

# **LA VACCINAZIONE ANTIVARICELLA: QUALE VACCINO E QUALE SCHEDULA**

**Susanna Esposito**

**Dipartimento di Scienze Materno-Infantili**

**Università degli Studi di Milano**

**Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore  
Policlinico, Milano**

# ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

Year 8, Volume 7, Number 3, Fall 2010, Suppl. 1

## **DOCUMENTO DI CONSENSO SULLA VACCINAZIONE UNIVERSALE CONTRO LA VARICELLA IN ITALIA**

*A cura di:*

*Federazione Italiana di Medici Pediatri*

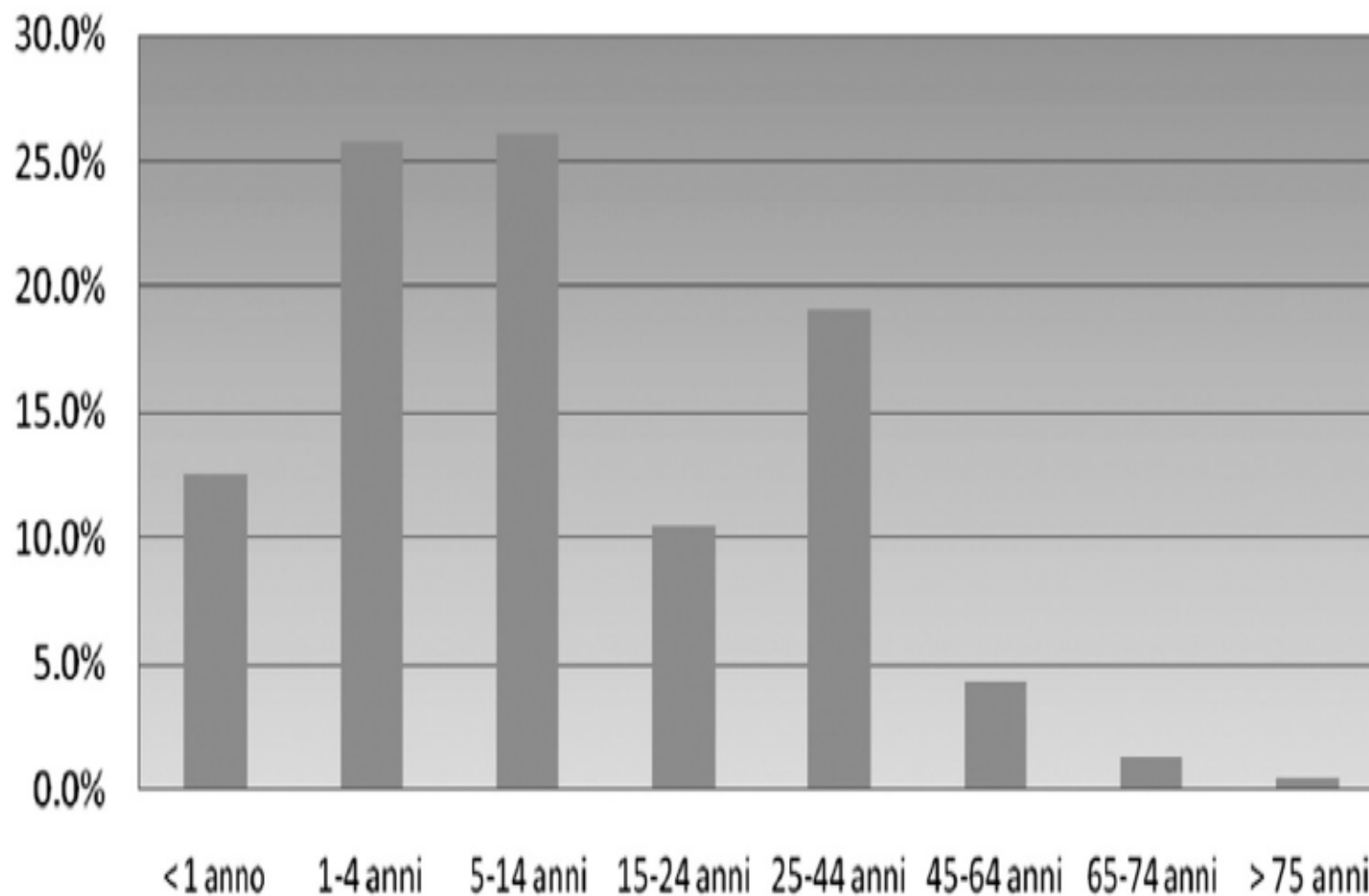
*Società Italiana di Pediatria*

*Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica*

# Distribuzione per età dei casi di varicella in Italia

<b>CLASSI ETA'</b>	<b>%</b>	<b>n. casi</b>
<b>&gt;24</b>	<b>5%</b>	<b>28552</b>
<b>19-24</b>	<b>4%</b>	<b>21923</b>
<b>5-18</b>	<b>50%</b>	<b>269448</b>
<b>0-4</b>	<b>41%</b>	<b>224089</b>
<b>totale</b>	<b>100%</b>	<b>544012</b>

# RICOVERI PER VARICELLA STRATIFICATI PER ETA' IN ITALIA NEL 2005



# COSTO ANNUO COMPLESSIVO A LIVELLO NAZIONALE DELLA VARICELLA IN ITALIA

	<b>COSTO MEDIO(€)</b>		<b>NUMERO EVENTI</b>		<b>COSTI ANNUALI (€)</b>	
	<i>BB</i>	<i>Adulto</i>	<i>BB</i>	<i>Adulto</i>	<i>BB</i>	<i>Adulto</i>
<b>TRATTAMENTO DOMICILIARE</b>	34.20	39,70	493.337	50.475	16.872.125	2.003.857
<b>OSPEDALIZZAZIONE</b>	1.951,00 <sup>Ⓛ</sup>		1.079*		2.105.129	
<b>TOTALE COSTI SSN</b>						<b>20.981.111</b>
<b>COSTI INDIRETTI</b>	76,80	704,00	493.337	50.475	37.888.828	35.534.400
<b>TOTALE COSTI INDIRETTI</b>						<b>73.423.228</b>
<b>TOTALE COSTI PER LA SOCIETÀ</b>						<b>94.404.339 €</b>

Note: <sup>Ⓛ</sup> Valore medio ponderato calcolato in base al numero delle ospedalizzazioni del triennio 2003-2005 e alle tariffe di rimborso dei DRG 421 e 422. \* Fonte SDO Min Sal anno 2005.

