limite della presente analisi è legato alla disponibilità di dati consistenti sulla sorveglianza delle malattie batteriche invasive in Italia. Questo fenomeno risulta dalla sottotifica dei casi, evidente soprattutto per i casi di MIP. La presente analisi ha, però, considerato l'intera popolazione italiana potenzialmente eleggibile per la vaccinazione antipneumococcica a partire, quindi, dai 2 mesi di vita, ipotizzando la crescita della popolazione in funzione dell'età come da letteratura.

Va da sé che questo approccio è utile ai fini della modellazione dell'impatto del nuovo intervento sanitario, ma andrebbe rivalutato non appena esisteranno sufficienti evidenze di *real world* sull'efficacia sul campo delle nuove vaccinazioni anti-pneumococciche sia nel prevenire le forme cliniche che nel prevenire lo stato di portatore.

Il modello dinamico nelle proiezioni a 50 anni dell'incidenza e dello stato di *carriage* slatentizza un effetto paradossale per i STs non 3 e non 22F/33F dovuto in parte ai limiti del modello stesso ma soprattutto al fenomeno di *replacement* dovuto all'introduzione di una nuova vaccinazione.

Si presume, infatti, che la trasmissione sia associata solo al *carriage* nasofaringeo e che, una volta che un individuo progredisce verso la malattia, non la trasmetta. Di conseguenza, il modello distingue tra l'efficacia di un vaccino contro il *carriage* e l'efficacia contro lo sviluppo della malattia data l'acquisizione del *carriage*.

Conclusione

Il modello a trasmissione dinamica qui presentato permette di stimare che l'introduzione di PCV15 rappresenta una strategia dominante e quindi *cost-saving* per il SSN e la società. Negli scenari analizzati, l'introduzione di PCV15 si associa, su un orizzonte temporale di 50 anni, a un risparmio di circa 282,5 milioni di euro, nonostante il costo aggiuntivo derivante dall'introduzione di PCV15. Tale fenomeno è la risultante del numero di

anni di vita guadagnati e della diminuzione di 62 milioni di euro sui costi delle MIP – di cui 38 milioni di euro sui costi delle batteriemie e 24 milioni sui costi delle meningiti – 2,6 milioni sui costi delle PMS, 209 milioni sui costi delle PNB e 9 milioni di euro sui costi della gestione delle OMA.

L'introduzione del nuovo PCV15 nel PNPV, d'accordo alla posologia corrente (2 + 1 dosi entro gli 11 mesi di vita) risulterebbe in un miglioramento significativo della qualità di vita della popolazione di ogni età con un guadagno di 15.811 QALY, 2.788 anni di vita scontati e 6.195 anni di vita a valori non scontati.

Questo modello, grazie alle sue assunzioni effettuate e agli scenari valutati, consente di apprezzare le importanti ricadute di una nuova strategia vaccinale rispetto alle raccomandazioni attuali, tenendo conto del potenziale impatto di PCV15 rispetto al PCV13 nel contesto epidemiologico e demografico italiano.

Grazie anche all'inclusione della strategia vaccinale sequenziale PCV15 + PPSV23 nell'adulto, il modello conferma l'importanza di disporre di nuovi vaccini ma allo stesso tempo di mantenere lo schema sequenziale per garantire una copertura sempre maggiore per le popolazioni a rischio e adulte nel contesto italiano.

La prossima generazione di vaccini pediatrici contro lo pneumococco dovrebbe continuare a mantenere i sierotipi altamente prevalenti e invasivi prima dell'introduzione dei vaccini coniugati della precedente generazione, estendendo al contempo la copertura ai sierotipi non contenuti in nessuno dei vaccini disponibili e che attualmente sono responsabili di malattia.

Materiale supplementare

Tab. A. Stratificazione della popolazione in classi di rischio da Multiscopo 2019.

Input demografici	Valore	Fonte
Bambini eleggibili a vaccinazione nell'anno base (2019)	431.007	Pop. 0 anni, ISTAT, Dataset: Popolazione residente al 1° gennaio
% Bambini a rischio (immunocompromessi) 0-14 anni	1,90%	ISTAT Multiscopo 2019
% Adulti con condizioni di rischio		
15-24	6,18%	ISTAT Multiscopo 2019, (% pesate per fascia d'età estesa)
25-64	16,86%	ISTAT Multiscopo 2019, (% pesate per fascia d'età estesa)
64+	58,60%	ISTAT Multiscopo 2019, (% pesate per fascia d'età estesa)
Tasso di fecondità (*100.000)	3,5 (17 anni) - 91,5 (32 anni)	Tassi di fecondità a partire dai 17 anni, ISTAT
Tassi di mortalità	valori età specifici	ISTAT, Tavole di mortalità 2019

Tab. B. Matrice di contatto utilizzata nel modello: media del numero di contatti per diverse fasce di età per anno, adattato da Prem 2017.

	0-2	2-5	5-15	15-65	65+
0-2	534.8867	854.8603	554.5810	1889.4456	98.5123
2-5	534.8867	854.8603	554.5810	1889.4456	98.5123
5-15	91.3465	145.9904	2660.8609	1722.1355	82.2857
15-65	58.9221	94.1695	470.5333	4237.2653	106.6241
65+	27.8431	44.4991	245.1839	1302.1783	553.1419

Tab. C. Numero giorni sino a *clearance* del carriage nasofaringeo da letteratura per aggregazione di sierotipi.

	SG	Fascia d'età				
		< 1	1-4	5-14	15-65	65+
4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	SG1	70.24127852	46.33247	24.81455	25.99959	26.82687
1, 5, 6A, 7F, 19A	SG2	54.17242757	43.88487	21.98629	16.3721	16.3721
3	SG3	24.6	49.80647	22.95287	45.5	45.5
22F, 33F	SG4	87.5625	45.08496	59.65959	43.09969	43.09969
8, 10A, 11A, 12F, 15B	SG5	41.2366495	40.39964	26.48797	22.19854	25.85273
9N, 17F, 20	SG6	34.73258232	35.42394	23.80358	16.58422	16.58422
Altri	SG7	36.4831746	32.32393	31.79151	31.79151	31.79151

Tab. D. Numero giorni (anno) sino a *clearance* del carriage nasofaringeo da letteratura per aggregazione di sierotipi.

Sierotipi in ciascun gruppo	SG	Fascia d'età				
		< 1	1-4	5-14	15-65	65+
4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	SG1	5.199933824	7.883241	14.71919	14.0483	13.61508
1, 5, 6A, 7F, 19A	SG2	6.742359838	8.322914	16.61263	22.3093	22.3093
3	SG3	14.84756098	7.333385	15.91304	8.027473	8.027473
22F, 33F	SG4	4.17130621	8.101371	6.122234	8.47454	8.47454
8, 10A, 11A, 12F, 15B	SG5	8.857412142	9.040923	13.78928	16.45379	14.1281
9N, 17F, 20	SG6	10.51606231	10.31082	15.34433	22.02395	22.02395
Altri	SG7	10.0114643	11.29968	11.48892	11.48892	11.48892

Risultati della calibrazione

Tab. E. Carriage Acquisition per contact (Beta).

		Sierogruppo						
		1	2	3	4	5	6	7
Fascia d'età	1	0.013751858	0.014309343	0.021538738	0.011834197	0.017678164	0.026776901	0.01756162
	2	0.000981401	0.001591962	0.002250783	0.000927062	0.00208901	0.00087131	0.002719342
	3	2.65293E-05	0.000129116	5.93836E-05	5.72711E-05	4.81948E-05	0.000118194	6.33196E-05
	4	8.29104E-05	0.000146681	0.000641833	0.000171825	0.000198696	0.000189858	0.000196055
	5	0.001300654	0.00046565	0.003428752	0.001414268	0.001446921	0.001217138	0.005821394

Tab. F. Probability of disease upon carriage acquisition (Rho).

		Sierogrupo						
		1	2	3	4	5	6	7
Fascia d'età	1	5.742E-05	0.000103955	2.52844E-05	2.73341E-05	7.08675E-05	1.01677E-05	9.553997312686399* ⁻⁶
	2	2.1348E-05	5.06617E-05	1.76131E-05	2.10707E-05	6.48842E-05	8.42207742314559* ⁻⁶	1.3627E-05
	3	2.14272E-05	7.26301E-05	5.25093E-05	3.33253E-05	0.00012719	2.5029E-05	4.374576814393649* ⁻⁶
	4	5.11504E-05	0.000202812	7.4973E-05	6.84899E-05	0.000237561	5.04085E-05	7.357113800975357* ⁻⁶
	5	0.000682076	0.003101595	0.000702026	0.000911594	0.003563592	0.000660269	4.81083E-05

Tab. G. Serotype competition (Theta).

		Sierogrupo						
		1	2	3	4	5	6	7
Sierogrupo	1	0	0.439811297	0.190821883	0.211919635	0.119131783	0.393784789	0.315526774
	2	1	0	0.540341504	0.448752974	0.205788626	0.403206133	0.66614812
	3	1	1	0	1	1	1	1
	4	1	1	1	0	1	1	1
	5	1	1	1	1	0	1	1
	6	1	1	1	1	1	1	0
	7	1	1	1	1	1	1	1

Fig. I. Calibrazione del modello epidemiologico effettuata sulle MIP, anni 2008-2018, per sierogrupo e fascia d'età (casi anno). Confronto dati provenienti dalla Sorveglianza e dati del modello.

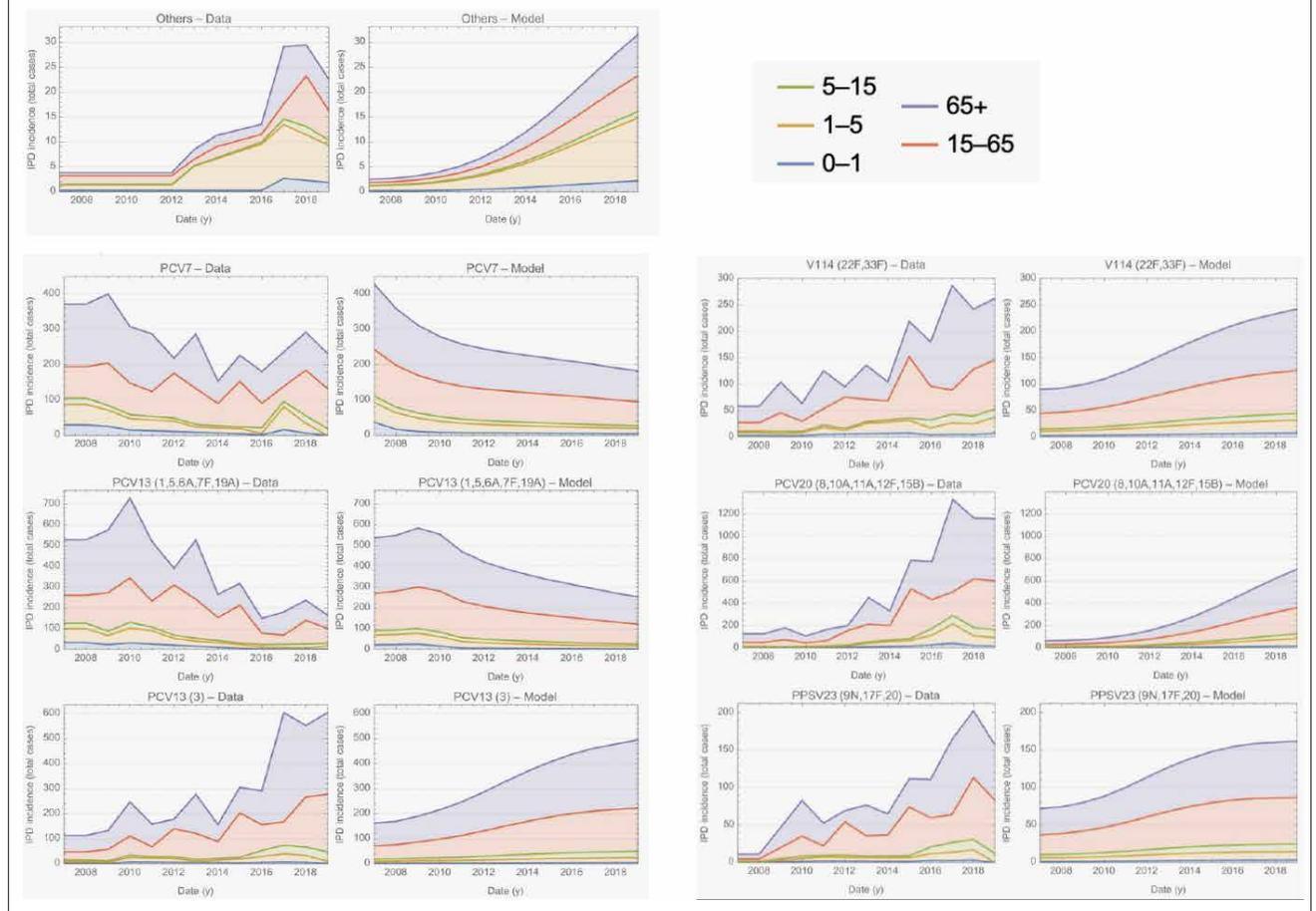
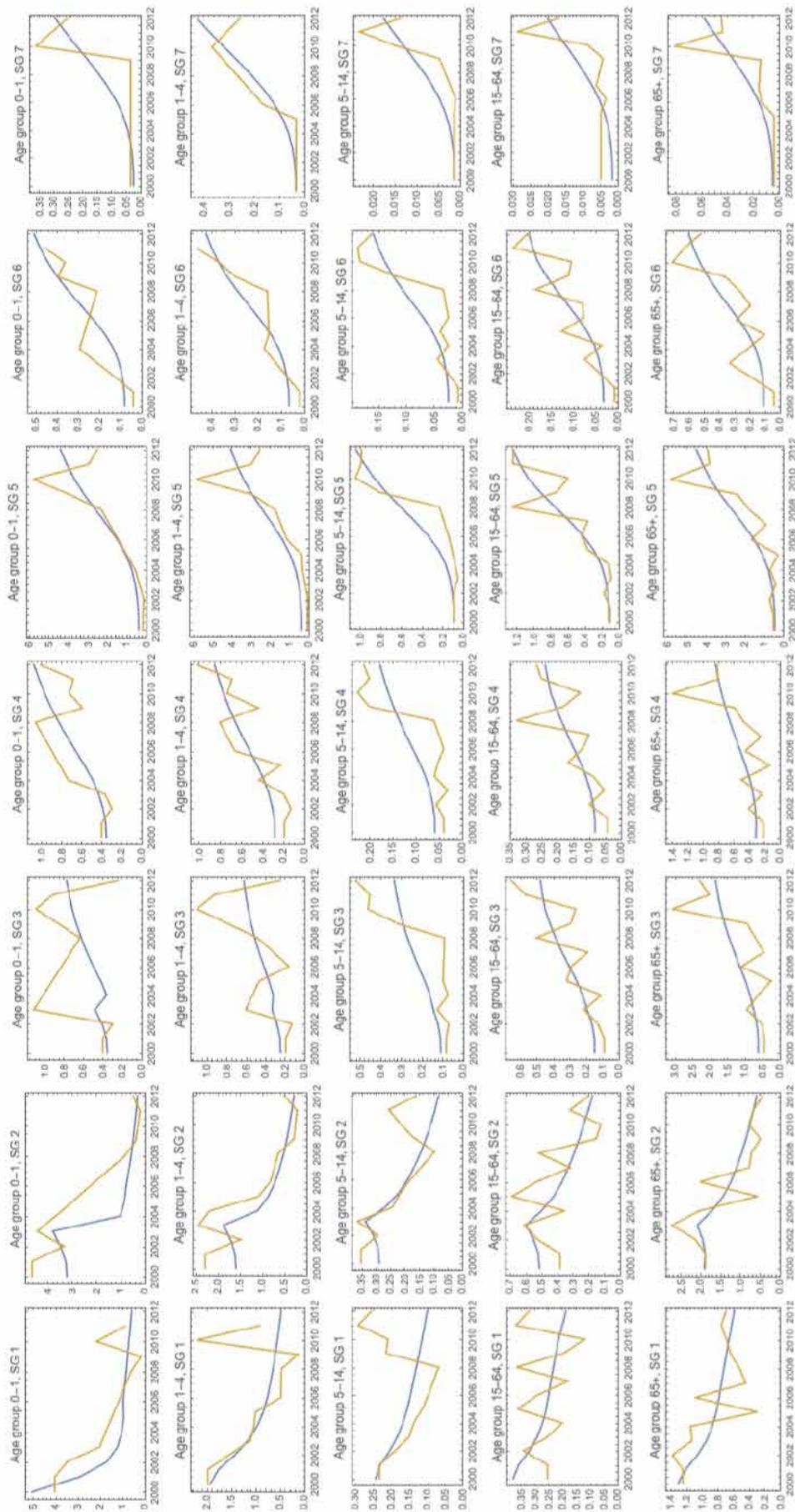
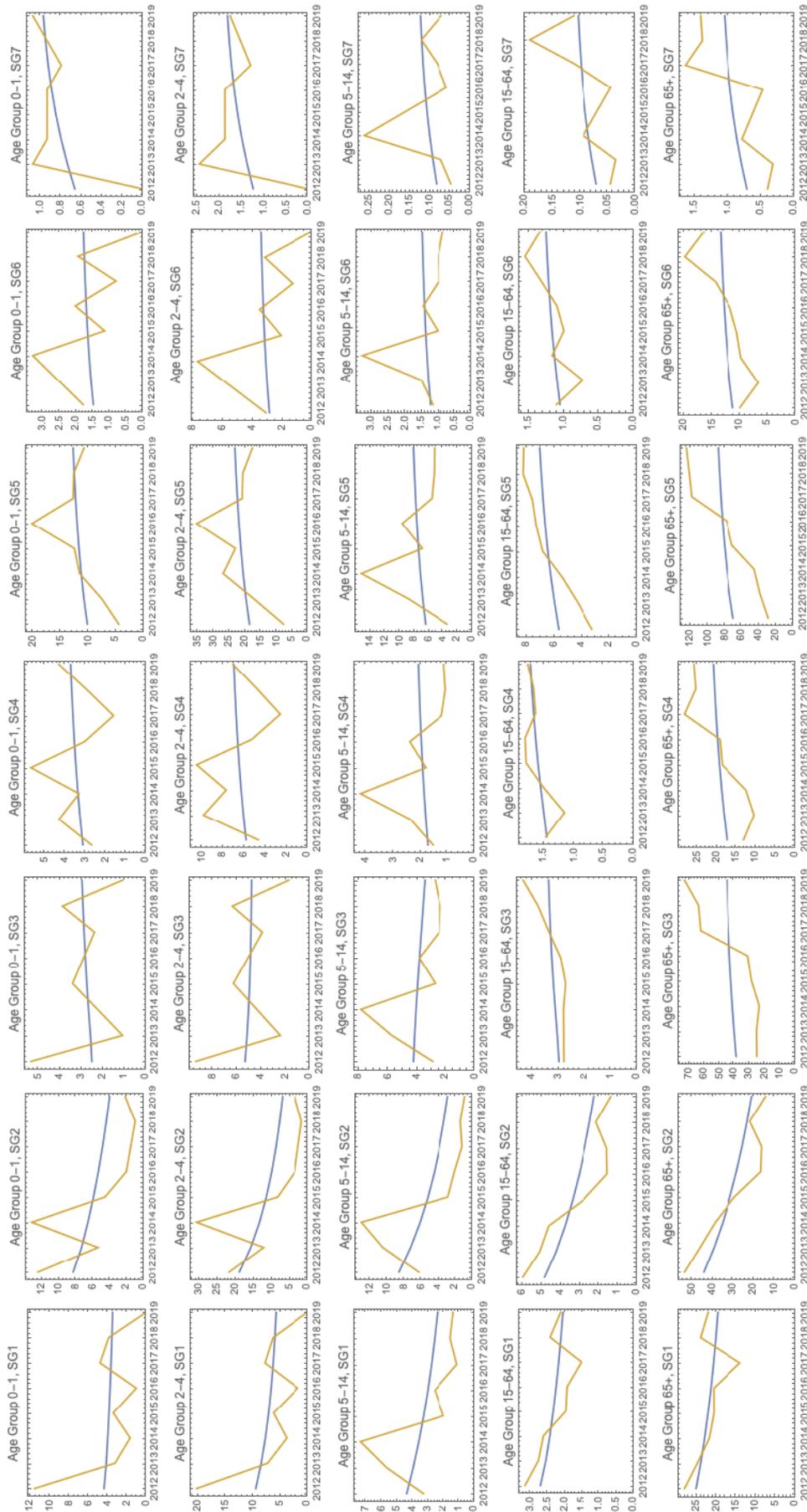


Fig. II (a-d). Data fitting ai fini della calibrazione del modello, anni 2012-2019. NB: il fitting dei dati è stato effettuato solo per le PNB e OMA, nota il trend temporale di incidenza, si comparerà questo con il modello.

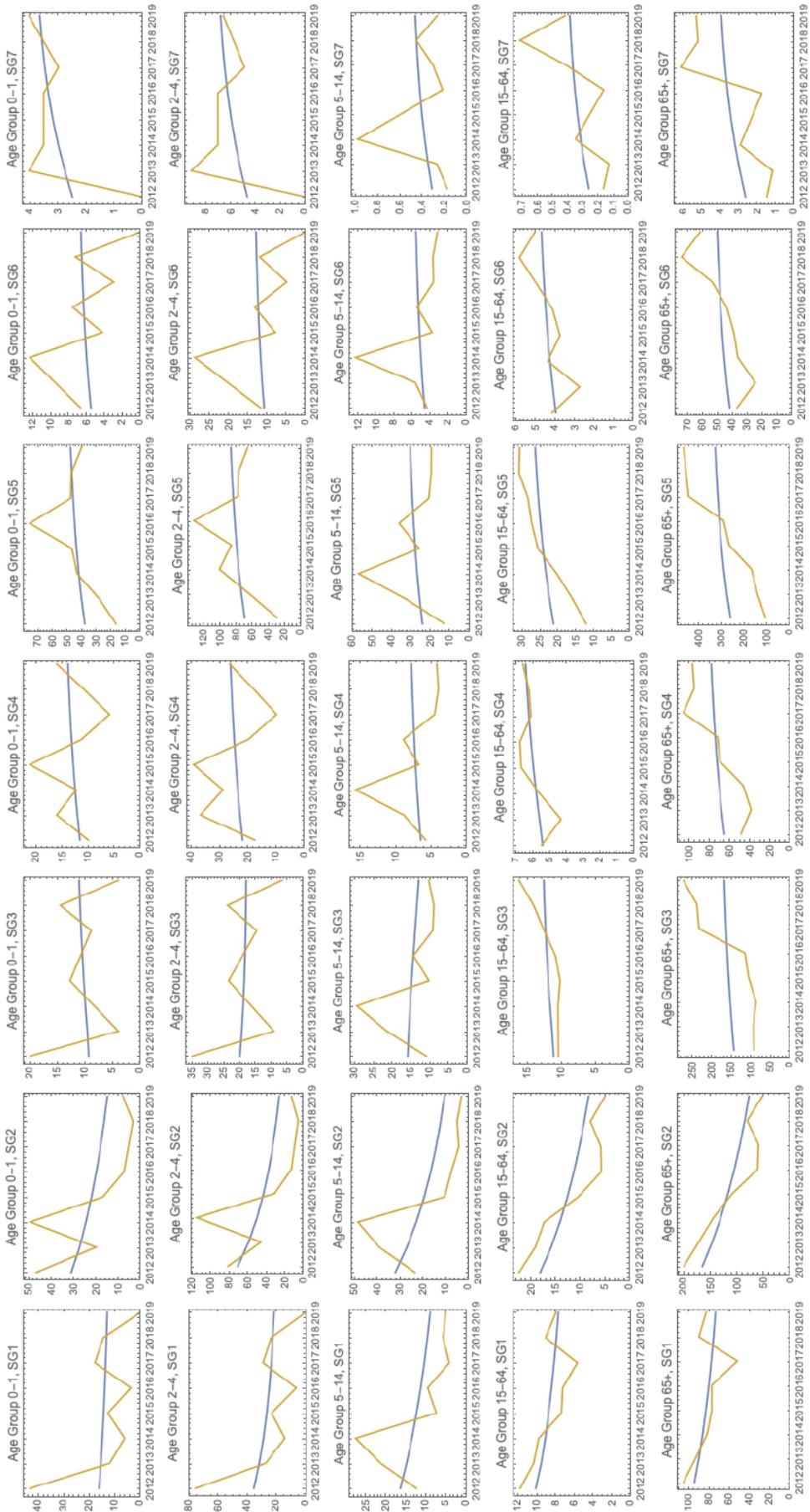
a) Fitting dell'incidenza delle MIP per fasce d'età e sierogruppo, 2012-



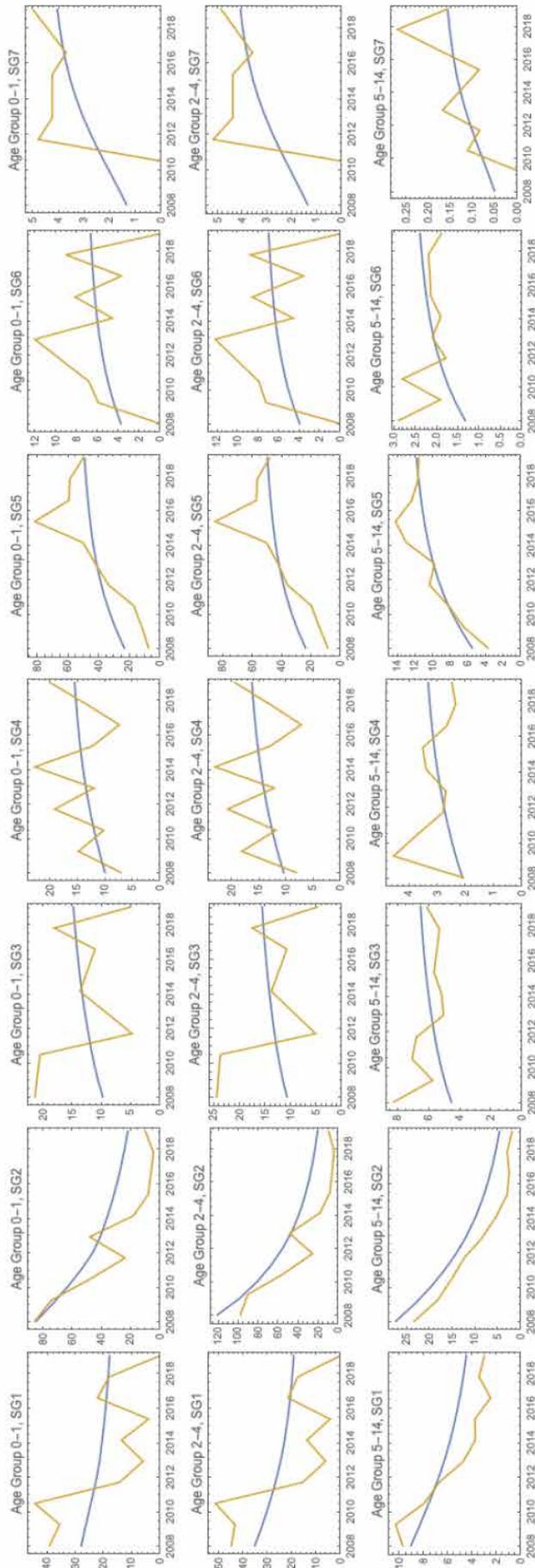
b) Fitting dei dati di incidenza delle PNB INPATIENT per fasce d'età e sierogrupo, 2012-2019



c) Fitting dei dati di incidenza delle PNB OUTPATIENT per fasce d'età e sierogruppo, 2012-2019



d) Fitting dei dati di incidenza delle OMA per fasce d'età (solo pediatriche) e sierogrupo, 2012-2019



Tab. H. *Utilities* al *baseline* da Szende et al. 2014.

