

Report Osservatorio GIMBE n. 9/2019

La vaccinazione anti-pneumococcica in età pediatrica



Novembre 2019

AUTORI

Nino Cartabellotta, Elena Cottafava, Roberto Luceri, Marco Mosti

CITAZIONE

Report Osservatorio GIMBE n. 9/2019. La vaccinazione anti-pneumococcica in età pediatrica. Fondazione GIMBE: Bologna, novembre 2019. Disponibile a: www.gimbe.org/vaccinazione-antipneumococcica. Ultimo accesso: giorno mese anno.

FONTI DI FINANZIAMENTO

Il Report Osservatorio GIMBE n. 9/2019. “La vaccinazione anti-pneumococcica in età pediatrica.” è stato elaborato dalla Fondazione GIMBE senza alcun supporto istituzionale o commerciale.

CONFLITTI DI INTERESSE

La Fondazione GIMBE è una organizzazione no-profit che svolge attività di formazione e ricerca sugli argomenti trattati nel report.

La Fondazione GIMBE ha ricevuto grant da MSD Italia e GlaxoSmithKline destinati al programma GIMBE4Young.

DISCLAIMER

La Fondazione GIMBE declina ogni responsabilità per danni nei confronti di terzi derivanti da un utilizzo autonomo e/o improprio dei dati e delle informazioni contenuti nel presente report.

© Fondazione GIMBE, novembre 2019.

Questo è un documento open-access, distribuito con licenza *Creative Commons Attribution*, che ne consente l'utilizzo, la distribuzione e la riproduzione su qualsiasi supporto esclusivamente per fini non commerciali, a condizione di riportare sempre autore e citazione originale.

Indice

1. Premessa.....	2
2. Le malattie invasive batteriche.....	5
3. Quadro normativo.....	6
4. Sorveglianza nazionale delle malattie invasive batteriche	7
6. Vaccini anti-pneumococco.....	13
7. Prove di efficacia dei vaccini anti-pneumococco.....	16
8. Scelta del vaccino: raccomandazioni nazionali.....	17
9. Scelta del vaccino: raccomandazioni internazionali.....	19
10. Switch da PCV13 a PCV10	23
11. Coperture vaccinali	25
12. Mercato dei vaccini anti-pneumococco in Italia	26
13. Conclusioni	32

1. Premessa

La vaccinazione anti-pneumococcica in età pediatrica rappresenta un caso di studio concreto per verificare nel nostro Paese l'applicazione dei principi dell'*evidence-based healthcare* (EBHC), che prevede l'integrazione delle migliori evidenze nelle decisioni politiche e manageriali che riguardano la salute delle popolazioni¹ e della *value-based healthcare* (VBHC), che mira ad ottenere il massimo risultato in termini di salute dalle risorse investite in sanità².

È bene precisare che, se l'*evidence-based practice* (EBP) ha l'obiettivo di integrare le migliori evidenze scientifiche con l'esperienza professionale e le aspettative e preferenze del paziente³, secondo i principi dell'EBHC le stesse evidenze scientifiche devono essere integrate con fattori di contesto e valori sociali, tenendo sempre in considerazione le risorse economiche, limitate per definizione (figura 1). In altri termini, a parità di evidenze scientifiche la loro integrazione nelle politiche sanitarie è inevitabilmente condizionata, oltre che da variabili legate al contesto, dai costi sostenuti dal sistema⁴.

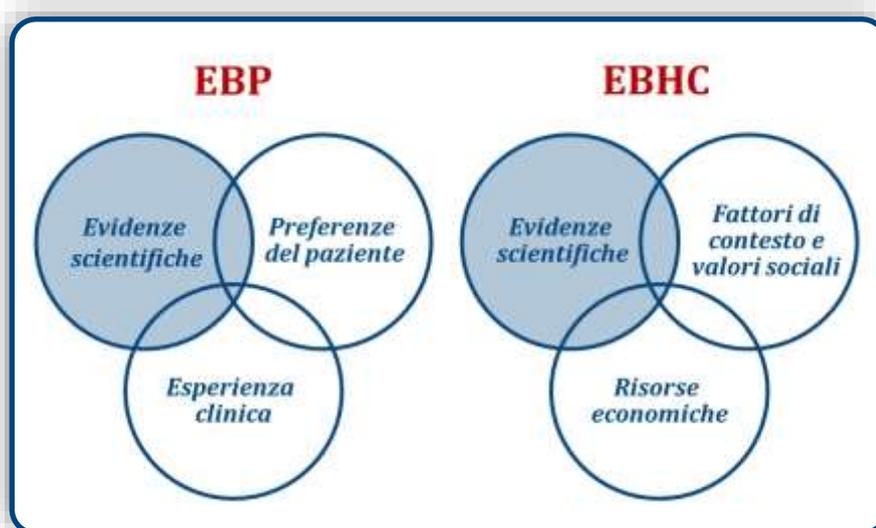


Figura 1. *Evidence-based practice* (EBP) vs *evidence-based healthcare* (EBHC)

A loro volta, i costi rappresentano il denominatore della formula del *value*, che si identifica nel rapporto tra outcome di salute rilevanti per il paziente (esiti favorevoli *meno* effetti avversi) e costi sostenuti dal sistema⁵ (figura 2).

¹ Gray M. Evidence-Based Health Care and Public Health: How to Make Decisions About Health Services and Public Health. 3rd edition. Churchill Livingstone, 2008

² Gray M. Value based healthcare. BMJ 2017;356:j437.

³ Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. BMJ 1996;312:71-2.

⁴ Greenhalgh T. How to Implement Evidence-Based Healthcare. Wiley-Blackwell, 2017

⁵ Porter ME. What is value in health care? N Engl J Med. 2010;363:2477-81.

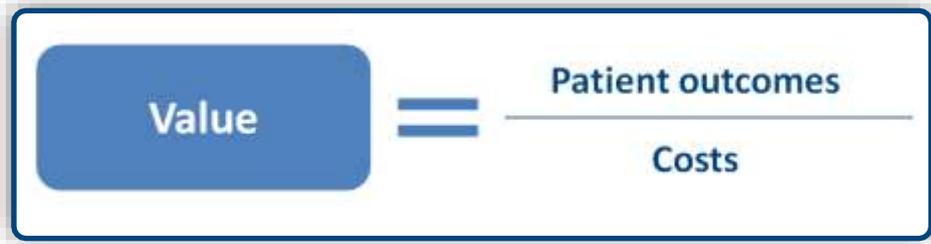


Figura 2. La formula del *value* in sanità

Il *value* può essere stimato a livello del singolo intervento sanitario (farmaco, vaccino, intervento chirurgico, etc.), di un intero percorso assistenziale, del tempo/uomo⁶. Se nella sua originale formulazione il concetto di outcome include esclusivamente esiti rilevanti per il paziente (riduzione della mortalità e delle complicanze, miglioramento della prognosi di malattia, riduzione dei sintomi e del dolore, miglioramento della qualità di vita e della funzionalità, riduzione degli effetti avversi), oggi il dibattito tra gli stakeholder verte su due posizioni antitetiche: produttori di farmaci e tecnologie mirano ad estendere i “criteri di inclusione” del numeratore, prendendo in considerazione outcome non strettamente correlati alla salute del paziente; finanziatori pubblici e privati sottolineano invece la necessità di espandere i “criteri di inclusione del denominatore”, includendo non solo i costi diretti, ma anche quelli indiretti, tra cui quelli ambientali⁷.

In Italia il termine *value* viene ormai sistematicamente tradotto in “valore”^{8,9,10}, termine che, rispetto alla definizione originale di Porter¹¹, rischia di introdurre variabili soggettive di giudizio tra diverse categorie di stakeholder: per questa ragione nel presente report viene utilizzato esclusivamente il termine originale *value*. Il *value for money* in sanità, ovvero il ritorno in termini di salute delle risorse investite, è ridotto da tutte le «attività che consumano risorse senza generare *value*»¹², ovvero sprechi e inefficienze che erodono risorse senza migliorare gli outcome di salute:

- Sottrazione indebita di risorse: frodi e abusi
- Costi di acquisto superiori al valore del prodotto
- Complessità amministrative: eccesso di burocrazia, scarsa informatizzazione
- Inadeguato coordinamento tra vari setting di cura e bassa produttività
- Erogazione di interventi sanitari inefficaci, inappropriati, dal *value* basso o negativo
- Conseguenze della mancata erogazione di interventi sanitari efficaci, appropriati e dall'elevato *value*

⁶ Porter, ME, Lee, TH. From volume to value in health care: the work begins. JAMA 2016;316:1047-1048.

⁷ Expert Panel on effective ways of investing in Health (EXPH). Defining value in “value-based healthcare”, 26 June 2019. Disponibile a: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/d7087e5e-ac2b-11e9-9d01-01aa75ed71a1>. Ultimo accesso 22 novembre 2019.

⁸ Ferroni: Cosa intendiamo per valore in sanità? Recenti Prog Med 2016;Suppl Forward2;S7-S8. Disponibile a: http://forward.recentiproggressi.it/wp-content/uploads/2016/04/recprogrmed_2016_suppl2_ferroni.pdf. Ultimo accesso: 22 novembre 2019.

⁹ Gray MJA, Walter R. Per una sanità di valore: come garantire servizi sanitari ottimali in un'epoca di risorse scarse. Roma: Iniziative sanitarie, 2008.

¹⁰ Valore/valori. Supplemento a Recenti Progressi in Medicina Vol. 107, numero 04, aprile 2016. Disponibile a: <http://forward.recentiproggressi.it/valorevalori/indice>. Ultimo accesso: 22 novembre 2019.

¹¹ Porter ME. What is value in health care? N Engl J Med 2010;363:2477-81.

¹² Ohno T. Toyota Production System: Beyond Large-scale Production, Productivity Press Inc, 1995.

Sulla base di questi presupposti, il 4° Rapporto GIMBE sulla sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale¹³, applicando l'innovativo approccio della VBHC, ha documentato che la spesa sanitaria nelle sue tre componenti (pubblica, out-of-pocket e intermediata) ha un *value for money* molto variabile in termini di salute: le risorse possono essere infatti erose da sprechi e inefficienze che non si traducono in servizi (*no value expenditure*) o venire utilizzate per servizi e prestazioni dal *value* basso o negativo (*low/negative value expenditure*), che rispetto al costo determinano benefici nulli o marginali e possono anche generare rischi maggiori dei benefici. Secondo le stime GIMBE il 19% della spesa pubblica viene eroso dalla sommatoria di *no value expenditure* e *low/negative value expenditure*; per la spesa out-of-pocket la percentuale *high value* è intorno al 60%, mentre il rimanente 40% è utilizzato per l'acquisto di beni (prodotti farmaceutici e medicali) irrilevanti per la salute e di servizi inappropriati (specialistica e diagnostica ambulatoriale), oppure per prestazioni esigibili dal cittadino secondo modalità e tempi del SSN senza conseguenze in termini di salute. Della spesa intermediata da fondi e assicurazioni almeno il 40% non si traduce in servizi perché assorbita da costi amministrativi; il resto si distribuisce equamente tra prestazioni extra-LEA e servizi di specialistica e diagnostica ambulatoriale (di cui una metà dal *low/negative value*). Considerato che sulla spesa sanitaria totale si stima un 9% di *no value expenditure* (€ 14.142 milioni) e un 16% di *low/negative value expenditure* (€ 24.560 milioni) è indispensabile avviare riforme sanitarie e fiscali, oltre che azioni di governance a tutti i livelli, per ridurre al minimo i fenomeni di *overuse* e *underuse*, che determinano gravi conseguenze cliniche, sociali ed economiche, e aumentare il *value for money* di tutte le forme di spesa sanitaria.

Obiettivo del presente report è utilizzare il caso di studio della vaccinazione anti-pneumococcica in Italia per valutare se le scelte di politica sanitaria, sia a livello nazionale che regionale, siano o meno coerenti con i principi della EBHC e della VBHC.

¹³ Value for money della spesa per la salute. In: 4° Rapporto GIMBE sulla sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale. Fondazione GIMBE: Bologna, giugno 2019: pag 52-61. Disponibile a: www.rapportogimbe.it. Ultimo accesso: 22 novembre 2019.

2. Le malattie invasive batteriche

Le malattie invasive batteriche (MIB) 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 MIB 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 MIB prevenibili con la vaccinazione, ovvero *Neisseria meningitidis* (meningococco), *Streptococcus pneumoniae* (pneumococco) e *Haemophilus influenzae* (emofilo).

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 nasale¹⁴. Considerato che le *droplets* si diffondono in un'area ristretta, soltanto un contatto ravvicinato (<1 metro) e non protetto permette la trasmissione di tali batteri.

Lo *Streptococcus pneumoniae* (pneumococco) è l'agente più comune di MIB 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. Lo stato di portatore è molto frequente nei bambini di età <5 anni (30-60%)^{15,16}, ma il batterio è presente anche negli adulti, sebbene in percentuale inferiore. Sono noti oltre 90 sierotipi diversi di pneumococco di cui solo alcuni (10 o 13) sono contenuti nei vaccini disponibili in commercio (§ 6).

