

vol. n.
66/3

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

September
2025

Supplemento 1

*Il vaccino coniugato antipneumococcico 21-valente
per la prevenzione delle infezioni da Streptococcus pneumoniae
in età adulta: una valutazione di Health Technology Assessment*

JOURNAL OF PREVENTIVE Medicine AND Hygiene

the original document of HIPPOCRATES' OATH

JOURNAL OF PREVENTIVE medicine AND hygiene

Editors

Roberto Gasparini
Full Professor of Hygiene and Preventive Medicine

Giancarlo Icardi
*Full Professor of Hygiene and Preventive Medicine Department of Health Sciences,
University of Genoa, Italy
Interuniversity Research Centre on Influenza and other infections (CIRI-IT),
University of Genoa, Italy*

International Board

Daniela Amicizia
*Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy
Interuniversity Research Centre on Influenza and Other Infections (CIRI-IT),
University of Genoa, Italy*

Roy Anderson
*FRS FMedSci, London Centre for Neglected Tropical Disease Research, London,
United Kingdom
Department of Infectious Disease Epidemiology, School of Public Health Faculty
of Medicine, London, United Kingdom
MRC Centre for Global Infectious Disease Analysis*

Italo Francesco Angelillo
*Department of Experimental Medicine, University of Campania "Luigi Vanvitelli",
Naples, Italy*

Filippo Ansaldi
*Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy
Interuniversity Research Centre on Influenza and Other Infections (CIRI-IT),
University of Genoa, Italy*

Novita Intan Arovah
*Department of Sports Science, Faculty of Sports Science, Yogyakarta State
University, Yogyakarta, Indonesia*

Mario Alberto Battaglia
Department of Life Sciences, University of Siena, Italy

Paolo Bonanni
Department of Health Sciences, University of Florence, Italy

Amnon Carmi
Head of The International Chair in BioEthics (ICB) - UNESCO

Rosagemma Ciliberti
Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy

Maria Luisa Cristina
Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy

Francesco D'Agostini
Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy

Àngela Domínguez
*Department of Medicine, University of Barcelona, Spain
Consortium for Biomedical Research in Epidemiology Public Health (CIBERESP),
Madrid, Spain*

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

Paolo Durando
Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy

Giovanni Gabutti
Full Professor of Hygiene and Preventive Medicine

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

Alberto Izzotti
Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy

Pablo Francisco Martina
Department of Biology Sciences, University of Misiones, Argentina

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

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

Andrea Orsi
*Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy
Interuniversity Research Centre on Influenza and Other Infections (CIRI-IT),
University of Genoa, Italy*

Donatella Panatto
*Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy
Interuniversity Research Centre on Influenza and Other Infections (CIRI-IT),
University of Genoa, Italy*

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

Bettina Fuzne Piko
Department of Behavioral Sciences, University of Szeged, Hungary

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

Rino Rappuoli
Fondazione Biotechnopolo di Siena, Siena, Italy

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

Laura Sticchi
*Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy
Interuniversity Research Centre on Influenza and Other Infections (CIRI-IT),
University of Genoa, Italy*

Stoyan Stoyanov
Queensland University of Technology, Brisbane, Australia

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

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

Miroslava Vasinova
Italia Unit International Chair in BioEthics (ICB) - UNESCO

Editorial Board

Daniela Amicizia
*Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy
Interuniversity Research Centre on Influenza and Other Infections (CIRI-IT),
University of Genoa, Italy*

Piero Luigi Lai
*Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy
Interuniversity Research Centre on Influenza and Other Infections (CIRI-IT),
University of Genoa, Italy*

Donatella Panatto
*Department of Health Sciences, University of Genoa, Italy
Interuniversity Research Centre on Influenza and Other Infections (CIRI-IT),
University of Genoa, Italy*

© Copyright by Pacini Editore Srl, Pisa, Italy

Managing Editor: Patrizia Alma Pacini

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

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

info@pacineditore.it - www.pacinimedicina.it

Published online - December 2025

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

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

Volume 66 - Issue 3 September 2025 - Suppl 1

www.jpmmh.org

Autore corrispondente: Giovanna Elisa Calabrò, Dipartimento di Scienze Umane, Sociali e della Salute, Università degli Studi di Cassino e del Lazio Meridionale, Cassino - E-mail: giovannaelisa.calabro@unicas.it

Lavoro realizzato grazie al supporto non condizionante di MSD Italia.