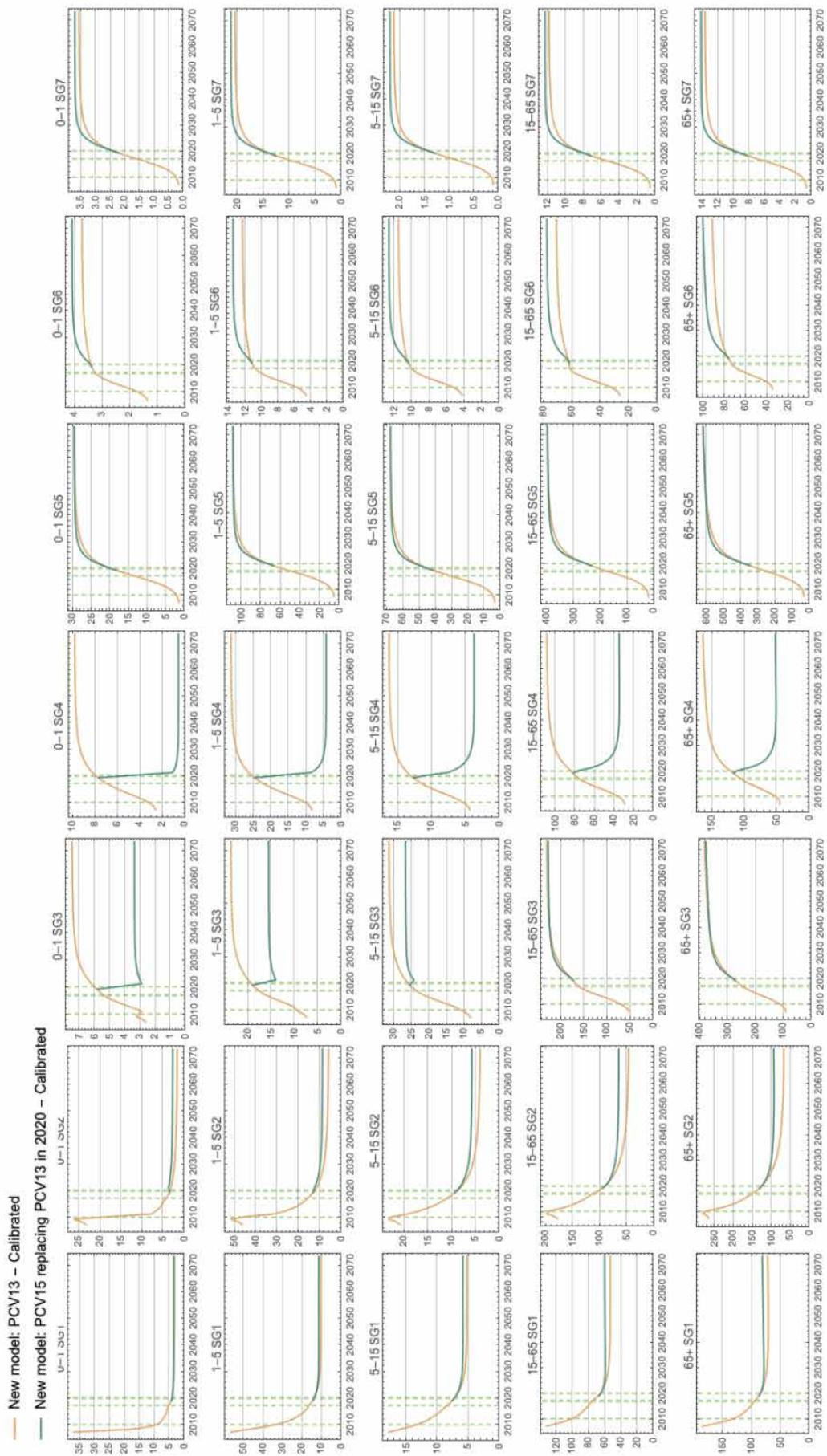
Fascia d'età	Baseline utility (mean)
0-1	0.948
1-5	0.948
5-15	0.9486
15-65	0.9163
65+	0.773922

Tab. I. *Disutilities* applicate in base all'età e alla malattia pneumococcica (da Beutels et al. 2017).

Evento	Sottopopolazione	Età	Valore disutilità	Durata
MIP (meningite o batteriemia)	Bambini + adulti a basso rischio	0-65 a	0,0203	Valore medio applicato per 1 a
		> 65 a	0,1741	
	Adulti a rischio	18-65 a	0,0310	
		> 65 a	0,0988	
	Sequela-post meningiti PMS (any risk)	Qualsiasi	0,477	Sino a morte
PNB ospedalizzate	Bambini + adulti a basso rischio	0-65 a	0,0491	Valore medio applicato per 1 a
		> 65 a	0,0679	
	Adulti a rischio	18-65 a	0,0708	
		> 65 a	0,0985	
PNB <i>outpatient</i>	Tutte	Tutte	0,196	8,5 gg
OMA	Bambini	0-14 a	0	N/A

a: anno; gg: giorni.

Fig. III. Proiezioni del Modello 2020-2070. Incidenza MIP per fascia d'età e sierogruppo (SG1-SG7), si noti come le *assumptions* di VE e di *carriage* si traducono in un impatto di PCV15 prevalentemente nel SG3 (sierotipo 3) e nel SG4 (sierotipi aggiuntivi di PCV15: 22F e 33F). Le scale denotano la diversa incidenza di ciascun sierogruppo e delle MIP per fasce d'età. Linea arancio: incidenza della MIP predetta dal modello (calibrata) con PCV13; Linea verde: incidenza della MIP predetta dal modello (calibrata) con l'introduzione di PCV15 a partire dal 2020.



Tab. L (1-6). Risultati del modello a seconda dello scenario considerato. A 50 anni il modello restituisce i risultati epidemiologici ed economici mostrati nelle tabelle seguenti. I casi di malattia diminuiscono in maniera consistente e così i costi associati. Considerando tutte le fasce d'età, l'introduzione di PCV15 in età pediatrica e in età adulta preverrebbe 5.745 morti e si assocerebbe a 14.817 QALY guadagnati e a -282.547.545 € risparmiati a valori scontati, mostrandosi una strategia dominante.

1) Risultati epidemiologici del caso base a 50 anni (2070), tutte le età, prospettiva della società

	Risultati epidemiologici caso base			Δ vs Caso base	
	PCV13 nei bambini	PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 anche negli adulti (PCV15 + PPSV23)	PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 anche negli adulti (PCV15 + PPSV23)
MIP	140.591	128.118	127.070	-12.549	-13.351
Batteriemia	98.413	89.682	88.949	-8.784	-9.346
Meningiti	42.177	38.435	38.121	-3.765	-4.005
PMS	41.755	38.051	37.740	-3.727	-3.965
PNB	8.770.953	8.275.355	8.232.048	-457.778	-490.937
OMA	333.586	306.798	306.799	-24.283	-24.282
Decesso	102.285	96.633	96.083	-5.328	-5.745

2) Risultati economici del caso base a 50 anni (2070), tutte le età, prospettiva della società

	Risultati caso base			Δ vs Caso base	
	PCV13 nei bambini	PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 anche negli adulti (PCV15 + PPSV23)	PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 negli adulti (PCV15 + PPSV23)
Costo vaccino	3.231.865.231 €	3.231.867.771 €	3.231.867.788 €	2.540 €	2.557 €
Costo MIP	694.872.618 €	640.611.235 €	636.082.259 €	-54.261.384 €	-58.790.359 €
Costo batteriemie	441.426.402 €	408.411.208 €	405.430.297 €	-33.015.195 €	-35.996.105 €
Costo meningiti	253.446.216 €	232.200.027 €	230.651.961 €	-21.246.189 €	-22.794.254 €
Costo PMS	27.754.718 €	25.217.519 €	25.041.010 €	-2.537.199 €	-2.713.707 €
Costo PNB	4.464.473.612 €	4.249.424.570 €	4.230.046.289 €	-215.049.042 €	-234.427.323 €
Costo OMA	69.599.185 €	64.286.778 €	64.286.874 €	-5.312.407 €	-5.312.311 €
LYs (discounted)	1.548.755.540	1.548.758.084	1.548.758.328	2.544	2.788
LYs (undiscounted)	2.990.356.088	2.990.361.735	2.990.362.283	5.647	6.195
Costo totale	8.488.565.364 €	8.211.407.872 €	8.187.324.220 €	-277.157.492 €	-301.241.143 €
QALYs guadagnati	1.375.560.594	1.375.575.302	1.375.576.405	14.708	15.811

3) Risultati epidemiologici ed economici a 50 anni (2070), per fascia d'età e per tutti gli scenari considerati, prospettiva della società

	Risultati caso base			Delta Caso base		Delta Scenario 1 (VE St 3)		Delta Scenario 2 (VCRs = 75% negli adulti)		
	PCV13 nei bambini	PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 anche negli adulti (PCV15 + PPSV23)	PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 negli adulti (PCV15 + PPSV23)	PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 negli adulti (PCV15 + PPSV23)	Casi attesi scenario PCV13 VCR 75%	Casi attesi scenario PCV15 VCR 75%	PCV15 negli adulti (PCV15 + PPSV23)
Fascia d'età 0-1										
MIP	3.704	2.997	2.997	-698	-698	-920	-920	3.705	2.997	-708
Batteriemia	2.593	2.098	2.098	-489	-489	-644	-644	2.593	2.098	-495
Meningiti	1.111	899	899	-209	-209	-276	-276	1.111	899	-212
PMS	1.100	890	890	-207	-207	-273	-273	1.100	890	-210
PNB	47.846	42.666	42.667	-4.859	-4.858	1.740	1.741	47.846	42.667	-5.179
OMA	43.686	40.241	40.241	-3.087	-3.087	5.912	5.913	43.686	40.241	-3.445
Decesso	55	45	45	-11	-11	-14	-14	55	45	-11
Fascia d'età 1-4										
MIP	13.051	10.828	10.828	-2.202	-2.202	-3.152	-3.152	13.051	10.829	-2.222
Batteriemia	9.135	7.580	7.580	-1.541	-1.541	-2.207	-2.207	9.136	7.580	-1.556
Meningiti	3.915	3.248	3.248	-660	-660	-946	-946	3.915	3.249	-667
PMS	3.876	3.216	3.216	-654	-654	-936	-936	3.876	3.216	-660
PNB	341.114	300.376	300.378	-38.375	-38.373	4.390	4.397	341.119	300.383	-40.736
OMA	178.644	163.668	163.668	-13.622	-13.621	17.385	17.389	178.644	163.669	-14.975
Decesso	359	298	298	-61	-61	-85	-85	359	298	-61
Fascia d'età 5-14										
MIP	8.404	6.906	6.906	-1.446	-1.447	-2.140	-2.140	8.404	6.906	-1.498
Batteriemia	5.883	4.834	4.834	-1.013	-1.013	-1.498	-1.498	5.883	4.834	-1.049
Meningiti	2.521	2.072	2.072	-434	-434	-642	-642	2.521	2.072	-449
PMS	2.496	2.051	2.051	-430	-430	-635	-635	2.496	2.051	-445
PNB	287.016	255.269	255.268	-28.819	-28.819	-9.915	-9.913	287.013	255.264	-31.749
OMA	111.256	102.890	102.890	-7.573	-7.574	-1.894	-1.894	111.250	102.884	-8.366

	Risultati caso base			Delta Caso base		Delta Scenario 1 (VE St 3)		Delta Scenario 2 (VCRs = 75% negli adulti)		
	PCV13 nei bambini	PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 anche negli adulti (PCV15 + PPSV23)	PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 negli adulti (PCV15 + PPSV23)	PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 negli adulti (PCV15 + PPSV23)	Casi attesi scenario PCV13 VCR 75%	Casi attesi scenario PCV15 VCR 75%	PCV15 negli adulti (PCV15 + PPSV23)
Decesso	115	95	95	-21	-21	-29	-29	115	95	-21
Fascia d'età 15-64										
MIP	48.526	45.076	44.517	-3.539	-3.980	-6.787	-7.263	48.525	44.515	-4.010
Batteriemia	33.968	31.553	31.162	-2.477	-2.786	-4.751	-5.084	33.967	31.161	-2.807
Meningiti	14.558	13.523	13.355	-1.062	-1.194	-2.036	-2.179	14.558	13.355	-1.203
PMS	14.412	13.387	13.222	-1.051	-1.182	-2.016	-2.157	14.412	13.221	-1.191
PNB	1.353.045	1.291.978	1.282.395	-53.771	-61.355	107.021	98.868	1.352.974	1.282.318	-70.656
OMA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Decesso	4.281	4.008	3.964	-274	-308	-348	-396	4.281	3.963	-318
Fascia d'età 65+										
MIP	66.905	62.311	61.822	-4.664	-5.025	-9.202	-9.588	45.655	41.841	-3.813
Batteriemia	46.834	43.618	43.275	-3.265	-3.517	-6.442	-6.712	31.958	29.289	-2.669
Meningiti	20.072	18.693	18.547	-1.399	-1.507	-2.761	-2.876	13.696	12.552	-1.144
PMS	19.871	18.506	18.361	-1.385	-1.492	-2.733	-2.848	13.559	12.427	-1.133
PNB	6.741.932	6.385.066	6.351.341	-331.954	-357.532	132.218	104.827	5.811.195	5.440.245	-370.950
OMA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Decesso	97.474	92.188	91.682	-5.286	-5.347	-642	-1.191	82.574	77.195	-5.379
Tutte le età										
MIP	140.591	128.118	127.070	-12.549	-13.351	-22.202	-23.064	119.339	107.088	-12.251
Batteriemia	98.413	89.682	88.949	-8.784	-9.346	-15.541	-16.145	83.537	74.962	-8.576
Meningiti	42.177	38.435	38.121	-3.765	-4.005	-6.660	-6.919	35.802	32.126	-3.675
PMS	41.755	38.051	37.740	-3.727	-3.965	-6.594	-6.850	35.444	31.805	-3.639
PNB	8.770.953	8.275.355	8.232.048	-457.778	-490.937	235.454	199.920	7.840.147	7.320.877	-519.270
OMA	333.586	306.798	306.799	-24.283	-24.282	21.402	21.408	333.580	306.794	-26.786
Decesso	102.285	96.633	96.083	-5.328	-5.745	-1.118	-269	87.384	81.595	-5.789

4) Impatto scenario 1: carriage acquisition % distinte per PCV13 e PCV15

VE Against Carriage Acquisition		
	PCV13	PCV15
PCV7	7,16%	7,01%
PCV13 (1, 5, 7A, 6F, 19A)	5,72%	5,20%
PCV13 (ST3)	1,39%	2,56%
22F, 33F	0%	6,1%

D'accordo a Ryman et al. 2022, applicando le GMT ratio ai valori iniziali di VE verso l'acquisizione del carriage, la VE di PCV7 passa a 7%, quella di PCV13 verso sierotipi non ST3 anch'essa diminuisce, mentre la protezione verso il ST3 aumenta passando da 1,39 a 2,56% per PCV15. Nuovamente, la VE di PCV15 verso i due sierotipi aggiuntivi è il risultato della media dei valori di PCV7 e PCV13.

- Rispetto al caso base, lo scenario 1 ipotizza una distinta protezione di PCV15 rispetto a PCV13 verso il carriage.
- Applicando questi valori di carriage acquisition, il modello proietta meno casi di malattia invasiva in età pediatrica rispetto al caso base, in quanto la maggiore VE nella prevenzione delle MIP da sierotipo 3 compensa l'aumento relativo dei casi attesi associati ai sierogruppi 1 e 2.
- In questo scenario, tuttavia, il maggior beneficio della protezione indiretta della vaccinazione pediatrica non riesce a contrastare l'aumento dei casi di PNB associati ai sierogruppi vaccinali 1 e 2 che hanno una prevalenza distinta nell'adulto. L'aumento della mortalità è dovuto ai casi di PNB con esito fatale in età 65+.

5) Impatto scenario 2: vaccinazione dell'adulto a coperture target (75%) in tutte le categorie di rischio

- Il modello ha correttamente incorporato nella calibrazione l'aumento delle coperture vaccinali in età pediatrica a cui si è assistito fra il 2013 e il 2020 e, nel corso della proiezione, prevede che le coperture in età pediatrica continuino ad aumentare. Poiché il modello nel caso base prevede un elevato burden di malattia nella popolazione adulta (15+) per via dell'aumento dell'incidenza delle patologie pneumococciche e dell'elevata proporzione di persone adulte e anziane nella popolazione italiana, un secondo scenario ha inteso valutare l'impatto dell'aumento della protezione diretta dell'adulto ipotizzando coperture al 75%.
- Come si osserva dai risultati epidemiologici, l'aumento delle coperture impatta la popolazione anziana e non quella pediatrica e prevede meno casi di PNB.

I risultati economici per fascia d'età e scenario considerato confermano che l'introduzione di PCV15 è una strategia dominante in ciascuna fascia d'età nel caso base in quanto si associa a minori costi per la gestione delle patologie pneumococciche non prevenute e a migliori esiti sanitari misurati in QALY e anni di vita guadagnati.

6) Risultati economici a 50 anni (2070), per fascia d'età e per tutti gli scenari considerati, prospettiva della società

	Risultati caso base		Delta Caso base		ICERS	Delta Scenario 1 (scaled VE vs St. 3)		ICERS	Delta Scenario 2 (VCRs = 75% negli adulti)	
	PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 anche negli adulti (PCV15 + PPSV23)	PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 negli adulti (PCV15 + PPSV23)		PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 negli adulti (PCV15 + PPSV23)		PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 negli adulti (PCV15 + PPSV23)
Fascia d'età 0-1										
Costo vaccino	2.733.622.990 €	2.733.622.990 €	0 €	0 €		0 €	0 €		0 €	0 €
Costo MIP	16.470.553 €	13.407.517 €	-3.062.977 €	-3.063.036 €		-3.815.469 €	-3.815.614 €		-3.062.845 €	-3.062.932 €
Costo batteriemie	8.495.178 €	6.915.326 €	-1.579.821 €	-1.579.852 €		-1.967.941 €	-1.968.016 €		-1.579.754 €	-1.579.798 €
Costo meningiti	7.975.375 €	6.492.220 €	-1.483.155 €	-1.483.184 €		-1.847.527 €	-1.847.598 €		-1.483.091 €	-1.483.133 €
Costo PMS	1.136.308 €	924.992 €	-211.316 €	-211.320 €		-263.230 €	-263.240 €		-211.307 €	-211.313 €
Costo PNB	18.615.002 €	16.659.096 €	-1.955.906 €	-1.955.773 €		-44.419 €	-44.031 €		-1.955.920 €	-1.955.733 €
Costo OMA	9.118.018 €	8.424.383 €	-693.635 €	-693.586 €		703.119 €	703.351 €		-693.608 €	-693.537 €
LYS (discounted)	18.893.597	18.893.602	5.252	5.252		7	7		5	5
LYS (undiscounted)	36.480.236	36.480.246	10.532	10.532		13	13		10	10
Costo totale	2.778.962.871 €	2.773.039.088 €	-5.923.833 €	-5.923.714 €	PCV15 dominante	-3.419.999 €	-3.419.534 €	PCV15 dominante	-5.923.679 €	-5.923.513 €
QALYS guadagnati	17.906.696	17.907.486	790	790		921	921		790	790
Fascia d'età 1-4										
Costo vaccino	0 €	0 €	0 €	0 €		0 €	0 €		0 €	0 €
Costo MIP	58.010.373 €	48.441.760 €	-9.568.342 €	-9.568.613 €		-12.768.160 €	-12.768.812 €		-9.568.152 €	-9.568.541 €
Costo batteriemie	29.920.578 €	24.985.420 €	-4.935.158 €	-4.935.297 €		-6.585.559 €	-6.585.896 €		-4.935.059 €	-4.935.259 €
Costo meningiti	28.089.795 €	23.456.610 €	-4.633.185 €	-4.633.316 €		-6.182.601 €	-6.182.917 €		-4.633.093 €	-4.633.281 €
Costo PMS	4.047.385 €	3.379.802 €	-667.583 €	-667.602 €		-890.835 €	-890.880 €		-667.570 €	-667.597 €
Costo PNB	132.956.376 €	117.627.941 €	-15.328.435 €	-15.327.744 €		-2.952.420 €	-2.950.130 €		-15.327.717 €	-15.327.717 €
Costo OMA	37.281.283 €	34.270.002 €	-3.011.420 €	-3.011.280 €		1.778.812 €	1.779.567 €		-3.011.362 €	-3.011.159 €
LYS (discounted)	75.445.865	75.445.895	30.365	30.366		40	40		30	30
LYS (undiscounted)	145.672.762	145.672.823	61.197	61.200		86	86		61	61
Costo totale	232.295.416 €	203.719.636 €	-28.575.780 €	-28.575.239 €	PCV15 dominante	-14.832.601 €	-14.830.255 €	PCV15 dominante	-28.575.775 €	-28.575.015 €
QALYS guadagnati	71.505.455	71.508.151	2.697	2.697		3.138	3.138		2.697	2.697
Fascia d'età 5-14										
Costo vaccino	0 €	0 €	0 €	0 €		0 €	0 €		0 €	0 €
Costo MIP	37.453.752 €	31.128.303 €	-6.325.449 €	-6.325.731 €		-8.688.617 €	-8.689.167 €		-6.324.767 €	-6.325.170 €
Costo batteriemie	19.317.888 €	16.055.349 €	-3.262.539 €	-3.262.684 €		-4.481.413 €	-4.481.696 €		-3.262.187 €	-3.262.394 €

	Risultati caso base		Delta Caso base		ICERS	Delta Scenario 1 (scaled VE vs St 3)		ICERS	Delta Scenario 2 (VCRs = 75% negli adulti)	
	PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 anche negli adulti (PCV15 + PPSV23)	PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 negli adulti (PCV15 + PPSV23)		PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 negli adulti (PCV15 + PPSV23)		PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 negli adulti (PCV15 + PPSV23)
Costo meningiti	18.135.864 €	15.072.953 €	-3.062.910 €	-3.063.047 €		-4.207.204 €	-4.207.471 €		-3.062.580 €	-3.062.775 €
Costo PMS	2.585.206 €	2.148.598 €	-436.608 €	-436.627 €		-599.723 €	-599.761 €		-436.561 €	-436.589 €
Costo PNB	113.601.810 €	102.127.713 €	-11.474.097 €	-11.474.249 €		-6.895.542 €	-6.895.064 €		-11.474.397 €	-11.474.609 €
Costo OMA	23.199.884 €	21.592.532 €	-1.607.353 €	-1.607.445 €		-952.623 €	-952.601 €		-1.607.369 €	-1.607.494 €
LYs (discounted)	188.412.617	188.412.627	10.566	10.581		13	15		10	10
LYs (undiscounted)	363.791.659	363.791.679	20.594	20.595		29	29		20	20
Costo totale	176.840.652 €	156.997.146 €	-19.843.506 €	-19.844.053 €		-17.136.504 €	-17.136.593 €		-19.843.093 €	-19.843.860 €
QALYs guadagnati	178.603.762	178.605.494	1.732	1.732	PCV15 dominante	2.147	2.147	PCV15 dominante	1.732	1.732
Fascia d'età 15-64										
Costo vaccino	243.675.053 €	243.675.484 €	430 €	443 €		737 €	751 €		431 €	444 €
Costo MIP	246.230.674 €	230.989.183 €	-15.241.491 €	-17.772.554 €		-27.731.991 €	-30.527.107 €		-15.242.132 €	-17.775.932 €
Costo batteriemie	162.070.299 €	152.038.274 €	-10.032.025 €	-11.697.985 €		-18.253.339 €	-20.093.098 €		-10.032.448 €	-11.700.211 €
Costo meningiti	84.160.375 €	78.950.910 €	-5.209.466 €	-6.074.569 €		-9.478.652 €	-10.434.008 €		-5.209.684 €	-6.075.721 €
Costo PMS	13.321.380 €	12.496.797 €	-824.583 €	-961.517 €		-1.500.334 €	-1.651.554 €		-824.618 €	-961.700 €
Costo PNB	706.177.908 €	679.085.872 €	-27.092.036 €	-31.588.577 €		31.765.484 €	26.809.410 €		-27.090.386 €	-31.592.613 €
Costo OMA	0 €	0 €	0 €	0 €		0 €	0 €		0 €	0 €
LYs (discounted)	902.619.264	902.619.389	125	146		155	178		125	146
LYs (undiscounted)	1.742.792.424	1.742.792.695	271	314		347	395		271	314
Costo totale	1.209.405.016 €	1.166.247.336 €	-43.157.679 €	-50.322.204 €		2.533.895 €	-5.368.500 €		-43.156.705 €	-50.329.801 €
QALYs guadagnati	826.748.865	826.751.757	2.892	3.373	PCV15 dominante	3.540	4.070	PCV15 costo-efficace a 7/16	2.892	3.373
Fascia d'età 65+										
Costo vaccino	254.567.187 €	254.569.297 €	2.110 €	2.114 €		3.904 €	3.909 €		368 €	369 €
Costo MIP	336.707.266 €	316.644.141 €	-20.063.124 €	-22.060.425 €		-37.790.398 €	-39.985.829 €		-14.028.289 €	-16.098.757 €
Costo batteriemie	221.622.459 €	208.416.807 €	-13.205.652 €	-14.520.286 €		-24.873.835 €	-26.318.879 €		-9.233.494 €	-10.596.286 €
Costo meningiti	115.084.807 €	108.227.334 €	-6.857.473 €	-7.540.139 €		-12.916.564 €	-13.666.950 €		-4.794.796 €	-5.502.471 €
Costo PMS	6.664.439 €	6.267.330 €	-397.109 €	-436.641 €		-747.985 €	-791.439 €		-277.661 €	-318.642 €