¹⁴ Musher DM. How contagious are common respiratory tract infections? N Engl J Med 2003;348:1256-66.

¹⁵ Camilli R, Daprai L, Cavrini F, et al. Pneumococcal carriage in young children one year after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in Italy. PLoS ONE 2013; 8(10):e76309.

¹⁶ Pasinato A, Indolfi G, Marchisio P, et al. 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.

3. Quadro normativo

Circolare 9 maggio 2017. A seguito dell'aumentato numero di casi di meningiti e sepsi da meningococco C in Regione Toscana a partire dal 2015 e del clamore mediatico che ha fomentato le preoccupazioni dei cittadini, tenendo conto della variabilità delle procedure per la sorveglianza e il controllo delle MIB, il Ministero della Salute ha emanato la Circolare 9 maggio 2017¹⁷. La circolare si è resa necessaria anche per i progressi diagnostici e per i mutamenti epidemiologici dovuti sia alle variazioni naturali nel trend dei patogeni, sia al progressivo utilizzo dei nuovi vaccini. La circolare:

- descrive le modalità di diagnosi, sorveglianza, prevenzione e controllo delle MIB da meningococco, pneumococco ed emofilo;
- definisce procedure standardizzate a livello nazionale per la tutela del singolo e della collettività;
- impone maggiore attenzione sulla diagnosi microbiologica attraverso l'uso di metodiche sia colturali che molecolari e attraverso l'istituzione di laboratori di microbiologia di riferimento;
- invita i Servizi di Igiene Pubblica a segnalare tempestivamente i casi sospetti di MIB al Ministero della Salute garantendo la trasmissione delle informazioni relative ai casi confermati sulla piattaforma della sorveglianza MIB, come da protocollo, anche in caso di invio attraverso il sistema routinario regionale di notifica delle malattie infettive;
- ribadisce la rilevanza del necessario aggiornamento delle segnalazioni con i dati microbiologici, lo stato vaccinale dei pazienti e l'esito della malattia;
- fornisce le indicazioni per una corretta diagnosi, chemioprophilassi e vaccinazione dei contatti stretti, in caso di meningite o altra MIB da meningococco e emofilo;
- raccomanda alle Regioni la stesura di un proprio documento operativo.

Legge 119/2017. La vaccinazione anti-pneumococcica è inclusa tra quelle non obbligatorie ad offerta attiva e gratuita da parte di Regioni e Province autonome, secondo quanto disposto dalla Legge di conversione 119/2017¹⁸ del DL 73/2017.

¹⁷ Ministero della Salute. Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria. Circolare 9 maggio 2017. Prevenzione e controllo delle malattie batteriche invasive prevenibili con vaccinazione. Disponibile a: www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2017&codLeg=59229&parte=1%20&serie=null. Ultimo accesso: 22 novembre 2019

¹⁸ Legge 31 luglio 2017, n. 119. Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 7 giugno 2017, n. 73, recante disposizioni urgenti in materia di prevenzione vaccinale. Disponibile a: www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2017/08/05/17G00132/sg. Ultimo accesso: 22 novembre 2019

4. Sorveglianza nazionale delle malattie invasive batteriche

Considerato che le MIB si associano frequentemente a gravi complicanze e mortalità, è importante monitorarne la diffusione e caratterizzare i patogeni che le causano. In Italia tale sorveglianza, coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS), prevede la segnalazione di tutti i casi di MIB causate da meningococco, pneumococco ed emofilo e di tutte le meningiti batteriche. Gli obiettivi del sistema di sorveglianza delle MIB sono¹⁹:

1. Monitorare l'andamento temporale e geografico dei casi
2. Descrivere la frequenza dei casi per agente patogeno, regione e fascia di età
3. Descrivere la distribuzione dei sierogruppi/sierotipi circolanti
4. Stimare la quota delle infezioni prevenibili con il vaccino
5. Valutare i casi di fallimento vaccinale

Con questo programma di sorveglianza nazionale l'ISS si impegna in particolare a monitorare le Regioni per le quali esistono discordanze tra i casi notificati e quelli registrati attraverso altre fonti dati (es. schede di dimissione ospedaliera). Inoltre, mira a promuovere il miglioramento della diagnosi microbiologica e la tipizzazione molecolare dei batteri responsabili di MIB per una stima più precisa della quota prevenibile con vaccinazione.

L'ISS rende disponibili sul proprio sito web:

- il protocollo di sorveglianza delle MIB²⁰ con relativa scheda di segnalazione dei casi²¹;
- i rapporti annuali di sorveglianza delle MIB: alla data di pubblicazione del presente report sono disponibili:
 - Rapporto interim 2018, riferito al triennio 2016-2018 con dati aggiornati al 23 aprile 2019²²
 - Rapporto consolidato 2017, riferito al triennio 2015-2017 con dati aggiornati al 19 giugno 2018²³

Dal 2015 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 è aumentata dal 2,1 nel 2015 al 2,5 nel 2016 al 2,8 nel 2017, dati inferiori alla media europea che nell'ultimo report dell'*European Centre for Disease Prevention and Control* risultano di 5,6 nel 2015, 5,8 nel 2016 e 6,2 nel 2017²⁴.

¹⁹ Istituto Superiore di Sanità. Malattie Batteriche Invasive. Disponibile a: <http://old.iss.it/mabi/index.php>. Ultimo accesso: 22 novembre 2019.

²⁰ Istituto Superiore di Sanità. Protocollo per la sorveglianza nazionale delle malattie invasive da meningococco, pneumococco ed emofilo e delle meningiti batteriche in Italia. Ultimo aggiornamento 11 giugno 2018. Disponibile a: http://old.iss.it/binary/mabi/cont/Protocollo_finale.pdf. Ultimo accesso: 22 novembre 2019

²¹ Istituto Superiore di Sanità. Scheda di segnalazione sorveglianza delle malattie invasive da meningococco, pneumococco, emofilo e delle meningiti batteriche. Ultimo aggiornamento 2 maggio 2018. Disponibile a: <http://old.iss.it/binary/mabi/cont/SchedasegnalazioneMiB.pdf>. Ultimo accesso: 22 novembre 2019

²² Sorveglianza delle malattie batteriche invasive in Italia. Rapporto interim 2018. Istituto Superiore di Sanità, Roma: maggio 2019. Disponibile a: http://old.iss.it/binary/mabi/cont/Interim_Report_2018_finale.pdf. Ultimo accesso: 22 novembre 2019

²³ Sorveglianza delle malattie batteriche invasive in Italia. Rapporto consolidato 2017. Istituto Superiore di Sanità, Roma: agosto 2018. Disponibile a: <http://old.iss.it/binary/mabi/cont/Report2017.pdf>. Ultimo accesso: 22 novembre 2019

²⁴ European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive pneumococcal disease. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019. Disponibile a: http://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2017-invasive-pneumococcal-disease.pdf. Ultimo accesso: 22 novembre 2019.

Secondo quanto riportato nel Rapporto interim 2018 complessivamente sono stati segnalati 1.531 casi di MIP nel 2016, 1.717 nel 2017 e 1.231 nel 2018 (dato non consolidato). L'incidenza della MIP è più elevata nei bambini di età <1 anno e nei soggetti di età >64 anni. I dati relativi ai bambini di età ≤4 anni sono riportati nella tabella 1.

	<1 anno		1-4 anni	
	N° casi	Incidenza	N° casi	Incidenza
2016	25	5,21	45	2,15
2017	27	5,77	45	2,21
2018*	21	4,60	38	1,92
*Dato non consolidato				

Tabella 1. Numero di casi e incidenza per 100.000 abitanti) di MIP per età

Nel periodo dal 2016 al 2018 (dato non consolidato), le presentazioni più frequenti di MIP sono state la sepsi/batteriemia non associata ad altro quadro clinico (32-38% dei casi) e la polmonite associata a sepsi/batteriemia (31-35% dei casi), seguite dalla meningite, associata o meno a sepsi/batteriemia (28-31% dei casi). Più rare polmonite, pleurite e peritonite con isolamento del batterio da siti sterili diversi dal sangue. La figura 3 riporta i dati relativi alla fascia di età 0-4 anni.

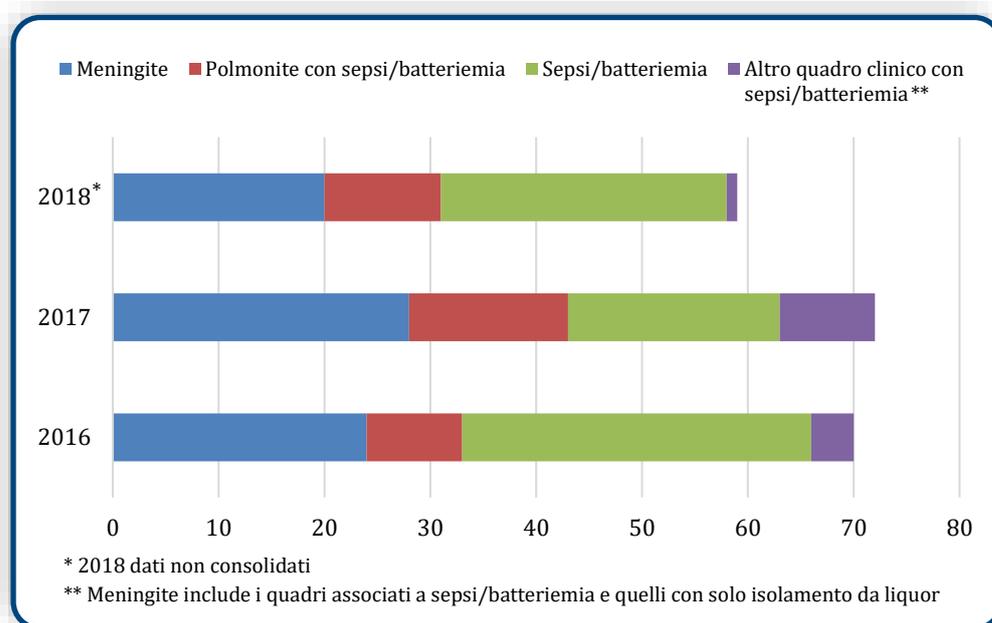


Figura 3. Casi di MIP nei soggetti di età 0-4 anni per quadro clinico dal 2016 al 2018 (dato non consolidato)

Informazioni sul sierotipo sono disponibili per il 67% dei casi notificati nel 2016, per il 61% dei casi notificati nel 2017 e per il 52% dei casi notificati nel 2018 (dato non consolidato). Nonostante i progressi rispetto agli anni precedenti, tale percentuale non è ancora ottimale, sia per la diversa partecipazione delle Regioni alla sorveglianza, sia per il tasso di sierotipizzazioni incomplete inutilizzabili per la sorveglianza. Sierotipizzazione e condivisione dei dati sono fondamentali per stimare accuratamente i casi prevenibili con la

vaccinazione e rilevare l'eventuale aumento di sierotipi non presenti nei vaccini attualmente utilizzati, il cosiddetto fenomeno del *replacement*, ovvero il "rimpiazzo dei sierotipi" (box 1).

Box 1. Il rimpiazzo dei sierotipi (*replacement*)

La sorveglianza delle MIP ha evidenziato in Italia, parallelamente all'uso della vaccinazione con PCV7 e successivamente con PCV13, un incremento dei casi di MIP da sierotipi non coperti dal vaccino, un fenomeno definito *replacement*^{25,26}. Ad analoghe conclusioni giunge un recente studio osservazionale multicentrico, effettuato dallo SpIDnet (*Streptococcus pneumoniae Invasive Disease network*)²⁷ in 7 paesi (Repubblica Ceca, Francia, Irlanda, Norvegia, Spagna, Svezia e Regno Unito): nei bambini di età ≤5 anni l'incidenza delle MIP si è ridotta del 47% dal periodo d'uso del PCV7 a quello in cui sono stati immessi sul mercato PCV10 e PCV13. Tale riduzione era ancora maggiore (55%) se confrontata con il periodo pre-PCV7, documentando la rilevante efficacia dei programmi di vaccinazione con i vaccini coniugati. Tuttavia, l'incidenza di MIP causate da sierotipi non coperti dal PCV13 è aumentata del 62% rispetto al periodo del solo PCV7 e del 115% rispetto al periodo pre-PCV7.

Secondo il report 2017 dell'*European Centre for Disease Prevention and Control* sulle MIP²⁸, basato sui dati di *The European Surveillance System* (TESSy), il rimpiazzo dei sierotipi ha gradualmente ridotto l'impatto dei PCV perché sono aumentati sia lo stato di portatore, sia le MIP causate da sierotipi non contenuti nei vaccini PCV10/PCV13. Infatti, nella fascia di età 0-4 anni la *top 5* dei sierotipi più frequentemente causa di MIP include 8, 10A, 12F e 24F, nessuno dei quali coperto dai PCV attualmente in commercio e che potrebbero essere target potenziali per lo sviluppo di futuri vaccini. I dati TESSy, dunque, se da un lato dimostrano il successo della vaccinazione con PCV nei bambini per ridurre le MIP correlate ai sierotipi coperti dai vaccini, dall'altro dimostrano la necessità di strategie alternative di vaccinazione per i sierotipi non coperti da PCV10/PCV13.