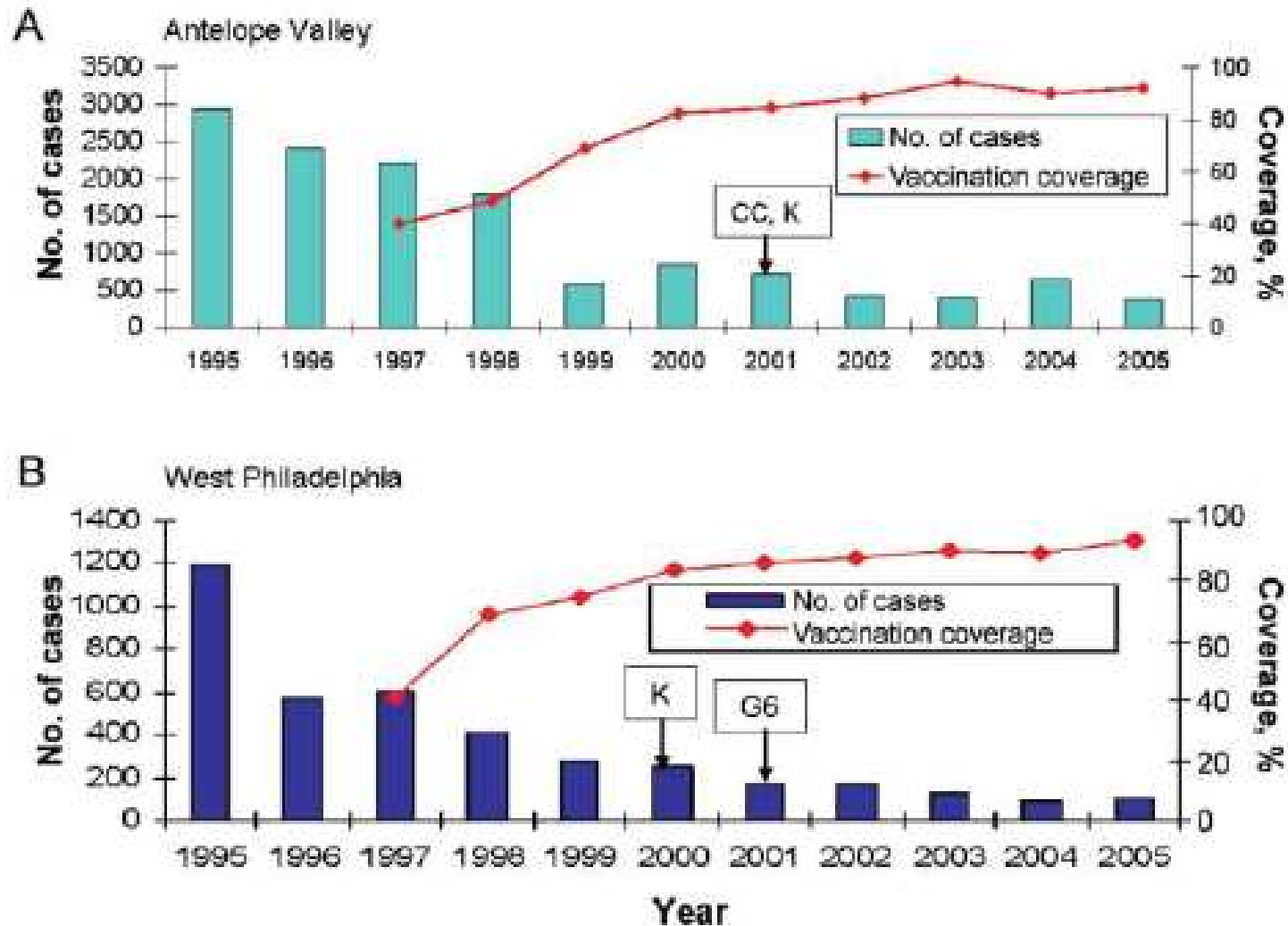
# **Quali potrebbero essere gli obiettivi della vaccinazione estensiva per Varicella?**

---

**L'obiettivo primario di sanità pubblica della vaccinazione antivariella è costituito dalla riduzione del numero di casi di varicella con complicanze e ospedalizzazioni, oltre al più generale contenimento della morbosità della malattia.**

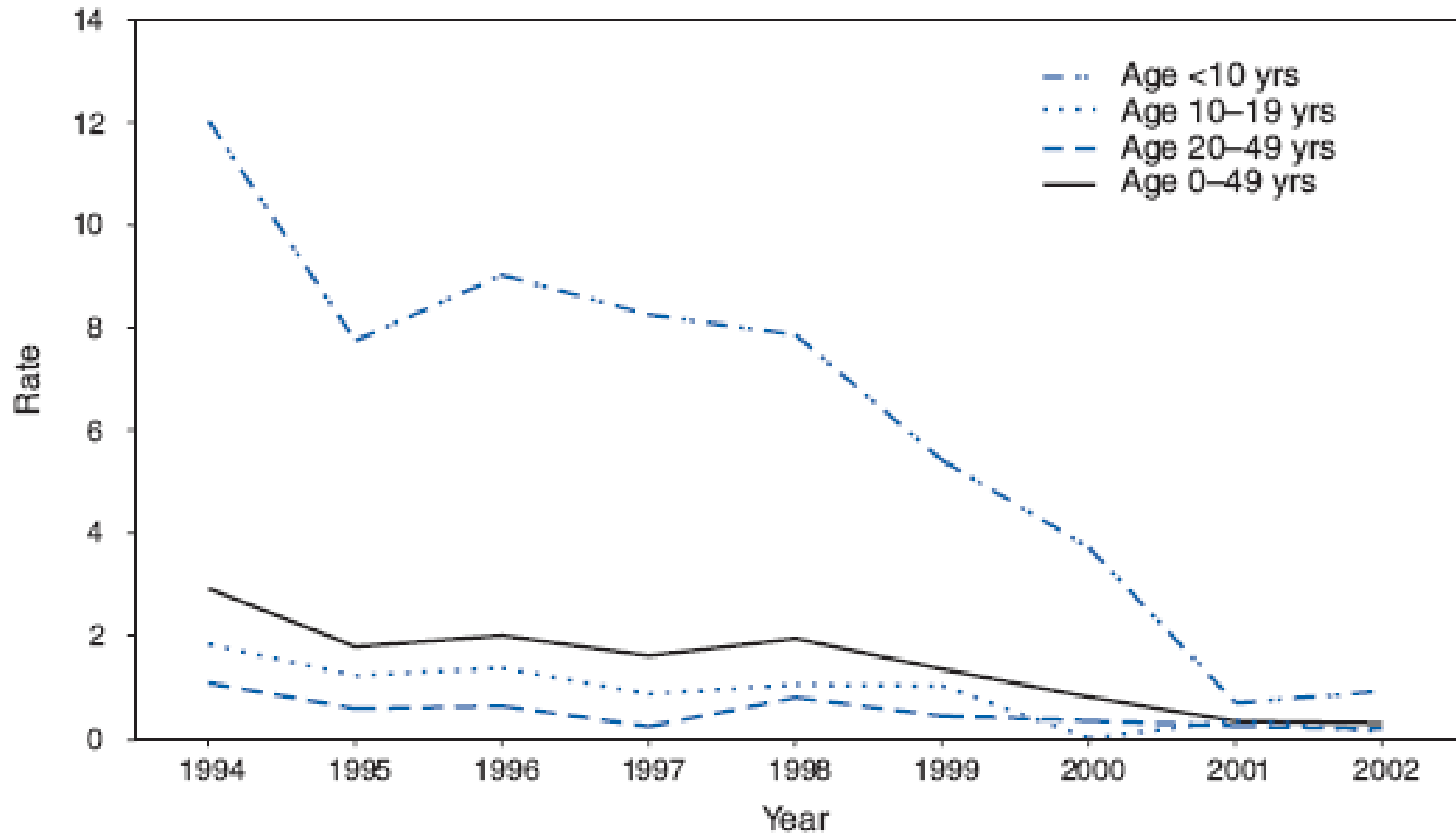
# INCIDENZA DI VARICELLA E COPERTURA VACCINALE IN 2 AREE DEGLI U.S.A.