	Risultati caso base		Delta Caso base		ICERS	Delta Scenario 1 (scaled VE vs St 3)		ICERS	Delta Scenario 2 (VCRs = 75% negli adulti)		ICERS
	PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 anche negli adulti (PCV15 + PPSV23)	PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 negli adulti (PCV15 + PPSV23)		PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 negli adulti (PCV15 + PPSV23)		PCV15 vs PCV13 nei bambini	PCV15 negli adulti (PCV15 + PPSV23)	
Costo PNB	3.493.122.516 €	3.333.923.947 €	-159.198.569 €	-174.080.980 €		6.674.754 €	-9.679.973 €		-145.403.776 €	-166.177.634 €	
Costo OMA	0 €	0 €	0 €	0 €		0 €	0 €		0 €	0 €	
LVS (discounted)	363.384.198	363.386.570	2.372	2.596		378	622		2116	2418	
LVS (undiscounted)	701.619.008	701.624.291	5.284	5.789		636	1.186		4731	5373	
Costo totale	4.091.061.408 €	3.911.404.716 €	-179.656.692 €	-196.575.933 €		-31.859.725 €	-50.453.332 €		-159.709.359 €	-182.594.665 €	
QALYs guadagnati	280.795.816	280.802.413	6.597	7.220	PCV15 dominante	1.703	2.388	PCV15 dominante	5.805	6.638	PCV15 dominante
Tutte le età											
Costo vaccino	3.231.865.231 €	3.231.867.771 €	2.540 €	2.557 €		4.640 €	4.659 €		799 €	813 €	
Costo MIP	694.872.618 €	640.611.235 €	-54.261.384 €	-58.790.359 €		-90.794.635 €	-95.786.529 €		-48.226.185 €	-52.881.330 €	
Costo batteriemie	441.426.402 €	408.411.208 €	-33.015.195 €	-35.996.105 €		-56.162.087 €	-59.447.586 €		-29.042.942 €	-32.073.948 €	
Costo meningiti	253.446.216 €	232.200.027 €	-21.246.189 €	-22.794.254 €		-34.632.548 €	-36.338.944 €		-19.183.244 €	-20.757.382 €	
Costo PMS	27.754.718 €	25.217.519 €	-2.537.199 €	-2.713.707 €		-4.002.107 €	-4.196.874 €		-2.417.717 €	-2.595.840 €	
Costo PNB	4.464.473.612 €	4.249.424.570 €	-215.049.042 €	-234.427.323 €		28.547.856 €	7.240.212 €		-201.253.168 €	-226.528.306 €	
Costo OMA	69.599.185 €	64.286.778 €	-5.312.407 €	-5.312.311 €		1.529.309 €	1.550.317 €		-5.312.339 €	-5.312.190 €	
LVS (discounted)	1.548.755.540	1.548.758.084	2.544	2.788		594	863		2287	2610	
LVS (undiscounted)	2.990.356.088	2.990.361.735	5.647	6.195		1112	1.710		5095	5780	
Costo totale	8.488.565.364 €	8.211.407.872 €	-277.157.492 €	-301.241.143 €		-64.714.936 €	-91.208.216 €		-257.208.611 €	-287.266.854 €	
QALYs guadagnati	1.375.560.594	1.375.575.302	14.708	15.811	PCV15 dominante	11.449	12.664	PCV15 dominante	13.916	15.230	PCV15 dominante

Bibliografia

- [1] Istituto Superiore di Sanità. Epicentro. Available at: <https://www.epicentro.iss.it/meningite/epidemiologia-italia> (Accessed on: 24/02/2023).
- [2] Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019. Available at: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_publicazioni_2571_allegato.pdf (Accessed on: 24/02/2023).
- [3] Dipartimento Malattie Infettive - Istituto Superiore Di Sanità. Sorveglianza delle Malattie Batteriche Invasive in Italia. Rapporto consolidato 2019. Novembre 2020. Available at: <https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+consolidato+MIB+2019.pdf/1faeb457-9859-f800-b9aa-bf8aea405093?t=1612517562338> (Accessed on: 24/02/2023).
- [4] Hu T, Weiss T, Bencina G, Owusu-Edusei K, Petigara T. Health and economic burden of invasive pneumococcal disease associated with 15-valent pneumococcal conjugate vaccine serotypes in children across eight European countries. *J Med Econ* 2021;24:1098-107. <https://doi.org/10.1080/13696998.2021.1970975>
- [5] EMA. CHMP di Vaxneuvance, 29/11/2022. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxneuvance> (Accessed on: 15/03/2023).
- [6] Pan American Health Organization (PAHO), World Health Organization (WHO). Health Technology Assessment. Available at: <https://www.paho.org/en/topics/health-technology-assessment> (Accessed on: 15/03/2023).
- [7] Gasparini R, Amicizia D, Lai P.G., Lucioni C, Panatto D. Health Technology Assessment and vaccinations in Italy. *Global & Regional Health Technology Assessment* 2014;1(1). <https://doi.org/10.5301/GRHTA.2014.12360>
- [8] Bottomley C, Roca A, Hill PC, Greenwood B, Isham V. A mathematical model of serotype replacement in pneumococcal carriage following vaccination. *J R Soc Interface* 2013;10:20130786. <https://doi.org/10.1098/rsif.2013.0786>
- [9] Melegaro A, Choi YH, George R, Edmunds WJ, Miller E, Gay NJ. Dynamic models of pneumococcal carriage and the impact of the Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine on invasive pneumococcal disease. *BMC Infect Dis* 2010;10:90. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-90>
- [10] Sutton KL, Banks HT, Castillo-Chavez C. Public vaccination policy using an age-structured model of pneumococcal infection dynamics. *J Biol Dyn* 2010;4:176-95. <https://doi.org/10.1080/17513750903023715>
- [11] De Cao E, Melegaro A, Klok R, Postma M. Optimising assessments of the epidemiological impact in The Netherlands of paediatric immunisation with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine using dynamic transmission modelling. *PLoS One* 2014;9:e89415. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089415>
- [12] Choi YH, Andrews N, Miller E. Estimated impact of revising the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine schedule from 2+1 to 1+1 in England and Wales: A modelling study. *PLoS Med* 2019;16:e1002845. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002845>
- [13] Cobey S, Lipsitch M. Niche and neutral effects of acquired immunity permit coexistence of pneumococcal serotypes. *Science* 2012;335:1376-80. <https://doi.org/10.1126/science.1215947>
- [14] Colijn C, Cohen T, Fraser C, Hanage W, Goldstein E, Givon-Lavi N, Dagan R, Lipsitch M. What is the mechanism for persistent coexistence of drug-susceptible and drug-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae*? *J R Soc Interface* 2010;7:905-19. <https://doi.org/10.1098/rsif.2009.0400>
- [15] Flasche S, Edmunds WJ, Miller E, Goldblatt D, Robertson C, Choi YH. The impact of specific and non-specific immunity on the ecology of *Streptococcus pneumoniae* and the implications for vaccination. *Proc Biol Sci* 2013;280:20131939. <https://doi.org/10.1098/rspb.2013.1939>
- [16] Lipsitch M. Vaccination against colonizing bacteria with multiple serotypes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:6571-6. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.12.6571>
- [17] Lipsitch M. Bacterial vaccines and serotype replacement: lessons from *Haemophilus influenzae* and prospects for *Streptococcus pneumoniae*. *Emerg Infect Dis* 1999;5:336-45. <https://doi.org/10.3201/eid0503.990304>
- [18] Løchen A, Anderson RM. Dynamic transmission models and economic evaluations of pneumococcal conjugate vaccines: a quality appraisal and limitations. *Clin Microbiol Infect* 2020;26:60-70. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.04.026>
- [19] Mathematica, Wolfram Research Company Background, 2023. Available at: <https://www.wolfram.com/mathematica/?source=nav> (Accessed on: 22/03/2023).
- [20] Fattore, G. Proposta di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari in Italia. *Pharmacoeconomics-Ital-Res-Articles* 2009;11:83-93. <https://doi.org/10.1007/BF03320660>
- [21] Gaivão M, Dionisio F, Gjini E. Transmission Fitness in Co-colonization and the Persistence of Bacterial Pathogens. *Bull Math Biol* 2017;79:2068-87. <https://doi.org/10.1007/s11538-017-0320-3>
- [22] Choi YH, Jit M, Flasche S, Gay N, Miller E. Mathematical modelling long-term effects of replacing Prevnar7 with Prevnar13 on invasive pneumococcal diseases in England and Wales. *PLoS One* 2012;7:e39927. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039927>
- [23] Iannelli M, Martcheva M, Li XZ. Strain replacement in an epidemic model with super-infection and perfect vaccination. *Math Biosci* 2005;195:23-46. <https://doi.org/10.1016/j.mbs.2005.01.004>
- [24] Brueggemann AB, Peto TE, Crook DW, Butler JC, Kristinsson KG, Spratt BG. Temporal and geographic stability of the serogroup-specific invasive disease potential of *Streptococcus pneumoniae* in children. *J Infect Dis* 2004;190:1203-11. <https://doi.org/10.1086/423820>
- [25] Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis* 2004;4:144-54. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(04\)00938-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(04)00938-7)
- [26] Malik TM, Mohammed-Awel J, Gumel AB, Elbasha EH. Mathematical assessment of the impact of cohort vaccination on pneumococcal carriage and serotype replacement. *J Biol Dyn* 2021;15(Suppl 1):S214-47. <https://doi.org/10.1080/17513758.2021.1884760>
- [27] Hethcote HW. An age-structured model for pertussis transmission. *Math Biosci* 1997;145:89-136. [https://doi.org/10.1016/S0025-5564\(97\)00014-X](https://doi.org/10.1016/S0025-5564(97)00014-X)
- [28] Elbasha EH. Global stability of equilibria in a two-sex HPV vaccination model. *Bull Math Biol* 2008;70:894-909. <https://doi.org/10.1007/s11538-007-9283-0>
- [29] ISTAT. Tavole di mortalità. Available at: http://dati.istat.it/Index.aspx?DataSetCode=DCIS_MORTALITA1 (Accessed on: 24/02/2023).
- [30] ISTAT. Popolazione. Available at: <https://www.istat.it/it/archivio/indicatori+demografici#:~:text=A1%201%C2%B0%20gennaio%202022,in%20meno%20in%20un%20anno> (Accessed on: 24/02/2023).
- [31] Elbasha EH, Gumel AB. Vaccination and herd immunity thresholds in heterogeneous populations. *J Math Biol* 2021;83:73. <https://doi.org/10.1007/s00285-021-01686-z>
- [32] ISTAT. Salute. Indagine Multiscopo. Available at: <https://www.istat.it/it/archivio/237448> (Accessed on: 24/02/2023).
- [33] Prem K, Cook AR, Jit M. Projecting social contact matrices in 152 countries using contact surveys and demographic data. *PLoS Comput Biol* 2017;13:e1005697. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1005697>
- [34] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Epidemiol-

- ogy and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. The Pink Book: Course Textbook. 14th ed. 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/pneumo.pdf> (Accessed on: 24/02/2023).
- [35] ISS. Sorveglianza delle Malattie Batteriche Invasive. Rapporto Mabi 2007-2010. 2013 Available at: <https://www.iss.it/documents/20126/0/Rapporto+MIB+2007-2010.pdf/82561414-9560-52da-f6b9-7dccb251fb07?t=1616753347537> (Accessed on: 24/02/2023).
- [36] ISS. Sorveglianza delle Malattie Batteriche Invasive. Rapporto Mabi 2011-2011, 2017. Available at: <https://www.iss.it/en/-rapporto-mib-2011-2017> (Accessed on: 24/02/2023).
- [37] ISS. Sorveglianza delle Malattie Batteriche Invasive, Rapporto Mabi 1994-2006. Available at: <https://www.iss.it/en/-rapporti-iss-1> (Accessed on: 24/02/2023).
- [38] Savulescu C, Krizova P, Valentiner-Branth P, Ladhani S, Rinta-Kokko H, Levy C, Mereckiene J, Knol M, Winje BA, Ciruela P, de Miguel S, Guevara M, MacDonald L, Kozakova J, Slotved HC, Fry NK, Pekka Nuorti J, Danis K, Corcoran M, van der Ende A, Vestheim DF, Munoz-Almagro C, Sanz JC, Castilla J, Smith A, Colzani E, Pastore Celentano L, Hanquet G; SpIDnet VE study group. Effectiveness of 10 and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines against invasive pneumococcal disease in European children: SpIDnet observational multicentre study. *Vaccine* 2022;40:3963-74. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.05.011>
- [39] Lewnard JA, Bruxvoort KJ, Fischer H, Hong VX, Grant LR, Jódar L, Cané A, Gessner BD, Tartof SY. Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Medically Attended Lower Respiratory Tract Infection and Pneumonia Among Older Adults. *Clin Infect Dis* 2022;75:832-41. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab1051>
- [40] Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herava E, Takala A, Käyhty H, Karma P, Kohberger R, Siber G, Mäkelä PH; Finnish Otitis Media Study Group. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N Engl J Med* 2001;344:403-9. <https://doi.org/10.1056/NEJM200102083440602>
- [41] Pichichero M, Kaur R, Scott DA, Gruber WC, Trammel J, Almudevar A, Center KJ. Effectiveness of 13-valent pneumococcal conjugate vaccination for protection against acute otitis media caused by *Streptococcus pneumoniae* in healthy young children: a prospective observational study. *Lancet Child Adolesc Health* 2018;2:561-8. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(18\)30168-8](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(18)30168-8)
- [42] Ryman J, Weaver J, Hu T, Weinberger DM, Yee KL, Sachs JR. Predicting vaccine effectiveness against invasive pneumococcal disease in children using immunogenicity data. *NPJ Vaccines* 2022;7:140. <https://doi.org/10.1038/s41541-022-00538-1>
- [43] Ryman J, Weaver J, Yee KL, Sachs JR. Predicting effectiveness of the V114 vaccine against invasive pneumococcal disease in children. *Expert Rev Vaccines* 2022;21:1515-21. <https://doi.org/10.1080/14760584.2022.2112179>
- [44] Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, van Werkhoven CH, van Deursen AM, Sanders EA, Verheij TJ, Patton M, McDonough A, Moradoghli-Haftvani A, Smith H, Melleliu T, Pride MW, Crowther G, Schmoele-Thoma B, Scott DA, Jansen KU, Lobatto R, Oosterman B, Visser N, Caspers E, Smorenburg A, Emimi EA, Gruber WC, Grobbee DE. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015;372:1114-25. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408544>
- [45] Suzuki M, Dhoubhadel BG, Ishifuji T, Yasunami M, Yaegashi M, Asoh N, Ishida M, Hamaguchi S, Aoshima M, Ariyoshi K, Morimoto K; Adult Pneumonia Study Group-Japan (APSG-J). Serotype-specific effectiveness of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against pneumococcal pneumonia in adults aged 65 years or older: a multicentre, prospective, test-negative design study. *Lancet Infect Dis* 2017;17:313-21. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30049-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30049-X)
- [46] Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, Hummers-Pradier E, Wichmann O, Bogdan C. Effectiveness of the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPV23) against Pneumococcal Disease in the Elderly: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2017;12:e0169368. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169368>
- [47] Leidner AJ. Summary of three economic models assessing pneumococcal vaccines in US adults. ACIP meeting Pneumococcal Vaccines. September 29, 2021. Available at: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/110717> (Accessed on: 24/02/2023).
- [48] Lawrence H, Pick H, Baskaran V, Daniel P, Rodrigo C, Ashton D, Edwards-Pritchard RC, Sheppard C, Eletu SD, Litt D, Fry NK, Rose S, Trotter C, McKeever TM, Lim WS. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against vaccine serotype pneumococcal pneumonia in adults: A case-control test-negative design study. *PLoS Med* 2020;17:e1003326. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003326>
- [49] Ministero della Salute. Coperture vaccinali nell'infanzia e nell'adolescenza, vari anni. Available at: <https://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/dettaglioContenutiVaccinazioni.jsp?lingua=italiano&id=811&area=vaccinazioni&menu=vuoto> (Accessed on: 24/02/2023).
- [50] ISS. Gruppo di Lavoro del CNESPS. Dati e evidenze disponibili per l'utilizzo dei vaccini anti-pneumococcici nei soggetti a rischio di qualsiasi età e per l'eventuale ampliamento dell'offerta ai soggetti anziani. 2013. Available at: <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/pdf/Dati%20e%20evidenze%20vaccini%20anti-pneumococcici.pdf> (Accessed on: 24/02/2023).
- [51] AIFA. Rapporto sull'uso dei farmaci in Italia, OSMED, vari anni. Available at: <https://www.aifa.gov.it/rapporti-osmed> (Accessed on: 24/02/2023).
- [52] D'Ancona F, Caporali MG, Del Manso M, Giambi C, Camilli R, D'Ambrosio F, Del Grosso M, Iannazzo S, Rizzuto E, Pantosti A. Invasive pneumococcal disease in children and adults in seven Italian regions after the introduction of the conjugate vaccine, 2008-2014. *Epidemiol Prev* 2015;39(4 Suppl 1):134-8.
- [53] Barbieri E, Porcu G, Hu T, Petigara T, Senese F, Prandi GM, Scamarcia A, Cantarutti L, Cantarutti A, Giaquinto C. A Retrospective Analysis to Estimate the Burden of Invasive Pneumococcal Disease and Non-Invasive Pneumonia in Children < 15 Years of Age in the Veneto Region, Italy. *Children (Basel)* 2022;9:657. <https://doi.org/10.3390/children9050657>
- [54] Astengo M, Paganino C, Amicizia D, Sticchi L, Orsi A, Icardi G, Piazza MF, Mohanty S, Senese F, Prandi GM, Ansaldi F. Incidence of Hospitalisation and Emergency Department Visits for Pneumococcal Disease in Children, Adolescents, and Adults in Liguria, Italy: A Retrospective Analysis from 2012-2018. *Vaccines (Basel)* 2022;10:1375. <https://doi.org/10.3390/vaccines10091375>
- [55] Said MA, Johnson HL, Nonyane BA, Deloria-Knoll M, O'Brien KL; AGEDD Adult Pneumococcal Burden Study Team; Andreo F, Beovic B, Blanco S, Boersma WG, Boulware DR, Butler JC, Carratalà J, Chang FY, Charles PG, Diaz AA, Domínguez J, Ehara N, Endeman H, Falcó V, Falguera M, Fukushima K, Garcia-Vidal C, Genne D, Guchev IA, Gutierrez F, Hernes SS, Hoepelman AI, Hohenthal U, Johansson N, Kolek V, Kozlov RS, Lauderdale TL, Mareković I, Masiá M, Matta MA, Miró Ó, Murdoch DR, Nueremberger E, Paolini R, Perelló R, Snijders D, Plečko V, Sordé R, Strålin K, van der Eerden MM, Vila-Corcoles A, Watt JP. Estimating the burden of pneumococcal pneumonia among adults: a systematic review and meta-analysis of diagnostic techniques. *PLoS One* 2013;8:e60273. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0060273>
- [56] Sterrantino C, Trifirò G, Lapi F, Pasqua A, Mazzaglia G, Piccinni C, Cricelli C, Rossi A, Blasi F. Burden of community-acquired pneumonia in Italian general practice. *Eur Respir J* 2013;42:1739-42. <https://doi.org/10.1183/09031936.00128713>
- [57] Crea Sanità. Analisi attività di ricovero ospedaliero per diagnosi di polmonite 2010-2019. 2021. Available at: https://www.creasanita.it/images/publicazioni/Report_attivita_di_ricovero_per_polmonite.pdf (Accessed on: 24/02/2023).

- [58] Amicizia D, Astengo M, Paganino C, Piazza MF, Sticchi C, Orsi A, Varlese F, Hu T, Petigara T, Senese F, Prandi GM, Icardi G, Ansaldo F. Economic burden of pneumococcal disease in children in Liguria, Italy. *Hum Vaccin Immunother* 2022;18:2082205. <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2082205>
- [59] Barbieri E, Porcu G, Petigara T, Senese F, Prandi GM, Scamarcia A, Cantarutti L, Cantarutti A, Giaquinto C. The Economic Burden of Pneumococcal Disease in Children: A Population-Based Investigation in the Veneto Region of Italy. *Children (Basel)* 2022;9:1347. <https://doi.org/10.3390/children9091347>
- [60] Astengo M, Paganino C, Amicizia D, Trucchi C, Tassinari F, Sticchi C, Sticchi L, Orsi A, Icardi G, Piazza MF, Di Silverio B, Deb A, Senese F, Prandi GM, Ansaldo F. Economic Burden of Pneumococcal Disease in Individuals Aged 15 Years and Older in the Liguria Region of Italy. *Vaccines (Basel)* 2021;9:1380. <https://doi.org/10.3390/vaccines9121380>
- [61] Baldovin T, Furlan P, Lazzari R, Cocchio S, Baldo V. MIB Sistema di Sorveglianza basato sui Laboratori di Microbiologia delle infezioni batteriche invasive della Regione del Veneto. Report 2007-2018. Available at: https://www.vaccinarsi.org/assets/uploads/news/report_situazione_meningiti_veneto/report_%202007_2012_ssm-simi-mib.pdf (Accessed on: 24/02/2023).
- [62] Mennini F.S, Marcellusi A, Giannantoni P, Valente S, Rinaldi A, Franco E. Budget impact of pneumococcal vaccination in adults and elderly in Italy. *Global & Regional Health Technology Assessment* 2015;2:43-52. <https://doi.org/10.5301/GRHTA.5000193>
- [63] Ministero della Salute. Nomenclatore tariffario dell'assistenza specialistica ambulatoriale, 2013. Available at: https://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_6.jsp?id=1767&area=programmazioneSanitariaLea&menu=lea (Accessed on: 24/02/2023).
- [64] Lucioni C, Alliata E, Mazzi S, Lizioli A. I costi della meningite pneumococcica in età pediatrica. *Pharmacoeconomics-Ital-Res-Articles* 2005;7:177-86. <https://doi.org/10.1007/BF03320548>
- [65] Ministero della Salute. Tariffe delle prestazioni di assistenza ospedaliera per acuti (sistema DRG), 2013. Available at: https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_1_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=notizie&p=null&id=918 (Accessed on: 24/02/2023).
- [66] Wolleswinkel-van den Bosch JH, Stolk EA, Francois M, Gasparini R, Brosa M. The health care burden and societal impact of acute otitis media in seven European countries: results of an Internet survey. *Vaccine* 2010;28(Suppl 6):G39-52. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.06.014>
- [67] Szende A, Janssen B, Cabases J, editors. *Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D*. Dordrecht, NL: Springer 2014.
- [68] Beutels F, Blommaert P, Willem L. HCSP. Etude médico-économique de vaccins: Vaccination antipneumococcique des adultes. 2017. Available at: https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/Telecharger?NomFichier=hcspr20170310_infectpneumo-coquerecomadultesua.pdf (Accessed on: 24/02/2023).
- [69] ISTAT. Conti Economici Territoriali. Anni 2019-2021. Available at: <https://www.istat.it/it/archivio/279214> (Accessed on: 24/02/2023).
- [70] Mt-Isa S, Abderhalden LA, Musey L, Weiss T. Matching-adjusted indirect comparison of pneumococcal vaccines V114 and PCV20. *Expert Rev Vaccines* 2022;21:115-23. <https://doi.org/10.1080/14760584.2021.1994858>
- [71] Van Effelterre T, Moore MR, Fierens F, Whitney CG, White L, Pelton SI, Hausdorff WP. A dynamic model of pneumococcal infection in the United States: implications for prevention through vaccination. *Vaccine* 2010;28:3650-60. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.03.030>

Aspetti organizzativi della vaccinazione antipneumococcica in età pediatrica e le nuove sfide per una strategia preventiva efficace e appropriata contro le Malattie Invasive Pneumococciche in Italia

EMANUELE AMODIO^{*1}, CLAUDIO COSTANTINO^{*1}, MIRIAM BELLUZZO¹, FRANCESCO LEONFORTE¹,
LUIGI ZAGRA¹, FRANCESCO VITALE¹

¹ Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza “G. D’Alessandro”, Università degli Studi di Palermo; ^{*} Entrambi gli Autori hanno contribuito in egual misura alla stesura del presente lavoro

Storia dell’offerta vaccinale antipneumococcica

I vaccini antipneumococcici rappresentano attualmente la migliore forma di prevenzione nei confronti delle infezioni da *Streptococcus pneumoniae*.