I risultati rappresentano il punto di vista degli autori e non sono condizionati dall'approvazione dello sponsor.

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



Il vaccino coniugato antipneumococcico 21-valente per la prevenzione delle infezioni da *Streptococcus pneumoniae* in età adulta: una valutazione di *Health Technology Assessment*

GIOVANNA ELISA CALABRÒ^{1,2,3}, CATERINA RIZZO⁴, VINCENZO BALDO⁵, SILVIA COCCHIO⁵, ALEXANDER DOMNICH⁶, GIANCARLO ICARDI^{6,7,8}, ROSA PRATO⁹, CLAUDIO COSTANTINO¹⁰, EMANUELE AMODIO¹⁰, OLUWASEUN SHAROMI¹¹, JOHN C. LANG¹², CLAUDIA COZZOLINO⁵, ANDREA COZZA⁵, LINDA COMPAGNO⁵, VERONICA SALVO⁵, ENRICA FRASSON⁵, ELISABETTA CONTE⁵, MARIANNA SCARPALEGGIA⁷, FRANCESCA DI SERAFINO⁴, LAURA PIPITONE¹⁰, MARCELLO TOCCO¹⁰, ELENA ZARCONI¹⁰, FRANCESCO VITALE¹⁰, WALTER RICCIARDI¹³

¹ VIHTALI (Value In Health Technology and Academy for Leadership & Innovation), Spin-off dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ² Dipartimento di Scienze Umane, Sociali e della Salute, Università degli Studi di Cassino e del Lazio Meridionale, Cassino; ³ European University of Technology EUt+, European Union, Cassino, Italia;

⁴ Dipartimento di Ricerca Traslazionale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Pisa;

⁵ Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Padova;

⁶ U.O. Igiene, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova; ⁷ Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Genova; ⁸ Centro Interuniversitario di Ricerca sull'Influenza e le altre Infezioni Trasmissibili (CIRI-IT), Genova; ⁹ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Foggia;

¹⁰ Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro", Università degli Studi di Palermo; ¹¹ Health Economic and Decision Sciences (HEDS) Vaccine, Biostatistics and Research Decision

Sciences (BARDS), MRL, Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA; ¹² HEDS Vaccine, BARDS, MRL, Merck Canada Inc., Kirkland, QC, Canada; ¹³ Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica,

Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Indice

INTRODUZIONE

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

Giovanna Elisa Calabrò, Walter RicciardiE3

CAPITOLO 1

Epidemiologia delle infezioni e delle malattie da *Streptococcus pneumoniae* in età adulta

Silvia Cocchio, Claudia Cozzolino, Andrea Cozza, Linda Compagno, Veronica Salvò, Enrica Frasson, Vincenzo Baldo.....E8

CAPITOLO 2

Vaccini anti-pneumococcici attualmente disponibili in Italia per la popolazione adulta/anziana

Rosa Prato.....E18

CAPITOLO 3

Il vaccino coniugato anti-pneumococcico 21-valente per la prevenzione delle infezioni da *Streptococcus pneumoniae* nella popolazione adulta: immunogenicità e sicurezza

Alexander Domnich, Marianna Scarpaleggia, Giancarlo Icardi.....E29

CAPITOLO 4

La valutazione economica dell'introduzione del vaccino coniugato anti-pneumococcico 21-valente in Italia

Vincenzo Baldo, Giovanna Elisa Calabrò, Francesca Di Serafino, Andrea Cozza, Elisabetta Conte, Oluwaseun Sharomi, John C. Lang, Caterina RizzoE54

CAPITOLO 5

Aspetti organizzativi della vaccinazione anti-pneumococcica nella popolazione adulta/anziana in Italia e le nuove sfide per una strategia preventiva efficace e appropriata contro le malattie invasive pneumococciche (MIP)

Claudio Costantino, Emanuele Amodio, Laura Pipitone, Marcello Tocco, Elena Zarcone, Giovanna Elisa Calabrò, Francesco Vitale.....E68