In particolare, nel 2017 fra tutti casi di MIP in bambini di età <5 anni:

- 8% erano causati da sierotipi PCV7
- 1% erano causati da sierotipi PCV10/non-PCV7 (1, 5, 7F)
- 15% erano causati da sierotipi PCV13/non-PCV10 (3 e 19A)
- 76% erano causati da sierotipi non-PCV10/non-PCV13.

Per i paesi che hanno riportato i dati dal 2013 al 2017 si rileva una riduzione della percentuale dei sierotipi PCV7 dal 13% all'8% e PCV10/non-PCV7 dal 9% all'1%. Non si rileva alcuna sostanziale differenza nella percentuale di sierotipi PCV13/non-PCV10 (16% vs 15%), mentre è documentato un incremento dei sierotipi non-PCV (dal 63% al 76%).

La figura 4, che riporta il numero di casi di MIP con ceppo tipizzato in bambini di età 0-4 anni notificati negli anni 2016, 2017 e 2018 (dato non consolidato) conferma che la maggior parte delle MIP in questa fascia di età è causata da sierotipi non-PCV10/non-PCV13.

²⁵ Gherardi G, D'Ambrosio F, Visaggio D, Dicuonzo G, Del Grosso M, Pantosti A. Serotype and clonal evolution of penicillin-nonsusceptible invasive *Streptococcus pneumoniae* in the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine era in Italy. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:4965-8.

²⁶ 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.

²⁷ Savulescu C, Krizova P, Lepoutre A, et al; 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;5:648-656.

²⁸ European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive pneumococcal disease. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019. Disponibile a: http://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2017_invasive_pneumococcal_disease.pdf. Ultimo accesso: 22 novembre 2019.

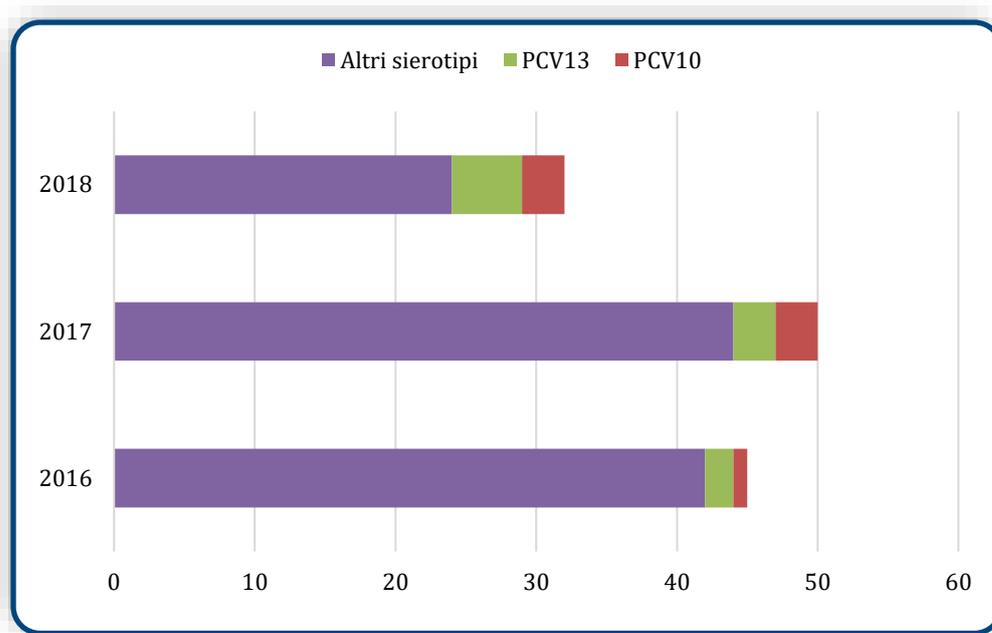


Figura 4. Numero di casi, con ceppo tipizzato, di MIP in bambini di età 0-4 anni (totali e per sierotipi PCV13 e PCV10) dal 2016 al 2018 (dato non consolidato) in Italia

Analizzando i sierotipi isolati in pazienti di età 0-4 anni, il Rapporto interim 2018 conferma la netta riduzione della maggior parte di quelli contenuti nel PCV13 grazie alle elevate coperture vaccinali raggiunte in molte Regioni: tra i sierotipi non vaccinali più frequenti in questa classe di età, vengono menzionati i sierotipi 10A, 8, 11A, 12F, 22F e 23B.

Tuttavia, il Rapporto interim 2018 non riporta i casi di MIP con ceppi tipizzati: di conseguenza il presente report fa riferimento a quelli presenti nel rapporto consolidato 2017. Dalla tabella 2 si evince che in bambini di età 0-4 anni, come effetto delle alte coperture vaccinali raggiunte in molte Regioni, nel 2017 i sierotipi 8, 3, 12F e 22F sono i più rappresentati tra quelli isolati da MIP in bambini di età 0-4 anni: di questi solo il sierotipo 3 è presente nel PCV13. I dati non consolidati del 2018 sembrano confermare questa distribuzione, sebbene si osservi un parziale decremento del sierotipo 12F. Analizzando i sierotipi identificati si evidenzia la predominanza di sierotipi non vaccinali (non-PCV13, non-PCV10). Tra i sierotipi vaccinali causa di MIP nel 2017 sono da segnalare i sierotipi 3, 14, 19F. Tra i sierotipi non vaccinali in aumento in questa fascia d'età si segnalano in particolare 8, 10A, 12F, 15B, 23B.

SIEROTIPO	Copertura	2015	2016	2017	Totale
12F		6	8	5	19
8		2	5	5	12
24F		6	4	1	11
15B		2	4	4	10
23B		0	6	3	9
10°		1	2	5	8
22F		4	2	1	7
3	PCV13	3	0	3	6
12B		1	2	2	5
19A	PCV13	4	1	0	5
19F	PCV10/PCV13	3	0	2	5
14	PCV10/PCV13	0	1	3	4
15C		2	1	1	4
20		1	1	1	3
27		0	1	2	3
33F		1	1	1	3
11A		0	1	1	2
24A		0	0	2	2
31		0	1	1	2
1	PCV10/PCV13	0	1	0	1
9N		0	1	0	1
12A		0	0	1	1
15A		1	0	0	1
18A		0	0	1	1
18B		1	0	0	1
21		0	0	1	1
23A		0	0	1	1
25A		1	0	0	1
34		0	0	1	1
35B		1	0	0	1
35F		0	1	0	1
38		0	1	0	1
NT		0	0	1	1
Totale		40	45	49	134
NT: Non tipizzabili secondo il laboratorio di riferimento dell'Istituto Superiore di Sanità					

Tabella 2. Numerosità assoluta per sierotipo dei ceppi di pneumococco isolati da infezioni invasive in bambini di età 0-4 anni (2015-2017)

Il Rapporto rileva che questi dati sono influenzati da numerose variabili: scarsa attitudine di alcune Regioni a inviare gli isolati per la sierotipizzazione ai laboratori regionali o all'ISS, differenze regionali in termini di coperture vaccinali, bassa numerosità dei casi in bambini di età 0-4 anni con ampia fluttuazione delle percentuali a fronte di piccole variazioni di frequenza.

Anche le Regioni dispongono di propri sistemi di sorveglianza delle MIP di qualità molto variabile: in particolare, nel 2015 solo 7 (Province autonome di Trento e di Bolzano, Emilia-Romagna, Friuli-Venezia Giulia, Lombardia, Piemonte, Veneto) potevano contare su affidabili sistemi di sorveglianza regionale, meno suscettibili di *under-reporting* e *under-diagnosis*²⁹.

²⁹ 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.

6. Vaccini anti-pneumococco

Esistono due tipologie di vaccini anti-pneumococco, il polisaccaridico e il glicoconiugato, con caratteristiche e indicazioni differenti. La capsula batterica è il principale fattore di virulenza del batterio: il polisaccaride della capsula è quindi utilizzato come antigene vaccinale ed identifica anche il sierotipo pneumococcico. Di conseguenza è caratterizzato dal numero di antigeni che lo compongono (tabella 3).

Acronimo	Prodotto	Tipo	Azienda	Prezzo unitario ³⁰	Prima autorizzazione	Range di età*
PCV10	Synflorix	Glicoconiugato	GSK	€ 96,03	30 marzo 2009	Da 6 settimane a 5 anni
PCV13	Prevenar 13	Glicoconiugato	Pfizer	€ 110,00	9 dicembre 2009	Da 6 settimane, adulti, anziani
PPV23	Pneumovax	Polisaccaridico	MSD	€ 34,70	3 maggio 2000	Dai 2 anni, adolescenti, adulti

*Da indicazioni terapeutiche

Tabella 3. Vaccini anti-pneumococco in commercio in Italia

Le indicazioni terapeutiche dei vaccini anti-pneumococco sono riportate nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP), inserito nell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio (AIC). Tali indicazioni vengono stabilite dall'Agenzia Italiana per il Farmaco (AIFA) che, rispetto alla prima valutazione, può modificare nel tempo il RCP in base a nuove evidenze scientifiche e dati di farmacovigilanza³¹.

Vaccino polisaccaridico (PPV23)³². Autorizzato all'immissione in commercio il 3 maggio 2000 (AIC poi rinnovata il 3 maggio 2010) per i bambini di età ≥ 2 anni, nonostante l'ampia copertura di sierotipi induce una risposta immunitaria indipendente dalle cellule T con assenza di produzione di cellule B della memoria. Di conseguenza, non è in grado di indurre memoria immunologica, il titolo anticorpale diminuisce nel tempo e non si osserva una risposta anamnesticca dopo ri-vaccinazione. Il vaccino polisaccaridico presenta inoltre il fenomeno dell'ipo-responsività, ovvero lo sviluppo di una risposta immunitaria con titolo anticorpale ridotto dopo dosi successive di vaccino polisaccaridico (e per questo si raccomanda di non superare un totale di 2-3 vaccinazioni nell'arco della vita).

Secondo l'ultima revisione del RCP (luglio 2019), relativamente ai sierotipi coperti dal PPV23, il vaccino è indicato per immunizzazione attiva contro l'infezione pneumococcica in bambini di età ≥ 2 anni, adolescenti e adulti. Il RCP riporta anche che la sicurezza e l'efficacia del vaccino non è stata stabilita nei bambini di età < 2 anni, nei quali la risposta anticorpale può essere insufficiente. La vaccinazione primaria consiste di una singola dose. La ri-vaccinazione dopo un intervallo < 3 anni non è raccomandata perché aumenta il rischio di

³⁰ Codifa. L'informatore farmaceutico. Disponibile a: www.codifa.it. Ultimo accesso: 22 novembre 2019.

³¹ Istituto Superiore di Sanità. Dati e evidenze disponibili per l'utilizzo dei vaccini anti-pneumococchi nei soggetti a rischio di qualsiasi età e per l'eventuale ampliamento dell'offerta ai soggetti anziani. Roma, dicembre 2013. Disponibile a: www.epicentro.iss.it/vaccini/pdf/Dati%20e%20evidenze%20vaccini%20antipneumococchi.pdf. Ultimo accesso: 22 novembre 2019.

³² Agenzia Italiana per il Farmaco. Pneumovax. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Ultimo aggiornamento: 17 luglio 2019. Disponibile a: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_001117_034933_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113. Ultimo accesso: 22 novembre 2019

reazioni avverse, mentre è generalmente ben tollerata quando viene effettuata ad 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 ad elevato rischio di grave infezione pneumococcica vaccinati da oltre 5 anni o soggetti ad una rapida diminuzione dei livelli anticorpali pneumococcici.

Vaccini glicoconiugati (PCV7, PCV10, PCV13). I polisaccaridi capsulari sono legati chimicamente (coniugati) ad una proteina *carrier* altamente immunogena e, tramite l'induzione di una risposta T-dipendente e la produzione di cellule B della memoria, inducono lo sviluppo di memoria immunologica. Appartengono a questo gruppo i vaccini coniugati 7-valente (PCV7), 10-valente (PCV10) e 13-valente (PCV13) che proteggono dai sierotipi più frequentemente coinvolti nei casi di MIP.

Il primo vaccino coniugato disponibile sul mercato è stato il **PCV7**, attivo contro 7 sierotipi di pneumococco, autorizzato in Italia l'11 ottobre 2001 e poi ritirato dall'EMA il 22 novembre 2017³³.

Il vaccino PCV10, che contiene i polisaccaridi dei sierotipi 1, 5 e 7F oltre a quelli contenuti nel PCV7, 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 che copre anche i sierotipi 3, 6A e 19A (tabella 4).

Vaccino	Sierotipi												
PCV10	1		4	5		6B	7F	9V	14	18C		19F	23F
PCV13	1	3	4	5	6A	6B	7F	9V	14	18C	19A	19F	23F

Tabella 4. Sierotipi coperti dal PCV10 e dal PCV13

Alla data di pubblicazione del presente report, pertanto, in Italia sono disponibili sul mercato tre vaccini anti-pneumococco, di cui solo quelli glicoconiugati (PCV10, PCV13) sono indicati per la vaccinazione in età pediatrica (tabella 3), già inserita nel Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2012-2014³⁴ e da allora offerta gratuitamente a tutti i neonati dal primo anno di vita.