S. pneumoniae è un agente patogeno responsabile sia di malattie non invasive (polmonite, otite media, rinosinusite) sia di malattie invasive pneumococciche (MIP) (meningite, sepsi, polmonite batterica) che possono avere importanti ricadute in ambito sanitario, sociale ed economico. Inoltre, la prevenzione primaria delle MIP riveste oggi particolare importanza alla luce dell’incremento di inappropriatazza nell’uso di antibiotici che, nella seconda metà del XX secolo, ha contribuito all’aumento, anno dopo anno, di fenomeni di antibiotico resistenza [1].

In cento anni di ricerca su vaccini antipneumococcici si sono avvicendati diversi tipi di formulati: prima i vaccini a cellule intere, poi i vaccini polisaccaridici, infine i vaccini polisaccaridici coniugati.

Il primo vaccino registrato è stato lo ‘Pneumo-Bacterin’ autorizzato negli USA nel 1909, prodotto sotto forma di iniezioni e compresse che combinavano pneumococchi e altri batteri inattivati [2].

Nel 1911, il batteriologo britannico Wright, al fine di controllare le frequenti epidemie di polmonite, condusse degli studi che dimostrarono che l’inoculazione di due dosi di vaccino inattivato riduceva l’incidenza di malattia del 25-50% e il rischio di morte del 40-50% [3].

Quando, nel 1918-19 a causa della pandemia da influenza spagnola aumentarono i casi di polmonite e di quadri respiratori severi quali complicanza dell’infezione da virus influenzale, team di ricercatori crearono diversi vaccini (etichettati “erroneamente” come vaccini antinfluenzali) a base di batteri a cellule intere inattivati a caldo che spesso includevano componenti di *S. pneumonia* [2].

Nel 1916-17 Dochez e Avery isolarono i nostri moderni polisaccaridi capsulari che chiamarono “sostanze specifiche solubili di pneumococco o SSS”. Successivamente, tra il 1923 e il 1929, Avery e Heidelberger, a New York, condussero una serie di studi che stabilirono che gli antigeni capsulari erano responsabili della diversità

sierotipica dello pneumococco. Nel 1931 Dubos e Avery confermarono l’importante ruolo delle capsule pneumococciche come fattore di virulenza [4, 5].

Nel 1941 Felton comparò direttamente i vaccini antipneumococcici a cellula intera sierotipo-specifico con i vaccini polisaccaridici. Non furono trovate differenze significative sui titoli anticorpali indotti [6]. Dal 1942 al 1945, Colin MacLeod, ricercatore della *New York University Medical School* approfittò dei precedenti sviluppi nella tecnologia vaccinale basata sui polisaccaridi capsulari per sviluppare e testare un vaccino antipneumococcico polisaccaridico multivalente. In questo primo studio randomizzato con l’uso di vaccino *versus* placebo furono dimostrati sicurezza, efficacia e assenza di importanti effetti collaterali del vaccino testato [7].

Nel 1946, tuttavia, la messa in commercio della penicillina oscurò la ricerca sulla vaccinazione antipneumococcica e la comunità scientifica internazionale vide in questo proto-antibiotico una sorta di panacea per la polmonite, vista la sua facilità di somministrazione, l’alta efficacia e la rara incidenza di effetti avversi [8].

Sporadiche ricerche e sviluppi sui vaccini polisaccaridici antipneumococcici (PPV) furono condotti fino al 1968 quando la Eli Lilly & Co.[®] recuperò interesse verso i vaccini antipneumococcici per rispondere all’alto tasso di mortalità (17%) rilevato per infezioni da *S. pneumoniae* nonostante le cure antibiotiche [9, 10].

Nel 1970 Merck Sharp & Dohme (MSD[®]) iniziò nuovi programmi di ricerca sulla vaccinazione antipneumococcica che dimostrarono una riduzione del 76% del rischio di polmonite da pneumococco nel caso del vaccino esavalente e del 92% nel caso del vaccino 12-valente, con buoni profili di sicurezza [9].

Questi risultati offrirono una migliore *compliance* ai vaccini antipneumococchi rispetto al passato e portarono la MSD a richiedere e a ottenere nel 1977 la licenza, da parte dell’FDA, alla produzione di un vaccino polisaccaridico 14-valente [8].

Nel 1978 la *US Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) raccomandò il vaccino per la popolazione di età superiore ai 2 anni con specifici fattori di rischio o come misura di controllo contro *outbreak* epidemici [11, 12].

Nel 1983 fu introdotto un vaccino polisaccaridico 23 valente (PPV23), il vaccino non coniugato attualmente in uso che copre la maggior parte dei sierotipi responsabili di malattie da pneumococco. Tale vaccino si è dimostrato efficace nel ridurre le infezioni complicate nell'adulto immunocompetente, ma presentava delle criticità ascrivibili a limiti intrinseci dei vaccini polisaccaridici non coniugati soprattutto in termini di memoria immunologica [13].

Studi successivi hanno infatti dimostrato che i polisaccaridi capsulari contenuti in PPV23 stimolano, attraverso un meccanismo T-indipendente, la differenziazione di popolazioni di plasmacellule a breve emivita responsabili della produzione di anticorpi diretti contro gli antigeni capsulari. Tuttavia, trattandosi di un processo immunologico T-indipendente, tale risposta non riesce a sviluppare né un'appropriateo coinvolgimento immunitario cellulo-mediato né una duratura memoria immunologica [12].

In particolare, la scarsa capacità di risposta T-mediata dei bambini d'età inferiore ai due anni agli antigeni polisaccaridici ha importanti implicazioni perché rende i vaccini polisaccaridici non indicati per tale fascia di età [12].

La risposta immunitaria T-indipendente limita, inoltre, anche l'utilità della somministrazione di dosi *booster* ravvicinate che possono indurre fenomeni di iporesponsività agli antigeni capsulari, con titoli anticorpali in alcuni casi inferiori a quelli ottenuti con la vaccinazione primaria [12]. Per migliorare la risposta immunitaria antipneumococcica, è stata successivamente sviluppata e testata una terza generazione di vaccini in cui i polisaccaridi capsulari sono stati coniugati a una o più proteine *carrier* altamente immunogene che, tramite l'induzione di una risposta T-dipendente e la produzione di cellule B della memoria, inducono lo sviluppo di una robusta memoria immunologica [1].

Nel 2001, il primo vaccino coniugato contro lo pneumococco disponibile sul mercato fu il PCV7, attivo contro 7 sierotipi di pneumococco coniugati con un mutante non tossico della tossina difterica (CRM197). L'inclusione, nelle linee guida di immunizzazione di neonati e infanti, soprattutto nei paesi a medio e alto reddito, portò tra i nuovi nati a una significativa riduzione delle infezioni pneumococciche correlate [1]. Il PCV7 è stato autorizzato in Italia l'11 ottobre 2001 [1].

Successivamente, dal 2009, sono stati autorizzati al commercio il vaccino 10-valente e il vaccino 13-valente. Il PCV13valente che include anche i sierotipi 3, 6A e 19A, oltre quelli contenuti nel PVC10 risulta indicato per l'immunizzazione attiva per la prevenzione di patologia invasiva, polmonite e otite media acuta, causate da *S. pneumoniae* in neonati, bambini e adolescenti di età compresa tra 6 settimane e 17 anni e immunizzazione attiva per la prevenzione di patologia invasiva e di polmonite, causata da *S. pneumoniae*, in adulti di età ≥ 18 anni e anziani [1].

In Italia, il PVC10 e il PVC13 sono quelli attualmente inseriti nel Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale

(PNPV) 2017-2019 e offerti gratuitamente a tutti i neonati nel primo anno di vita [14].

MSD® ha sviluppato di recente un PVC 15-valente che nel dicembre 2021 ha ricevuto l'approvazione dalla Commissione Europea e l'8 marzo 2022 (G.U. n. 56), su Determina AIFA, l'indicazione per l'immunizzazione attiva nella prevenzione della malattia invasiva pneumococcica e dell'infezione polmonare da *S. pneumoniae* nei soggetti di età pari o superiore a 18 anni.

L'ACIP, tra febbraio-giugno 2022, dopo aver esaminato l'epidemiologia della malattia da pneumococco e gli studi randomizzati effettuati, ha rilevato un'immunogenicità e sicurezza sovrapponibile tra PCV15 e PCV13 e, di conseguenza, raccomanda un utilizzo di entrambi i vaccini in modo intercambiabile per tutti i bambini di età compresa tra 2 e 59 mesi. Inoltre, si raccomanda l'uso del PCV15 per i bambini di età compresa tra 60 e 71 mesi con condizioni di rischio e per le persone di età compresa tra 6 e 18 anni immunocompromesse, con perdita di liquido cerebrospinale o impianto cocleare [15]. A febbraio 2022 l'agenzia europea per il farmaco (EMA), seguita dall'AIFA a maggio dello stesso anno, ha autorizzato l'immissione in commercio del primo vaccino pneumococcico coniugato 20-valente, sviluppato da Pfizer® per l'immunizzazione attiva per la prevenzione della malattia invasiva e della polmonite causate dallo *S. pneumoniae* nei soggetti di età pari o superiore ai 18 anni.

Infine, il 21 ottobre 2022 la Commissione Europea ha approvato l'estensione dell'indicazione del PCV15 nella prevenzione della malattia invasiva e dell'infezione polmonare causate da *Streptococcus pneumoniae* nei soggetti di età compresa tra 6 settimane e meno di 18 anni.

Offerta della vaccinazione antipneumococcica in calendario vaccinale e PNPV

In atto non esistono, da parte dell'AIFA, precise indicazioni che orientino la scelta di un determinato PCV tra quelli disponibili. L'AIFA si limita, quindi, a "seguire le raccomandazioni ufficiali, tenendo in considerazione l'impatto sulle patologie pneumococciche in differenti gruppi d'età, così come la variabilità dell'epidemiologia nelle diverse aree geografiche". Tuttavia, bisogna notare che il Calendario Vaccinale per la Vita 4ª Edizione (2019) [16] evidenzia l'importanza di avvalersi dell'innovazione vaccinale in ambito pediatrico prestando particolare attenzione a garantire, nella scelta di nuovi vaccini, una immunogenicità comparabile con i precedenti vaccini al fine di evitare la ri-emergenza di sierotipi già controllati dalla vaccinazione. Appare altresì fondamentale che nuovi vaccini antipneumococcici assicurino ampia protezione già dopo la seconda dose, in modo da essere già efficaci contro le MIP in un'età a maggiore incidenza, e determinino miglior immunogenicità verso sierotipi associati epidemiologicamente a malattia invasiva severa (come ad esempio il sierotipo 3).

Fig. 1. Calendario vaccinale PNPV 2017-2019 (da [14], mod.).

CALENDARIO VACCINALE												
Vaccino	3° mese	4° mese	5° mese	6° mese	7° mese	11° mese	13°-15° mesi	6° anno	12°-18° anni	19°-49° anni	50°-64° anni	>64° anni
Esavalente												
Dtpa+IPV												
dTpa												
Pneumococco												
MPRV												
Meningococco C												
Meningococco B												
HPV												
Influenza												
Herpes Zoster												
Rotavirus												

Il Ministero della Salute, nella nota protocollo n. 0019468 del 23 giugno 2017 indirizzata al Coordinamento Interregionale dell'Area Prevenzione e Sanità Pubblica, parlando di PCV10 e PCV13 afferma che "entrambi i vaccini sono compatibili con il calendario attualmente in uso in Italia" e che "come documentato dalla copiosa letteratura disponibile sull'argomento, entrambi i vaccini si sono dimostrati sicuri ed efficaci nei confronti dei sierotipi riportati nelle specifiche schede tecniche".

Sebbene nel PNPV 2017-2019 vi sia un implicito suggerimento a garantire la più ampia protezione possibile, poiché l'organizzazione dell'offerta vaccinale è di competenza regionale, la scelta di un determinato vaccino è delegata alle Regioni e alle Province Autonome in base ai sierotipi circolanti a livello locale, oltre che al costo [14].

Il calendario vaccinale attualmente in vigore (Fig. 1) si poneva l'obiettivo iniziale di raggiungere coperture per la vaccinazione antipneumococcica $\geq 95\%$ nei nuovi nati oltre che un progressivo incremento della medesima copertura vaccinale nei sessantacinquenni secondo lo schema: 40% nel 2017; 55% nel 2018; 75% nel 2019.

Secondo quanto disposto dalla Legge 119/2017 [17], la vaccinazione antipneumococcica è inclusa tra quelle non obbligatorie ma a offerta attiva e gratuita da parte di Regioni e Province autonome.

Inoltre, la vaccinazione antipneumococcica è consigliata, a prescindere dall'età, a tutti coloro che presentino determinate patologie o condizioni predisponenti (Tab. I) in quanto queste aumentano il rischio di infezione pneumococcica severa e delle sue complicanze [18]. Il PNPV 2017-2019, in età pediatrica, nell'ottica di un'ottimizzazione dell'offerta vaccinale, prevede la somministrazione del vaccino coniugato antipneumococco in concomitanza a quella del vaccino esavalente ma in sede anatomica diversa (quadricipite femorale della coscia contro-laterale). Sono, quindi, previste tre dosi rispettivamente al terzo, quinto e undicesimo mese [14]. Per quanto riguarda la popolazione anziana, la coorte cui la vaccinazione deve essere offerta attivamente è rappresentata dai soggetti di 65 anni di età e può essere offerta, sempre con l'obiettivo di aumentare la copertura, simultaneamente alla vaccinazione antinfluenzale o con diverse altre vaccinazioni inclusa la anti-COVID-19, facendo però presente che il vaccino antipneumococcico può essere somministrato in qualsiasi stagione dell'anno [19]. Nell'anziano, secondo quanto riportato nel PNPV 2017-2019, è prevista l'offerta attiva gratuita della vaccinazione con vaccino pneumococcico coniugato, seguita, ad almeno due mesi di distanza, da una dose di vaccino polisaccaridico. Da sottolineare l'importanza di non invertire l'ordine di somministrazione dei due vaccini, dal momento che ciò comporterebbe una più bassa risposta

Tab. I. Patologie e condizioni predisponenti a contrarre forme severe di MIP.

Patologie e condizioni predisponenti a contrarre forme severe di MIP	
Cardiopatie croniche	Immunodeficienze congenite o acquisite
Malattie polmonari croniche	Infezione da HIV
Patologie richiedenti un trattamento immunosoppressivo a lungo termine	Condizioni di asplenia anatomica o funzionale e pazienti candidati alla splenectomia
Epatopatie croniche, inclusa la cirrosi epatica e le epatopatie croniche evolutive da alcool	Patologie onco-ematologiche (leucemie, linfomi e mieloma multiplo)
Alcoolismo cronico	Neoplasie diffuse
Soggetti con perdite liquorali da traumi o intervento	Trapianto d'organo o di midollo
Presenza di impianto cocleare	Diabete mellito
Emoglobinopatie quali anemia falciforme e talassemia	Insufficienza renale/surrenalica cronica

immunitaria con conseguente riduzione dell'efficacia vaccinale [20].

Coperture vaccinali antipneumococciche nazionali e regionali

Le coperture vaccinali sono un indicatore fondamentale dell'efficienza del sistema vaccinale nonché dell'efficacia dei relativi programmi di immunizzazione volti a garantire un determinato grado di protezione nella popolazione aderente. Secondo l'intesa sancita in Conferenza Stato-Regioni nella seduta del 7 settembre 2016 sullo "Schema di decreto del Presidente del Consiglio dei ministri di aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza (LEA)" il raggiungimento e il mantenimento delle coperture vaccinali per la vaccinazione antipneumococcica nei nuovi nati deve essere $\geq 95\%$ [14].

Dai dati provenienti dal sito del Ministero della Salute riguardo la copertura del vaccino antipneumococcico nell'età pediatrica (dato a 24 mesi) si evince che, a livello nazionale, vi sia stato un incremento quasi continuo della copertura vaccinale dal 2013 al 2019 [21].

In particolare, si rileva che l'entità dell'incremento della copertura vaccinale a 24 mesi (Fig. 2) nel corso degli anni diminuisce passando da un $+2,55\%$ tra il 2016 e il 2017 a un $+0,99\%$ tra il 2017 e il 2018 e infine $+0,11\%$ tra il 2018 e il 2019. Tra il 2019 e il 2021 si assiste, invece, a un decremento della copertura vaccinale.

Nel complesso, dal 2017 al 2019 si ha un incremento della copertura a 24 mesi dal $90,90\%$ nel 2017 al 92% nel 2019, tendente a quanto proposto dal PNPV (obiettivo 95%) e frutto probabilmente anche della introduzione della legge sull'obbligo vaccinale che impattando sull'esavalente ha prodotto un effetto traino sul vaccino PCV, co-somministrato con lo stesso.

I più recenti dati delle ultime due annate (2020 e 2021), molto probabilmente a causa dell'impatto della pande-

mia da COVID-19, mostrano tuttavia una riduzione della copertura vaccinale anti-PCV a 24 mesi ($90,58\%$ nel 2020 e $91,25\%$ nel 2021; $-1,42\%$ e $-0,75\%$ rispetto al 2019, rispettivamente) [22].

Andando ad analizzare i medesimi dati e focalizzando l'attenzione sulle singole coorti di nascita (Fig. 3) si rileva come le coperture a 36 mesi mostrino, come prevedibile, un incremento, sebbene in alcuni casi minimo, rispetto a quelle rilevate per la medesima coorte di nascita a 24 mesi. Tale fenomeno deve essere considerato ascrivibile a un recupero vaccinale che avviene nel corso del terzo anno di vita. Relativamente ai dati del 2013 e del 2017 si osserva una seppur lieve riduzione nelle coperture a 36 mesi rispetto a quelle a 24 mesi, che potrebbe essere spiegata con l'uso di un denominatore differente, un sistema diverso di calcolo oppure legata a fenomeni di migrazione (arrivo di soggetti non vaccinati da altre aree, ecc.).

Entrando nel dettaglio delle singole regioni, nel 2021, come mostrato nella sottostante Figura 4, si riscontra una copertura vaccinale antipneumococcica a 24 mesi alquanto eterogenea.

Le regioni con la maggior copertura risultano essere Umbria e Molise che, con una copertura del $94,5\%$, si avvicinano all'obiettivo proposto dal PNPV di una copertura minima del 95% .

Il Trentino-Alto Adige con una copertura dell' $81,9\%$ presenta al suo interno profonde differenze tra le due province che lo compongono. Infatti, la Provincia di Trento rileva una copertura del $91,1\%$ mentre la Provincia di Bolzano con il $71,7\%$ rappresenta la minore copertura a 24 mesi registrata nel 2021 a livello nazionale. L'analisi della copertura vaccinale relativa ai nati nel 2018, tramite i dati a 24 mesi rilevati nel 2020 (Fig. 5) e i dati a 36 mesi rilevati nel 2021 (Fig. 6) evidenzia che in diverse regioni si assiste, sebbene in misura variabile da regione a regione, a un recupero vaccinale.

Fig. 2. Copertura vaccinale antipneumococcica in Italia a 24 mesi - rilevazioni dal 2013 al 2021.

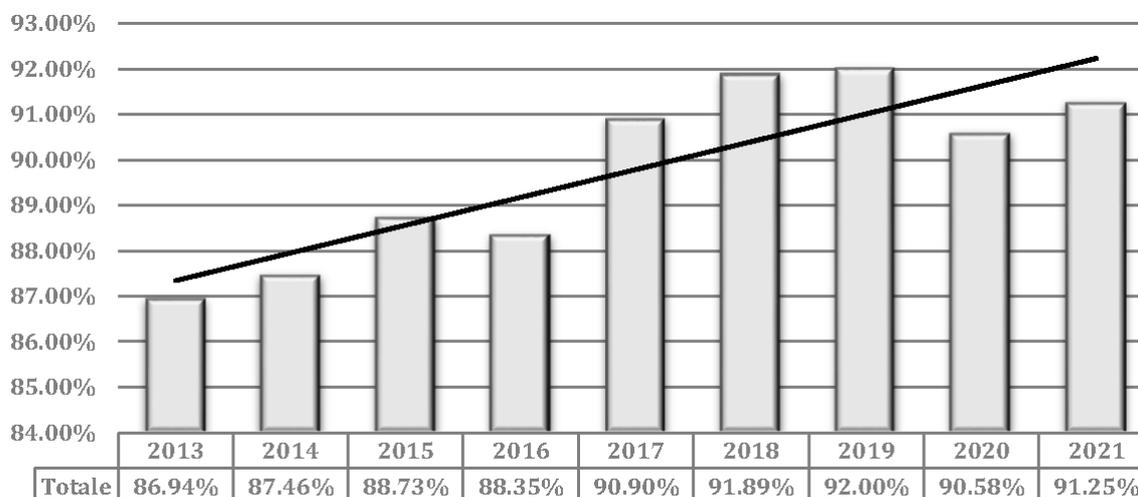


Fig. 3. Copertura vaccinale antipneumococcica in Italia a 24 e 36 mesi per coorte di nascita.

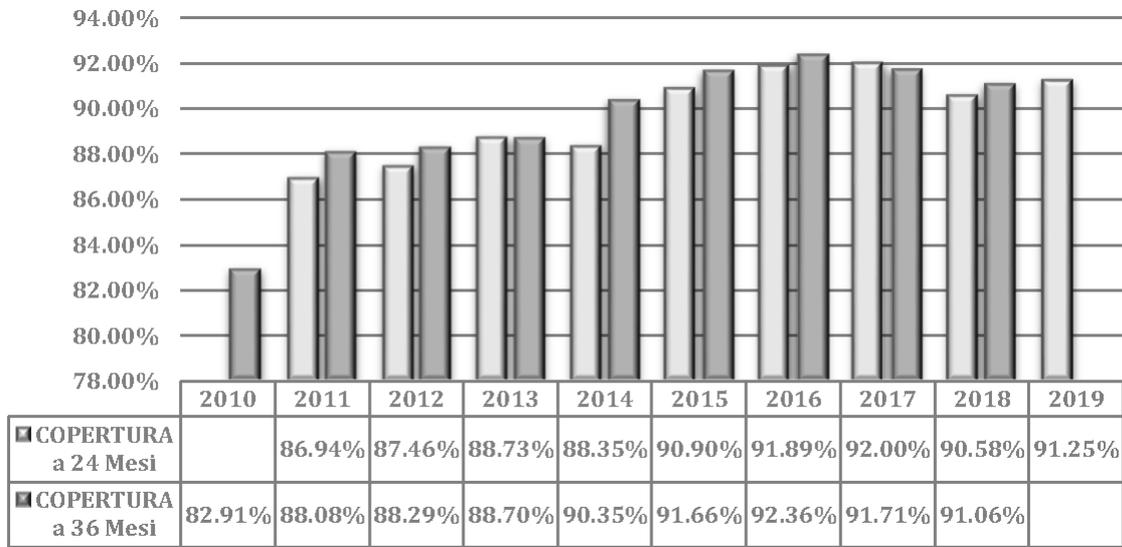


Fig. 4. Copertura vaccinazione anti-pneumococcica per regione a 24 mesi, anno di rilevazione 2021.



Fig. 5. Copertura vaccinazione anti-pneumococcica per regione a 24 mesi; anno 2020 (coorte di nascita 2018).



Strategie di promozione delle pratiche vaccinali

Nel 2020, a causa dello scoppio della pandemia da COVID-19, in Italia e nel resto del mondo, specialmente per quanto concerne le vaccinazioni in adolescenza, si

è osservato un significativo decremento nelle coperture vaccinali. Anche i vaccini pediatrici, incluso quello antipneumococcico, hanno mostrato un calo a cui possono aver contribuito le misure messe in atto dal Governo nel tentativo di arginare i contagi specialmente nella prima

Fig. 6. Copertura vaccinazione anti-pneumococcica per regione a 36 mesi; anno 2021 (coorte di nascita 2018).



metà del 2020, come la chiusura delle scuole e dei centri vaccinali e il *lockdown* [22].

Si deve, inoltre, sottolineare la differenza tra le coperture registrate a 36 mesi e quelle a 24 mesi le cui motivazioni potrebbero essere in parte riconducibili sia alla difficoltà nell'offerta attiva della vaccinazione nelle diverse regioni che al ritardo vaccinale legato a una iscrizione scolastica posticipata (specialmente nelle Regioni del Sud Italia). Si tratta di fattori che purtroppo comportano allo stesso tempo un'esposizione ingiustificata di questi bambini a quelle che sono le più frequenti e gravi complicanze di un'infezione pneumococcica [21, 23].

Non si può tuttavia escludere che il mancato raggiungimento degli obiettivi di copertura del PNPV sia, almeno in parte, riconducibile a un ruolo attivo della *vaccine hesitancy*, ulteriormente amplificatosi negli ultimi anni anche per un improprio utilizzo di Internet. L'importanza della *vaccine hesitancy* è diventato tale che per contrastarlo lo *Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization* dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 2012 ha creato un gruppo di lavoro apposito [24].

Per arginare tali problematiche in accordo con quanto proposto nel *Piano di comunicazione* dello *European Vaccine Action Plan (EVAP)*, bisognerebbe dare priorità a far crescere la fiducia nei confronti delle vaccinazioni, dei servizi vaccinali e delle autorità sanitarie e anche informare le persone circa i rischi delle complicanze delle malattie prevenibili con vaccini e il reale rapporto rischi/benefici della vaccinazione [14].