(Guris D et al. J Infect Dis 2008)



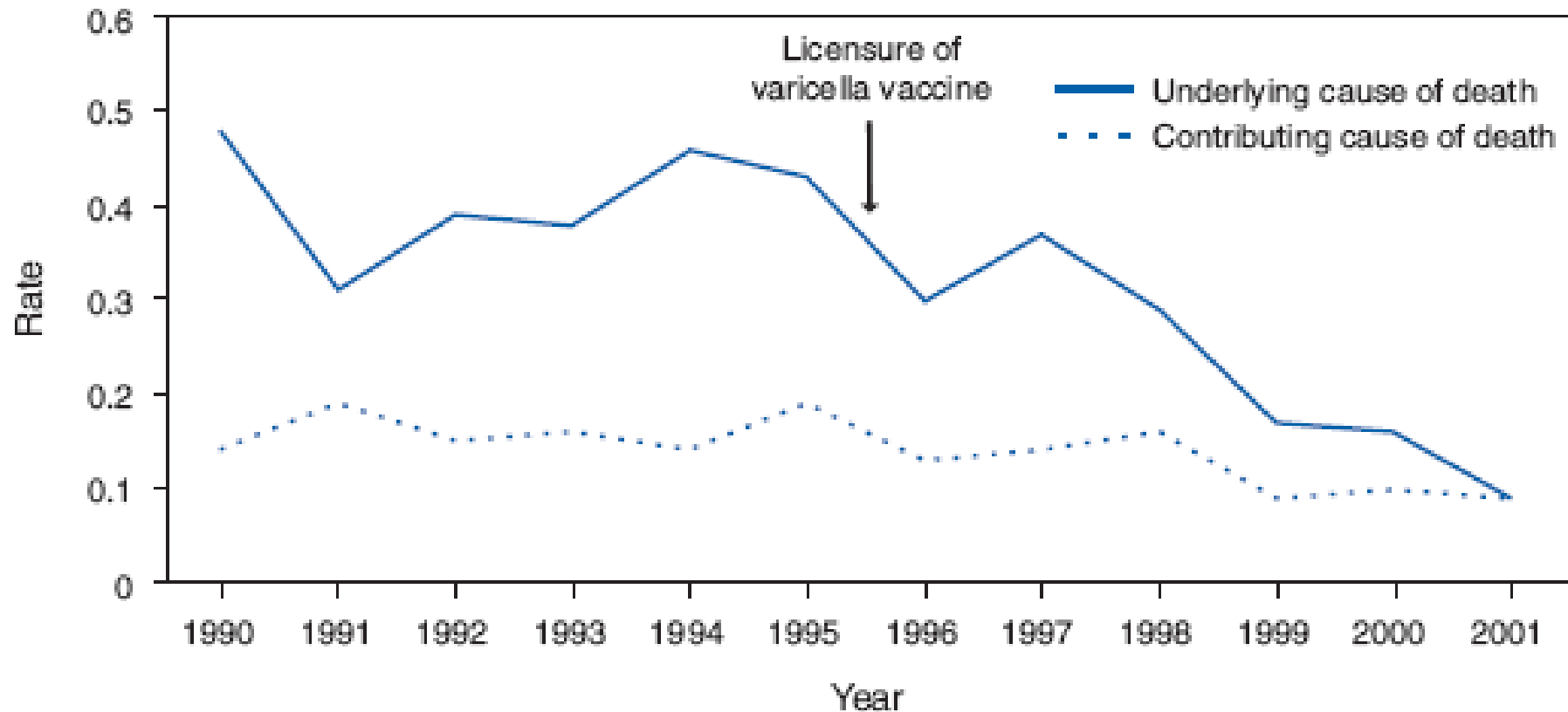
# OSPEDALIZZAZIONE PER VARICELLA NEGLI U.S.A. (casi/100.000)

(Zhou F et al. JAMA 2005)





# MORTALITA' DA VARICELLA NEGLI U.S.A. (casi/milione di popolazione) (MMWR 2007)



# CARATTERISTICHE DELLA VARICELLA NEI SOGGETTI CON O SENZA VACCINAZIONE

(Da Chaves SS et al. J Infect Dis 2008)

Clinical characteristic	No. (%) of case patients		aOR (95% CI) <sup>a</sup>
	Vaccinated	Unvaccinated	
Fever			
Temperature >38°C	564 (34)	3715 (65)	0.28 (0.25–0.31)
Duration >2 days	99 (18)	604 (16)	0.53 (0.43–0.66)
≥50 lesions <sup>b</sup>	417 (25)	3679 (65)	0.19 (0.17–0.21)
Rash			
Duration >5 days	499 (50)	376 (68)	0.50 (0.39–0.63)
Mostly maculopapular	695 (70)	240 (44)	2.96 (2.35–3.73)
Mostly vesicular	303 (31)	319 (58)	0.32 (0.25–0.41)
Described as itchy	1115 (80)	1343 (88)	0.63 (0.51–0.77)
Moderate to severe illness	635 (38)	5063 (89)	0.07 (0.06–0.08)
Patient seen by a health care provider	589 (63)	1811 (38)	2.82 (2.50–3.17)
Presence of complication	83 (5)	652 (12)	0.44 (0.35–0.56)
Use of acyclovir	38 (3)	275 (5)	0.56 (0.39–0.79)
Use of other antibiotics	73 (5)	376 (7)	0.80 (0.62–1.04)
Use of antipyretic or analgesics	454 (36)	1130 (46)	0.67 (0.58–0.77)



**TIPICO  
ESANTEMA  
VARICELLI-  
FORME**

# VARICELLA IN VACCINATO



**TABLE 1** Humoral and Cellular Immune Response to 1 and 2 Doses of Varicella Vaccines Among Children Aged 12 Months to 12 Years

Immune Response	6 wk After Dose 1		6 wk After Dose 2 and 3 mo Between Doses		6 wk After Dose 2 at Age 4–6 y	
	Varicella Vaccine	MMRV	Varicella Vaccine	MMRV	Varicella Vaccine	MMRV
VZV IgG gpELISA $\geq 5$ U/mL	85.7% <sup>44</sup>	91.2% <sup>67</sup>	99.6% <sup>44</sup>	99.2% <sup>67</sup>	99.4% <sup>66</sup>	98.9% <sup>66</sup>
GMT VZV IgG gpELISA U/mL	12.5 <sup>44</sup>	13.0 <sup>67</sup>	142.6 <sup>44</sup>	588 <sup>67</sup>	212.4 <sup>66</sup>	317 <sup>66</sup>
Mean stimulation index	28.6 $\pm$ 6.2 <sup>65</sup>		36.9 $\pm$ 9.1 <sup>65</sup>		58.6 $\pm$ 6.5 <sup>69</sup>	

Mean stimulation indices from different laboratories and from different studies should not be compared directly.