Secondo quanto riportato nell'ultima versione del RCP (dicembre 2018) il **PCV10**³⁵ è indicato per:

- Immunizzazione attiva contro la patologia invasiva, la polmonite e l'otite media acuta causata da *Streptococcus pneumoniae* in neonati e bambini da 6 settimane a 5 anni d'età.

³³ EMA – European Medicines Agency. Public statement. Prevenar. Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union. Disponibile a: www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-prevenar-pneumococcal-polysaccharide-conjugate-vaccine-7-valent-adsorbed-withdrawal_en.pdf. Ultimo accesso: 22 novembre 2019.

³⁴ Ministero della Salute. Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012-2014. Disponibile a: www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1721_allegato.pdf. Ultimo accesso: 22 novembre 2019.

³⁵ Agenzia Italiana per il Farmaco. Synflorix. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Ultimo aggiornamento 14 dicembre 2018. Disponibile a: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_000231_039104_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113. Ultimo accesso: 22 novembre 2019

Le indicazioni terapeutiche del **PCV13**³⁶ riportate nell'ultima versione del RCP (ottobre 2018) sono:

- immunizzazione attiva per la prevenzione di patologia invasiva, polmonite e otite media acuta, causate da *Streptococcus 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 *Streptococcus pneumoniae* in adulti di età ≥ 18 anni e anziani.

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.

³⁶ Agenzia Italiana per il Farmaco. Prevenar 13. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Ultimo aggiornamento 27 ottobre 2018. Disponibile a: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004849_039550_RCP.pdf&retry=0&sys=m0b113. Ultimo accesso: 22 novembre 2019

7. Prove di efficacia dei vaccini anti-pneumococco

Per i vaccini anti-pneumococco gli studi registrativi devono valutare l'efficacia verso ogni singolo componente polisaccaridico del vaccino (efficacia sierotipo-specifica) generalmente in soggetti sani.

Al tempo dell'immissione in commercio di PCV10 e PCV13 non erano ancora disponibili i risultati sull'efficacia di tali vaccini nei confronti delle MIP: infatti poiché i trial clinici di non-inferiorità per confrontare questi vaccini con il PCV7 utilizzando *end-point* clinici avrebbero richiesto una numerosità campionaria molto elevata, sono stati utilizzati solo *end-point* sierologici. Per tali ragioni l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha definito i criteri sierologici di non-inferiorità da utilizzare nell'analisi primaria degli studi sulle risposte immunologiche ai vaccini anti-pneumococcici coniugati³⁷:

- percentuale di destinatari di PCV con IgG sierotipo-specifica $\geq 0,35$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ (denominata "percentuale di *responder*") utilizzando un test di riferimento dell'OMS o in alternativa una soglia giustificata basata su uno specifico test interno;
- concentrazione geometrica media – *geometric mean concentration* (GMC) – dei rapporti tra le concentrazioni delle IgG sierotipo-specifiche misurata 4 settimane dopo il completamento del ciclo primario di vaccinazioni pediatriche.

In generale, i trial hanno dimostrato profili di immunogenicità di PCV10 e PCV13 simili al PCV7 per la maggior parte dei sierotipi comuni e un profilo di immunogenicità favorevole anche per i sierotipi addizionali del PCV10 e PCV13. Tuttavia, la limitata robustezza degli *end-point* sierologici alimenta inevitabilmente accesi dibattiti tra le aziende produttrici. Recentemente, ad esempio, le interpretazioni espresse degli autori in un editoriale³⁸ di commento ad un trial condotto in Vietnam³⁹ - che ha documentando la non-inferiorità in termini di immunogenicità di PCV10 rispetto a PCV13 - sono state contestate da Pfizer, che le ha definite fuorvianti⁴⁰, con successiva replica degli autori⁴¹.

³⁷ Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of pneumococcal conjugate vaccines (WHO Technical Report Series, No. 977, Annex 3). Geneva: World Health Organization, 2013.

³⁸ Madhi SA, Goldblatt D. The duopoly of ten-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines: do they differ? *Lancet Infect Dis*. 2019;5:453-454.

³⁹ Temple B Toan NT Dai VTT et al. Immunogenicity and reactogenicity of ten-valent versus 13-valent pneumococcal conjugate vaccines among infants in Ho Chi Minh City, Vietnam: a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2019;19:497-509.

⁴⁰ Gessner BD, Sings HL, Jodar L. Efficacy and effectiveness of ten-valent versus 13-valent pneumococcal conjugate vaccines. *Lancet Infect Dis* 2019;19:692-693.

⁴¹ Goldblatt D, Madhi SA. Efficacy and effectiveness of ten-valent versus 13-valent pneumococcal conjugate vaccines - Authors' reply. *Lancet Infect Dis* 2019 Jul;19:693-694.

8. Scelta del vaccino: raccomandazioni nazionali

Agenzia Italiana per il Farmaco. Attualmente non risulta alcuna posizione ufficiale dell'AIFA che non ha mai pubblicato alcuna raccomandazione specifica per guidare la scelta del vaccino. Tramite i RCP relativi al PCV10 ed al PCV13 l'AIFA si limita a raccomandare di tenere conto degli specifici sierotipi di pneumococco coperti da ciascun vaccino e di *“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”*.

Ministero della Salute. In merito alla possibilità di impiegare indistintamente i vaccini coniugati anti-pneumococco (PCV10 e PCV13) nel nostro Paese, il Ministero della Salute, è intervenuto con la nota protocollo n. 0019468 del 23 giugno 2017 indirizzata al Coordinamento Interregionale dell'Area Prevenzione e Sanità Pubblica⁴². La nota afferma che *“entrambi i vaccini sono compatibili con il calendario attualmente in uso in Italia”* (all'epoca quello del PNPV 2012-2014) 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”*. Con specifico riguardo alle procedure di acquisto dei vaccini, la nota ministeriale riporta che *“allo scopo di non vincolare le Regioni e Province Autonome nella gestione dei capitolati destinati all'acquisto dei diversi vaccini offerti presso i servizi territoriali e, di conseguenza, nella definizione dei criteri da inserire nei bandi di gara per l'approvvigionamento, non sono state date indicazioni che potessero escludere uno dei due vaccini (ovvero quello contenente meno sierotipi) rispetto all'altro”*. Infatti, secondo quanto disposto dall'art. 7, comma 2, della L. 833/78, e dell'attuale contesto normativo, spetta ai centri di acquisto delle Regioni stabilire i criteri da includere nei bandi di gara per l'approvvigionamento dei vaccini.

A seguito di richieste dalle Regioni, nella stessa nota il Ministero della Salute riporta che il profilo complessivo di protezione del PCV 10 risponde allo scopo generico di sanità pubblica di prevenire le MIP. Tuttavia, con l'uso del PCV10 il concetto di “migliore vaccinoprofilassi” sarebbe inapplicabile senza considerare il contesto epidemiologico regionale/locale e, quindi, la circolazione dei diversi sierotipi di pneumococco. Si dovrebbe pertanto introdurre il concetto di “accettabile vaccinoprofilassi” con il PCV10 previa dimostrata ridotta/assente circolazione dei sierotipi non coperti e/o in presenza di un importante risparmio di risorse da investire in altri interventi di vaccinazione o di sanità pubblica. Ovviamente il Ministero sottolinea la necessità che tale scelta sia accompagnata da un'adeguata sorveglianza, con tipizzazione dei sierotipi circolanti, in grado di monitorare un eventuale aumento dei casi da sierotipi 3 e 19A, allo scopo di valutare una modifica opportuna della strategia vaccinale adottata.

Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019. Il calendario vaccinale attualmente in vigore raccomanda il vaccino anti-pneumococcico coniugato in tre dosi (3°, 5° e 11° mese) con l'obiettivo di raggiungere e mantenere coperture vaccinali $\geq 95\%$ nei nuovi nati⁴³. Riguardo la scelta del vaccino (PCV10 vs PCV13), il PNPV *“raccomanda il*

⁴² Ministero della Salute. Direzione Generale della Prevenzione. Nota protocollo 0019460 del 23 giugno 2017. Disponibile a: www.societaitalianaigiene.org/site/new/images/docs/sezioniregionali/docs/piemonte/allegato2.pdf. Ultimo accesso: 22 novembre 2019.

⁴³ Il calendario vaccinale. In: Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019. Disponibile a: www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf. Ultimo accesso: 22 novembre 2019

raggiungimento della massima protezione possibile in relazione al profilo epidemiologico prevalente e alla diffusione dei ceppi”, confermando le indicazioni del PNPV 2012-2014 per garantire la massima protezione immunitaria nei confronti delle malattie pneumococciche, tenendo in debita considerazione la situazione epidemiologica. Se dunque in termini assoluti il PNPV raccomanda implicitamente il PCV13 che offre una protezione più ampia del PCV10, dall'altra contestualizza la raccomandazione ai “*sierotipi circolanti*”, ovvero alla possibilità di disporre di una tipizzazione adeguata dei ceppi di pneumococco. In altri termini, considerato che l'organizzazione dell'offerta vaccinale è di competenza delle Regioni, spetta a loro scegliere i vaccini in relazione all'epidemiologia locale, oltre che al costo, definendo i criteri da inserire nei bandi di gara per l'approvvigionamento.

Calendario Vaccinale per la Vita. Il documento viene pubblicato annualmente a firma congiunta di 4 società scientifiche: Società Italiana di Pediatria (SIP), Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SITI), Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP), Federazione Italiana dei Medici di Medicina Generale (FIMMG). L'edizione 2019 riporta che “*allo stato attuale delle conoscenze, degli studi scientifici e dei dati di sorveglianza disponibili, il Board del Calendario per la Vita ritiene opportuno continuare a raccomandare l'utilizzo del vaccino a 13 valenze per la immunizzazione infantile nel nostro Paese*”⁴⁴.

⁴⁴ Società Italiana di Pediatria (SIP), Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SITI), Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP). Calendario vaccinale per la vita, 4° Edizione 2019: pag 20-24. Disponibile a: www.sip.it/wp-content/uploads/2019/07/Calendario-vaccinale-per-la-Vita-2019.pdf. Ultimo accesso: 22 novembre 2019

9. Scelta del vaccino: raccomandazioni internazionali

Nel recente position paper dell'OMS sulla vaccinazione anti-pneumococcica nei bambini di età ≤ 5 anni⁴⁵, nella sezione relativa alla scelta del prodotto sulla base dell'analisi delle evidenze scientifiche, si legge che: *“Sia il PCV10 che il PCV13 hanno un impatto rilevante nei confronti della polmonite, delle MIP causate dai sierotipi contenuti nei vaccini e dello status di portatore naso-faringeo. Attualmente non esistono sufficienti evidenze che dimostrino una differenza di efficacia dei due prodotti sull'impatto complessivo delle MIP. Il PCV13 può avere benefici aggiuntivi se l'impatto epidemiologico delle MIP attribuibili al sierotipo 19A o al sierotipo 6C è rilevante. Di conseguenza, la scelta del prodotto da utilizzare in un determinato paese dovrebbe essere basata su programmi di vaccinazione, fornitura di vaccino, prezzo, prevalenza regionale e locale dei sierotipi e pattern di resistenza antimicrobica”*. In altri termini, l'OMS ritiene comparabili PCV10 e PCV13 in termini di immunogenicità e impatto sulle MIP, sulla polmonite e sullo status di portatore naso-faringeo per i sierotipi comuni ai due vaccini. Anche se sono state rilevate differenze di immunogenicità e impatto sui 3 sierotipi aggiuntivi contenuti nel PCV13 e sul sierotipo 6C, attualmente le evidenze non consentono di affermare che i due vaccini differiscano in termini di impatto sul carico complessivo delle MIP.

Le raccomandazioni dell'OMS si basano su una revisione sistematica di studi primari sull'immunogenicità, sull'efficacia nel prevenire le MIP e lo status di portatore naso-faringeo (che fornisce un'indicazione dei potenziali effetti indiretti della vaccinazione) dei due vaccini PCV disponibili somministrati in 3 dosi primarie senza richiamo (3p+0) o con un programma 2p+1; gli studi che includevano programmi di 2 dosi primarie senza richiamo (2p+0) e 3p+1 sono stati inclusi quando tecnicamente rilevanti⁴⁶. Sia PCV10 che PCV13 si sono rivelati sicuri ed efficaci e hanno dimostrato sia effetti diretti (in soggetti vaccinati) sia indiretti (in soggetti non vaccinati che vivono in comunità con bambini vaccinati) contro le MIP causate da sierotipi contenuti nei vaccini quando somministrati in 3 dosi (2p+1 o 3p+0) o in 4 dosi (3p+1). Esistono studi testa a testa che confrontano l'immunogenicità e lo status di portatore naso-faringeo, ma non l'efficacia dei vaccini sull'incidenza delle MIP. Vengono di seguito riportate le basi scientifiche che informano le raccomandazioni dell'OMS.