Recentemente, anche il Comitato Nazionale per la Bioetica (CNB), organo consultivo della Presidenza del Consiglio dei Ministri Italiana, ha sottolineato come i vaccini abbiano un rapporto rischi/benefici positivo e con un significativo valore etico oltre che sanitario. Tale organo ha inoltre invitato, similmente alle raccomandazioni dell'EVAP, ad attuare efficaci campagne d'informazione, comunicazione ed educazione finalizzate a mettere in evidenza l'importante ruolo delle vaccinazioni a livello individuale e collettivo e a richiamare i cittadini a scelte consapevoli e corrette nel proprio stesso interesse e a quello dei propri figli [14].

Dunque, le possibili proposte per promuovere le corrette pratiche vaccinali e il massimo rispetto delle tempistiche vaccinali previste all'interno dei Piani Nazionali di Prevenzione Vaccinale, in particolare nel caso delle vaccinazioni pediatriche, sarebbero raggruppabili sinteticamente in tre sottogruppi (Tab. II): incrementare l'accessibilità ai servizi vaccinali, aumentare le conoscenze da parte della Comunità sull'importanza degli interventi vaccinali e infine ottimizzare conoscenze e strumenti degli operatori sanitari.

Al fine di superare le differenze strutturali e organizzative attualmente presenti nei diversi contesti regionali italiani nel rispetto dei principi costituzionali, sarebbe opportuno rendere disponibili, in base alle caratteristiche socio-demografiche della popolazione e alle caratteristiche geografiche del territorio, un numero idoneo di punti vaccinali che possa soddisfare le necessità dei cittadini. Aperture pomeridiane prolungate o di sabato mattina, in determinate realtà, faciliterebbero l'accesso puntuale da parte dei genitori "lavoratori" evitando di accumulare ritardi legati alle richieste di permesso sul luogo di lavoro che spesso richiedono lunghi e farraginosi percorsi autorizzativi da parte del datore di lavoro. Inoltre, sarebbe opportuno creare percorsi dedicati presso gli Ambulatori Vaccinali Territoriali per le varie fasce di popolazione afferenti o delle sale dedicate alla popolazione pediatrica all'interno dei Centri Vaccinali stessi.

Nel caso di aree in cui si rilevi una bassa copertura, il progetto vaccinale, soprattutto nella gestione di situazioni particolari (utenti impossibilitati a raggiungere i centri vaccinali per motivi di salute, economici o infrastrutturali) dovrebbe, altresì, essere condiviso con i pediatri di libera scelta che, conoscendo bene la storia clinica dei propri pazienti, svolgono un ruolo fondamentale soprattutto nel raggiungere quella fetta di popolazione che per vari motivi risulta poco compliant (attraverso somministrazione presso lo studio o al domicilio del paziente). In tal senso, lo stesso "Calendario Vaccinale per la Vita 2019" raccomanda: "Il coinvolgimento di pediatri di famiglia e medici di medicina generale, oltre che nelle attività di promozione vaccinale e condivisione degli obiettivi, dovrebbe attivarsi anche in quelle di effettuazione delle vaccinazioni nei propri studi, in rete e corresponsabilità con il Dipartimento di Prevenzione, in quanto doveroso per fare fronte alle molteplici sfide e in considerazione dei positivi risultati delle esperienze già attuate in tal senso. Appare opportuno che la somministrazione dei vaccini sia effettuata anche nell'ambito del

Tab. II. Strategie di promozione delle pratiche vaccinali.

Proposte per promuovere le corrette pratiche vaccinali		
Accessibilità più immediata ai servizi vaccinali	Maggiore conoscenza da parte della Comunità dell'importanza degli interventi vaccinali	Ottimizzazione delle conoscenze e degli strumenti degli operatori
<ul style="list-style-type: none"> • Punti vaccinali con aperture pomeridiane prolungate e nei weekend • Modalità innovative di chiamata attiva tramite App, telefonate, SMS, posta elettronica • Rafforzamento delle strutture territoriali e ospedaliere • Coinvolgimento dei Pediatri di libera scelta e degli MMG • Coinvolgimento del Terzo Settore per il recupero di soggetti "hard to reach" 	<ul style="list-style-type: none"> • Campagne educative volte a formare una vera "cultura della prevenzione" • Comunicazioni istituzionali in ambito vaccinale con l'uso dei nuovi mezzi di comunicazione e i <i>social media</i> • Collaborazione con le scuole per promozione e svolgimento delle attività di vaccinazione • <i>Open day</i> di divulgazione per chiarire domande e dubbi degli utenti • <i>Empowerment</i> del cittadino affinché comprenda l'importanza della pratica vaccinale 	<ul style="list-style-type: none"> • Programmi di formazione periodica del personale • Potenziamento dell'Anagrafe Vaccinale Informatizzata su scala Regionale e Nazionale • Monitoraggio semestrale della copertura vaccinale • Integrazione con i sistemi di sorveglianza delle malattie prevenibili da vaccino (sistema PREMAL) • Ottimizzare conservazione e approvvigionamento dei vaccini, informatizzazione e modulistica

rapporto fiduciario con gli assistiti e le loro le famiglie, per il raggiungimento degli obiettivi del Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale" [16].

Da non sottovalutare, infine, la notevole importanza che potrebbero rivestire le strutture ospedaliere nel gestire l'offerta vaccinale nei confronti dei soggetti fragili, a rischio di infezione o di forme gravi di patologie infettive evitabili tramite la stessa vaccinazione, in un ambiente protetto e adeguato. I tempi di erogazione del servizio potrebbero essere ottimizzati vaccinando tutti i pazienti in follow-up ambulatoriale o ricoverati in ambito ospedaliero, con particolare riferimento a reparti di pediatria, di malattie infettive e chirurgie pediatriche.

Un'ulteriore facilitazione nell'accesso ai servizi vaccinali, in particolare nelle aree metropolitane e nelle zone meno servite dai servizi sanitari, sarebbe ottenibile con l'organizzazione di campagne mirate attraverso l'utilizzo di postazioni mobili, case di comunità, farmacie o, nel caso delle vaccinazioni dell'infanzia e dell'adolescenza, attraverso il coinvolgimento degli istituti scolastici. Proprio quest'ultimi, offrendo l'occasione di far precedere la sessione vaccinale da momenti formativi e informativi rivolti a studenti e docenti, si presterebbero particolarmente allo scopo nonostante le possibili criticità e difficoltà organizzative dovute sia all'interazione con gli uffici scolastici che al proporre un'attività sanitaria in ambienti a questa non predisposti con conseguenti possibili maggiori difficoltà nella gestione di reazioni avverse gravi [25].

Una maggiore conoscenza da parte della Comunità dell'importanza degli interventi vaccinali si ottiene tramite campagne educative che sensibilizzino i cittadini a considerare la vaccinazione non solo un diritto ma anche un dovere verso i minori e verso l'intera società e che rendano, di conseguenza, il cittadino *empowered* cioè in grado di comprendere e scegliere. Il processo di *empowerment* del cittadino, termine introdotto per la prima volta nel Piano Sanitario Nazionale 2006-2008 in cui si mira a erogare "cure efficaci e appropriate sotto il profilo clinico ed etico e, nel contempo, garantire il massimo livello possibile di equità nell'uso delle risorse" [26], dovrebbe realizzarsi sia attraverso un dialogo con la popolazione basato su una consolidata documentazione scientifica, avvalendosi anche dell'ausilio delle nuove

tecnologie, dei *media* e dei *social media*, sia rendendo più fruibili e *user-friendly* i servizi sanitari territoriali, al fine di facilitarne l'accesso.

Lo stesso PNPV 2017-2019 sottolinea come le strategie di prevenzione possono raggiungere appieno i propri obiettivi solo promuovendo lo sviluppo di una vera e propria "cultura vaccinale" volta a rendere il cittadino consapevole circa le potenzialità delle vaccinazioni e a contrastare il diffondersi di falsità e pregiudizi. Rilevando nell'*empowerment* del cittadino lo strumento chiave per sviluppare tale "cultura vaccinale", elenca, quindi, dei suggerimenti atti a realizzarlo e rafforzarlo (Box 1) [14].

L'ottimizzazione delle conoscenze degli operatori, anch'essa fondamentale per il processo di *empowerment* del cittadino, si ottiene tramite interventi di formazione periodica strutturata su temi di comunicazione sanitaria e vaccinologia, volti, quindi, non solo a soddisfare il bisogno di relazioni attente alle esigenze e preoccupazioni dei singoli ma anche per essere preparati sull'organizzazione stessa dei servizi vaccinali e sui loro obiettivi. Tali interventi formativi a favore di tutti gli operatori coinvolti nel processo vaccinale, come suggerito dal PNPV 2017-2019 dovrebbero garantire:

- una formazione tecnica e scientifica focalizzata sulle vaccinazioni e sulla capacità di comunicazione e interazione con l'utenza;
- una formazione degli operatori sanitari sulla comunicazione del rischio al pubblico, gestendo le esitazioni nell'aderire alle vaccinazioni, sottolineandone i vantaggi e il valore;

Box 1. Suggerimenti volti a realizzare il processo di *empowerment* del cittadino dal PNPV 2017-2019 [14].

- Monitoraggio delle percezioni, delle conoscenze, degli atteggiamenti e delle opinioni del pubblico, perché la comunicazione si basi su evidenze di bisogni informativi, su cui calibrare i messaggi
- Dialogo con la popolazione, attraverso canali di comunicazione multipli; con particolare attenzione all'uso delle nuove tecnologie dei *media* e dei *social media*
- Attività di sostegno per la comunicazione sulle vaccinazioni per trasmettere informazioni che anticipino e rispondano ai timori dei genitori e degli anziani, soprattutto
- Monitoraggio costante del "sentimento anti-vaccinazione", così da garantire tempestivamente risposte corrette alle informazioni inesatte o false

- una risposta tempestiva, trasparente e affidabile in caso di eventi avversi a vaccino accertati o sospetti e a timori relative alla sicurezza dei vaccini;
- azioni di deterrenza e disciplina etica e professionale nei confronti dei medici e degli operatori infedeli che non raccomandano o sconsigliano la vaccinazione.

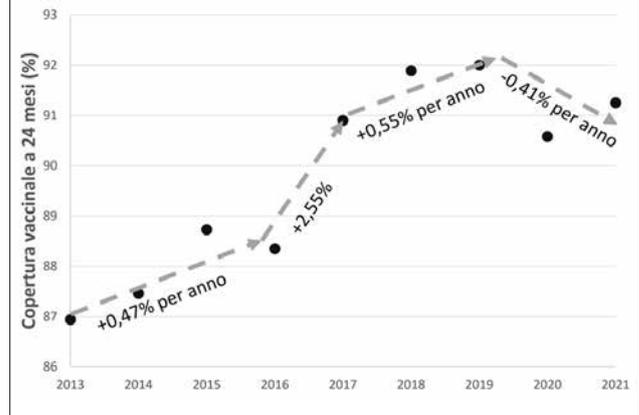
Con lo scopo di individuare specifici target d'azione, le attività formative dovrebbero essere pensate e sviluppate sulla base delle esigenze di ogni singolo territorio. L'organizzazione di queste potrebbe essere delegata alle scuole di medicina, alle autorità sanitarie e alle associazioni professionali e scientifiche che potrebbero avvalersi per effettuarle, oltre che di lezioni frontali, anche della distribuzione di materiale informativo per mezzo postale o di posta elettronica (ad es. *brochure* informative, poster, ecc.) o, per facilitare gli operatori coinvolti, di accessi da remoto (ad es. *webinar*, video informativi, ecc.). Dal punto di vista strumentale, negli ultimi anni vi sono state notevoli evidenze circa il fatto che le diverse tecnologie digitali hanno reso maggiormente efficienti i servizi vaccinali; sarebbe necessario, quindi, che le autorità sanitarie locali, regionali e nazionali valutassero come potenziare, nel più breve tempo possibile, l'implementazione dei sistemi di digitalizzazione come già suggerito nel PNPV 2017-2019.

Infatti, così come accaduto per la vaccinazione anti-COVID-19, i nuovi strumenti digitali possono favorire l'uso del Fascicolo Sanitario elettronico per l'accesso al calendario vaccinale personale e anche prenotazione e gestione delle sedute vaccinali, nonché un'anagrafe vaccinale a livello regionale e nazionale.

Di fondamentale importanza risulta essere il ricorso a un sistema di Anagrafe Vaccinale Informatizzata su scala Regionale e Nazionale che permetta operazioni di rilevamento dati (ritardatari, inadempienti) ma anche di progettare interventi di chiamata attiva, promemoria per gli appuntamenti, dematerializzazione dell'anamnesi completa del processo di conservazione sostitutiva secondo norma vigente ecc. [14].

Il processo di informatizzazione attraverso sia la progettazione e l'attivazione di *software* che consentano di migliorare gli aspetti gestionali e organizzativi (anagrafe vaccinale), sia la formazione e il supporto agli operatori per diffondere tra le aziende le "best practices", permetterebbe, di conseguenza, il superamento dei numerosi sistemi informatici aziendali con un riallineamento di tutti i dati beneficiando, in tempo reale, di informazioni omogenee e conformi alle linee guida regionali e nazionali, oltre che una migliore distribuzione delle risorse e una riduzione dei costi di manutenzione. L'integrazione di tali dati, di concerto con i sistemi di sorveglianza delle malattie prevenibili da vaccino (sistema PREMAL incardinato all'interno del Nuovo Sistema Informativo Sanitario) [27], consentirebbe sia di avere un quadro dettagliato della situazione italiana in ambito di vaccinazione antipneumococcica, sia di poter attuare strategie efficaci volte a ridurre i rischi provenienti dalla mancata vaccinazione e migliorare il livello di copertura vaccinale.

Fig. 7. Trend di copertura vaccinale antipneumococcica a 24 mesi in Italia dal 2013 al 2021.



Impatto della obbligatorietà vaccinale sulle coperture vaccinali antipneumococciche

Nonostante il PNPV 2017-2019 si sia posto come obiettivo il raggiungimento del 95% di copertura vaccinale antipneumococcica tra i nuovi nati, purtroppo tale obiettivo risulta non essere stato raggiunto a livello nazionale, ma soltanto a livello locale in alcune regioni più virtuose. Valutando tuttavia il trend di coperture registrato a 24 mesi in Italia si può evidenziare come un impulso importante di crescita si sia avuto a partire dal 2017, anno in cui la legge n. 119 ha reso obbligatoria la vaccinazione fino ai 16 anni di età contro poliomielite, difterite, tetano, epatite B, pertosse, *Haemophilus influenzae* tipo b, varicella, morbillo, parotite e rosolia. Nello specifico, come mostrato in Figura 7, tra il 2014 e il 2016 le coperture vaccinali antipneumococciche a 24 mesi in Italia sono cresciute al ritmo dello 0,47% per anno mentre tra 2016 e 2017 (anno di implementazione della legge 119/2017) l'incremento è stato pari al 2,55%. Negli anni successivi si è registrato un ulteriore incremento annuale di circa lo 0,55% per anno fino al 2019. Tra il 2020 e il 2021 invece si è osservata una riduzione per anno pari al -0,41% per anno rispetto al 2019.

È chiaro che, benché il vaccino antipneumococco non rientri tra quelli obbligatori, a seguito dell'introduzione della obbligatorietà vaccinale di cui alla legge 119/2017, si è avuto un incremento percentuale della copertura vaccinale anche di questo vaccino che viene abitualmente proposto in cosomministrazione con il vaccino esavalente.

L'importante effetto "traino" fornito dall'obbligatorietà del vaccino esavalente è confermato dai trend di altre vaccinazioni non obbligatorie (contro meningococco B e rotavirus ad esempio) somministrate nel primo anno di vita, che hanno visto significativamente aumentare le coperture vaccinali dopo l'estensione dell'obbligatorietà vaccinale.

Le motivazioni legate a questi incrementi potrebbero essere molteplici e in parte legate all'ampio dibattito e discussione pubblica che si è creato con i mandati vac-

cinali, alle campagne di comunicazione e di promozione alla vaccinazione fatte dal Ministero della Salute e divulgate da medici e pediatri, all'aumentata e migliorata attività di divulgazione e di comunicazione messa in atto sia dalle aziende farmaceutiche private sia dal Ministero della Salute [28], oltre che all'aumentata attenzione mediatica conseguente all'ondata epidemica di morbillo di quegli anni [29, 20].

Sicuramente, l'importanza di raccomandare, in accordo ai dettami del PNPV, la cosomministrazione dei tre vaccini (esavalente, pneumococco e rotavirus) supporta notevolmente tale effetto trainante del vaccino esavalente. Diversamente, la separazione in due sedute delle due vaccinazioni iniettive del neonato da effettuare dal 61esimo giorno di vita (esavalente e antipneumococcica) non solo non ha alcuna base scientifica, ma porterebbe a un notevole ritardo nel completamento del ciclo vaccinale, aggiungendo notevoli complicazioni per i genitori del bambino che saranno costretti a raddoppiare gli accessi ai centri vaccinali nel primo e secondo anno di vita, e alla lunga a un calo delle coperture vaccinali.

Conclusioni

Lo *S. pneumoniae*, responsabile sia di malattie non invasive che di malattie invasive, rappresenta un'importante causa di morbosità e mortalità, soprattutto nei bambini e negli anziani con ricadute in ambito sanitario, sociale ed economico.

In atto i vaccini antipneumococcici si sono dimostrati la forma di prevenzione più efficace nei confronti delle infezioni da *S. pneumoniae* tanto che la stessa OMS ha dichiarato come la prevenzione vaccinale delle malattie pneumococciche, di concerto con un adeguato sistema di sorveglianza delle malattie invasive, sia un obiettivo prioritario di salute, tanto per i paesi industrializzati quanto per quelli in via di sviluppo.

Per la Sanità Pubblica, di conseguenza, risulta necessario riuscire a raggiungere e mantenere nel tempo a livello nazionale una copertura vaccinale del 95%, valore minimo ritenuto necessario per potere considerare significativamente protetta la popolazione, in particolare i soggetti maggiormente a rischio.

Per farlo è necessario puntare a una riorganizzazione dell'offerta vaccinale con il coinvolgimento dei pediatri di famiglia, con un ampliamento dell'offerta vaccinale territoriale (ampliamento orari e giorni di apertura e locali dedicati per vaccinazioni del neonato), con la promozione della cosomministrazione, sempre e comunque, dei vaccini iniettivi nel primo anno di vita in accordo ai dettami del PNPV.

Fondamentale per il raggiungimento di queste coperture è tentare di recuperare tutti quei soggetti che per vari motivi (esitazione vaccinale, problemi logistici, mancata informazione ecc.) non aderiscono alla vaccinazione attuando molteplici iniziative mirate ad aumentare la richiesta di vaccinazione da parte della popolazione. Tale recupero vaccinale si potrebbe ottenere tramite un miglioramento dell'offerta vaccinale sia rafforzando nu-

merosità e distribuzione nel territorio dei punti vaccinali che coinvolgendo altri attori quali gli ospedali e la medicina territoriale (MMG, PLS, case di comunità).

Infine, la partecipazione attiva delle scuole attraverso apposite campagne vaccinali rivolte ai genitori, potrebbe renderle importanti luoghi di promozione attiva delle vaccinazioni, in particolare quelle dell'infanzia e dell'adolescenza.

Un'adeguata ed efficace formazione continua e costante degli operatori sanitari coinvolti a tutti i livelli nel processo vaccinale nonché un'adeguata ed efficace informazione della popolazione, tramite anche l'utilizzo delle nuove tecnologie, permetterebbe d'intraprendere interventi sia correttivi che innovativi con il risultato collaterale, oltre quello di una corretta informazione, di rassicurare riguardo tutte quelle preoccupazioni immotivate insite nei cittadini.

L'obbligatorietà vaccinale, che inevitabilmente porta i cittadini a interfacciarsi con i centri di prevenzione, si è dimostrata essere un'ottima occasione di educazione sanitaria volta ad aumentare l'adesione anche nei confronti delle vaccinazioni raccomandate sebbene non obbligatorie.

Ulteriore strumento che potrebbe risultare basilare nell'ottimizzare gestione e implementazione dei servizi vaccinali sarebbe il completamento della realizzazione di un'anagrafe vaccinale che consenta di avere un flusso di dati, sia a livello regionale che a livello nazionale, completo e in tempo reale.

Pertanto, sarebbe fondamentale sostenere lo sviluppo di una vera e propria "cultura vaccinale", atta a trasmettere una maggiore coscienza che metta in evidenza come i vaccini siano una delle misure preventive più valide contro le malattie infettive, con un rapporto rischio/beneficio positivo e con un valore non solo sanitario ma anche etico.

Bibliografia

- [1] Report Osservatorio GIMBE n. 9/2019 La vaccinazione antipneumococcica in età pediatrica Available at: https://www.gimbe.org/osservatorio/Report_Osservatorio_GIMBE_2019.09_Vaccinazione_antipneumococcica_eta_pediatria.pdf (Accessed on: 11/11/2022).
- [2] Fennel EA. Prophylactic inoculation against pneumonia: a brief history and the present status of the procedure. *JAMA* 1918;71:2115-30. <https://doi.org/10.1001/jama.1918.02600520001001>
- [3] Heffron R. Pneumonia with special reference to pneumococcal lobar pneumonia. New York, NY: Commonwealth Fund 1939, pp. 446-83, 805-936, 946.
- [4] Watson DA, Musher DM, Jacobson JW, Verhoef J. A brief history of the pneumococcus in biomedical research: a panoply of scientific discovery. *Clin Infect Dis* 1993;17:913-24. <https://doi.org/10.1093/clinids/17.5.913>
- [5] Austrian R, Oswald T. Avery: the wizard of York Avenue. *Am J Med* 1999;107(Suppl 1A):7S-11S. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(99\)00109-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(99)00109-6)
- [6] Felton LD, Jordan CF, Hesbacher EN, Vaubel EK. Studies on immunizing substances in pneumococci: XII. Comparison of the effect of whole-cell vaccine and of polysaccharide antigen in human beings. *Public Health Rep* 1941;56:1041-54. <https://doi.org/10.2307/4583738>

- [7] Macleod CM, Hodges RG, Heidelberger M, Bernhard WG. Prevention of pneumococcal pneumonia by immunization with specific capsular polysaccharides. *J Exp Med* 1945;82:445-65.
- [8] Dossier Introduzione universale della vaccinazione contro le patologie causate da *Streptococcus pneumoniae* nei bambini e negli adulti: prove di efficacia Available at: <https://www.epicentro.iss.it/ebp/pdf/strepto.pdf> (Accessed on: 11/11/2022).
- [9] US Office of Technology Assessment. A review of selected federal vaccine and immunization policies: based on case studies of pneumococcal vaccine. Washington, DC: Office of Technology Assessment, September 1979, pp. 1-208. Available at: <https://www.princeton.edu/~ota/disk3/1979/7915/7915.PDF> (Accessed on: 11/11/2022).
- [10] Austrian R. Maxwell Finland Lecture. Random gleanings from a life with the pneumococcus. *J Infect Dis* 1975;131:474-84. <https://doi.org/10.1093/infdis/131.4.474>
- [11] Advisory Committee on Immunization Practices. Pneumococcal polysaccharide vaccine. *MMWR* 1978;27:25-6.
- [12] Delucis S, Ansaldo F. La vaccinazione antipneumococcica nell'adulto e nell'anziano: valutazione dell'impatto epidemiologico, dell'efficacia clinica e del profilo di tollerabilità e sicurezza del preparato 13-valente in Liguria. 2017. Available at: https://iris.unige.it/retrieve/handle/11567/929123/242852/phdunige_2970552.pdf (Accessed on: 11/11/2022).
- [13] Advisory Committee on Immunization Practices. Pneumococcal polysaccharide vaccine usage – United States. *MMWR* 1984;33:273-76. Available at: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00042325.htm> (Accessed on: 11/11/2022).
- [14] Ministero della Salute. PNPV17-19. Available at: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf (Accessed on: 11/11/2022).
- [15] Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, Leidner AJ, Campos-Outcalt D, Morgan RL, Long SS, Poehling KA, Cohen AL; ACIP Pneumococcal Vaccines Work Group; CDC Contributors. Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Children: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:1174-81. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7137a3>
- [16] Calendario vaccinale per la vita 2019. Available at: <https://www.vaccinarsi.org/notizie/2019/07/19/E2%80%8Bcalendario-vaccinale-per-la-vita-2019> (Accessed on: 03/09/2022).
- [17] Ministero della Salute. Legge di conversione 119/2017. Available at: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/dettaglioAtto?id=60201&articolo=2> (Accessed on: 01/08/2022).
- [18] Ministero della Salute. Vaccinazioni per età, categoria e condizione /Persone a rischio per patologia. Available at: <https://www.salute.gov.it/portale/vaccinazioni/dettaglioContenutiVaccinazioni.jsp?lingua=italiano&id=4811&area=vaccinazioni&menu=fasce> (Accessed on: 01/08/2022).
- [19] Franco E, D'Alò G.L. La vaccinazione antipneumococcica sequenziale nell'adulto. *Rivista SIMG* 2017;24(5). Available at: https://www.simg.it/Riviste/rivista_simg/2017/05_2017/16.pdf (Accessed on: 01/08/2022).
- [20] Istituto Superiore di Sanità. Vaccinazioni per gruppi di popolazione: anziani (≥ 65 anni). Available at: <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/anziani> (Accessed on: 01/08/2022).
- [21] Ministero della Salute. Vaccinazioni dell'età pediatrica e dell'adolescenza - Coperture vaccinali. Available at: https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_8_3_1.jsp?lingua=italiano&id=20 (Accessed on: 15/03/2023).
- [22] Istituto Superiore di Sanità. La pandemia COVID-19 e la riduzione o sospensione delle attività vaccinali a livello globale. Available at: <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/covid-19-riduzione-attivita-vaccinale> (Accessed on: 03/09/2022).
- [23] Ministero della salute. Prevenzione e controllo delle malattie batteriche invasive prevenibili con vaccinazione. Available at: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2017&codLeg=59229&parte=1%20&serie=null> (Accessed on: 03/09/2022).
- [24] Istituto Superiore di Sanità. Esitazione vaccinale: ecco le raccomandazioni Oms. Available at: <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/VaccineHesitancy> (Accessed on: 03/09/2022).
- [25] Limper HM, Burns JL, Lloyd LM, Atilano J, Alexander KA, Caskey RN. Challenges to school-located vaccination: lessons learned. *Pediatrics* 2014;134:803-8. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1339>
- [26] Ministero della Salute. Piano Sanitario Nazionale 2006-2008. Available at: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_507_allegato.pdf (Accessed on: 03/09/2022).
- [27] Ministero della salute. Aspetti operativi per la piena e uniforme implementazione del nuovo PNPV 2017-2019 e del relativo Calendario Vaccinale. Available at: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2017&codLeg=58583&parte=1%20&serie=null> (Accessed on: 03/09/2022).
- [28] Sabbatucci M, Odone A, Signorelli C, Siddu A, Maraglino F, Rezza G. Improved Temporal Trends of Vaccination Coverage Rates in Childhood after the Mandatory Vaccination Act, Italy 2014-2019. *J Clin Med* 2021;10:2540. <https://doi.org/10.3390/jcm10122540>
- [29] Rezza G. Mandatory vaccination for infants and children: the Italian experience. *Pathog Glob Health* 2019;113:291-6. <https://doi.org/10.1080/20477724.2019.1705021>

Analisi etica dell'introduzione del vaccino coniugato antipneumococcico 15-valente per la popolazione pediatrica in Italia

MARIA LUISA DI PIETRO, EMANUELE LA GATTA, LUIGI PETRELLA
Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica,
Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia

Introduzione

Lo *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), comunemente chiamato “pneumococco”, è un batterio patogeno per l'uomo. Diplococco, gram-positivo, è classificato in 90 sierotipi, divisi in 48 sierogruppi [1]. Le infezioni sintomatiche da *S. pneumoniae* sono distinte in una forma non-invasiva e in una forma invasiva. Tra le infezioni pneumococciche non-invasive più comuni rientrano: otiti medie acute, sinusiti, congiuntiviti, bronchiti e polmoniti pneumococciche non batteriemiche [2].