Marin M et al, Pediatrics 2008

## Perché 2 dosi?

- per completare il ciclo di immunizzazione
- ridurre il rischio di insuccessi vaccinali

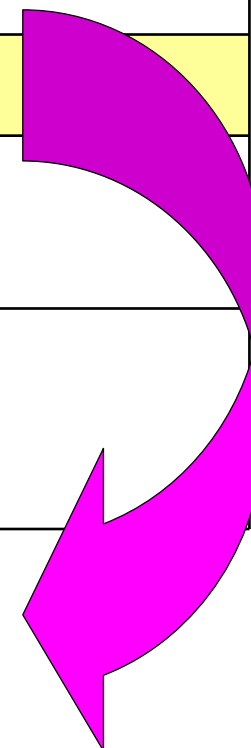
# Rapporto costo-beneficio in diversi programmi di vaccinazione anti-varicella in Australia

Scuffham PA, Vaccine 1999

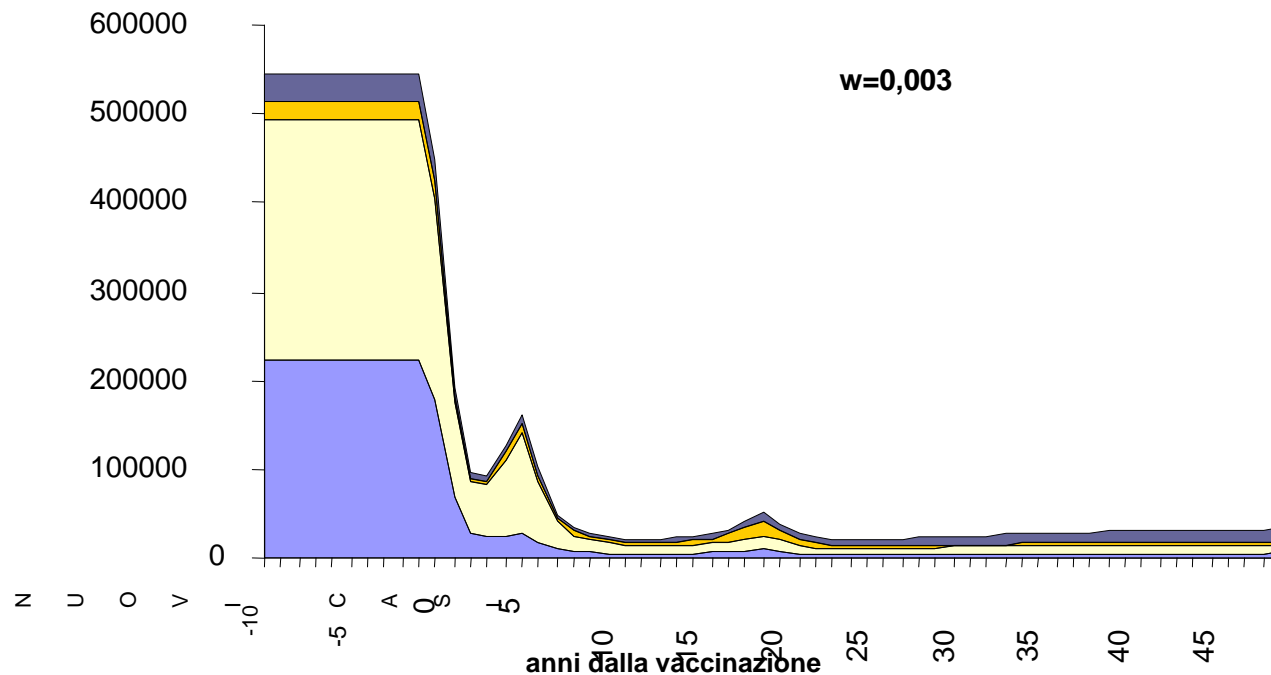
Simulazione dei costi e delle conseguenze in un periodo di 30 anni

	Target	Costo medio di ogni caso evitato (\$)
I strategia	Nessuna vaccinazione	
II strategia	Bambini di 1 anno di età	64
III strategia	Adolescenti (12 aa) con anamnesi negativa per varicella	530
IV strategia (“catch-up”)	Bambini di 1 anno + bambini dai 2 ai 12 anni con	418

- 4.4 milioni di casi evitati
- 13500 ricoveri evitati
- 30 morti evitate



Vaccinazione dei nuovi nati (all'anno di vita) con copertura dell'80% e degli adolescenti anamnestico negativi (12° anno di vita) con copertura del 50%.



**E' la strategia migliore e più auspicabile infatti, all'equilibrio, vi è un risparmio di casi del 94%**

# VACCINI ANTIVARICELLA

- **Attualmente sono disponibili (9) due tipi di vaccini:  
un vaccino a singolo antigene e  
un vaccino tetravalente nel quale il virus VZ è  
combinato con quello del morbillo, della  
rosolia e della parotite (MMRV)**
- **In entrambi i casi il virus VZ è quello Oka  
attenuato attraverso numerosi passaggi su  
colture cellulari**



# Benefici derivanti dall'impiego di vaccini combinati

- Praticità grazie a un numero inferiore di iniezioni<sup>1</sup>
- Minori preoccupazioni in merito al fatto di causare dolore e ansia nei soggetti<sup>1</sup>
- Tempo ridotto di assistenza medica/infermieristica richiesto per l'iniezione<sup>1</sup>
- Minore spreco del vaccino<sup>1</sup>
- Tempi più rapidi di avvicendamento dei soggetti vaccinati<sup>1</sup>
- Logistica semplificata (es. inventari ridotti)<sup>1</sup>
- Costi ridotti della vaccinazione<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Marcy 2003; <sup>2</sup>ACIP/AAP/AAFP 1999