Risposta immunologica. Sia il PCV10 che il PCV13 generano anticorpi contro i sierotipi comuni ad entrambi i vaccini (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F e 23F) con risposta anticorpale media variabile tra i due vaccini. In generale, in termini di percentuale di bambini con livelli anticorpali protettivi, l'immunogenicità è simile anche se non sono disponibili studi di confronto testa a testa dei livelli protettivi. Inoltre, non sono note le eventuali implicazioni cliniche delle, seppur limitate, differenze di immunogenicità verso i sierotipi comuni.

⁴⁵ World Health Organization. Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: WHO position paper - February 2019. Weekly Epidemiological Record 2019;94(8):85-104. Disponibile a:

www.who.int/immunization/policy/position_papers/who_pp_pcv_2019_references.pdf?ua=1. Ultimo accesso: 22 novembre 2019

⁴⁶ Pneumococcal conjugate vaccine review of impact evidence (PRIME): summary of findings from systematic review, October 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. Disponibile a:

www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/3_FULL_PRIME_REPORT_2017Sep26.pdf. Ultimo accesso: 22 novembre 2019.

Il PCV13 contiene tre sierotipi aggiuntivi: 3, 6A e 19A. Il PCV13 induce una risposta immunitaria limitata al sierotipo 3, anche se una recente revisione sistematica⁴⁷ (di qualità metodologica discutibile e realizzata da soli autori della Pfizer), riporta una copertura cumulativa del 63,5% (IC 95% 37,3%–89,7%); il PCV10 non contiene il sierotipo 3 né ha su questo reattività crociata e gli studi disponibili su questo vaccino non ne misurano l'immunogenicità nei confronti del sierotipo 3. Sia il PCV10 che il PCV13 inducono una risposta anticorpale verso il sierotipo 6A, contenuto nel PCV13 ma non nel PCV10, dove verosimilmente esiste una reattività crociata con il sierotipo 6B. Le evidenze indicano che il PCV13 induce una maggiore GMC del sierotipo 6A e genera una percentuale più elevata di *responder* rispetto al PCV10. Sia il PCV10 che il PCV13 inducono una risposta anticorpale contro il sierotipo 19A, ma il PCV13 induce una GMC maggiore del sierotipo 19A e genera una percentuale più elevata di *responder* rispetto al PCV10; la risposta anticorpale del PCV10 nei confronti del sierotipo 19A è verosimilmente dovuta ad una reattività crociata con il sierotipo 19F.

Malattie invasive pneumococciche. Nonostante l'assenza di studi testa a testa sull'efficacia dei due vaccini nella prevenzione delle MIP, le evidenze disponibili indicano che entrambi riducono complessivamente le MIP da sierotipi contenuti nei vaccini, sia nei soggetti vaccinati che non vaccinati. Anche se il PCV13 contiene tre sierotipi in più, le evidenze oggi disponibili non sono sufficienti a determinare se questa maggiore copertura abbia o meno un beneficio netto sulle MIP, inteso come combinazione dell'effetto sui sierotipi contenuti e non contenuti nei vaccini.

- **Sierotipo 3.** Il PCV10 non riduce le MIP da sierotipo 3 sia nei gruppi di età eleggibili per la vaccinazione che in quelli non eleggibili; tuttavia, a dispetto dei dati di immunogenicità, non vi sono evidenze conclusive di una riduzione diretta o indiretta delle MIP da sierotipo 3 con il PCV13 e la maggior parte degli studi non ha dimostrato alcun effetto.
- **Sierotipo 6A.** Le evidenze limitate sull'impatto del PCV10 sulle MIP da sierotipo 6A indicano in genere un effetto diretto (di tipo cross-reattivo). La maggior parte delle valutazioni degli effetti del PCV13 sulle MIP da sierotipo 6A sono state condotte in setting dove precedentemente veniva utilizzato il PCV7, con un residuale carico di MIP da sierotipo 6A limitato sia nelle coorti eleggibili per la vaccinazione che in quelle non eleggibili. Nell'unico studio caso-controllo pubblicato è stata osservata un'efficacia del PCV13 nei confronti del sierotipo 6A.
- **Sierotipo 19A.** Quattro studi caso-controllo e uno studio indiretto di coorte sull'efficacia del PCV10 indicano un effetto protettivo contro le MIP da sierotipo 19A nei bambini vaccinati, che nel 2015 hanno permesso la modifica dell'RCP di PCV10, anche se non tutti i risultati hanno raggiunto una significatività statistica; meno conclusivi due studi di popolazione che non hanno rilevato alcun impatto sull'incidenza delle MIP. Tra le coorti non eleggibili per la vaccinazione, in quelle appartenenti a comunità in cui veniva utilizzato il PCV10 i tassi di MIP da sierotipo 19A sono aumentati o non si sono modificati; pertanto, non vi è evidenza che il PCV10 induca una protezione indiretta contro il sierotipo 19A. Il PCV13 si è dimostrato direttamente e indirettamente efficace contro le MIP da sierotipo 19A, anche se un recente studio di sorveglianza condotto nel

⁴⁷ Singhs 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;68:2135-2143.

Regno Unito ha dimostrato la persistenza delle MIP da 19A, nonostante lo switch da PCV 7 a PCV13 nel 2010.

- **Sierotipo 6C.** Esistono pochissimi dati sull'efficacia del PCV10 contro le MIP da sierotipo 6C; mentre alcuni studi hanno dimostrato un impatto significativo del PCV13.

Polmonite. Sia il PCV10 che il PCV13 hanno mostrato effetti diretti e indiretti contro la polmonite; tuttavia, in assenza di studi comparativi mancano le evidenze sulla differenza d'impatto. Analogamente non è possibile trarre conclusioni sull'impatto differenziale dei due vaccini sulla mortalità.

Status di portatore naso-faringeo. Esistono limitate evidenze da studi testa a testa sull'efficacia del PCV10 e del PCV13 sullo status di portatore naso-faringeo. Entrambi i vaccini riducono la diffusione dei sierotipi comuni, ma non è possibile confrontare qualitativamente gli studi sui singoli prodotti a causa di rilevanti fattori confondenti: *schedule*, epidemiologia locale, utilizzo pregresso del PCV7. Rispetto ai 3 sierotipi aggiuntivi contenuti nel PCV13:

- **Sierotipo 3.** Non sono stati rilevati effetti significativi diretti o indiretti del PCV10 sulla diffusione del sierotipo 3 e le evidenze di un effetto del PCV13 sulla diffusione nasofaringea del sierotipo 3 sono variabili.
- **Sierotipo 6A.** Sono stati osservati effetti diretti di entrambi i prodotti sulla diffusione del sierotipo 6A, ma in base alle evidenze è impossibile stabilire eventuali differenze tra i due vaccini in termini di impatto. Sono stati rilevati possibili effetti indiretti del PCV10 contro la diffusione del sierotipo 6A in studi condotti in comunità dove non era precedentemente utilizzato il PCV7. Non vi sono evidenze disponibili sugli effetti indiretti del PCV13 perché la diffusione del sierotipo 6A risultava già ridotto in maniera rilevante dall'utilizzo del PCV7.
- **Sierotipo 19A.** L'utilizzo del PCV10 si associa ad un aumento statisticamente significativo della circolazione del sierotipo 19A in alcuni studi e ad aumenti non significativi o a riduzioni in altri studi con una bassa diffusione pre-studio: in setting con una diffusione basale elevata, sono state osservate riduzioni statisticamente significative. Studi sul PCV13 hanno dimostrato consistenti riduzioni nella diffusione del sierotipo 19A in bambini eleggibili per età per la vaccinazione di routine. Non sono disponibili analisi di effetti indiretti del PCV13 sullo status di portatore del sierotipo 19A.
- **Sierotipo 6C.** L'efficacia della vaccinazione per prevenire la diffusione del sierotipo 6C, limitata per entrambi i vaccini, si basa su studi di potenza inadeguata. I due studi sul PCV10 hanno mostrato un aumento nella diffusione del sierotipo 6C e i risultati di uno studio erano statisticamente significativi. Viceversa, tutti e quattro gli studi sul PCV13 hanno mostrato una riduzione della diffusione del sierotipo 6C, e uno di potenza adeguata ha mostrato una riduzione statisticamente significativa.

Infine, relativamente all'interscambiabilità di PCV10 e PCV13, il position paper dell'OMS riporta che *“Una volta avviato un programma di vaccinazione anti-pneumococcica, non è raccomandato effettuare lo shifting se non in presenza di modifiche rilevanti ai fattori epidemiologici o di programmazione che hanno determinato la scelta iniziale del prodotto (es. aumento del carico del sierotipo 19A). Se non è possibile completare il ciclo con lo stesso tipo di vaccino, dovrebbe essere utilizzato il prodotto PCV disponibile. Ricominciare un ciclo non è raccomandato, anche per i cicli primari”*.

Una revisione sistematica realizzata da varie agenzie internazionali, OMS inclusa, era già pervenuta alla stessa conclusione⁴⁸: le evidenze scientifiche disponibili non permettono di determinare la superiorità di un vaccino rispetto all'altro, visto che, indipendentemente dai dati di immunogenicità, l'impatto di PCV10 e PCV13 sulla riduzione dell'incidenza delle MIP è del tutto comparabile.

⁴⁸ International Vaccine Access Center, U.S. Centers for Disease Control and Prevention, University College London, Agence de Médecine Préventive, World Health Organization, Pan-American Health Organization. Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV) Review of Impact Evidence (PRIME). Summary of Findings from Systematic Review. October 2017. Disponibile a: [www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/3 FULL PRIME REPORT 2017Sep26.pdf](http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/3_FULL_PRIME_REPORT_2017Sep26.pdf). Ultimo accesso: 22 novembre 2019.

10. Switch da PCV13 a PCV10

In alcuni Paesi è stato effettuato lo switch dal PCV13 al PCV10 con differenti risultati:

- **Belgio:** dopo l'utilizzo iniziale del PCV13, dal 2015 al 2018 è stato effettuato lo switch a PCV10. A seguito di un aumento netto delle MIP da sierotipo 19A⁴⁹ le autorità sanitarie hanno disposto la sostituzione del PCV10 con il PCV13⁵⁰. Senza entrare nel merito dell'analisi di tale studio, il dibattito nella corrispondenza correlata^{51,52} ha concretizzato solo un botta e risposta tra posizioni non indipendenti o rappresentative di aziende produttrici. Lo studio belga ha alimentato anche in Italia posizioni divergenti sulla scelta ottimale del vaccino^{53,54}.
- **Marocco.** 4 anni dopo lo switch da PCV13 a PCV10 a Casablanca non è stato rilevato alcun incremento del sierotipo 19A⁵⁵.
- **Nuova Zelanda.** 3 anni dopo il primo switch da PCV10 a PCV13 è stato reintrodotta il PCV10, riservando il PCV13 esclusivamente a categorie di soggetti con specifici fattori di rischio. A 17 mesi dallo switch da PCV13 a PCV10 effettuato nel luglio 2017⁵⁶ si è verificato un solo caso aggiuntivo di MIP da sierotipo 19A.
- Un aumento di sierotipi non inclusi nel PCV10 è stato osservato in alcuni dei paesi che hanno utilizzato il PCV10 sin dall'inizio, come il **Cile**⁵⁷, ma non in altri come l'**Olanda**⁵⁸.

Sul tema dello switch la letteratura è caratterizzata da botta e risposta tra studi sponsorizzati o pubblicati dalle due aziende produttrici (Pfizer per il PCV13 e GlaxoSmithKline per il PCV10). Emblematico il modello predittivo pubblicato in uno studio sponsorizzato da Pfizer secondo il quale lo shift da PCV13 a PCV10 in Canada permetterebbe un risparmio sui costi di acquisizione del vaccino, ma un incremento dei costi totali per la ri-emergenza dei sierotipi non coperti da PCV10⁵⁹. Quindi la replica della GSK che critica la metodologia e

⁴⁹ Desmet S, Verhaegen J, Van Ranst M, Peetermans W, Lagrou K. Switch in a childhood pneumococcal vaccination programme from PCV13 to PCV10: a defensible approach? *Lancet Infect Dis* 2018;18:830-1.

⁵⁰ Conseil Supérieur de la Santé. Vaccination contre le pneumocoque. Novembre 2018. Disponibile a:

www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/css_9519_avis_vaccination_pneumocoque_enfants.pdf. Ultimo accesso: 22 novembre 2019.

⁵¹ Desmet S, Peetermans W, Lagrou K. Switch in childhood pneumococcal vaccine in Belgium. a defensible approach? *Lancet Infect Dis* 2018;18:945-6.

⁵² Izurieta P, Breuer T. Interpretation of the switch in a childhood pneumococcal vaccination programme from PCV13 to PCV10 in Belgium. *Lancet Infect Dis* 2018;18:831-2.

⁵³ Valente M. L'esperienza del Belgio nelle strategie vaccinali contro lo Pneumococco può insegnarci qualcosa? *Quaderni ACP* 2019;26:168-169. Disponibile a: www.acp.it/2019/07/12474-12474.html. Ultimo accesso: 22 novembre 2019.

⁵⁴ Cavallo R. Vaccinazione antipneumococcica: quale criterio di scelta? *Quaderni ACP* 2019;26:36.