La forma più severa è l'infezione o malattia pneumococcica invasiva (MIP, in inglese *Invasive Pneumococcal Disease*, IPD), caratterizzata dalla presenza dello *S. pneumoniae* in siti normalmente sterili (sangue circolante, liquido cefalorachidiano, midollo osseo, ecc). Nelle MIP rientrano le batteriemie senza focolaio, le sepsi, le polmoniti batteriemiche, le meningiti e le osteomieliti [3]. Altre infezioni meno frequenti causate da *S. pneumoniae* includono la cellulite periorbitale, l'endocardite, la pericardite, la peritonite, l'artrite piogenica, le infezioni dei tessuti molli e la setticemia neonatale [1]. La trasmissione avviene per via aerea, attraverso *aerosol* e *droplet* emessi da soggetti infetti o da portatori sani.

Le infezioni pneumococciche e le MIP sono causa di incremento della morbilità e mortalità da malattie trasmissibili, a livello sia europeo sia globale. Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), le infezioni da pneumococco sono responsabili dell'11% delle morti nei bambini al di sotto dei 5 anni di età (Cfr. Capitolo 1). Stime del 2016 indicano che la polmonite pneumococcica causi ogni anno circa 45 milioni di episodi di infezioni respiratorie delle vie inferiori e 350.000 decessi in bambini di età < 5 anni [4].

La prevalenza e la distribuzione dei sierotipi invasivi di *S. pneumoniae* differiscono tra le popolazioni e le aree geografiche. Le infezioni da pneumococco colpiscono persone di tutte le età. Nel 2017, negli Stati Uniti, l'incidenza annuale di MIP è stata pari a 7 casi/100.000 bambini di età < 5 anni [3]. In Europa, l'incidenza riportata di MIP varia da 0.4 casi/100.000 abitanti a 20 casi/100.000 abitanti [1]. Nell'ultimo report dell'ECDC, del 2020, si stima un tasso medio di MIP nell'intervallo temporale 2014-2018 pari a 6,4 casi/100.000 abitanti, con valori di 14,4 casi/100.000 tra i bambini di età < 1 anno e di 5 ca-

si/100.000 tra i bambini di età 1-5 anni, rispetto ai 18,7 casi/100.000 tra gli adulti di età ≥ 65 anni. Nel complesso, in tutte le fasce di età considerate, il sesso più colpito è il maschile, con un rapporto tra maschi e femmine di 1,2:1 (Cfr. Capitolo 1). Per quanto riguarda la situazione italiana, nel periodo di osservazione 2011-2020, l'8% dei casi totali di MIP, registrati dalla sorveglianza nazionale delle malattie batteriche invasive (MaBI), ha colpito la popolazione giovane di età 0-14 anni, in particolare neonati e bambini di età < 4 anni; nel 58% dei casi, invece, è stata colpita la popolazione anziana d'età > 64 anni. Il tasso di mortalità da infezioni dovute a *S. pneumoniae*, in Italia, è pari a 3-8%, coinvolgendo soprattutto bambini di età < 2 anni (Cfr. Capitolo 1).

La colonizzazione nasofaringea asintomatica da *S. pneumoniae* è una condizione comune, che interessa il 20-40% dei bambini e il 5-10% degli adulti. Solitamente la colonizzazione da *S. pneumoniae* avviene a circa sei mesi di età; l'esito della stessa dipende dalla virulenza del sierotipo specifico e dalla risposta immunitaria dell'ospite [1]. I bambini piccoli (di età < 2 anni) e gli anziani (di età superiore di 65 anni) sono più a rischio: si stima che ogni anno circa un milione di bambini muoia – nel mondo – a causa dello pneumococco. I neonati sono soggetti alla MIP quando gli anticorpi materni diminuiscono. In questa fascia di età, la manifestazione più comune è la batteriemia senza focolaio [5].

L'incidenza delle MIP raggiunge il picco nei mesi invernali, nei climi temperati. La stagionalità è attribuita a molteplici fattori, tra cui la minore umidità, l'affollamento negli ambienti chiusi, le infezioni virali associate, il freddo e l'inquinamento atmosferico [1]. Oltre all'età, altri fattori predisponenti alle infezioni pneumococciche e alla MIP sono: influenza, malattie croniche cardiache, polmonari (inclusi BPCO e asma) o renali, perdita di liquor cefalorachidiano, impianto cocleare, diabete, infezione da HIV e altre immunodeficienze, cancro (leucemia, mieloma multiplo), trapianto di organi solidi, assunzione di farmaci immunosoppressori, sindrome nefrosica, anemia falciforme, asplenia funzionale. Negli adulti di tutte le età, ulteriori fattori predisponenti sono: alcolismo, tabagismo e malattie croniche epatiche [2]. I bambini sono spesso la via di ingresso del batterio nelle famiglie e il rischio di trasmissione all'interno di un nucleo familiare è associato alle dimensioni della famiglia stessa [1, 2, 6].

Lo *S. pneumoniae* è, inoltre, il patogeno batterico più comunemente isolato nell'otite media acuta (OMA), sia nei bambini sia negli adulti; è la causa principale di meningite batterica e sepsi nei bambini di età < 5 anni; è la causa più comune di polmonite batterica acquisita in comunità (*Community-Acquired Pneumonia*, CAP), accompagnata da batteriemia nel 15-30% dei casi, che fa raggiungere una mortalità ospedaliera pari al 15%; è la causa più frequente di mastoidite, che ha come complicanze meningiti e ascessi cerebrali; è la causa più comune di meningite batterica negli adulti, con un tasso di letalità pari al 10-30% [5].

A livello globale si è assistito a un rapido aumento della resistenza dello *S. pneumoniae* agli antimicrobici. Come riportato nel Capitolo 1 del presente report, è emerso, da alcuni studi, che ceppi isolati di pneumococco hanno dimostrato una resistenza generale alla penicillina variabile dal 32,1 al 78,8%, con valori elevati soprattutto in Africa; per quanto riguarda il panorama europeo, nello studio di Jefferson et al. si riporta un tasso variabile di antibiotico-resistenza alla penicillina, con valori del 49% registrati in Spagna, a differenza di Paesi con una politica più restrittiva circa l'uso di antibiotici, come la Danimarca (3,8%) e la Svezia (1,4%); in Italia, invece, i valori oscillavano tra 5 e 57,1%. Altra importante resistenza è – a livello mondiale – quella nei confronti dei macrolidi, in particolare dell'eritromicina (37-94,4%), che in Italia si aggira tra il 20 e l'83%. Altre resistenze segnalate nel mondo sono contro cloramfenicolo, levofloxacina e cefotaxime. I vaccini, che consentono di prevenire la maggior parte delle MIP, rivestono pertanto la massima importanza.

Nei Paesi industrializzati, 23 sierotipi causano circa il 90% delle infezioni invasive da pneumococco, in particolare meningiti e batteriemie. I polisaccaridi dello *S. pneumoniae* sono antigeni che evocano una risposta immunitaria T-indipendente; pertanto, essi sono scarsamente immunogenici nei soggetti di età < 2 anni. Inoltre, non inducono la memoria immunitaria: di conseguenza, un'avvenuta infezione da pneumococco non protegge da una futura infezione.

Attualmente sono disponibili due classi di vaccini contro lo pneumococco: una classe basata su polisaccaridi coniugati a una proteina *carrier* per migliorarne immunogenicità ed efficacia vaccinale soprattutto nei bambini con età < 2 anni (*Pneumococcal Conjugate Vaccine*, PCV); l'altra su polisaccaridi (*Pneumococcal Polysaccharide Vaccine*, PPV). Il limite dei vaccini polisaccaridici (non coniugati) è di stimolare solo la risposta dei linfociti B senza il coinvolgimento della risposta T dipendente [7]. Per stimolare la risposta dei linfociti T *helper* è necessario coniugare i vaccini con il tosoide difterico CRM197. Il CRM197 induce l'attivazione delle cellule T *helper* di tipo 2, che attivano lo *switching* e la formazione di anticorpi non IgM e la produzione di cellule B di memoria [7]. La coniugazione permette la risposta immunitaria anche in soggetti neonati, oltre che garantire una copertura di lungo periodo.

Il primo vaccino coniugato pneumococcico, il PCV7, autorizzato negli Stati Uniti dalla *Food and Drug Admi-*

nistration (FDA) nel 2000 e in Europa nel 2001, contiene i polisaccaridi di 7 sierotipi (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F e 23F), che coprono il 65-80% dei sierotipi associati alla MIP tra i bambini nei Paesi industrializzati occidentali [4].

La vaccinazione contro lo pneumococco protegge dall'infezione sistemica e riduce la colonizzazione rinofaringea dei sierotipi del vaccino. Di conseguenza si assiste a un fatto molto importante, ovvero l'immunità di gregge (*herd immunity*) contro i sierotipi vaccinali. Infatti, la trasmissione dei ceppi vaccinali da individui colonizzati a individui suscettibili diminuisce. Già a seguito di vaccinazione di *routine* con PCV7, si sono evidenziate riduzioni sostanziali dell'incidenza di MIP e polmonite anche nei bambini e negli adulti non immunizzati. In particolare, nei bambini vaccinati con PCV7, rispetto ai non vaccinati, si è riscontrata una diminuzione pari al 20% di episodi di polmonite confermata dalla radiografia del torace, pari al 7% di episodi di OMA e pari al 20% di posizionamenti di tubi per timpanostomia, oltre a un importante calo, negli Stati Uniti, dei casi di MIP e OMA.

Nonostante una sostanziale riduzione del numero di casi di MIP in seguito all'introduzione del PCV7, è stato osservato un successivo aumento dell'incidenza della malattia causata da sierotipi non vaccinali, quali 6A, 7F e 19A [8, 9]. Ad esempio, la percentuale di MIP causata dal sierotipo 19A nei bambini statunitensi è passata, dopo l'introduzione del PCV7, da circa il 3 a circa il 47%. Un aumento simile è stato osservato in altri Paesi, quali Australia, Canada, Francia, Israele, Nuova Zelanda e Regno Unito, dove il sierotipo 19A rappresentava il 4-10% di MIP, ma è aumentato fino al 15-45% dopo l'introduzione del PCV7 [5].

L'aumento dei casi da sierotipi non vaccinali (*serotype replacement*) si verifica perché *S. pneumoniae* è un batterio commensale che risiede nel rinofaringe dei bambini sani e i PCV offrono protezione contro il trasporto nasofaringeo dei sierotipi pneumococcici coperti dal vaccino. Mentre il *carriage* nasofaringeo complessivo è rimasto costante, i sierotipi non vaccinali che hanno sostituito i sierotipi vaccinali sono generalmente meno patogeni, pertanto i tassi complessivi di MIP rimangono sostanzialmente inferiori rispetto ai livelli pre-vaccinali. Il *serotype replacement* ha reso necessario, quindi, lo sviluppo di nuovi vaccini contenenti sierotipi aggiuntivi, in modo da mantenere la riduzione della malattia [9]. Per rispondere a questa esigenza, sono stati sviluppati PCV10 e PCV13, introdotti in Europa nel 2009 [8]. La FDA ha autorizzato PCV13 nel 2010, sulla base di studi che hanno dimostrato la sua capacità di indurre livelli di anticorpi paragonabili a quelli indotti dal PCV7 e di proteggere contro la MIP. Il PCV10 contiene tutti i sierotipi del PCV7, più i sierotipi 1, 5 e 7F; il PCV13 contiene 3 sierotipi in più (3, 6A e 19A) rispetto al PCV10 [9].

L'implementazione del PCV13 è stata associata alla diminuzione significativa dei casi di MIP causati dai sierotipi aggiunti, eccetto il sierotipo 3, che continua a persistere. In seguito all'introduzione del PCV13, l'incidenza dei sierotipi 3, 6A e 19A si è ridotta rispetto

ai Paesi che somministrano PCV10, ma si è osservato un parallelo aumento dell'incidenza di molteplici sierotipi non-PCV13, tra cui 6C, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15B, 15C, 22F, 23B, 24F, 33F, 35B, e 38 [4].

In particolare, è stato osservato *serotype replacement* nella MIP causata dai sierotipi 22F e 33F [5]. Il sierotipo 33F ha un elevato potenziale di malattia invasiva rispetto ad altri sierotipi non-PCV13 ed è associato ad antibiotico-resistenza [3]. Sebbene nel 1998-1999 rappresentassero solo l'1,2% di tutti i casi di MIP nei bambini statunitensi di età inferiore ai 5 anni, la MIP causata da questi due sierotipi è aumentata nel 2017 fino a circa l'8 e il 9% per il 22F e il 33F, rispettivamente [5]; nel 2013, negli adulti di età maggiore di 18 anni i sierotipi 22F e 33F hanno causato, rispettivamente, il 13 e il 5% delle MIP [9]. Nel 2020, il PCV10 e il PCV13 erano stati introdotti in 160 programmi di immunizzazione nazionale in tutto il mondo, in particolare PCV13 è presente in circa l'80% dei suddetti programmi. Studi modellistici globali stimano che 175 milioni di casi di malattia pneumococcica e 625.000 decessi siano stati prevenuti dal PCV13 nei bambini sotto i 5 anni di età in tutto il mondo tra il 2010 e il 2019.

Per rispondere al nuovo *serotype replacement*, dal momento che i nuovi vaccini devono continuare a mantenere i sierotipi PCV originali per mantenere la riduzione della malattia, estendendo al contempo la copertura ai sierotipi emergenti che causano la malattia, sono stati sviluppati il PCV15 e il PCV20. Il primo contiene i sierotipi 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F e 33F, mentre il secondo contiene i sierotipi 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F e 33F. Entrambi includono, quindi, i 2 sierotipi 22F e 33F, tra le principali cause di MIP dopo l'implementazione dei PCV [9].

Come riportato nel Capitolo 3 del presente report, le attuali raccomandazioni italiane per la popolazione pediatrica prevedono la somministrazione del PCV13 a partire dal 61° giorno di vita (3° mese o 2 mesi compiuti), con un totale di 3 dosi (scheda 2 + 1) somministrate al 3°, 5° e 11°/13° mese di vita. L'immunizzazione con PCV13 può avvenire in regime di co-somministrazione con il vaccino esavalente (DTaP-IPV-HepB-Hib, difterite, tetano, pertosse acellulare, poliomielite inattivato, epatite B, emofilo B). Tra il 2021 e il 2022 l'FDA, l'EMA e l'AIFA hanno autorizzato l'uso negli adulti di PCV15 e PCV20; nel 2022, ha fatto seguito l'autorizzazione per l'uso del PCV15 – oggetto di questa analisi etica in HTA – in soggetti di età compresa tra 6 settimane e 18 anni.

La domanda etica

L'obiettivo dei programmi di HTA è valutare l'opportunità dell'introduzione di una nuova tecnologia nel sistema sanitario o la rivalutazione di tecnologie sanitarie già esistenti qualora siano disponibili nuovi dati o entrino nel mercato nuove alternative. Ai fini di questa valutazione è necessario analizzare oltre i dati di efficacia, sicurezza, impatto economico e organizzativo, anche

le eventuali ricadute su salute, qualità di vita, esercizio dell'autonomia del paziente ed equità nell'accesso ai trattamenti [10, 11].

La possibilità di avere a disposizione vaccini immunogenici, efficaci, sicuri e in grado di coprire il più ampio spettro di sierotipi offre – già di per sé – importanti vantaggi per la vita, la salute e la qualità della vita, oltre a ridurre i costi diretti sanitari (assistenza sanitaria, trattamenti farmacologici, eventuale ricovero ospedaliero) e indiretti (perdita di giornate lavorative o di scuola) nel caso di insorgenza della patologia. A livello sociale, è inoltre possibile ottenere la cosiddetta “immunità di gregge” (*herd immunity*) che consente di proteggere anche la popolazione non vaccinata e di ridurre la circolazione dell'agente patogeno. L'analisi etica nell'ambito di questo HTA assume così una duplice rilevanza: da una parte consente di valutare la tecnologia in esame, PCV15; dall'altra, di porre l'attenzione sull'importanza della prevenzione vaccinale come esercizio di una duplice responsabilità: verso sé stessi e verso gli altri [12]. A differenza di altri ambiti di indagine che usano procedure abbastanza standardizzate, l'analisi etica in HTA può fare riferimento a diversi modelli e metodologie di analisi [13-15]. La metodologia di analisi etica - utilizzata in questo processo HTA - fa riferimento al personalismo ontologicamente fondato o sostanzialista. Questo modello, detto “metodo triangolare”, si articola in quattro principi di riferimento: 1) la difesa della vita fisica e della sua integrità; 2) il rispetto della libertà nelle scelte e il richiamo alla responsabilità del proprio agire; 3) il principio terapeutico o della totalità; 4) i principi di socialità e sussidiarietà, secondo cui l'autorità pubblica o privata è chiamata ad aiutare la persona senza discriminazioni e in base ai suoi bisogni [16].

Il metodo triangolare prevede tre momenti:

- raccolta e analisi dei dati di efficacia (immunogenicità, *efficacy* e *effectiveness* nel caso di un vaccino), di sicurezza e tollerabilità della tecnologia sanitaria in studio (fase conoscitiva);
- valutazione di come la tecnologia sanitaria in studio si rapporti al bene integrale della persona (tutela della vita e della salute; qualità della vita; rispetto dell'autonomia; ricerca del bene comune);
- elaborazione del parere etico conclusivo, facendo emergere anche le eventuali problematicità di tipo etico di cui i *decision-makers* devono tenere conto qualora venissero chiamati a valutare l'opportunità di impiegare la tecnologia in studio (fase prescrittiva) [17].

FASE CONOSCITIVA: LE CARATTERISTICHE DEL VACCINO

Il PCV15 è una sospensione sterile di polisaccaridi capsulari purificati di 15 sierotipi di *S. pneumoniae* (1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F e 33F) coniugati singolarmente con la variante non tossica della tossina difterica CRM197. Una dose da 0,5 ml di PCV15 contiene 2,0 µg di polisaccaride di ciascuno dei 14 sierotipi e 4,0 µg di polisaccaride del sierotipo 6B, 30 µg di proteina *carrier* CRM197, 1,55 mg di L-istidina, 1 mg di

polisorbato 20, 4,50 mg di cloruro di sodio e 125 µg di alluminio come adiuvante fosfato di alluminio. Il vaccino non contiene conservanti.

I vantaggi ricercati sono riassumibili nella disponibilità di un vaccino che:

- sia immunogenico, efficace e sicuro;
- copra un ampio spettro di sierotipi di *S. pneumoniae*;
- stimoli la risposta immunitaria anche in soggetti pediatrici, garantendo una copertura di lungo periodo;
- favorisca l'immunità di gregge (*herd immunity*) contro i sierotipi vaccinali.

FASE VALUTATIVA

Nella fase valutativa, verranno analizzati: il rapporto rischi/benefici del ricorso a PCV15; i vantaggi in termini di miglioramento della qualità della vita; il rispetto dell'esercizio dell'autonomia da parte del soggetto interessato alla vaccinazione; la possibilità di assicurare l'accesso alla vaccinazione a tutta la popolazione target.

Il rapporto rischi/benefici

L'analisi etica di una tecnologia sanitaria comporta, innanzitutto, la valutazione della sua utilità clinica e della proporzionalità tra i benefici ricercati (efficacia) e i rischi prevedibili (sicurezza). La vita fisica è, come già detto, il valore "fondamentale" e in quanto tale esige il massimo rispetto.

La protezione offerta da un determinato vaccino viene valutata in base all'immunogenicità, l'efficacia teorica (*efficacy*) e l'efficacia sul campo o "reale" (*effectiveness*). L'immunogenicità è la capacità dei vaccini di stimolare la risposta immune, mentre *efficacy* ed *effectiveness* fanno riferimento alla riduzione proporzionale dei casi di malattia rispettivamente nelle condizioni ideali (i.e., *trial* clinico) e quelle della "vita reale". Inoltre, ciascuno di questi parametri può essere quantificato su scala assoluta (i.e. confronto con la non vaccinazione o con il placebo) o relativa (i.e. confronto con un altro vaccino).

Come si evince dal Capitolo 2 del presente report, i vaccini finora utilizzati per la vaccinazione antipneumococcica in età pediatrica, PCV7, PCV10 e PCV13, si sono dimostrati efficaci e sicuri. Nello specifico, i vaccini antipneumococcici coniugati si sono dimostrati:

- efficaci nella riduzione delle infezioni pneumococche [18];
- efficaci nella riduzione delle complicanze quali le otiti medie [19];
- efficaci nella riduzione di forme invasive della malattia pneumococcica (MIP) da sierotipo 3 nei bambini [20];
- sicuri, con presenza esclusivamente di eventi avversi lievi o moderati e l'assenza di eventi avversi gravi o decessi dovuti ai vaccini [21].

L'efficacia e la sicurezza di PCV15, contenente i sierotipi 22F e 33F in aggiunta ai sierotipi inclusi in PCV13, sono state valutate sui neonati nel *trial* clinico NCT01215188 [9]. Si tratta di uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, di fase 2, condotto in 58 centri clinici (Stati Uniti, Canada, Finlandia, Israele e

Spagna), che ha confrontato la sicurezza e l'immunogenicità di due formulazioni (non adiuvato o adiuvato con alluminio) di PCV15 rispetto a PCV13 nei neonati a cui è stato somministrato un regime di 4 dosi a 2, 4, 6 e 12-15 mesi di età. Un totale di 1148 neonati è stato randomizzato in uno dei 3 gruppi di vaccinazione: PCV15 con coadiuvante in alluminio, PCV15 senza coadiuvante o PCV13. I soggetti sono stati seguiti per gli eventi avversi per 14 giorni dopo ogni vaccinazione utilizzando una scheda di segnalazione vaccinale validata.

Dopo la somministrazione della terza dose, le formulazioni di PCV15 adiuvata e non adiuvata (con alluminio) hanno mostrato non inferiorità rispetto al PCV13 per 10 dei 13 sierotipi condivisi, ma non sono risultati non inferiori per 3 sierotipi (6A, 6B e 19A) in rapporto alla proporzione di soggetti che hanno raggiunto livelli anticorpali superiori al valore soglia (IgG GMC > 0,35 µg/ml). Il PCV15 ha indotto anticorpi più elevati contro i sierotipi 3, 22F e 33F rispetto a PCV13.

La percentuale di soggetti che hanno riportato eventi avversi locali è stata più alta tra i riceventi di PCV15 adiuvato rispetto a PCV13 o PCV15 non adiuvato. Sebbene le proporzioni di eritema, indurimento e gonfiore non siano cambiate con le dosi successive, è stata osservata una certa diminuzione del dolore locale. La frequenza degli effetti indesiderati sistemici è stata generalmente paragonabile in tutti i gruppi dopo qualsiasi vaccinazione. Gli effetti collaterali sistemici più comunemente riportati sono stati irritabilità, diminuzione dell'appetito e sonnolenza. Una proporzione numericamente più alta di destinatari di PCV15 adiuvato ha riportato un AE (*Adverse Event*) sistemico rispetto ai destinatari di PCV13 e PCV15 non adiuvato.

Più di recente è stato pubblicato lo studio di Platt et al. [5]. Si tratta di uno studio di fase 2, randomizzato, multicentrico [Finlandia (8), Spagna (2)] Israele (3) Danimarca (2) Canada (3) e Stati Uniti (29)], in doppio cieco, che ha confrontato i profili di sicurezza, tollerabilità e immunogenicità di 2 diversi lotti di PCV-V114 rispetto al PCV13 in neonati sani di 6-12 settimane di età. Lo studio ha dimostrato che le risposte immunitarie di V114 Lotto 1 e V114 Lotto 2 non sono state inferiori a quelle di PCV13 per tutti i 13 sierotipi condivisi. È stata osservata una maggiore immunogenicità per il sierotipo 3 per entrambi i lotti del V114 rispetto al PCV13. Questo dato è degno di nota se si considerano le evidenze contrastanti sull'efficacia del PCV13 contro la MIP dovuta al sierotipo 3. È importante notare gli alti tassi di risposta e le IgG GMC per i 2 sierotipi esclusivi del V114 (22F e 33F), poiché questi sierotipi sono responsabili di una maggiore percentuale di casi di MIP nei bambini e negli adulti nei Paesi in cui i PCV sono inclusi nel programma di vaccinazione infantile. L'inclusione di questi due sierotipi aggiuntivi 22F e 33F in un vaccino pneumococcico coniugato è un approccio importante per affrontare l'onere globale della malattia da pneumococco.