# Benefici derivanti dall'impiego di MMRV

- Possibilità di:<sup>1</sup>
  - ottenere tassi elevati di copertura
  - controllare e debellare 4 malattie grazie all'impiego di un vaccino combinato
- Facilitare l'introduzione della UMV contro la varicella (es. somministrazione semplificata)<sup>1</sup>
- Contribuire alla convenienza economica della UMV contro la varicella:<sup>2,3</sup>
  - il regime di somministrazione di *MMRV* a due dosi consente di risparmiare sui costi sostenuti dalla società e dal sistema sanitario

<sup>1</sup>Vesikari *et al.* 2007; <sup>2</sup>Wutzler *et al.* 2002; <sup>3</sup>Hammerschmidt *et al.* 2007

## COPERTURA (%) ANTIVARICELLA IN ITALIA NEI BAMBINI DI 12-24 MESI - DATI ICONA 2008

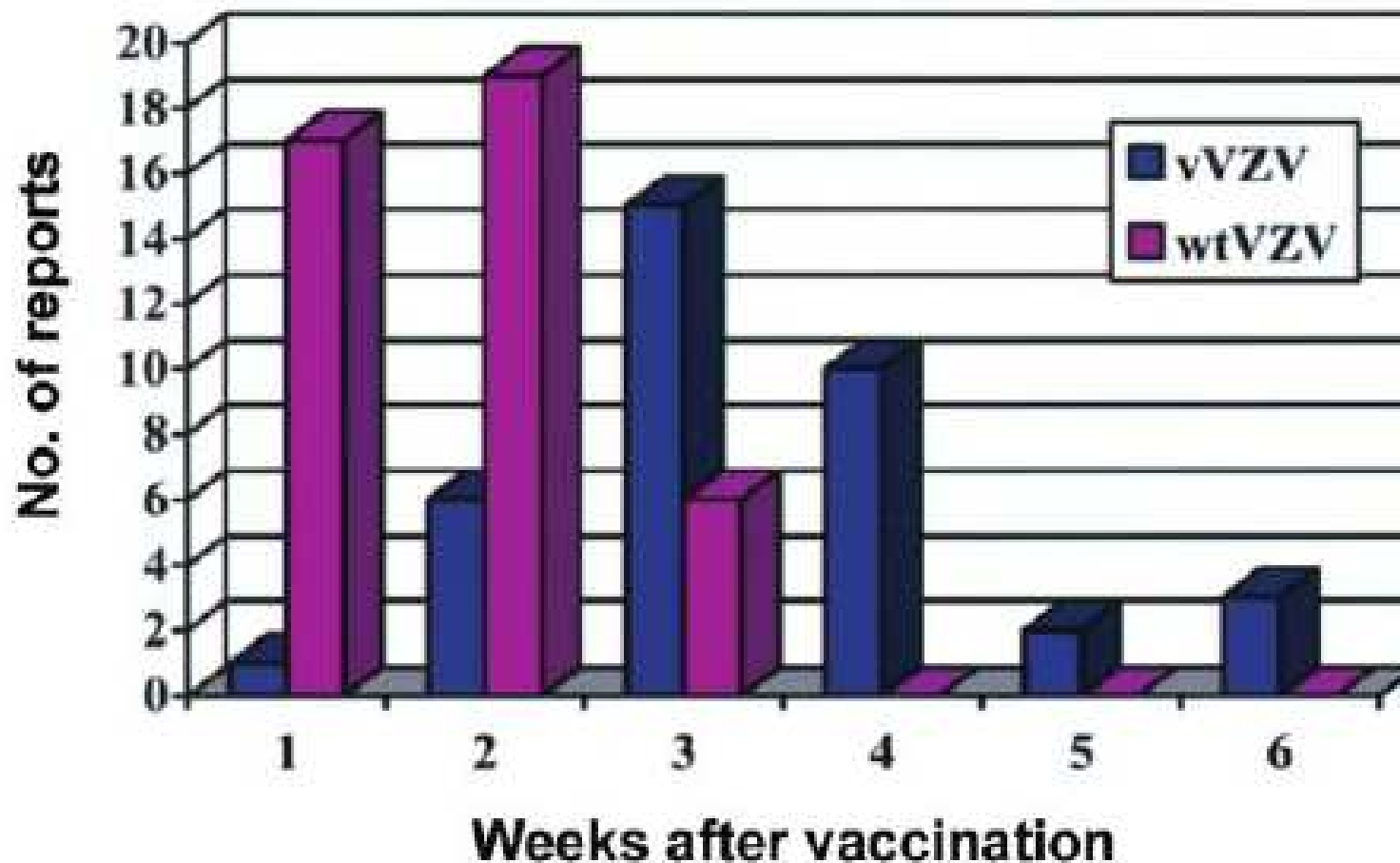
Regione	Copertura vaccinale
Abruzzo	1,9
Basilicata	11
Calabria	1
Campania	4,4
Emilia Romagna	1,9
Lazio	1,5
Liguria	3,8
Lombardia	0,5
Marche	-
Milano	1
Molise	-
Napoli	1
P. A. Trento	-
Piemonte	0,5
Puglia	49
Roma	3,2
Sardegna	-
Sicilia	61,8
Toscana	5,2
Valle d'Aosta	-
Veneto	72,9
Italia (IC 95%)	17,1 (15,7-18,6)