⁵⁵ Diawara I, Zerouali K, Katfy K, Zaki B, Belabbes H, Najib J, et al. Invasive pneumococcal disease among children younger than 5 years of age before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine in Casablanca, Morocco. *Int J Infect Dis* 2015;40:95-101.

⁵⁶ Institute of Environmental Science and Research limited. Invasive Pneumococcal Disease Quarterly Report. October–December 2018. Disponibile a: https://surv.esr.cri.nz/PDF_surveillance/IPD/2018/IPDQuarterlyReportOct-Dec2018.pdf. Ultimo accesso: 22 novembre 2019.

⁵⁷ Potin M, Fica A, Wilhem J, Cerda J, Contreras L, Escobar C, Moreno G, Muñoz A, Véliz L. Statement of the Advisory Immunization Committee of the Chilean Society of Infectious Diseases on the emergence of serotype 19A pneumococcal infection and the use of pneumococcal conjugated vaccine in Chilean children. *Rev Chilena Infectol* 2016;33:304-6.

⁵⁸ Knol MJ, Wagenvoort G, Sanders E, Elberse K, Vlamincx BJ, de Melker HE, et al. Invasive Pneumococcal Disease 3 Years after Introduction of 10-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine, the Netherlands. *Emerg Infect Dis* 2015;21:2040-2044.

⁵⁹ Wilson M, Wasserman M, Jadavi T, Postma M, Breton MC, Peloquin F, Earnshaw S, McDade C, Sings H, Farkouh R. Clinical and Economic Impact of a Potential Switch from 13-Valent to 10-Valent Pneumococcal Conjugate Infant Vaccination in Canada. *Infect Dis Ther* 2018;7:353-371

contesta i dati⁶⁰, la controreplica di Pfizer⁶¹ e la successiva rielaborazione del modello predittivo integrando i dati rilevati in Belgio⁶².

In ogni caso, se le esperienze di switch forniscono utili evidenze scientifiche e alimentano il dibattito, le caratteristiche epidemiologiche dei singoli paesi/regioni in cui sono condotte (circolazione dei sierotipi per area geografica e nel tempo, efficacia complessiva sulle MIP, protezione crociata verso sierotipi non inclusi nel vaccino, rimpiazzo dei sierotipi) sono poco trasferibili tra differenti contesti perché la variabilità epidemiologica è una caratteristica dello pneumococco.

⁶⁰ McGirr A, Iqbal SM, Olbrecht J, Varghese L. Comment on: 'Clinical and Economic Impact of a Potential Switch from 13-Valent to 10-Valent Pneumococcal Conjugate Infant Vaccination in Canada', Wilson et al., 22 June 2018. *Infect Dis Ther* 2018;7:535-538.

⁶¹ Wilson MR, Wasserman M, Jadavji T, Postma M, Breton MC, Peloquin F, Earnshaw SR, McDade C, Sings HL, Farkouh R. Response to McGirr et al.'s Comment on "Clinical and Economic Impact of a Potential Switch from 13-Valent to 10 Valent Pneumococcal Conjugate Infant Vaccination in Canada". *Infect Dis Ther* 2018;7:539-543.

⁶² Wasserman MD, Sings HL, Wilson MR, Postma MJ, Breton MC, McDade C, Farkouh RA. Re-Analysis of Modeling a Switch from a 13-Valent to 10-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Canada: Leveraging Real-World Experience from Belgium. *Infect Dis Ther* 2019;8:1-3.

11. Coperture vaccinali

Per valutare l'implementazione delle strategie vaccinali l'indicatore di riferimento è rappresentato dalle coperture vaccinali (CV) monitorate dal Ministero della Salute⁶³. L'ultimo report documenta per la vaccinazione anti-pneumococco in età pediatrica e dell'adolescente una copertura del 91,89% a 24 mesi⁶⁴ (coorte 2016), del 91,66% a 36 mesi⁶⁵ (coorte 2015) e del 90,26% a 48 mesi⁶⁶ (coorte 2014). In sintesi, la CV nazionale per la vaccinazione anti-pneumococco è in aumento ma, per le rilevanti differenze regionali, rimane al di sotto del target del 95% definito dal PNPV 2017-2019 (tabella 5).

REGIONE	24 mesi (coorte 2016)	36 mesi (coorte 2015)	48 mesi (coorte 2014)
Piemonte	93,40	92,88	91,30
Valle d'Aosta	92,37	91,72	90,21
Lombardia	92,80	91,69	90,00
Prov. Aut. di Bolzano	79,48	82,88	83,80
Prov. Aut. Di Trento	92,01	91,16	88,54
Veneto	87,20	88,38	87,37
Friuli-Venezia Giulia	87,07	86,02	83,70
Liguria	94,91	93,81	92,89
Emilia-Romagna	93,84	94,00	92,32
Toscana	92,53	91,44	92,13
Umbria	93,87	94,52	94,89
Marche	91,22	91,89	89,47
Lazio	94,14	92,78	92,32
Abruzzo	93,17	92,81	92,00
Molise	95,22	95,40	94,15
Campania	90,39	89,21	83,59
Puglia	93,58	93,22	92,84
Basilicata	96,89	98,14	98,28
Calabria	95,88	95,00	93,20
Sicilia	87,97	91,02	90,63
Sardegna	93,93	96,27	94,83
Italia	91,89	91,66	90,26
Legenda soglie	≥ 95%	92-94,99%	< 92%

Tabella 5. Vaccinazione anti-pneumococcica: coperture vaccinali (per 100 abitanti) a 24, 36, 48 mesi

⁶³ Ministero della Salute. Vaccinazioni dell'età pediatrica e dell'adolescente - Coperture vaccinali. Disponibile a: www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_8_3_1.jsp?lingua=italiano&id=20. Ultimo accesso: 22 novembre 2019

⁶⁴ Ministero della Salute. Anno 2018 - Coperture vaccinali a 24 mesi per singolo antigene. Disponibile a: www.salute.gov.it/imgs/C_17_tavole_20_allegati_iitemAllegati_0_fileAllegati_itemFile_7_file.pdf. Ultimo accesso: 22 novembre 2019

⁶⁵ Ministero della Salute. Anno 2018 - Coperture vaccinali a 36 mesi per singolo antigene. Disponibile a: www.salute.gov.it/imgs/C_17_tavole_20_allegati_iitemAllegati_1_fileAllegati_itemFile_7_file.pdf. Ultimo accesso: 22 novembre 2019

⁶⁶ Ministero della Salute. Anno 2018 - Coperture vaccinali a 48 mesi per singolo antigene. Disponibile a: www.salute.gov.it/imgs/C_17_tavole_20_7_7_file.pdf. Ultimo accesso: 22 novembre 2019

12. Mercato dei vaccini anti-pneumococco in Italia

Sin dall'immissione in commercio del primo vaccino anti-pneumococcico (PCV7) nel 2001, in Italia la vaccinazione è stata offerta dalle Regioni con differenti modalità. Dal 2009-2010 nella maggior parte delle Regioni è gratuita per tutti i nuovi nati, spesso offerta con chiamata attiva, e nel 2012 è stata inserita nel PNPV 2012-2014.

Secondo i dati dell'ultimo Rapporto OSMED dell'AIFA⁶⁷, il mercato dei vaccini anti-pneumococco vale € 101,5 milioni, di cui € 96,4 milioni acquistati da strutture sanitarie pubbliche, e costituisce il 19,2% della spesa totale per i vaccini pari a € 529 milioni. Nell'impossibilità di accedere ai dati "Tracciabilità del Farmaco"⁶⁸ è impossibile conoscere da fonti ufficiali le quote di mercato dei singoli vaccini; gli ultimi dati pubblicamente disponibili relativi al periodo 2008-giugno 2013⁶⁹ (figura 5).

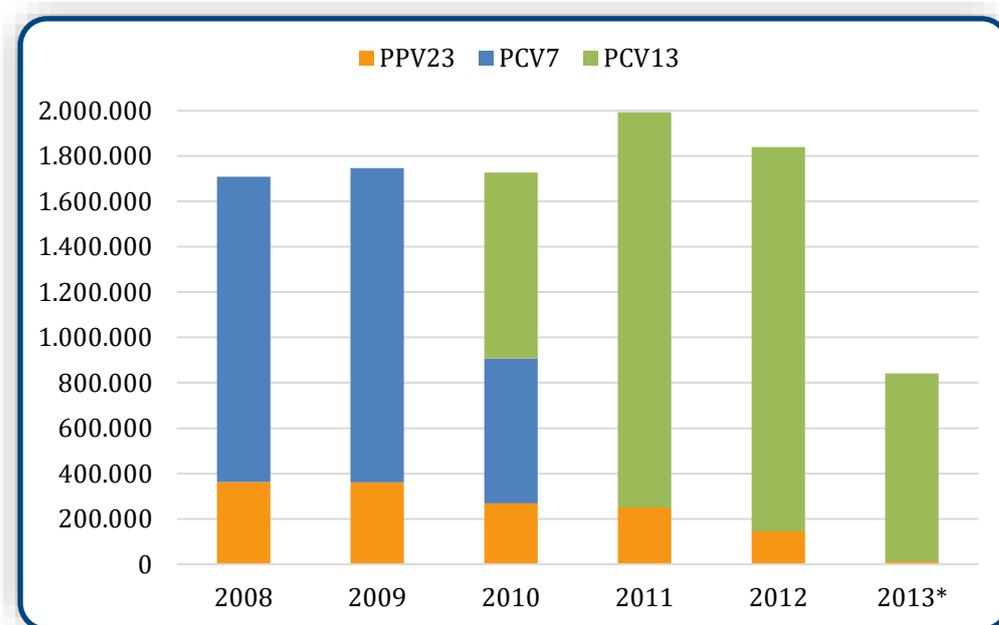


Figura 5. Numero di dosi di vaccino anti-pneumococcico vendute dal 2008 al 1° semestre 2013

Questi dati dimostrano che il PCV13 ha progressivamente sostituito il PCV7 e, dopo l'estensione dell'autorizzazione agli adulti, ha assorbito parte del consumo del PPV23, la cui quota di mercato è crollata dal 21% nel 2008 al 7,9% nel 2012. Da rilevare che il livello di dettaglio del flusso di tracciabilità non permette di distinguere l'utilizzo del vaccino tra soggetti di età pediatrica, adulti e anziani. Relativamente al PCV10, negli anni 2009-2010 sono state vendute circa 1.000 dosi di vaccino (dato non rappresentato in figura).

⁶⁷ Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia. Rapporto Nazionale Anno 2018.

Roma: Agenzia Italiana del Farmaco, 18 luglio 2019. Disponibile a:

www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Rapporto_OsMed_2018.pdf. Ultimo accesso: 22 novembre 2019.

⁶⁸ Ministero della Salute. Tracciabilità del farmaco. Disponibile a: www.salute.gov.it/portale/tracciabilita/homeTracciabilita.jsp. Ultimo accesso: 22 novembre 2019.

⁶⁹ Istituto Superiore di Sanità. Centro Nazionale di Epidemiologia, Sorveglianza e Promozione della Salute. Dati e evidenze disponibili per l'utilizzo dei vaccini anti-pneumococchi nei soggetti a rischio di qualsiasi età e per l'eventuale ampliamento dell'offerta ai soggetti anziani. Dicembre 2013. Disponibile a: www.epicentro.iss.it/vaccini/pdf/Dati%20e%20evidenze%20vaccini%20antipneumococchi.pdf. Ultimo accesso: 22 novembre 2019.

I dati di vendita nel 2018 (figura 6) confermano la posizione di dominanza del mercato da parte del PCV13: nonostante la disponibilità di due vaccini registrati per l'età pediatrica, la scelta delle Regioni è dunque caduta esclusivamente sul PCV13 in ragione della protezione verso un maggior numero di ceppi. Ovviamente questo dato rende conto solo in parte della scelta del Piemonte (§ *infra*) di utilizzare il PCV10 dalla fine del 2018.