La maggior parte degli effetti indesiderati sistemici e nel sito di iniezione riportati in tutti e 3 i gruppi di vaccinazione sono stati transitori e di intensità lieve o moderata. Nel complesso, la vaccinazione con V114 è stata gene-

ralmente ben tollerata, con un profilo di sicurezza generalmente paragonabile a quello del PCV13.

L'analisi della letteratura effettuata nel Capitolo 3 del presente report, in cui sono stati analizzati 14 RCT di fase I-III, conferma quanto già riportato: il PCV15 è emerso essere altamente immunogeno, dal punto di vista sia degli anticorpi totali sia degli opsonizzanti, verso tutti i 15 sierotipi che contiene. Quasi la totalità dei bambini vaccinati con il PCV15 raggiunge il livello anticorpale $\geq 0,35 \mu\text{g/ml}$, ritenuto protettivo nei confronti della MIP. Nella maggior parte degli studi analizzati, il PCV15 è stato non inferiore al PCV13 per tutti i 13 sierotipi in comune; in tutti gli studi analizzati, d'altra parte, il PCV15 ha dimostrato una netta superiorità nella risposta umorale verso i sierotipi 22F e 33F, non contenuti in PCV13. Relativamente agli AE, la maggior parte dei bambini ha riportato ≥ 1 AE sia nei gruppi PCV15 (74,6-99,3%) sia in quelli PCV13 (59,4-100%); in quasi tutti gli studi la comparsa di ≥ 1 AE era del tutto paragonabile tra il PCV15 e il PCV13. La maggior parte degli AE riportati sono di intensità da leggera a moderata, di natura transitoria (< 3 giorni) e autolimitante. Il dolore nel sito di iniezione è risultato il più frequente in assoluto e in tutte le fasce di età pediatriche; tra gli AE sistemici, l'irritabilità e la sonnolenza nei bambini piccoli e la mialgia nei bambini più grandi sono stati i più frequenti. Gli AE severi correlati all'utilizzo del PCV15 sono risultati rari, pari allo 0% nella maggior parte dei RCT.

Come si evince dal Capitolo 3, inoltre, il PCV15 può essere co-somministrato con altri vaccini pediatrici di *routine* senza provocare un'interferenza clinicamente significativa, sia con la risposta immune umorale, sia con la frequenza degli AE.

La qualità della vita

Premesso che PCV15 presenta un rapporto benefici attesi (immunogenicità, *efficacy* ed *effectiveness* [rischi prevedibili] e di tollerabilità/sicurezza favorevole, è necessario valutare anche l'impatto sulla qualità di vita dei soggetti vaccinati in termini di riduzione del carico di malattia e sofferenza, della non autosufficienza, della sospensione/perdita di vita di relazione e di attività lavorativa o scolastica. La riduzione dei casi di MIP nella popolazione, che avrebbero richiesto interventi ambulatoriali o di ospedalizzazione, depono senza dubbio per un miglioramento della qualità della vita

Con riferimento specifico alla popolazione pediatrica, è stata documentata – dopo la vaccinazione – una riduzione del 94-97% dell'incidenza di MIP causata dai sierotipi del vaccino e una riduzione complessiva del 75% dell'incidenza di MIP nei bambini di età < 5 anni [1, 6]. Per quanto riguarda la situazione italiana, lo studio osservazionale condotto da Camilli et al. tra il 2008 e il 2014 in 5 regioni italiane ha evidenziato che nella fascia di età 0-4 anni, si è assistito a una progressiva diminuzione, pari al 61%, dell'incidenza di MIP, passando da 7,8 casi/100.000 abitanti nel 2008 a 3 casi/100.000 nel 2014. La riduzione maggiore si è osservata nel gruppo di età < 1 anno, in cui l'incidenza di MIP è scesa da 12,9 a 4,6 casi/100.000 abitanti (Cfr. Capitolo 1).

Globalmente, la mortalità nei bambini di età < 5 anni è diminuita da oltre 1 milione di decessi nel 2000 a circa 300.000 decessi nel 2015, con l'onere maggiore nei Paesi in via di sviluppo. L'uso diffuso dei PCV è stato associato a una significativa riduzione delle ospedalizzazioni per polmonite, del *carriage* nasofaringeo e della MIP causata dai sierotipi inclusi in questi vaccini, sia nei bambini vaccinati che negli individui non vaccinati di altre fasce d'età [5].

Informazione e consenso

L'impiego preventivo, diagnostico o terapeutico di una tecnologia sanitaria va sempre subordinato all'adesione libera e responsabile del soggetto interessato. Dopo un'informazione completa e comprensibile, va, infatti, rilevato il consenso o l'assenso nel caso in cui il destinatario sia un minore in grado di esprimere la propria adesione al trattamento. È quanto previsto anche dalla Legge 219/2017, che all'articolo 3, comma 1, recita quanto segue: "La persona minore di età [...] deve ricevere informazioni sulle scelte relative alla propria salute in modo consono alle sue capacità per essere messa nelle condizioni di esprimere la sua volontà" [22]. Nel caso del piccolo minore, la scelta è a carico dei genitori che dovranno agire avendo "come scopo la tutela della salute psicofisica e della vita del minore nel pieno rispetto della sua dignità" (art. 3, comma 2) e come criterio di riferimento lo *standard* del miglior interesse del bambino [23]. Per essere legalmente valido e moralmente accettabile, il consenso dovrà essere specifico, libero e consapevole. Il soggetto interessato deve conoscere il trattamento, i benefici ricercati, i rischi prevedibili e le eventuali alternative.

Nel caso delle vaccinazioni, le questioni sul consenso informato sono riconducibili a quelle generali di altri trattamenti sanitari, anche se vanno tenuti presenti alcuni elementi specifici. Ad esempio, la dimensione di massa, che accompagna la somministrazione dei vaccini, non deve indurre i medici ad acquisire il consenso o l'assenso in modo approssimativo, né a somministrare i vaccini in modo poco attento senza valutare le condizioni fisiche e mentali del soggetto da vaccinare. Per i minori, va tenuta presente anche la possibilità di un loro dissenso alla vaccinazione, che potrebbe anche non coincidere con la volontà espressa dai genitori.

La somministrazione di PCV15 va, quindi, sempre preceduta da un colloquio personalizzato con il soggetto da vaccinare o, nel caso di un minore, con/anche con i genitori. I medici dovranno spiegare i benefici della vaccinazione rispetto alla possibilità di contrarre la patologia e la responsabilità morale di accedere alla vaccinazione per proteggere sé stessi e i soggetti più vulnerabili [24].

La realizzazione del bene comune tra equità e differenza

La possibilità di disporre di un vaccino con un profilo di efficacia/tollerabilità/sicurezza favorevole e in grado di assicurare una buona qualità di vita a fronte delle infezioni pneumococciche e delle MIP dovrebbe comportare come logica conseguenza la possibilità di fornirlo a tutti

coloro che rispondono ai criteri stabiliti negli studi clinici. La limitatezza delle risorse disponibili in sanità potrebbe, però, porre il problema se sia possibile garantire questo trattamento a tutti.

Quali sono i criteri, che dovrebbero in tal caso guidare la scelta?

Assicurare giustizia significa sia rispettare l'uguaglianza tra tutti gli esseri umani (principio di equità), sia rispondere alle necessità specifiche di ciascuno in relazione al proprio stato di salute/malattia (principio della differenza). In tal modo, il paziente diviene l'unità di misura nella prassi clinica, la protezione della salute e della vita il valore fondamentale, la giustizia lo strumento di tutela di questo valore. La valutazione del rapporto rischi/benefici deve, allora, precedere sempre quella del rapporto costi/benefici nella scelta di un trattamento. Nella valutazione dell'impatto economico di PCV, vanno presi in considerazione non solo i costi diretti (ospedalizzazione, procedure diagnostiche, trattamenti terapeutici, ecc.) e indiretti (perdita di giorni di lavoro per i pazienti e per i caregivers), ma anche i costi intangibili (dolore e sofferenza, generati dalla condizione di malattia), che già di per sé potrebbero giustificare il ricorso tra vaccinazione e non vaccinazione, ma anche tra vaccinazione e malattia prevenuta.

Per quanto riguarda il rapporto costo/efficacia di PCV nella popolazione pediatrica, sono da segnalare i due studi di Hu et al. e lo studio di Wasserman et al. [4].

Lo studio di Hu et al, pubblicato nel 2020, aveva come obiettivo la stima dei casi di MIP e OMA causate da V114 tipi, tra i bambini negli Stati Uniti e la loro possibile riduzione con il ricorso ai PCV [3]. È stata fatta una stima del numero di casi di MIP e OMA di tipo V114 e dei costi in un'ipotetica coorte di nati non vaccinati negli Stati Uniti in 20 anni. Sono stati analizzati tre periodi di tempo, utilizzando dati epidemiologici specifici per determinare il numero di casi di MIP e OMA associati a tutti i 15 sierotipi in V114. I periodi sono stati: (1) pre-PCV7 (1999); (2) pre-PCV13 (2009); (3) post-PCV13 (2017). I costi sono stati stimati da una prospettiva sociale (dollari USA 2018) e scontati al 3%. Il modello di analisi utilizzato ha stimato 18.983 casi di MIP e 5,4 milioni di casi di OMA associati a sierotipi V114 pre-PCV7, 4.697 casi di MIP e 3,0 milioni di casi di OMA pre-PCV13 e 948 casi di MIP e 0,2 milioni di casi di OMA post-PCV13. I costi totali associati ai sierotipi V114 erano 1,7 miliardi di dollari pre-PCV7, 730 milioni di dollari pre-PCV13 e 75 milioni di dollari post-PCV13.

Uno studio simile ha riguardato otto Paesi europei (Danimarca, Francia, Germania, Italia, Norvegia, Spagna, Svizzera e Regno Unito), in cui è stata fatta una stima dei casi di MIP di tipo V114 e i costi in ipotetiche coorti di nati non vaccinati per oltre 20 anni. I casi e i costi di MIP sono stati calcolati per tre periodi utilizzando dati epidemiologici specifici: (a) pre-PCV7; (b) pre-PCV13; e (c) post-PCV13. I costi sono stati stimati da una prospettiva sociale (2018 euro) e scontati al 3% [8]. Il modello ha stimato che 4.649 casi di MIP nel periodo pre-

PCV7, 3.248 casi nel periodo pre-PCV13 e 958 casi nel periodo post-PCV13 sono attribuibili ai sierotipi V114. I costi totali attualizzati associati ai sierotipi V114 sono stati di 109,1 milioni di euro (periodo pre-PCV7), 65,7 milioni di euro (periodo pre-PCV13) e 18,7 milioni di euro (periodo post-PCV13). Ne consegue che i nuovi vaccini pneumococcici pediatrici dovranno continuare a mantenere, oltre ai nuovi aggiunti, anche i sierotipi nei vaccini autorizzati al fine di mantenere la riduzione della malattia e di estendere la copertura ai sierotipi non vaccinali.

Lo studio di Wasserman et al. [4] aveva come obiettivo la stima dell'onere clinico ed economico annuale della malattia pneumococcica attribuibile ai vaccini autorizzati (PCV10 e PCV13) e ai PCV in fase sperimentale, in particolare ai vaccini 15-valente (PCV15) e 20-valente (PCV20), in 13 Paesi nei bambini di età inferiore ai 5 anni [4]. A tale scopo è stato creato un modello analitico decisionale per aggregare i casi totali (comprensivi di MIP, polmonite e OMA), decessi e costi diretti in ciascun Paese incluso nello studio (stratificati a seconda dei programmi nazionali di immunizzazione) per 1 anno, utilizzando i dati di copertura del sierotipo disponibili fino ai tre anni più recenti. I risultati di questa analisi dimostrano che esiste un sostanziale bisogno insoddisfatto dovuto ai sierotipi non coperti dai PCV attualmente autorizzati nei Paesi considerati in questo studio (PCV10 e PCV13). In particolare, tra il 46 e il 77% delle patologie pneumococciche rimanenti è dovuto ai sierotipi che sarebbero coperti dal PCV20 nei 13 Paesi inclusi in questa analisi. Ciò corrisponde a circa 1,23 milioni di casi, 160 decessi e 214 milioni di dollari di costi medici diretti all'anno nei Paesi inclusi. È importante che i vaccini sperimentali continuino a proteggere contro i sierotipi contenuti nei vaccini attualmente autorizzati, dal momento che i sierotipi rimasti eventualmente scoperti potrebbero causare, comunque, malattie significative.

Lo studio di Amicizia et al. del 2022 effettuato in Liguria, che considera nel periodo 2012-2018 una popolazione di bambini di età < 15 anni con MIP e OMA, visitati in pronto soccorso e/o ricoverati, evidenzia che i costi dovuti alla sola polmonite pneumococcica hanno mostrato un decremento da € 194.813 nel 2012 a € 73.111 nel 2018 (Cfr. Capitolo 1).

La valutazione economica dell'introduzione del PCV15 in Italia, riportata nel Capitolo 4 del presente report, è basata su un modello di trasmissione dinamica, adottando la metodologia più appropriata per la valutazione economica dei vaccini [25]. Il modello, stratificato per fasce d'età e sierotipi di *S. pneumoniae* circolanti, tiene conto dei dati di sorveglianza italiani della MIP, delle polmoniti non batteriemiche e delle otiti medie acute; i costi e gli effetti sono stati monitorati su un orizzonte temporale di 50 anni (2070) ed è stato adottato un tasso di sconto del 3% per costi e benefici. Secondo il modello, la sostituzione del PCV13 con il PCV15 nella fascia pediatrica porterebbe a una riduzione di 5.328 morti, un guadagno di 14.708 QALY e un risparmio di 277.157.492 €. Questi numeri risultano anche maggiori nello scenario che considera l'utilizzo di PCV15 anche

negli adulti, arrivando a una riduzione di 5.745 morti, un guadagno di 15.811 QALY e un risparmio di 301 milioni di euro a valori scontati. Il beneficio evidenziato dal modello dipenderebbe dalla diminuzione, soprattutto, della malattia pneumococcica invasiva in tutte le fasce d'età e, in particolare, dei casi in età pediatrica dovuti ai sierotipi 3, 22F e 33F.

Secondo la valutazione economica, pertanto, l'introduzione del PCV15 sarebbe una strategia altamente costo-efficace, che permetterebbe un importante risparmio economico per il Servizio Sanitario Nazionale.

Considerazioni conclusive

Dalla valutazione fin qui svolta emerge che PCV15 è immunogeno ed efficace nella protezione contro l'infezione e le malattie da *S. pneumoniae* nella popolazione pediatrica. I vantaggi in termini di guadagno di salute, miglioramento della qualità di vita e riduzione dei livelli di morbosità/mortalità in caso di MIP dovrebbero spingere i decisori a considerare questa opportunità. Inoltre, è di fondamentale rilevanza investire in interventi di educazione alla salute per promuovere la vaccinazione con PCV15 a tutta la popolazione pediatrica italiana. Secondo il Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019, il vaccino pneumococcico coniugato è raccomandato per i nuovi nati e viene somministrato simultaneamente alla vaccinazione con esavalente. Al fine di raggiungere l'obiettivo di copertura vaccinale individuato dal Piano del 95%, sono necessarie molteplici azioni, tra cui il coinvolgimento dei pediatri di famiglia e delle scuole, la vaccinazione in co-somministrazione e l'utilizzo delle nuove tecnologie sia per la comunicazione sia per la gestione delle vaccinazioni (Cfr. Capitolo 5) [26].

Sulla base dei dati a disposizione, il giudizio etico è – quindi – complessivamente positivo. I *decision-makers* dovranno, comunque, porre particolare attenzione ai seguenti aspetti:

- la necessità di predisporre colloqui personalizzati in fase di somministrazione del vaccino, che prendano in esame tutte le variabili legate alla condizione clinica del soggetto interessato;
- la verifica di un uguale accesso al vaccino da parte della popolazione pediatrica;
- un'adeguata attenzione alla vaccino-vigilanza;
- l'organizzazione di campagne di educazione vaccinale anche a partire dall'epoca della gravidanza in modo da sensibilizzare le mamme alla vaccinazione anti-pneumococcica che, seppur solo raccomandata, è molto utile per tutti i bambini;
- una capillare informazione della popolazione su: la possibilità di contrarre la malattia pneumococcica più di una volta, con la raccomandazione di vaccinarsi contro lo pneumococco anche se si è avuta la malattia in passato; l'aumento della probabilità di contrarre la malattia pneumococcica in caso di influenza.

Bibliografia

- [1] European Centre for Disease Prevention and Control. Factsheet about pneumococcal disease. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/pneumococcal-disease/facts> (Accessed on: 03/03/2023).
- [2] WHO. Pneumococcal Disease. Available at: <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/vaccine-standardization/pneumococcal-disease> (Accessed on: 03/03/2023).
- [3] Hu T, Weiss T, Owusu-Edusei K, Petigara T. Health and economic burden associated with 15-valent pneumococcal conjugate vaccine serotypes in children in the United States. *J Med Econ* 2020;23:1653-60. <https://doi.org/10.1080/13696998.2020.1840216>
- [4] Wasserman MD, Perdrizet J, Grant L, Hayford K, Singh S, Saharia P, Horn EK, Farkouh RA. Clinical and Economic Burden of Pneumococcal Disease Due to Serotypes Contained in Current and Investigational Pneumococcal Conjugate Vaccines in Children Under Five Years of Age. *Infect Dis Ther* 2021;10:2701-20. <https://doi.org/10.1007/s40121-021-00544-1>
- [5] Platt HL, Greenberg D, Tapiero B, Clifford RA, Klein NP, Hurley DC, Shekar T, Li J, Hurtado K, Su SC, Nolan KM, Acosta CJ, McFetridge RD, Bickham K, Musey LK; V114-008 Study Group. A Phase II Trial of Safety, Tolerability and Immunogenicity of V114, a 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine, Compared With 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Infants. *Pediatr Infect Dis J* 2020;39:763-70. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002765>
- [6] CDC. Pneumococcal Disease. Available at: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/index.html> (Accessed on: 03/03/2023).
- [7] Pletz MW, Maus U, Krug N, Welte T, Lode H. Pneumococcal vaccines: mechanism of action, impact on epidemiology and adaptation of the species. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32:199-206. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.01.021>
- [8] Hu T, Weiss T, Bencina G, Owusu-Edusei K, Petigara T. Health and economic burden of invasive pneumococcal disease associated with 15-valent pneumococcal conjugate vaccine serotypes in children across eight European countries. *J Med Econ* 2021;24:1098-107. <https://doi.org/10.1080/13696998.2021.1970975>
- [9] Greenberg D, Hoover PA, Vesikari T, Peltier C, Hurley DC, McFetridge RD, Dallas M, Hartzel J, Marchese RD, Coller BG, Stek JE, Abeygunawardana C, Winters MA, MacNair JE, Pujar NS, Musey L. Safety and immunogenicity of 15-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV15) in healthy infants. *Vaccine* 2018;36:6883-91. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.02.113>
- [10] ten Have H. Ethical perspectives on health technology assessment. *Int J Technol Assess Health Care* 2004;20:71-6. <https://doi.org/10.1017/s0266462304000819>
- [11] Reuzel, R., Oortwijn, W., Decker, M. et al. Ethics and HTA: some lessons and challenges for the future. *Poiesis Prax* 2004;2:247-56. <https://doi.org/10.1007/s10202-003-0054-1>
- [12] Di Pietro ML, Refolo P, González-Melado FJ. [About < > of vaccination]. *Cuad Bioet* 2012;23:323-36.
- [13] Saarni SI, Braunack-Mayer A, Hofmann B, van der Wilt GJ. Different methods for ethical analysis in health technology assessment: an empirical study. *Int J Technol Assess Health Care* 2011;27:305-12. <https://doi.org/10.1017/S0266462311000444>
- [14] Assasi N, Schwartz L, Tarride JE, Campbell K, Goeree R. Methodological guidance documents for evaluation of ethical considerations in health technology assessment: a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2014;14:203-20. <https://doi.org/10.1586/14737167.2014.894464>
- [15] Refolo P, Sacchini D, Brereton L, Gerhardus A, Hofmann B, Lysdahl KB, Mozygamba K, Oortwijn W, Tummers M, van der Wilt GJ, Wahlster P, Spagnolo AG. Why is it so difficult to integrate ethics in Health Technology Assessment (HTA)?

- The epistemological viewpoint. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20:4202-8.
- [16] EuNetHTA. HTA Core Model. Available at: <https://www.eunetha.eu/hta-core-model> (Accessed on: 03/03/2023).
- [17] Pessina A. La questione del metodo nella prospettiva della bioetica di stampo personalista. *Medicina e Morale* 2004;53:317-27. <https://doi.org/10.4081/mem.2004.646>
- [18] Berman-Rosa M, O'Donnell S, Barker M, Quach C. Efficacy and Effectiveness of the PCV-10 and PCV-13 Vaccines Against Invasive Pneumococcal Disease. *Pediatrics* 2020;145:e20190377. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-0377>
- [19] de Sévaux JL, Venekamp RP, Lutje V, Hak E, Schilder AG, Sanders EA, Damoiseaux RA. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;11:CD001480. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001480.pub6>
- [20] Sings HL, De Wals P, Gessner BD, Isturiz R, Laferriere C, McLaughlin JM, Pelton S, Schmitt HJ, Suaya JA, Jodar L. Effectiveness of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Against Invasive Disease Caused by Serotype 3 in Children: A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies. *Clin Infect Dis* 2019;68:2135-43. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy920>
- [21] Ruiz-Aragón J, Márquez Peláez S, Molina-Linde JM, Grande-Tejada AM. Safety and immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants: a meta-analysis. *Vaccine* 2013;31:5349-58. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.09.008>
- [22] Legge 22 dicembre 2017, n. 219 Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento. (GU Serie Generale n.12 del 16-01-2018. Available at: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2018/01/16/12/sg/pdf> (Accessed on: 03/03/2023).
- [23] González-Melado FJ, Di Pietro ML. [The Best Interest of the Child in Neonatology: Is It Best for the Child?]. *Cuad Bioet* 2015;26:201-22.
- [24] Di Pietro ML, Poscia A, Teleman AA, Maged D, Ricciardi W. Vaccine hesitancy: parental, professional and public responsibility. *Ann Ist Super Sanita* 2017;53:157-62. https://doi.org/10.4415/ANN_17_02_13
- [25] WHO. WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes, 2nd ed. 2019. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/329389/WHO-IVB-19.10-eng.pdf> (Accessed on: 03/03/2023).
- [26] Ministero della Salute. Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019. Available at: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf (Accessed on: 03/03/2023).

Elementi chiave per il processo decisionale

GIOVANNA ELISA CALABRÒ^{1,2}, FRANCESCO VITALE³, CATERINA RIZZO⁴, ANDREA PUGLIESE⁵, SARA BOCCALINI⁶, ANGELA BECHINI⁶, DONATELLA PANATTO^{7,8}, DANIELA AMICIZIA^{7,8}, ALEXANDER DOMNICH⁹, EMANUELE AMODIO³, CLAUDIO COSTANTINO³, MARIA LUISA DI PIETRO¹, CRISTINA SALVATI⁶, FLORIANA D'AMBROSIO¹, FRANCESCA ORSINI¹⁰, ADA MAIDA¹, ANNA DOMINICI¹¹, DANIA CLEMENTE¹¹, MARINA CECCI¹¹, ANDREA PELLACCHIA¹¹, FRANCESCA DI SERAFINO³, KEVIN BAKKER¹², TUFAIL MOHAMMAD MALIK¹², OLUWASEUN SHAROMI¹², MIRIAM BELLUZZO³, FRANCESCO LEONFORTE³, LUIGI ZAGRA³, EMANUELE LA GATTA¹, LUIGI PETRELLA¹, PAOLO BONANNI⁶, CHIARA DE WAURE¹¹

¹ Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia; ² VIHTALI (Value In Health Technology and Academy for Leadership & Innovation), Spin-off dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma, Italia; ³ Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro", Università degli Studi di Palermo; ⁴ Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Pisa, Pisa, Italia; ⁵ Dipartimento di Matematica, Università di Trento, Trento, Italia; ⁶ Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Firenze, Firenze, Italia; ⁷ Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Genova, Genova, Italia; ⁸ Centro Interuniversitario di Ricerca sull'Influenza e le altre Infezioni Trasmissibili (CIRI-IT), Genova, Italia; ⁹ UO Igiene IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova, Italia; ¹⁰ Alta Scuola di Economia e Management dei Sistemi Sanitari (ALTEMS), Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ¹¹ Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Perugia, Italia; ¹² Health Economic and Decision Sciences (HEDS), Biostatistics & Research Decision Sciences (BARDS), Merck Research Laboratories, West Point, Pennsylvania

Questo capitolo sintetizza gli aspetti più rilevanti emersi dalla valutazione HTA del vaccino coniugato antipneumococcico 15-valente (PCV15) per la prevenzione delle infezioni da *S. pneumoniae* in età pediatrica.

Caratteristiche epidemiologiche, cliniche ed economiche delle infezioni da *S. pneumoniae* nel bambino

S. pneumoniae rappresenta l'agente eziologico più comune delle malattie batteriche invasive, con quadri clinici severi, come meningite e sepsi, o meno gravi, come batteriemie o polmoniti batteriemiche. Più frequentemente, *S. pneumoniae* è responsabile di quadri localizzati, quali infezioni delle prime vie respiratorie, otiti e polmoniti.