CAPITOLO 6

Elementi chiave per il processo decisionale

Giovanna Elisa Calabrò, Caterina Rizzo, Vincenzo Baldo, Silvia Cocchio, Alexander Domnich, Giancarlo Icardi, Rosa Prato, Claudio Costantino, Emanuele Amodio, Oluwaseun Sharomi, John C. Lang, Claudia Cozzolino, Andrea Cozza, Linda Compagno, Veronica Salvo, Enrica Frasson, Elisabetta Conte, Marianna Scarpaleggia, Francesca Di Serafino, Laura Pipitone, Marcello Tocco, Elena Zarcone, Francesco Vitale, Walter Ricciardi.....E81

MATERIALE SUPPLEMENTARE

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

GIOVANNA ELISA CALABRÒ^{1,2,3}, WALTER RICCIARDI⁴

¹ Dipartimento di Scienze Umane, Sociali e della Salute, Università degli Studi di Cassino e del Lazio Meridionale, Cassino;

² European University of Technology EUt+, European Union, Cassino, Italia;

³ VIHTALI (Value In Health Technology and Academy for Leadership & Innovation), Spin-off dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ⁴ Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Il processo di valutazione è oggi riconosciuto dalla comunità scientifica come uno strumento fondamentale per migliorare la qualità dell'assistenza sanitaria. In questo ambito, l'*Health Technology Assessment* (HTA) riveste un ruolo centrale, poiché ha l'obiettivo di supportare lo sviluppo di politiche sanitarie efficaci, sicure e orientate al paziente, mirando al massimo valore possibile [1, 2]. Nel 2020, l'*International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA) ha proposto una nuova definizione di HTA, inteso come un processo multidisciplinare fondato su una metodologia rigorosa, finalizzato a determinare il valore delle tecnologie sanitarie lungo tutto il loro ciclo di vita, per supportare decisioni informate e promuovere un sistema sanitario equo, efficiente e di alta qualità [3].

Questa definizione si accompagna a quattro note esplicative [3]:

- **Nota 1:** Una tecnologia sanitaria è un intervento ideato per prevenire, diagnosticare o trattare condizioni mediche, promuovere la salute, favorire la riabilitazione o organizzare l'erogazione dei servizi sanitari. Può trattarsi di test diagnostici, dispositivi, farmaci, vaccini, procedure, programmi o sistemi assistenziali;
- **Nota 2:** La valutazione si basa su un processo formale, sistematico e trasparente, che adotta metodologie rigorose per sistematizzare le migliori evidenze scientifiche disponibili;
- **Nota 3:** Il valore di una tecnologia è analizzato in relazione alle alternative disponibili, considerando aspetti come efficacia clinica, sicurezza, costi, implicazioni etiche, sociali, culturali, legali, ambientali e organizzative, oltre all'impatto su pazienti, caregiver, operatori sanitari e popolazione. Il valore complessivo varia in base alla prospettiva adottata, agli stakeholder coinvolti e al contesto;
- **Nota 4:** L'HTA può essere applicato in tutte le fasi del ciclo di vita di una tecnologia sanitaria: dalla fase di sviluppo, alla commercializzazione, fino al disinvestimento.

L'HTA si caratterizza per la sua natura multidisciplinare e interdisciplinare, indispensabile per una valutazione completa e integrata delle tecnologie sanitarie. Il processo è sistematico, alimentato da evidenze scientifiche

rigorosamente raccolte, analizzate e sintetizzate [1]. Queste evidenze riguardano vari aspetti, organizzati nello *European core model* sviluppato dallo *European Network per l'Health Technology Assessment* (EUnetHTA), articolato in nove domini: il problema di salute e l'uso attuale della tecnologia, le sue caratteristiche, sicurezza, efficacia, costi e impatto economico, aspetti organizzativi, etici, sociali e legali [4].

Il processo di HTA si articola in diverse fasi: definizione della *policy question*; elaborazione del protocollo; formulazione delle domande di ricerca; raccolta e analisi delle evidenze; revisione esterna; redazione, pubblicazione e diffusione del report; utilizzo e aggiornamento del report; e, se necessario, rivalutazione della tecnologia [5, 6].

L'HTA ha quindi un ruolo strategico nel fornire informazioni *evidence-based* ai decisori, per garantire un sistema sanitario equo, efficiente e di qualità [7]. Si configura anche come strumento di *governance*, utile per orientare in modo razionale le scelte in sanità. La gestione dell'innovazione, infatti, richiede la conoscenza approfondita di vantaggi, limiti e benefici reali delle tecnologie [8].