# CARATTERISTICHE DEL VACCINO VZV OKA/Merck

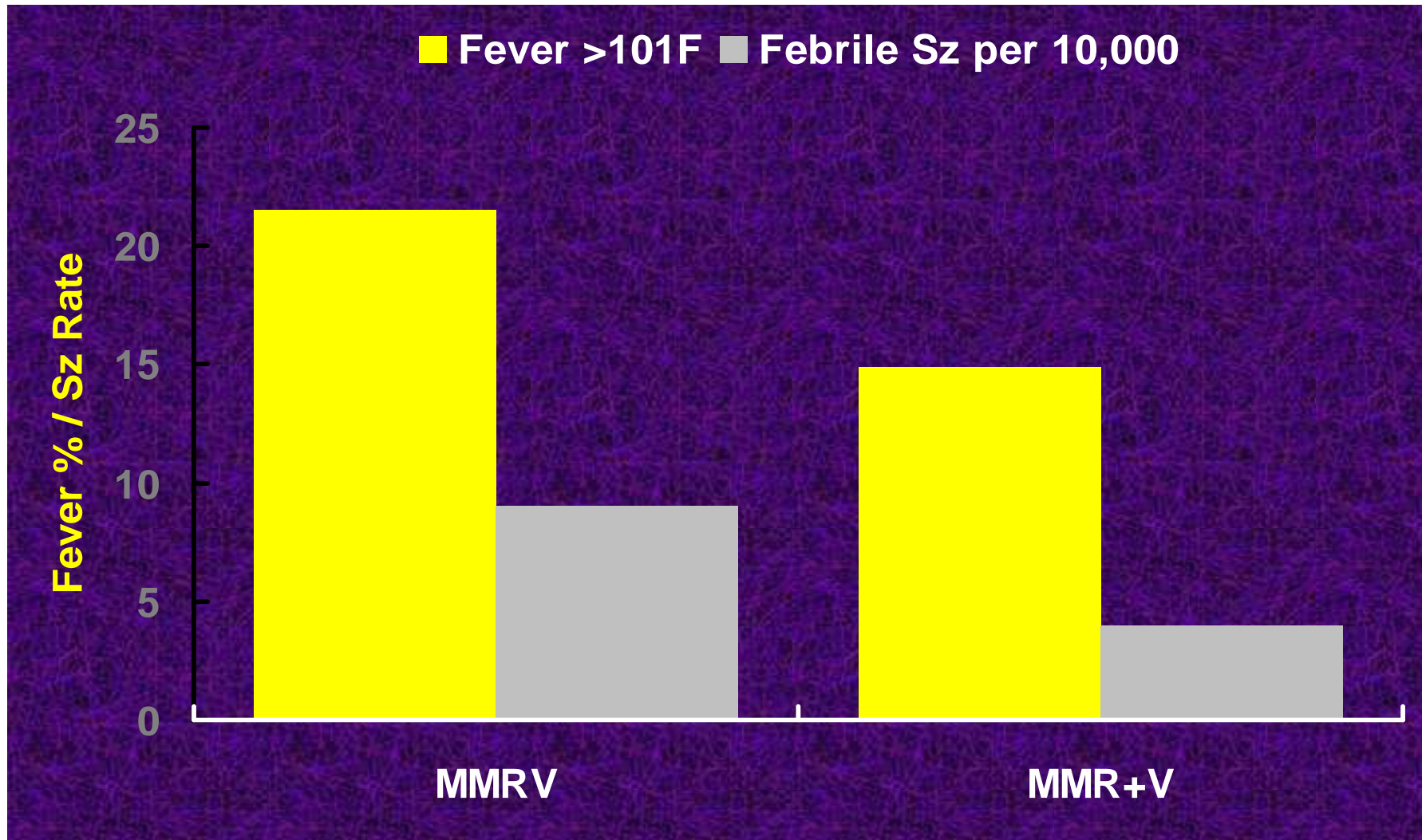
- Il vaccino è liofilizzato
- Quando ricostituito secondo le istruzioni della casa produttrice e mantenuto a temperatura ambiente per un massimo di 30 minuti contiene un minimo di 1.350 PFU di VZV in ciascuna dose di 0,5 mL
- Ciascuna dose contiene anche 12,5 mg di gelatina idrolizzata, tracce di neomicina e di siero di feto di bovino, 25 mg di saccarosio e tracce di cellule diploidi umane, incluso DNA e proteine
- **Nel vaccino tetravalente (MMRV), la concentrazione di VZV è significativamente più elevata rispetto a quella del vaccino monovalente (3,99 log<sub>10</sub> PFU in confronto a 3,13 log<sub>10</sub> PFU)**

# CASI DI RASH DA VACCINO O DA VIRUS SELVAGGIO REGISTRATI DOPO VACCINAZIONE CON VZV

(da Galea SA, J Infect Dis 2008)



# Adverse Reactions Following MMRV or MMR+V



## **BOX. Summary of recommendations for measles, mumps, rubella and varicella (MMRV) vaccine use**

- For the first dose of measles, mumps, rubella, and varicella vaccines at age 12–47 months, either measles, mumps, and rubella (MMR) vaccine and varicella vaccine or MMRV vaccine may be used. Providers who are considering administering MMRV vaccine should discuss the benefits and risks of both vaccination options with the parents or caregivers. Unless the parent or caregiver expresses a preference for MMRV vaccine, CDC recommends that MMR vaccine and varicella vaccine should be administered for the first dose in this age group.
- For the second dose of measles, mumps, rubella, and varicella vaccines at any age (15 months–12 years) and for the first dose at age  $\geq 48$  months, use of MMRV vaccine generally is preferred over separate injections of its equivalent component vaccines (i.e., MMR vaccine and varicella vaccine). Considerations should include provider assessment, patient preference, and the potential for adverse events.
- A personal or family (i.e., sibling or parent) history of seizures of any etiology is a precaution for MMRV vaccination. Children with a personal or family history of seizures of any etiology generally should be vaccinated with MMR vaccine and varicella vaccine.

MMWR 2010

# CARATTERISTICHE DEL VACCINO VZV OKA/GSK

- Il vaccino è liofilizzato
- Quando ricostituito secondo le istruzioni della casa produttrice e mantenuto a temperatura ambiente per un massimo di 30 minuti contiene un minimo di  $10^{3.3}$  PFU di VZV in ciascuna dose di 0,5 mL
- Ciascuna dose contiene anche 12,5 mg di gelatina idrolizzata, tracce di neomicina e di siero di feto di bovino, 25 mg di saccarosio e tracce di cellule diploidi umane, incluso DNA e proteine
- **Nel vaccino tetravalente (MMRV), la concentrazione di VZV è sostanzialmente sovrapponibile a quella presente nella preparazione con il solo VZV**



# Vaccino Priorix-Tetra

## Panoramica degli studi clinici *registratorivi*

	n. di dosi	Dettagli dello studio	<i>Priorix-Tetra</i> <sup>TM</sup> (n)	Vaccino di confronto (n)
Studio 038 <sup>1</sup> (039, <sup>2</sup> 040 <sup>3</sup> )	2	Immunogenicità e sicurezza, con 1 e 2 anni di follow-up	371	123
Studio 043 <sup>4</sup>	2	Fine del periodo di validità	1.225	213
Studio 044 <sup>5,6</sup>	2	Immunogenicità e tollerabilità in seguito alla somministrazione di una e due dosi	732	238
		<b><i>Priorix-Tetra</i><sup>TM</sup> impiegato come seconda dose</b>		
Studio 046 <sup>7,8</sup>	1	MMRV in bambini di età compresa tra 15 mesi e 6 anni già vaccinati con MMR	238	240
Studio 047 <sup>9</sup>	1	MMRV in bambini di 15-75 mesi già vaccinati con MMR+V	195	195

<sup>1</sup>Knuf *et al.* 2006; <sup>2</sup>Habermehl *et al.* 2006; <sup>3</sup>Zepp *et al.* 2007;

<sup>4</sup>GSK 2007; <sup>5</sup>Schuster *et al.* 2006a; <sup>6</sup>Schuster *et al.* 2006b;

<sup>7</sup>Arsene *et al.* 2007a; <sup>8</sup>Arsene *et al.* 2007b; <sup>9</sup>Halperin *et al.* 2007