La popolazione pediatrica, e nello specifico quella di età inferiore ai 2 anni di vita, rappresenta il gruppo a maggior rischio di infezione e, insieme agli anziani, quello con maggiore "burden of disease".

L'introduzione della vaccinazione pediatrica anti-pneumococcica, disponibile a partire dagli anni 2000, ha nel tempo cambiato l'epidemiologia delle malattie invasive pneumococciche (MIP), con un carico di malattia oggi attribuibile principalmente ai sierotipi non contenuti nei vaccini coniugati (sostituzione dei sierotipi o *serotype replacement*).

I dati epidemiologici italiani dimostrano come l'incidenza delle MIP sia progressivamente diminuita con l'introduzione della vaccinazione. In epoca pre-vaccinale, l'incidenza nella popolazione al di sotto dei 5 anni, mostrava valori variabili da 3,5 a 50 casi su 100.000 a seconda delle modalità di rilevazione e dal *setting* di studio. Con l'introduzione della vaccinazione l'incidenza è diminuita raggiungendo valori compresi tra 1,6 e 3 su 100.000. Occorre sottolineare che i valori più elevati si registrano

nella fascia di età al di sotto di 1 anno. Infatti, come si evince dal sistema di sorveglianza nazionale, l'incidenza media nel periodo 2011-2021 è stata di 4,33 per 100.000 e di 1,7 su 100.000 nei bambini tra 1 e 4 anni. Decisamente più bassi sono i valori osservati nelle fasce di età 5-9 e 10-14 anni.

I sierotipi responsabili di malattia si sono progressivamente modificati con un aumento delle forme dovute ai sierotipi 3, 8, 12F e 22F e una riduzione di quelle imputabili ai sierotipi 1, 19A e 6A. Secondo i dati provenienti dalla sorveglianza nazionale italiana i sierotipi maggiormente riscontrati nel periodo 2011-2021 sono stati l'1, il 3, l'8, il 14, il 19A, il 19F, il 22F e il 33F. Una revisione di letteratura ha messo in evidenza come in Italia i sierotipi 1, 14, 9V, 3 e 19A siano maggiormente coinvolti nei casi di polmonite complicata, mentre il 3, il 19A, il 23F e il 6B siano più frequentemente associati a meningite.

Le MIP possono determinare lo sviluppo di una serie di complicanze tra le quali, le più temibili, sono quelle neurologiche successive all'interessamento del sistema nervoso centrale che possono riguardare fino a circa un quinto dei soggetti colpiti. Tra le altre sequele, la letteratura scientifica riporta anche paralisi (~ 21,4%), perdita dell'udito, talvolta bilaterale (1,4-5%) e disabilità dello sviluppo con ritardi motori (1,4-7%).

La letalità delle MIP, in età pediatrica, è trascurabile e dagli studi italiani risulta variabile dal 3 all'8%.

Accanto alle MIP non vanno dimenticate le forme non invasive di malattia pneumococcica, in particolare le polmoniti e, in età pediatrica, le otiti. Di queste forme i dati di cui disponiamo provengono da studi primari che, per quanto riguarda le polmoniti, hanno riportato tassi di ospedalizzazione variabili a seconda del periodo e della popolazione in studio compresi tra 13 e 45 su 100.000 nella fascia di età 0-5 anni e inferiori nelle età successive. Gli studi sulle otiti si sono spesso concentrati sui casi non eziologicamente confermati e hanno registrato

stime variabili, di circa 200 casi ogni 1.000 bambini al di sotto dei 5 anni.

Occorre evidenziare che, la diversa partecipazione delle Regioni italiane alle attività di sorveglianza rende ancora difficile, al momento, definire con esattezza i ceppi batterici responsabili delle infezioni, l'esatta quota di casi prevenibili con le vaccinazioni e l'eventuale aumento di sierotipi non presenti nei vaccini attualmente disponibili. Risulta, quindi, importante, come anche raccomandato dall'OMS, l'ulteriore implementazione di attività di sorveglianza attiva e la successiva condivisione, a livello internazionale e nazionale, dei dati.

Oltre al dato epidemiologico, il crescente problema dell'antibiotico-resistenza giustifica l'interesse nei confronti della prevenzione di tali infezioni. Nell'ambito degli studi analizzati nel presente report, i saggi di sensibilità effettuati sui ceppi isolati di pneumococco hanno rilevato, in Italia, una resistenza alla penicillina del 5-57,1%, soprattutto per i sierotipi 9V, 19F e 23F. Valori maggiori sono stati riscontrati in merito alla resistenza ai macrolidi, in particolare all'eritromicina, con un *range* variabile tra il 20 e l'83%, soprattutto a carico dei sierotipi 6B, 19A, 14, 19F, 15A/B e 23F.

Oltre a determinare un rilevante *burden* clinico, le malattie pneumococciche sono anche responsabili di un *burden* economico dovuto sia all'assorbimento di risorse sanitarie che alla generazione di costi indiretti.

Uno studio italiano riporta un costo totale annuo di € 4,5 milioni per i ricoveri causati da malattia pneumococcica nella popolazione di 0-4 anni. Va tuttavia ricordato che, specie nei casi complicati, si generano importanti costi indiretti. Un altro studio italiano ha, infatti, stimato un costo a carico del SSN di un caso di meningite pneumococcica pari a € 10.692 e di € 12.903 per la società. Le otiti medie acute generano un costo di circa € 500 a episodio.

La vaccinazione antipneumococcica in età pediatrica: i vaccini attualmente disponibili in Italia

Il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019 e il nuovo PNPV 2023-2025, in fase di approvazione, raccomandano la somministrazione del vaccino coniugato a partire dal 61° giorno di vita con la schedula 2 + 1 con le dosi somministrate al 3°, 5° e 11°/13° mese di vita. I vaccini disponibili, oltre a quello 15-valente oggetto di valutazione di questo report, sono:

- **vaccino coniugato 10-valente (PCV10)**. Si è dimostrato altamente immunogeno capace di stimolare livelli anticorpali protettivi (sia anticorpi totali sia anticorpi opsonizzanti) per tutti i sierotipi vaccinali seppur con variazioni sierotipo specifiche. La dose *booster*, prevista nel secondo anno di vita, induce risposte immunitarie robuste per tutti i sierotipi contenuti nel vaccino. È risultato non inferiore al vaccino 7-valente (PCV7) per i sierotipi comuni e ha dimostrato una superiorità nella risposta anticorpale verso i sierotipi aggiuntivi (1, 5 e 7F). Si è dimostrato

efficace nel prevenire le MIP da sierotipi vaccinali sebbene con differenze sierotipo specifiche. Inoltre, le evidenze disponibili hanno riportato dati di efficacia riferiti alla prevenzione sia delle otiti medie acute clinicamente definite sia di quelle batteriologicamente confermate, supportando un effetto positivo della vaccinazione. Infine, i dati di letteratura restituiscono dati di impatto significativo anche sulla prevenzione delle ospedalizzazioni per polmonite comunitaria. Pochi dati sul fallimento vaccinale/*breakthrough* riferiti alla vaccinazione con PCV10 sono disponibili in letteratura. I principali sierotipi associati a tale fenomeno sono risultati il 14, il 6B e il 19A. Il profilo di sicurezza e tollerabilità è soddisfacente. La maggior parte degli eventi avversi osservati, sia negli studi sperimentali controllati sia negli studi osservazionali sia nelle sorveglianze *post-marketing*, erano associati a reazioni locali di natura transitoria e autorisolutiva. L'evento avverso sistematico maggiormente riportato è stato la febbre. Rari eventi avversi gravi correlati all'utilizzo del PCV10 sono stati osservati nelle sorveglianze *post-marketing*. Questo vaccino può essere co-somministrato con altri vaccini pediatrici di *routine* senza provocare interferenze significative in termini sia di risposta immunitaria sia di frequenza di eventi avversi;

- **vaccino coniugato 13-valente (PCV13)**. Si è dimostrato altamente immunogeno e capace di elicitarne livelli anticorpali protettivi (sia anticorpi totali sia anticorpi opsonizzanti) per tutti i sierotipi vaccinali seppur con variazioni sierotipo specifiche. È stato osservato che la dose di richiamo nel secondo anno di vita è in grado di stimolare risposte immunitarie robuste per tutti i sierotipi. È risultato non inferiore al PCV7 per i sierotipi comuni ed è stata osservata una superiorità nella risposta anticorpale verso i sierotipi aggiuntivi (1, 3, 5, 6A, 7F e 19). Inoltre, il vaccino si è dimostrato efficace nel prevenire i casi di MIP, nel ridurre le ospedalizzazioni per polmonite comunitaria e nel prevenire sia i casi di otite media clinicamente definiti sia quelli batteriologicamente confermati. Tale risultato determina un impatto significativo diretto sui soggetti vaccinati e indiretto sulla collettività. I dati derivanti da studi specifici con l'obiettivo di valutare il fallimento/*breakthrough* della vaccinazione con PCV13 hanno evidenziato che il fenomeno è raro e spesso correlato alla presenza di comorbilità nei soggetti immunizzati. Nello specifico i sierotipi 3 e 19A sono risultati quelli più frequentemente riportati nei fallimenti vaccinali seguiti dal sierotipo 19F. Il profilo di reattogenicità è buono. La maggior parte degli eventi avversi riportati sia dagli studi sperimentali controllati che negli studi osservazionali erano di moderata entità, di natura transitoria e generalmente comprendevano reazioni nel sito di inoculo (dolorabilità e indurimento). L'evento avverso più frequente è stato la febbre. Gli eventi avversi gravi sono stati rari. Le sorveglianze *post-marketing* hanno confermato il buon profilo di sicurezza osservato negli studi sperimentali controllati e gli eventi

avversi gravi sono stati rari. Il PCV13 può essere co-somministrato con altri vaccini pediatrici di *routine* senza provocare alcuna interferenza significativa sia con la risposta immunitaria sia con la frequenza degli eventi avversi.

In generale, le evidenze raccolte nel presente report, mediante revisione di letteratura, hanno dimostrato anche un beneficio dei programmi di immunizzazione dell'infanzia con i PCV sull'antibiotico resistenza poiché si stima che nel 15-30% dei casi di infezione da pneumococco si possa avere resistenza a uno o più antibiotici. Nei Paesi nei quali è stata osservata una resistenza antimicrobica elevata allo pneumococco, i programmi di vaccinazione nell'infanzia con PCV13 hanno ridotto le MIP resistenti agli antibiotici, le otiti medie e lo stato di *carriage* nei bambini. Inoltre, si è osservato un decremento dei casi di MIP negli adulti. Infine, alcuni studi hanno osservato effetti indiretti positivi della vaccinazione pneumococcica, evidenziando che i programmi di immunizzazione con i vaccini coniugati nell'infanzia porteranno nel medio termine (un decennio) a una protezione sostanziale di tutta la popolazione in termini di diminuzione di malattia invasiva e non invasiva.

In aggiunta, occorre sottolineare che, sebbene il vaccino polisaccaridico 23-valente (PPV23) sia autorizzato per l'immunizzazione attiva contro l'infezione pneumococcica in soggetti di età ≥ 2 anni, non è di fatto utilizzato nella pratica vaccinale di *routine* per la popolazione pediatrica. Quest'ultimo vaccino è raccomandato con la schedula sequenziale PCV/PPV23 (una prima dose di PCV seguita ad almeno 8 settimane di distanza da una dose di PPV23) nei bambini ad alto rischio di malattia grave come da indicazioni del vigente PNPV.

Il vaccino coniugato anti-pneumococcico 15-valente (PCV15) per la prevenzione delle infezioni da *S. pneumoniae* in età pediatrica: immunogenicità, efficacia e sicurezza

La ricerca sistematica della letteratura disponibile condotta nell'ambito della presente valutazione HTA ha permesso di individuare 14 *randomized controlled trial* (RCT) di fase I-III. Tutti gli studi inclusi sono stati giudicati a basso rischio di *bias*. Dall'analisi di queste evidenze di alta qualità è emerso quanto segue:

- il PCV15 è altamente immunogeno (dal punto di vista sia di anticorpi totali sia di anticorpi opsonizzanti) verso tutti i 15 sierotipi. Seppur con qualche variazione sierotipo specifica, la quasi totalità dei bambini vaccinati con il PCV15 ha raggiunto il livello anticorpale $\geq 0,35$ $\mu\text{g/ml}$, ritenuto protettivo nei confronti delle MIP;
- nei RCT di fase III, il PCV15 si è dimostrato non inferiore al PCV13 per tutti i 13 sierotipi in comune.
- in tutti gli studi analizzati, il PCV15 ha dimostrato una netta superiorità nella risposta umorale verso i sierotipi unici 22F e 33F;
- gli aspetti di immunogenicità sono stati studiati in diverse popolazioni, tra cui: (i) le principali fasce di età pediatriche; (ii) le principali schedule vaccinali utilizzate nel mondo; (iii) nei bambini sia *naïve* sia precedentemente vaccinati con almeno una dose di PCV7/PCV10/PCV13; (iv) nei bambini nati a termine di gravidanza o pre-termine; (v) nei bambini sani e nelle popolazioni speciali, tra cui i bambini affetti da alcune condizioni di immunocompromissione, come HIV o anemia falciforme. I dati di immunogenicità ottenuti non dimostrano variazioni significative a seconda del gruppo di popolazione studiata, indicando quindi la coerenza e la solidità delle prove di efficacia disponibili;
- il PCV15 è interscambiabile con il PCV13, vale a dire che il PCV13 può essere sostituito con il PCV15 in qualsiasi momento del ciclo vaccinale. La dimostrata interscambiabilità può avere un ruolo importante in determinate situazioni come, ad esempio, problematiche relative all'approvvigionamento di un vaccino;
- il profilo di reattogenicità, tollerabilità e sicurezza di PCV15 è accettabile ed è simile a quello del PCV13. La maggior parte degli eventi avversi è transitoria, autorisolutiva e di natura da lieve a moderata. Gli eventi avversi seri correlati all'utilizzo del PCV15 sono molto rari;
- il PCV15 può essere co-somministrato con altri vaccini pediatrici di *routine* senza provocare un'interferenza clinicamente significativa sia con la risposta immune umorale sia con la frequenza degli eventi avversi;
- diversi RCT hanno dimostrato una maggiore risposta anticorpale verso il sierotipo 3 nei bambini vaccinati con il PCV15 rispetto a quelli immunizzati con PCV13. Nel triennio 2008-2010, il sierotipo 3 è stato identificato nell'11% dei casi di MIP in Italia. La MIP causata dal sierotipo 3 può essere più severa e alcune evidenze suggeriscono che esso può evadere la risposta anticorpale. Inoltre, la popolazione attuale del sierotipo 3 è composta da diversi lignaggi, ciascuno dei quali presenta caratteristiche differenti. Infatti, un'analisi dei casi di MIP tra i bambini di età 2-59 mesi in Catalogna ha documentato che i due terzi (66,7%; 16/24) di tutti i fallimenti vaccinali con il PCV13 era dovuto al sierotipo 3. Sono quindi auspicabili ulteriori studi (sia di immunogenicità sia di efficacia) al fine di verificare se la maggiore immunogenicità del PCV15 nei confronti del sierotipo 3 possa portare all'ulteriore riduzione dell'incidenza di MIP dovuta a questo sierotipo, quale principale *vaccine evader*.

In sintesi, i dati di alta qualità sull'efficacia (approssimati tramite i parametri di immunogenicità) e sulla sicurezza indicano un buon profilo rischio-beneficio del PCV15.

La valutazione dell'impatto clinico ed economico dell'introduzione di PCV15 nel contesto italiano attraverso un modello a trasmissione dinamica

Le valutazioni economiche dei nuovi vaccini sono una parte fondamentale delle valutazioni di HTA in quanto rappresentano un'informazione cruciale per aiutare i decisori a valutare costi e benefici delle diverse strategie vaccinali. Negli ultimi anni sono stati pubblicati in letteratura numerosi modelli di trasmissione dinamica dello *S. pneumoniae* che non includevano valutazioni di costo-efficacia dei diversi vaccini disponibili. Tuttavia, è importante sottolineare come le valutazioni economiche non sono tipicamente basate su modelli dinamici di trasmissione, non considerando così gli effetti positivi dell'immunità di gregge, che è invece cruciale per aiutare gli *stakeholders* a prendere decisioni di valore sulla progettazione delle strategie vaccinali.

Pertanto, al fine di valutare l'impatto dell'introduzione di PCV15 in età pediatrica in Italia è stato sviluppato un modello di trasmissione dinamica in Mathematica® 13.1, stratificato per età e che incorpora la vaccinazione per età e sierotipo nella popolazione pediatrica e adulta al fine di stimare e confrontare i risultati sanitari ed economici della vaccinazione pediatrica di *routine* con PCV15 (rispetto a PCV13), dalla prospettiva sia del SSN sia sociale.

Il modello a trasmissione dinamica sviluppato per il presente report HTA permette di stimare che l'introduzione della vaccinazione con PCV15 rappresenta una strategia dominante e quindi *cost-saving* per il SSN e per la società, rispetto alla strategia vaccinale con PCV13. Negli scenari analizzati, l'introduzione di PCV15 si associa, su un orizzonte temporale di 50 anni, a un risparmio di circa 282,5 milioni di euro, nonostante il costo aggiuntivo derivante all'introduzione di PCV15. Nel dettaglio, questo vantaggio è associato a un risparmio di 62 milioni di euro relativo ai costi delle MIP (di cui 38 milioni di euro di costi evitati per la cura delle batteriemie e 24 milioni per le meningiti), di 2,6 milioni di euro per la gestione delle sequele post-meningite (PMS), di 209 milioni di euro correlati ai costi delle polmoniti pneumococciche non batteriemiche (NBPP) e 9 milioni di euro di costi per la gestione delle otiti medie acute (OMA).

L'introduzione del nuovo PCV15, in accordo alla posologia corrente (2 + 1 dosi entro gli 11 mesi di vita) porterebbe a un miglioramento significativo della qualità di vita della popolazione di ogni età con un guadagno di 15.811 QALY.

Per rendere la valutazione più robusta, a causa dell'incertezza di alcuni parametri, la simulazione è stata ripetuta considerando due scenari alternativi: uno in cui sono state modificate le stime di *Vaccine Efficacy* (VE) contro il *carriage* (VEc), ipotizzando una maggiore VE verso il sierotipo 3, e uno in cui le coperture vaccinali nell'adulto sono state ipotizzate al 75%, come previsto dal PNPV. I risultati di queste analisi aggiuntive hanno confermato i risultati del caso base, a eccezione dello scenario in cui l'efficacia verso il *carriage* varia e, in tal

caso, si osserva un lieve aumento dei casi di malattia non invasiva a fronte di una riduzione marcata, rispetto al caso base, delle forme invasive (-23.064 casi di MIP vs scenario base). Dal punto di vista della costo-efficacia, tutte le strategie che prevedono l'inclusione di PCV15 risultano dominanti; solo nel caso delle analisi aggiuntive il beneficio della vaccinazione con PCV15 sui sierotipi aggiuntivi e sul sierotipo 3 non compenserebbe del tutto l'aumento di incidenza della malattia non invasiva. Dal punto di vista economico, questo scenario è comunque altamente costo-efficace per il SSN e la Società avendo un ICER di 716 euro, in quanto si associa a minori costi per la gestione delle patologie pneumococciche e a migliori esiti sanitari misurati in QALY e anni di vita guadagnati.

Questo modello, grazie alle sue assunzioni e agli scenari valutati, consente di apprezzare lo spettro delle ricadute cliniche di una nuova strategia vaccinale rispetto all'attuale raccomandazione, tenendo conto del potenziale impatto favorevole della vaccinazione con PCV15 rispetto a quella con PCV13 nel contesto epidemiologico e demografico italiano.

Aspetti organizzativi della vaccinazione antipneumococcica in età pediatrica e le nuove sfide per una strategia preventiva efficace e appropriata contro le MIP in Italia

I vaccini antipneumococcici si sono dimostrati lo strumento di prevenzione più efficace nei confronti delle infezioni da *S. pneumoniae* tanto che la stessa OMS ha dichiarato come la prevenzione vaccinale delle malattie pneumococciche, di concerto con un adeguato sistema di sorveglianza delle malattie invasive, sia un obiettivo prioritario di salute, tanto per i Paesi industrializzati quanto per quelli in via di sviluppo.

In un'ottica di Sanità Pubblica risulta, pertanto, necessario riuscire a raggiungere e mantenere nel tempo a livello nazionale una copertura vaccinale del 95%, valore minimo ritenuto necessario per potere considerare significativamente protetta la popolazione, in particolare i soggetti a maggior rischio. Tuttavia, in accordo con le coperture rese note dal Ministero, in Italia nel 2021 la copertura antipneumococcica a 24 mesi è stata pari al 91,25% (range 71,7% Prov. Autonoma Bolzano - 94,5% Umbria e Molise).

Per incrementare tali coperture è necessario puntare a una riorganizzazione dell'offerta vaccinale che preveda il coinvolgimento attivo dei pediatri di famiglia, un ampliamento dell'offerta vaccinale territoriale (ampliamento orari e giorni di apertura e locali dedicati per le vaccinazioni del neonato), la promozione della co-somministrazione dei vaccini iniettivi nel primo anno di vita, in accordo con le indicazioni del PNPV.

Fondamentale per il raggiungimento di alte coperture vaccinali è tentare di recuperare, attraverso iniziative mirate, tutti quei soggetti che per vari motivi (esitazione vaccinale, problemi logistici, mancata informazione

ecc.) non hanno aderito alla vaccinazione. Tale recupero vaccinale si potrebbe ottenere tramite un miglioramento dell'offerta vaccinale sia rafforzando numerosità e distribuzione nel territorio dei punti vaccinali sia coinvolgendo altri attori quali gli ospedali e la medicina territoriale (MMG, PLS, case di comunità).

Infine, la partecipazione attiva delle scuole potrebbe rendere le stesse, importanti luoghi di promozione attiva delle vaccinazioni, in particolare quelle dell'infanzia e dell'adolescenza.

Un'adeguata ed efficace formazione continua e costante degli operatori sanitari coinvolti a tutti i livelli nel processo vaccinale nonché un'adeguata ed efficace informazione della popolazione, tramite anche l'utilizzo delle nuove tecnologie, permetterebbe d'intraprendere interventi sia correttivi che innovativi con il risultato di trasferire corrette informazioni e di rassicurare riguardo tutte quelle preoccupazioni immotivate insite nei cittadini.

L'obbligatorietà vaccinale, che inevitabilmente porta i cittadini a interfacciarsi con i centri di prevenzione, si è dimostrata un'ottima occasione per informare la popolazione sulle vaccinazioni raccomandate e migliorare le coperture vaccinali.

Ulteriore strumento che potrebbe risultare basilare nell'ottimizzare la gestione e l'implementazione dei servizi vaccinali sarebbe il completamento della realizzazione dell'anagrafe nazionale vaccini che consentirebbe di avere un flusso di dati, sia a livello regionale che nazionale, completo e in tempo reale.

Infine, sarebbe fondamentale sostenere lo sviluppo di una vera e propria "cultura vaccinale", atta a trasmettere una maggiore consapevolezza sul valore delle vaccinazioni.

Analisi etica dell'introduzione del PCV15 per la popolazione pediatrica in Italia

Dalla valutazione condotta emerge che PCV15 è immunogeno ed efficace nella protezione contro le malattie da *S. pneumoniae* nella popolazione pediatrica. I vantaggi in termini di guadagno di salute, miglioramento della qualità di vita e riduzione dei livelli di morbosità/mortalità in caso di MIP dovrebbero spingere i decisori a considerare questa opportunità. Inoltre, è di fondamentale rilevanza investire in interventi di educazione alla

salute per promuovere la vaccinazione con PCV a tutta la popolazione pediatrica italiana.

Sulla base dei dati a disposizione, il giudizio etico è complessivamente positivo. I *decision-makers* dovranno, comunque, porre particolare attenzione ai seguenti aspetti:

- la necessità di predisporre colloqui personalizzati in fase di somministrazione del vaccino, che prendano in esame tutte le variabili legate alla condizione clinica del soggetto interessato;
- la verifica di un uguale accesso al vaccino da parte della popolazione pediatrica;
- un'adeguata attenzione alla vaccino-vigilanza;
- l'organizzazione di campagne di educazione vaccinale anche a partire dall'epoca della gravidanza in modo da sensibilizzare le mamme alla vaccinazione anti-pneumococcica che, seppur solo raccomandata, è molto utile per tutti i bambini;
- una capillare informazione della popolazione su: la possibilità di contrarre la malattia pneumococcica più di una volta, con la raccomandazione di vaccinarsi contro lo pneumococco anche se si è avuta la malattia in passato; l'aumento della probabilità di contrarre la malattia pneumococcica in caso di influenza.

Raccomandazioni finali

Alla luce delle nuove opportunità in ambito di prevenzione delle malattie da pneumococco, capaci di offrire una più ampia copertura sierotipica, è prioritario definire strategie vaccinali che offrano il massimo beneficio per ogni fascia d'età al fine di massimizzare i risultati in termini di salute e di risparmio economico e garantire un'adeguata protezione per l'intera collettività.

Dalla valutazione condotta nell'ambito del presente report di HTA e riassunta nei paragrafi precedenti, emerge che la sostituzione del PCV13 con il PCV15 nella scheda vaccinale pediatrica italiana risulta una scelta raccomandabile alla luce del potenziale di PCV15 nel ridurre ulteriormente i casi di MIP e di altre forme di malattie pneumococciche dovute ai sierotipi 22F e 33F, nonché a una potenziale maggiore risposta anticorpale verso il sierotipo 3 – associato a forme cliniche più severe di MIP – e, quindi, alla luce del risparmio che deriverebbe dal suo utilizzo.