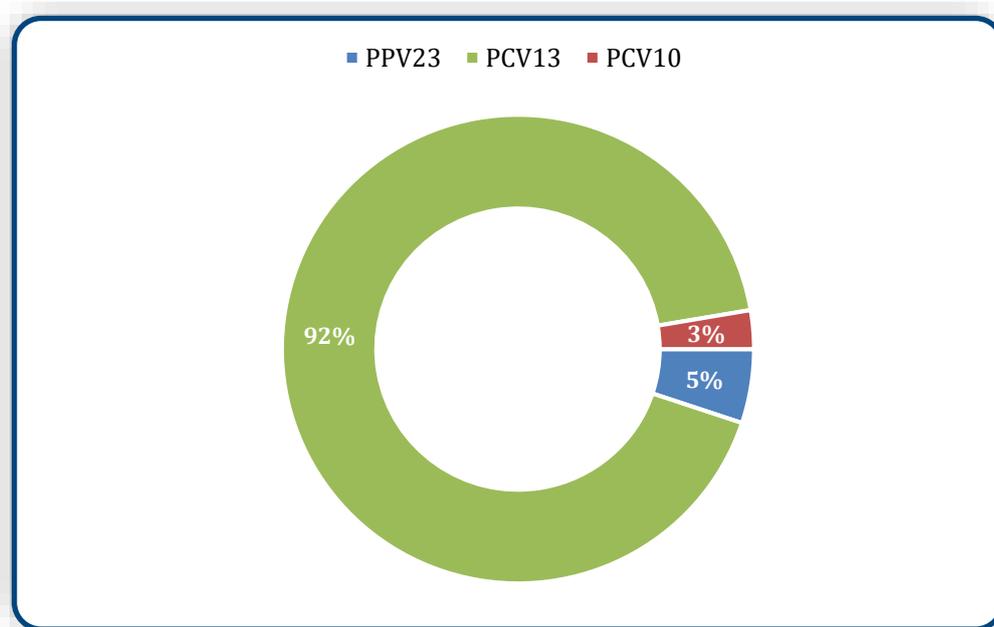


Figura 6. Quote di mercato dei vaccini anti-pneumococco (anno 2018)

Tale regime di monopolio è stato anche rilevato dall'indagine conoscitiva relativa ai vaccini per uso umano condotta dell'Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato⁷⁰ dove si legge che *“Nel caso dei vaccini anti-pneumococcici, si è registrata una situazione di assoluta prevalenza di un prodotto, il Prevenar 13 di Pfizer, preferito dalle stazioni appaltanti in quanto offre una copertura vaccinale per più ceppi sierotipici rispetto al prodotto concorrente di GlaxoSmithKline. In assenza di decisioni ufficiali sull'eventuale equivalenza medica (da cui dipende la sostituibilità commerciale) di vaccini con coperture sierotipiche diverse, si è così assistito al perdurante monopolio di un prodotto, che, pur a fronte di volumi di vendita crescenti e garantiti nei confronti del SSN, ha aumentato negli anni i propri prezzi”*.

In questo contesto di monopolio, in assenza di chiare posizioni istituzionali, il dibattito scientifico si è spostato nelle aule dei tribunali generando negli anni contenziosi tra le due aziende produttrici e, più in generale, fomentando il dibattito pubblico in occasione di gare regionali.

Marche. Il 12 dicembre 2015 con sentenza n. 864/2015 il T.A.R. delle Marche⁷¹ ha stabilito che non sussiste equivalenza tra il PCV13 e il PCV10, respingendo così il ricorso della GlaxoSmithKline. La società contestava all'Azienda Sanitaria Unica Regionale delle Marche di

⁷⁰ III.IV.I Acquisti di vaccini anti-PCV. In: Autorità Garante della Concorrenza e del Mercato. Indagine conoscitiva relativa ai vaccini per uso umano (ICE 50): pag: 82-87. Maggio 2016. Disponibile a: <https://www.agcm.it/dettaglio?db=C12564CE0049D161&uid=80BD16B03E57C7CBC1257FC3005D3E55>. Ultimo accesso: 22 novembre 2019

⁷¹ Sentenza del T.A.R. Marche – Ancona – Sezione I, n. 318/2015 su Ricorso n. 864/2015. Disponibile a: www.giustizia-amministrati-va.it/portale/pages/istituzionale/visualizza/?nodeRef=&schema=tar_an&nrg=201500318&nomeFile=201500864_01.html&subDir=Provedimenti. Ultimo accesso: 22 novembre 2019.

aver avviato la procedura per l'acquisto del vaccino Prevenar 13 non mettendolo in concorrenza col vaccino Synflorix. La sentenza è stata confermata in appello il 09 gennaio 2017 presso il Consiglio di Stato⁷². Da rilevare che la Regione Marche è stata tra le prime a basare la decisione su un atteggiamento "prudenziale" per l'assenza di dati epidemiologici locali.

Piemonte. Grazie ad un attento monitoraggio regionale dei sierotipi responsabili di MIP, nel 2018 il Piemonte ha effettuato lo switch a PCV10, sulla base di bando di gara aperto ad entrambi i prodotti e aggiudicato alla GlaxoSmithKline. Infatti, dalla documentazione fornita dal Servizio di riferimento regionale di Epidemiologia per la sorveglianza, la prevenzione e il controllo delle malattie infettive (SEREMI) non sono stati rilevati elementi sufficienti a differenziare il PCV10 dal PCV13. A seguito del ricorso al T.A.R. da parte di Pfizer per illegittimità della gara che avrebbe messo a confronto due prodotti differenti e della sentenza favorevole nei confronti dell'azienda produttrice del PCV10⁷³, la lunga trafila giudiziaria (box 2) si è recentemente conclusa presso il Consiglio di Stato che ha definitivamente rigettato il ricorso perché *"La gara sulla base del criterio del minor prezzo tra due vaccini aventi differente copertura è legittima nel caso in cui la condizione epidemiologica locale evidenzia una sostanziale assenza e/o ridotta circolazione dei sierotipi presenti nell'uno e non nell'altro vaccino, ovvero nell'ipotesi in cui, per effetto di tale scelta, si determini un rilevante risparmio di risorse da investire in altri interventi di sanità pubblica"*⁷⁴.

Box 2. Fasi del processo amministrativo

- 25 ottobre 2017. Pfizer ricorre al T.A.R. contro Società di Committenza Regione Piemonte – S.C.R. S.p.A.
- 10 novembre 2017. Il T.A.R. respinge la domanda cautelare di sospensione del bando⁷⁵
- 19 gennaio 2018. Il Consiglio di Stato respinge l'appello per la domanda cautelare di sospensione del bando⁷⁶
- 16 novembre 2018. Il T.A.R. respinge definitivamente il ricorso⁷⁷
- 24 dicembre 2018. Pfizer fa appello al Consiglio di Stato contro la sentenza del T.A.R.⁷⁸
- 19 aprile 2019. Il Consiglio di Stato richiede ulteriori approfondimenti⁷⁹ a:

⁷² Sentenza del Consiglio di Stato – Sezione III, n. 2409/2016 su Ricorso 27/2017. Disponibile a: https://www.giustizia-amministrativa.it/portale/pages/istituzionale/visualizza?nodeRef=&schema=cds&nrg=201602409&nomeFile=201700027_11.html&subDir=Provvedimenti. Ultimo accesso: 22 novembre 2019.

⁷³ Calabrese E. Dal Tar Piemonte semaforo verde alla gara per il vaccino pneumococcico. Sanità 24, 16 novembre 2017. Disponibile a: www.sanita24.ilsole24ore.com/art/aziende-e-regioni/2017-11-16/dal-tar-piemonte-semaforo-verde-gara-il-vaccino-pneumococcico-133112.php?uuid=AFeZsoCD. Ultimo accesso: 22 novembre 2019.

⁷⁴ "Legittima la gara tra due vaccini con coperture differenti". La sentenza del Consiglio di Stato. Quotidiano Sanità, 15 ottobre 2019. Disponibile a: www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmacii/articolo.php?articolo_id=77813. Ultimo accesso: 22 novembre 2019.

⁷⁵ Ordinanza cautelare del T.A.R. Piemonte – Torino – Sezione I, n. 495/2017 su Ricorso n. 993/2017. Disponibile a: www.giustizia-amministrativa.it/portale/pages/istituzionale/visualizza/?nodeRef=&schema=tar_to&nrg=201700993&nomeFile=201700495_05.html&subDir=Provvedimenti. Ultimo accesso: 22 novembre 2019.

⁷⁶ Ordinanza cautelare del Consiglio di Stato, Sezione III, n. 246/2018 su Ricorso n. 8970/2017 per la riforma dell'ordinanza cautelare del T.A.R. Piemonte – Torino – Sezione I, n. 495/2017. Disponibile a: www.giustizia-amministrativa.it/portale/pages/istituzionale/visualizza?nodeRef=workspace%3A%2F%2FspacesStore%2F954ddec9-7544-48ef-8fa6-998db8782cbf&schema=cds&nrg=201708970&nomeFile=201800246_15.html&subDir=Provvedimenti. Ultimo accesso: 22 novembre 2019.

⁷⁷ Sentenza del T.A.R. Piemonte – Torino – Sezione I, n. 1257/2018 su Ricorso n. 993/2017. Disponibile a: www.giustizia-amministrativa.it/portale/pages/istituzionale/visualizza/?nodeRef=&schema=tar_to&nrg=201700993&nomeFile=201801257_01.html&subDir=Provvedimenti. Ultimo accesso: 22 novembre 2019.

⁷⁸ Ricorso per appello al Consiglio di Stato. Fascicolo NRG 10535/2018. Disponibile: www.giustizia-amministrativa.it/ricorsi-cds. Ultimo accesso: 22 novembre 2019.

⁷⁹ Ordinanza del Consiglio di Stato, Sezione III, n. 2548/2019 su Ricorso n. 10535/2018 per la riforma della sentenza del T.A.R. Piemonte – Torino – Sezione I, n. 1257/2018. Disponibile a: www.giustizia-amministrativa.it

- Istituto superiore di Sanità:
 - se in base ai dati scientifici, allo stato esistenti, possa ritenersi idoneo alla protezione dalle MIP anche il PCV10 e se tale livello di protezione sia compatibile con i dati epidemiologici relativi sia alla Regione Piemonte sia al territorio nazionale, nonché ai ceppi di vaccino diffusi anche all'estero
 - i possibili effetti derivanti dalla scelta effettuata dalla società di committenza regionale di indire una gara al prezzo più basso per la fornitura di vaccini anti-pneumococcici polisaccaridi coniugati sul piano della prevenzione vaccinale, con particolare riferimento ai criteri della cd. "accettabile vaccino profilassi" e della "migliore vaccino profilassi"
- Direzione generale della prevenzione sanitaria del Ministero della Salute:
 - le valutazioni tecnico scientifiche poste a base delle indicazioni contenute nel PNPV 2017-2019 circa il vaccino pneumococcico e le scelte effettuate con il piano vaccinale nazionale in ordine alla cd. "accettabile vaccino profilassi" o alla "migliore vaccino profilassi"
 - la compatibilità con il calendario vaccinale nazionale 2017-2019 e con i relativi obiettivi di sanità pubblica della vaccinazione effettuata in base alla gara indetta dalla società di committenza regionale della Regione Piemonte
- 3 ottobre 2019. Con sentenza n. 6655/2019 il Consiglio di Stato, esaminati i pareri dell'ISS e del Ministero della Salute, respinge definitivamente il ricorso di Pfizer⁸⁰

La scelta della Regione Piemonte, oltre a generare strumentalizzazioni politiche accompagnate da roboanti titoli sulla stampa nazionale⁸¹, ha sollevato aspre critiche dal mondo professionale: in particolare il board per il Calendario della Vita ha ritenuto tale scelta condizionata esclusivamente da ragioni economiche⁸². Le singole società scientifiche costituenti hanno espresso la loro posizione^{83,84,85} e la Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva E Sanità Pubblica ha inviato una richiesta ufficiale alla Regione Piemonte⁸⁶ per "rivedere e rettificare i criteri di scelta nella gara regionale 98/2017 in relazione al vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato adsorbito per bambini fino a 5 anni", al fine di garantire ai nuovi nati la migliore prevenzione disponibile. In risposta, la Regione Piemonte

amministrativa.it/portale/pages/istituzionale/visualizza?nodeRef=workspace%3A%2F%2FspacesStore%2F07572910-6ddf-4afc-94a7-670927f75f2e&schema=cds&nrg=201810535&nomeFile=201902548_18.html&subDir=Provvedimenti. Ultimo accesso: 22 novembre 2019.

⁸⁰ Sentenza del Consiglio di Stato – Sezione III, n. 6655/2019 su Ricorso 10535/2018. Disponibile a: www.giustizia-amministrativa.it/portale/pages/istituzionale/visualizza/?nodeRef=&schema=cds&nrg=201810535&nomeFile=201906655_11.html&subDir=Provvedimenti. Ultimo accesso: 22 novembre 2019.

⁸¹ "Il vaccino antipneumococco della Regione mette a rischio la salute di migliaia di bambini". La Stampa, 21 dicembre 2018. Disponibile a: www.lastampa.it/torino/2018/12/21/news/il-vaccino-antipneumococco-della-regione-mette-a-rischio-la-salute-di-migliaia-di-bambini-1.34068351. Ultimo accesso: 22 novembre 2019.

⁸² Vaccini. Board Calendario per la Vita: "Su acquisti pneumococco non prevalga ricerca del risparmio". Quotidiano Sanità, 19 ottobre 2018. Disponibile a: www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo_id=66925. Ultimo accesso: 22 novembre 2019

⁸³ Federazione Italiana Medici Manager. Vaccinazione contro lo pneumococco nei bambini: difendere il diritto alla migliore tutela della salute e all'equità. FIMMG, 19 ottobre 2018. Disponibile a: www.fimmg.org/index.php?action=pages&m=view&p=43&lang=it&art=2931. Ultimo accesso: 22 novembre 2019.

⁸⁴ Federazione Italiana Medici Pediatri. Vaccinazione contro lo pneumococco nei bambini: difendere il diritto alla migliore tutela della salute e all'equità. FIMP Pro, 19 ottobre 2018. Disponibile a: www.fimp.pro/news/news-1/374-vac-cinazione-contro-lo-pneumococco-nei-ba. Ultimo accesso: 22 novembre 2019.