# IMMUNOGENICITA' DI MMRV (GSK)

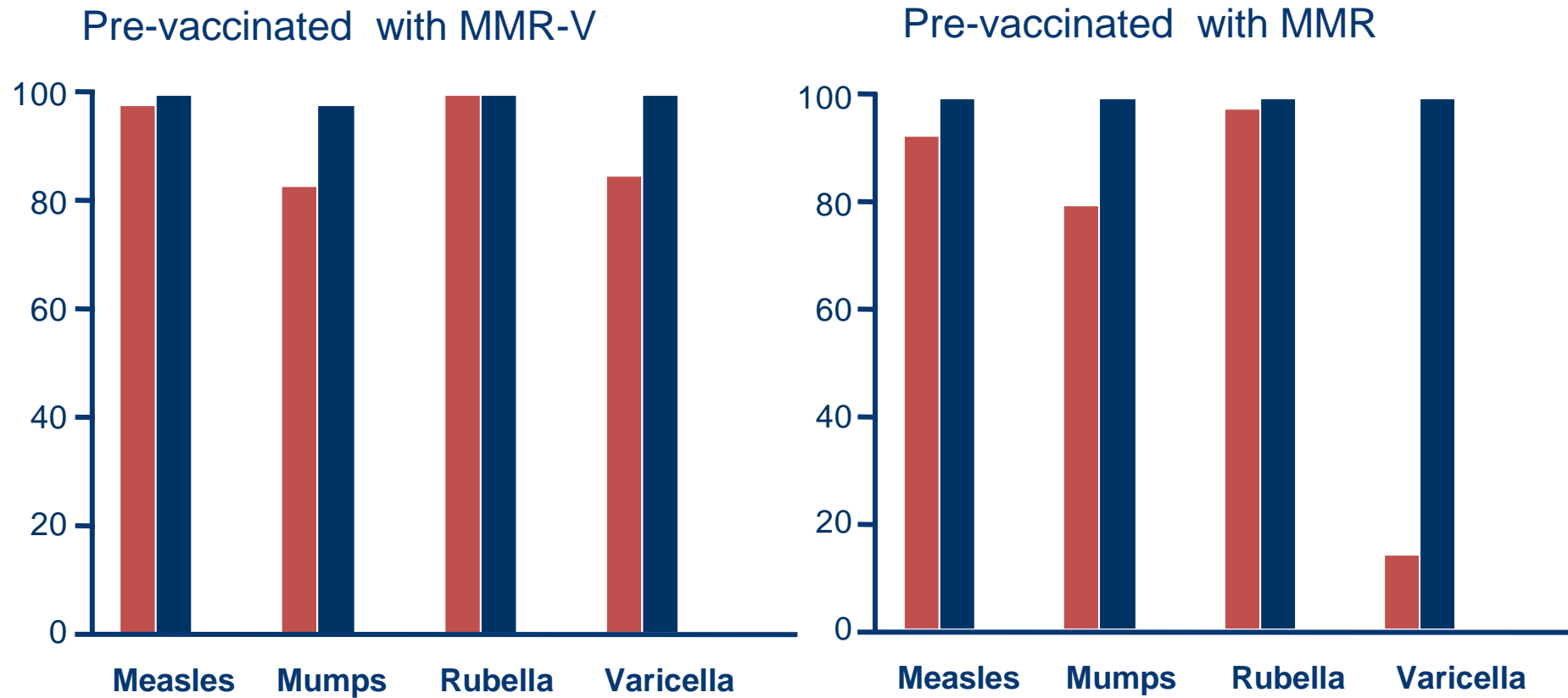
(Da Knuf et al. *Pediatr Infect Dis J* 2006)

Vaccine	N	Seroconversion*				GMTs		
		n	%	95% CI		Value	95% CI	
				LL	UL		LL	UL
Measles								
MMRV	307	307	100	98.8	100	6103.9	5639.6	6606.4
MMR+V	108	108	100	96.6	100	3719.2	3183.7	4344.7
Mumps								
MMRV	307	301	98.0	95.8	99.3	1465.4	1343.8	1598.0
MMR+V	108	107	99.1	94.9	100	1667.8	1441.7	1929.3
Rubella								
MMRV	307	307	100	98.8	100	101.5	94.6	108.8
MMR+V	108	108	100	96.6	100	107.0	95.3	120.2
Varicella								
MMRV	306	306	100	98.8	100	4932.1	4215.1	5771.0
MMR+V	108	108	100	96.6	100	155.2	126.2	190.5

\*Titer  $\geq$  assay cutoff in initially seronegative subjects.

N indicates number of subjects with available results; n, number of seropositive subjects at a given time point; %, percent of subjects with titer for antimeasles  $\geq 150$  mIU/mL, antimumps  $\geq 231$  units/mL, antirubella  $\geq 4$  IU/mL and antivaricella  $\geq 4$  dilution<sup>-1</sup>; u/UL, lower/upper limit of 95% CI.