In un contesto in cui la sostenibilità va coniugata con l'accesso all'innovazione, secondo la logica della *Value-Based Health Care* (VBHC), l'adozione di strumenti *evidence-based* come l'HTA è imprescindibile per razionalizzare le risorse, in un'ottica di equità e efficienza [9]. Affrontare le sfide del nostro Servizio Sanitario Nazionale (SSN) richiede quindi un sistema orientato al "valore" e attento alle esigenze di tutti gli *stakeholder*.

Nel 2019, l'*Expert Panel on Effective Ways of Investing in Health* (EXPH) della Commissione Europea ha pubblicato un documento chiave: *Opinion on Defining Value in Value-Based Healthcare* [10]. In esso, il concetto di "valore" si articola in quattro pilastri:

- **Valore personale** – l'assistenza deve rispondere agli obiettivi individuali dei pazienti;
- **Valore tecnico** – massimizzare i risultati con le risorse disponibili;
- **Valore allocativo** – distribuire equamente le risorse tra i pazienti;
- **Valore sociale** – contribuire alla partecipazione e alla coesione sociale.

L'HTA si conferma quindi uno strumento essenziale per supportare scelte sanitarie orientate al valore, anche nell'ambito della Sanità Pubblica. Uno degli ambiti prioritari è la prevenzione primaria delle malattie infettive, come la vaccinazione. Sia il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019 [11] che il PNPV 2023-2025 [12], in linea con le raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) del 2005 [13], riconoscono l'HTA come strumento imprescindibile per la valutazione delle vaccinazioni da proporre alla popolazione.

La sfida principale per il SSN è oggi quella di rispondere al crescente fabbisogno di salute, allocando in modo efficiente le risorse e generando valore per individui e collettività. È necessario quindi un cambiamento culturale che guidi le scelte sanitarie, considerando nuove criticità come l'aumento dell'aspettativa di vita, la diffusione delle patologie croniche e l'immunosenescenza, che riduce la risposta immunitaria nei soggetti anziani [14].

Per questo, la vaccinazione degli adulti e degli anziani deve diventare una strategia fondamentale per garantire un buono stato di salute a lungo termine, come indicato anche dalla *European Immunization Agenda 2030* [15]. In assenza di programmi vaccinali mirati a queste popolazioni, le malattie infettive prevenibili continueranno a rappresentare una grave minaccia per la Sanità Pubblica e per l'equilibrio del sistema sanitario, socio-assistenziale ed economico [16].

Tra le malattie infettive vaccino prevenibili, quelle da *Streptococcus pneumoniae* (pneumococco) rappresentano una critica possibilità verso complicanze gravi in alcune categorie di soggetti quali, appunto, gli anziani e le persone con comorbidità e malattie croniche. Purtroppo però la conoscenza da parte della popolazione (specialmente quella a rischio) dei benefici derivanti dalla vaccinazione contro tali patologie sono ancora troppo scarse [15].

Streptococcus pneumoniae è l'agente più comune di malattie batteriche invasive (MaBI) e può causare quadri clinici noti come malattie invasive pneumococciche (MIP), che includono patologie gravi quali meningite e sepsi, o meno gravi, come batteriemie o polmoniti batteriche. È inoltre frequentemente responsabile di quadri localizzati come polmonite, infezioni delle alte vie respiratorie, otite media acuta. I gruppi più colpiti sono i bambini sotto i 5 anni e gli anziani sopra i 65 anni [17]. Lo stato di portatore è molto frequente nei bambini di età < 5 anni (30-60%), ma il batterio è presente anche negli adulti, sebbene in percentuale inferiore [17].

Attualmente si conoscono almeno 97 sierotipi capsulari di *Streptococcus pneumoniae*, riuniti in circa 40 sierogruppi, di cui solo alcuni sono contenuti nei vaccini disponibili in commercio [18].

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

pneumococco ed emofilo e di tutte le meningiti batteriche.