⁸⁵ Società Italiana di Pediatria. Vaccinazione contro lo pneumococco nei bambini: difendere il diritto alla migliore tutela della salute e all'equità. SIP, 19 ottobre 2018. Disponibile a: www.sip.it/2018/10/26/vaccinazione-contro-lo-pneumococco-nei-bambini-difendere-il-diritto-alla-migliore-tutela-della-salute-e-allequita/. Ultimo accesso: 22 novembre 2019.

⁸⁶ Lettera all'Assessore della Sanità Antonio Saitta e al D.G. della Sanità Renato Botti della Regione Piemonte. SITI - Società Italiana di Igiene, 23 settembre 2017. Disponibile a: www.societaitalianaigiene.org/site/new/images/docs/sezioniregionali/docs/piemonte/allegato1.pdf. Ultimo accesso: 22 novembre 2019.

ha difeso la propria scelta⁸⁷ che non è basata solo sul prezzo, ma su evidenze scientifiche (incertezza sulla superiorità del PCV13 rispetto al PCV10 nel prevenire le MIP) e soprattutto sulle evidenze epidemiologiche dal *real world* (il sistema di sorveglianza dimostra in Piemonte una modesta prevalenza dei sierotipi non contenuti nel PCV13), condizioni che soddisfano quanto previsto dal Ministero della Salute per utilizzare indistintamente i due prodotti.

Lombardia. In data 20 giugno 2019 è stata indetta una gara per la fornitura di vaccino anti-pneumococcico pediatrico da parte di Arca S.p.A.⁸⁸, Centrale di Committenza della regione Lombardia, mediante procedura aperta ai sensi dell'art. 60 del DLgs. 50/2016. Il criterio di aggiudicazione previsto è stato quello relativo dell'offerta economicamente più vantaggiosa. La relativa graduatoria di merito è stata definita in ragione della somma del punteggio attribuito all'offerta tecnica per un massimo di 50 punti e del punteggio attribuito all'offerta economica per un massimo di 50 punti. Entro il termine di scadenza della procedura sono pervenute due offerte, la prima di GlaxoSmithKline e la seconda di Pfizer. A seguito delle evidenze della Commissione Giudicatrice, che ha rilevato un risparmio di € 5.262.180,00 rispetto all'importo stimato posto a base d'asta, la gara è stata aggiudicata a GlaxoSmithKline è risultato l'operatore economico aggiudicatore della gara⁸⁹. Il 25 settembre 2019 ARIA S.p.A. (già Arca S.p.A.) ha annullato la procedura di gara in considerazione del non rispetto dell'art. 95 comma 10 bis del D.Lgs. n. 50/2016 *ratione temporis* vigente⁹⁰: o la Commissione Giudicatrice avrebbe dovuto dunque attenersi al limite del 30% come tetto massimo per il punteggio economico invece di utilizzare un rapporto 50:50 con elevato rischio di perdere un eventuale ricorso da parte di Pfizer.

Emilia-Romagna. Già nel 2016 alcuni consiglieri della Lega, tramite un'interrogazione, avevano richiesto di procedere ad una gara d'appalto tra PCV13 e PCV10 per la fornitura del prodotto. Secondo le dichiarazioni del direttore generale alla sanità della Regione Emilia-Romagna, "*Non era tecnicamente possibile bandire una gara d'appalto per la fornitura dei vaccini anti-pneumococco. Non è stata infatti ancora decretata da AIFA e Ministero l'equivalenza tra Prevenar 13 e Synflorix 10*"⁹¹. Due anni dopo, la decisione di seguire l'esempio del Piemonte, ovvero di mettere a gara PCV10 e PCV13 per una fornitura da € 17 milioni, è stata bloccata sul nascere dalle polemiche provenienti dal mondo professionale⁹² e politico⁹³. La vicenda è finita sui banchi dell'Assemblea Legislativa regionale tra le accuse del

⁸⁷ Risposta a nota del 23 settembre [2017]. Direzione Sanità Regione Piemonte. Disponibile a: www.societaitalianaigiene.org/site/new/images/docs/sezioniregionali/docs/piemonte/allegato2.pdf. Ultimo accesso: 22 novembre 2019.

⁸⁸ ARCA S.p.a. Determinazione n. 524 del 20/06/2019. Disponibile a: www.sintel.regione.lombardia.it/eprocdata/auctionDetail.xhtml?id=111993186. Ultimo accesso: 22 novembre 2019.

⁸⁹ Azienda Regionale per l'innovazione e gli Acquisti S.p.A. - ARIA S.p.A. Determinazione n. 81 del 07/08/2019. Disponibile a: www.sintel.regione.lombardia.it/eprocdata/auctionDetail.xhtml?id=111993186. Ultimo accesso: 22 novembre 2019

⁹⁰ Azienda Regionale per l'innovazione e gli Acquisti S.p.A. - ARIA S.p.A. Determinazione n. 172 del 25/09/2019. Disponibile a: www.sintel.regione.lombardia.it/eprocdata/auctionDetail.xhtml?id=111993186. Ultimo accesso: 22 novembre 2019

⁹¹ Vaccini anti-pneumococco, Petropulacos: "Impossibile procedere ad una gara". E-R Salute, 9 settembre 2016. Disponibile a: <http://salute.regione.emilia-romagna.it/news/regione/vaccini-anti-pneumococco-petropulacos-alla-lega-nord-impossibile-procedere-ad-una-gara>. Ultimo accesso: 22 novembre 2019.

⁹² «In Emilia-Romagna vaccini meno efficaci per risparmiare»: i medici contro il bando della Regione. Corriere della Sera, 11 ottobre 2018. Disponibile a: https://corrieredibologna.corriere.it/bologna/cronaca/18_ottobre_11/emilia-romagna-vaccini-meno-efficaci-risparmiare-medici-contro-bando-regione-6c17657e-cd63-11e8-865e-19bd1b29c2a6.shtml. Ultimo accesso: 22 novembre 2019.

⁹³ VERGOGNA: la Regione Emilia-Romagna risparmia sulla pelle dei bambini! www.michelefacci.it, 6 ottobre 2018. Disponibile a: <https://michelefacci.it/2018/10/06/vergogna-la-regione-emilia-romagna-risparmia-sulla-pelle-dei-bambini>. Ultimo accesso: 22 novembre 2019.

Consigliere Facci e le assicurazioni dell'Assessore⁹⁴. La Regione ha successivamente annullato la gara dando origine a un ricorso al T.A.R. da parte di GlaxoSmithKline respinto in data 31 maggio 2019⁹⁵. Al momento vige la "convenzione vaccino pneumococcico Prevenar 13 pediatrico"⁹⁶ mentre risulta ancora in corso il procedimento n. 488/2019 aperto presso il T.A.R. Emilia-Romagna e riguardante l'aggiudicazione della fornitura di vaccini.

⁹⁴ Regione Emilia Romagna – Assemblea Legislativa. Sanità. Vaccini antipneumocco, Facci (Misto-Mns): stop a gara con criterio del prezzo più basso. Disponibile a: https://www.assemblea.emr.it/comunicati/@@comunicatodettaglio_view?codComunicato=88562. Ultimo accesso: 22 novembre 2019.

⁹⁵ Sentenza del T.A.R. Emilia Romagna – Sezione I, n. 500/2019 su Ricorso n. 14/2019. Disponibile a: https://www.giustizia-amministrativa.it/portale/pages/istituzionale/visualizza/?nodeRef=&schema=tar_bo&nrg=201900014&nomeFile=201900500_01.html&subDir=Provvedimenti. Ultimo accesso: 22 novembre 2019.

⁹⁶ Fornitura di un vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato 13 valente adsorbito. IntercenterER, 2 luglio 2019. Disponibile a: <https://intercenter.regione.emilia-romagna.it/servizi-pa/convenzioni/convenzioni-attive/2019/vaccino-pneumococcico-prevenar-13-pediatico/vaccino-pneumococcico-prevenar-13-pediatico>. Ultimo accesso: 22 novembre 2019.

13. Conclusioni

Le analisi del presente report, effettuate su evidenze scientifiche, normative e sentenze giudiziarie, documentano alcune ragionevoli certezze sulla base delle quali avviare un costruttivo confronto scientifico e di politica sanitaria che deve inevitabilmente tener conto sia delle numerose aree di incertezza sulla vaccinazione anti-pneumococco in età pediatrica, sia della variabilità che caratterizza questo patogeno.

- Dal punto di vista teorico, e in misura marginale da evidenze di immunogenicità, la “miglior protezione disponibile” nei confronti dello pneumococco sembrerebbe offerta dal PCV13, che include tre sierotipi in più del PCV10. In altre parole, basandosi esclusivamente sul principio di precauzione, la scelta delle Regioni parrebbe obbligata. In tal senso vanno i ricorsi di Pfizer secondo cui, in ragione della più ampia copertura del PCV13 rispetto al PCV10, le Regioni non possono considerare equivalenti i due vaccini, con conseguente illegittimità delle gare che li mettono in concorrenza.
- 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, ovvero il differenziale numerico di sierotipi aggiuntivi non costituisce “unità di misura” predittiva di un risultato clinico. Pertanto, allo stato attuale delle conoscenze scientifiche, l'efficacia di PCV10 e PCV13 nel ridurre l'impatto complessivo sull'*overall burden* delle MIP, ovvero l'outcome proposto dall'OMS, è assolutamente comparabile.
- La mancata corrispondenza tra numero di sierotipi aggiuntivi del PCV13 e prevenzione delle MIP, ovvero il ridimensionamento/annullamento del teorico vantaggio incrementale del PCV13, è influenzata da numerosi fattori non sempre ben conosciuti: variabile circolazione dei sierotipi sia nelle diverse Regioni italiane, sia in periodi temporali diversi; efficacia dei due vaccini per ciascun sierotipo; durata della protezione; presenza ed entità della protezione crociata (*cross protection*); capacità di indurre protezione indiretta (*herd immunity*); fenomeno del *replacement* dei sierotipi; quadri clinici di MIP non sottoposti a sorveglianza o di difficile diagnosi eziologica.
- Sulla scelta del vaccino le Istituzioni non hanno mai preso nette posizioni in merito:
 - Il PNPV 2017-2019 raccomanda di garantire la più ampia protezione possibile nei confronti dei sierotipi circolanti.
 - Il Ministero della Salute:
 - afferma che entrambi i vaccini sono sicuri ed efficaci nei confronti dei sierotipi riportati nelle specifiche schede tecniche;
 - propone accanto al concetto “migliore vaccinoprofilassi” quello di “accettabile vaccinoprofilassi” che prevede la considerazione del contesto epidemiologico regionale/locale e il monitoraggio dei sierotipi circolanti;
 - affida a Regioni e Province autonome sia la gestione dei capitolati destinati all'acquisto dei vaccini, sia la definizione dei criteri da inserire nei bandi di gara per l'approvvigionamento.
 - L'AIFA continua a non esprimersi nonostante sia l'ente deputato all'*health technology assessment* dei farmaci, evidentemente un ruolo conflittuale con quello primario di agenzia regolatoria.
- Il monitoraggio epidemiologico dei sierotipi circolanti, in particolare quelli causa di MIP, è fondamentale per applicare i principi dell'EBHC, in quanto a parità di evidenze scientifiche, le Regioni potrebbero effettuare scelte differenti. In particolare, la scelta del

PCV10 deve essere giustificata da una condizione epidemiologica locale di assente o ridotta circolazione dei sierotipi 3 e 19A e sempre accompagnata da un costante monitoraggio per attuare eventuali azioni correttive della strategia vaccinale adottata. Monitoraggio necessario anche per confermare la scelta del PCV13 perché per i vaccini, analogamente a qualsiasi altro farmaco, indicazioni e strategia d'uso devono essere periodicamente rivalutate per aumentare il *value for money*.

- Qualsiasi forma di monopolio in sanità, oltre a ridurre i controlli sul fornitore, aumenta i costi e riduce il *value for money*, ovvero il ritorno in termini di salute del denaro investito. Di conseguenza, a fronte di una documentata bassa prevalenza dei sierotipi aggiuntivi contenuti nel PCV13, la decisione di indire una gara tra i due prodotti concretizza l'applicazione dei principi della VBHC, permettendo attraverso la competizione di ridurre i costi di acquisto e reinvestire le risorse recuperate in altri interventi di sanità pubblica, in particolare di prevenzione, anche vaccinale (es. fornitura gratuita di vaccino anti-meningococco, istituzione di anagrafe vaccinale regionale, etc.).
- Nelle aree di incertezza della scienza, società scientifiche, associazioni professionali e singoli esperti, in particolare in qualità di *advisor* delle Istituzioni - oltre a dichiarare sempre i propri conflitti di interesse - dovrebbero assumere posizioni meno scettiche e più flessibili, al fine di garantire che le politiche sanitarie siano realmente basate sui principi dell'EBHC e della VBHC.



#salviamoSSN

Fondazione GIMBE
Diffondere le conoscenze
Migliorare la salute

Via Amendola, 2
40121 Bologna
Tel. 051 5883920
info@gimbe.org
www.gimbe.org