# Seropositivity Rates Before and 42 Days After Administr. of MMRV as a Second Vaccine Dose at 5 to 6 Years of Age

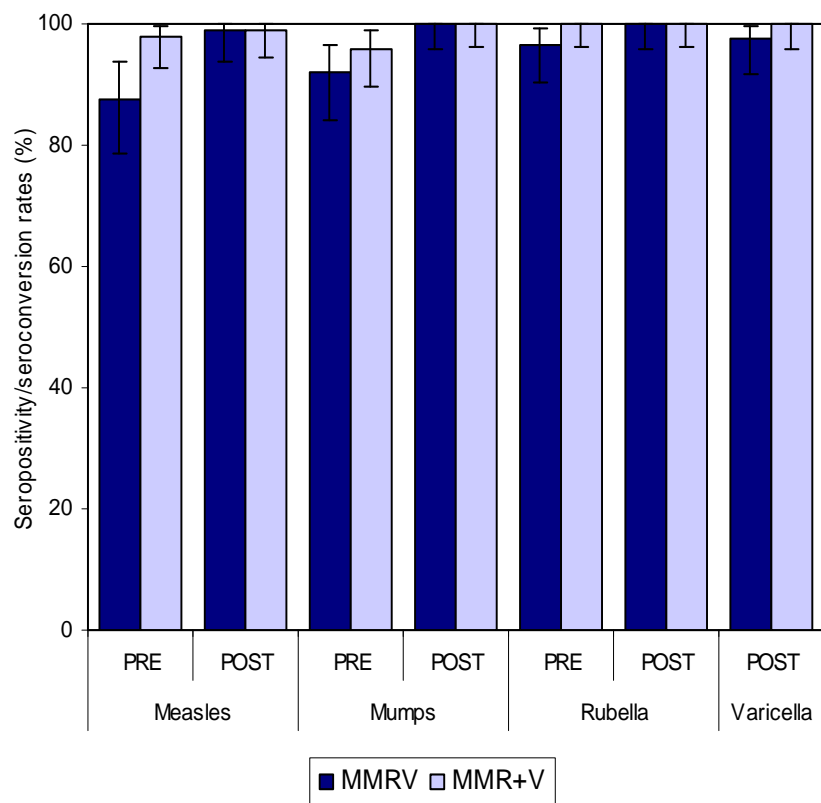


■ Value Pre 2nd Dose  
■ Value Post 2nd Dose

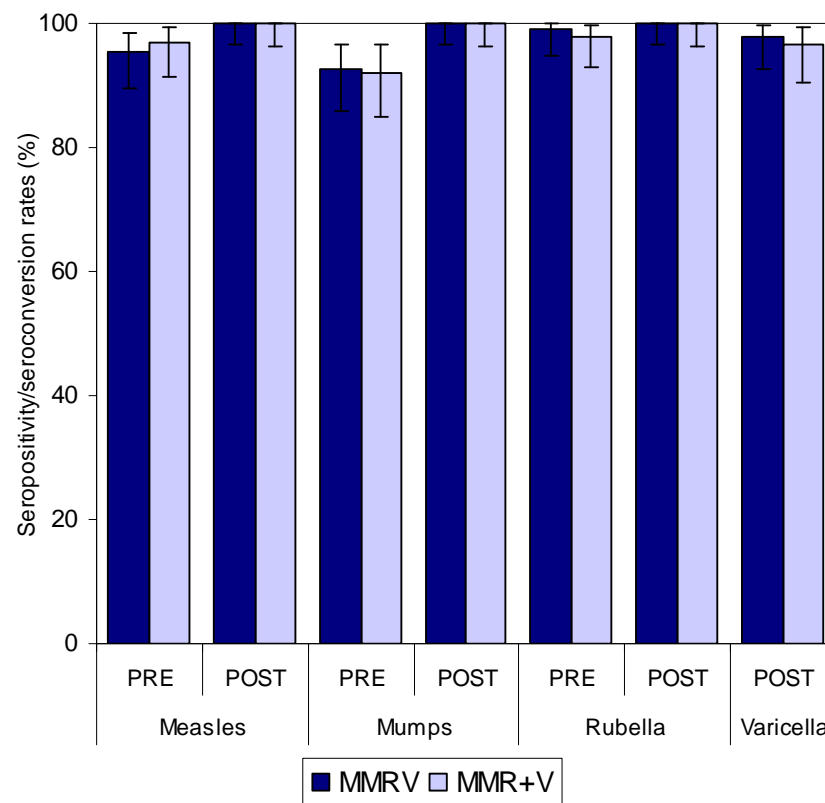
# Study 046 - immunogenicity

Seroconversion/seropositivity rates (ATP cohort for immunogenicity)

Age group: 15 months – 2 years



Age group: 2 – 6 years



# Profilo di tollerabilità e reattogenicità sull'intero database

- Oltre 6.700 dosi di Priorix Tetra sono state somministrate a più di 4.000 bambini con un'età compresa tra i 9 e i 27 mesi. Gli eventi sono stati registrati fino a 42 giorni dopo la vaccinazione
- Priorix-Tetra™ ha evidenziato un buon profilo di reattogenicità
- **Febbre**
  - di grado 3 (temperatura ascellare 39.5°C o rettale 39.0°C) comparabile tra la somministrazione di Priorix-Tetra™ and Priorix™ + Varilix™.
  - La comparsa di febbre dopo la 1a dose tende ad essere più frequente in Priorix-Tetra™ che in Priorix™ + Varilix™.
  - Dopo la seconda vaccinazione l'incidenza è sovrapponibile nei 2 gruppi.
- Incidenza di rashes o altri eventi sistemici sono comparabili tra Priorix-Tetra™ e Priorix™ + Varilix™.

# **OSSERVAZIONI SU PRIORIX-TETRA**

- **Priorix-Tetra è immunogeno, sicuro e ben tollerato**
- **La somministrazione di MMRV può dare risultati di prevenzione delle 4 malattie verso cui è rivolto non diversi da quelli che si possono ottenere con MMR e V somministrati separatamente**
- **MMRV offre ovvi vantaggi sul piano dell'accettazione delle vaccinazioni e della organizzazione dei programmi vaccinali**
- **MMRV può essere utilizzato per completare il ciclo vaccinale nei bambini che hanno già ricevuto MMR o MMR+V**

# Opzione 1

Vaccino	Nascita	3°mese	4°mese	5°mese	6°mese	11-12° mese	13° mese	14° mese	5aa	11-12aa	14-15aa
DTP		DTaP		DTaP		DTaP			DTaP	dTap	
IPV		IPV		IPV		IPV			IPV		
HBV	HB*	HB		HB		HB					
Hib		Hib		Hib		Hib					
MPR							MPR		MPR		
VZV							V	V*			

\* Rispettando l'intervallo minimo riportato in RCP (4 o 6 settimane in rapporto al vaccino utilizzato)

# Opzione 2

Vaccino	Nascita	3°mese	4°mese	5°mese	6°mese	11-12° mese	13° mese	14° mese	5aa	11- 12aa	14- 15aa
DTP		DTaP		DTaP		DTaP			DTaP	dTap	
IPV		IPV		IPV		IPV			IPV		
HBV	HB*	HB		HB		HB					
Hib		Hib		Hib		Hib					
MPR							MPRV		MPR		
VZV								V*			

\* Rispettando l'intervallo minimo riportato in RCP (4 o 6 settimane in rapporto al vaccino utilizzato)



# Opzione 3

Vaccino	Nascita	3°mese	4°mese	5°mese	6° mese	11-12° mese	13° mese	14-16° mese	5aa	11-12aa	14-15aa
DTP		DTaP		DTaP		DTaP			DTaP	dTap	
IPV		IPV		IPV		IPV			IPV		
HBV	HB*	HB		HB		HB					
Hib		Hib		Hib		Hib					
MPRV							MPRV	MPRV *			

- Rispettando l'intervallo minimo riportato in RCP (4 o 6 settimane in rapporto al vaccino utilizzato)

# Opzione 1 - 2 - 3

---

**Queste schedule permetterebbero di ridurre il *rischio* di casi *breakthrough* a partire dai 5 anni successivi alla vaccinazione**

**MA**

**andrebbero a complicare il calendario vaccinale, imponendo una modifica rispetto alla schedula attualmente in uso per il vaccino combinato MPR**

# Opzione 4

Vaccino	Nascita	3°mese	4°mese	5°mese	6°mese	11-12° mese	13° mese	14° mese	5aa	11- 12aa	14- 15aa
DTP		DTaP		DTaP		DTaP			DTaP	dTAp	
IPV		IPV		IPV		IPV			IPV		
HBV	HB*	HB		HB		HB					
Hib		Hib		Hib		Hib					
MPRV							MPRV		MPRV		

**Questa schedula non comporta problemi organizzativi o di compliance.**

# CONCLUSIONI

**“Sulla base delle informazioni disponibili, la Federazione Italiana di Medici Pediatri (FIMP), la Società Italiana di Pediatria (SIP) e la Società di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (S.It.I.) raccomandano l'introduzione della vaccinazione universale antivaricella in offerta attiva e gratuita, preferenzialmente con il vaccino quadrivalente MPRV”**