Secondo quanto riportato nell'ultimo rapporto dell'ISS, relativo al triennio 2021-2023, in Italia, nel 2023, si è osservato un netto aumento dell'incidenza delle MIP rispetto al biennio 2021-2022, con un incremento da 0,84 casi (per 100.000 abitanti) nel 2021 a 3,02 casi nel 2023 [19]. In particolare, nel 2023 sono stati segnalati 1.783 casi di malattia invasiva da pneumococco. Le fasce di età con maggiore incidenza sono risultate i bambini <1 anno e gli adulti >64 anni. Nel 2023 l'incidenza della malattia nei bambini <1 anno è stata di 10,41 casi (per 100.000 abitanti), un valore superiore a quelli riportati in epoca pre-pandemica (nel 2019 si attestava a 6,50 casi). Anche l'incidenza dei casi negli adulti >64 anni è aumentata nel 2023, attestandosi a 7,45 casi (per 100.000 abitanti), contro un valore di 2,11 e 4,49 casi nel 2021 e 2022, rispettivamente. Il quadro clinico più frequente nel 2023 è stato la polmonite, associata a sepsi/batteriemia (50%), seguita da sepsi/batteriemia (27%) e meningite (20%) [19].

Nel 2023 i sierotipi prevalenti, in ordine di frequenza decrescente, nei bambini 0-4 anni, sono stati 3, 19A, 10A, 8, 15A, 19F, 24A e 24F seguiti dai sierotipi 14, 20, 38, 23B, 33F e 9N; nella fascia di età 5-64 anni, è stata evidenziata la predominanza dei sierotipi 3 e 8, responsabili del 46% dei casi nel 2023. Considerando la classe di età >64 anni, i sierotipi 3, 8, 22F, 9N, 6C, 23A, 15A, 38, 11A, 19F sono stati quelli maggiormente rappresentati nel 2023, con i primi due sierotipi responsabili del 43% dei casi [19].

Alla luce delle nuove alternative vaccinali disponibili, il PNPV 2023-2025 [12], ha ribadito l'importanza della prevenzione verso lo pneumococco nell'infanzia e nella popolazione anziana confermando l'obiettivo di copertura vaccinale $\geq 95\%$ in età pediatrica e superiore al 75% per gli adulti.

Per quanto riguarda l'adulto, il PNPV 2023-25 raccomanda l'offerta prioritaria della vaccinazione con una dose di vaccino coniugato alla coorte dei 65enni, con eventuale integrazione della schedula sequenziale (PCV+PPSV) in funzione della tipologia del vaccino PCV utilizzato.

A dicembre 2024, anche il "Calendario di Immunizzazione per la Vita 2025", a cura delle Società Scientifiche: SItI, SIP, FIMP, FIMMG, SIMG [20], ha raccomandato che l'offerta nel soggetto al di sopra dei 65 anni sia mantenuta nel tempo. Negli adulti over 65 anni o negli anziani che non hanno ricevuto in precedenza alcuna vaccinazione anti-pneumococcica e in assenza di particolari condizioni patologiche di rischio, il Board raccomanda di procedere con una dose di vaccino coniugato 20-valente (PCV20 - 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 8, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F). In alternativa, è possibile somministrare una dose di vaccino coniugato 15-valente (PCV15- 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 22F, 23F, 33F) seguita ad almeno 1 anno di distanza da una dose di vaccino polisaccaridico 23 valente (PPSV23 - 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C,

19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F). L'offerta della vaccinazione anti-pneumococcica al di sopra dei 65 anni di età si configura come un'offerta attiva e gratuita rivolta a tutta la popolazione. Idealmente, sarà necessario superare la limitazione dell'offerta attiva e gratuita alla sola coorte dei sessantacinquenni, estendendola a tutta la popolazione anziana che non abbia ancora acquisito il diritto negli anni precedenti, garantendo il mantenimento del diritto alla vaccinazione. Va infatti sottolineato come il rischio di patologie pneumococciche cresca esponenzialmente con l'età. Nei soggetti precedentemente vaccinati con solo una o due dosi di preparato polisaccaridico 23-valente (PPSV23), il Board, raccomanda la somministrazione di una dose di vaccino coniugato (preferibilmente il PCV20, o in alternativa il PCV15) a distanza di almeno 1 anno dall'ultima dose ricevuta. Nei soggetti precedentemente vaccinati solo con PCV13 o con PCV10 o PCV7, si raccomanda di procedere con la somministrazione del preparato coniugato più recente disponibile (preferibilmente il PCV20, o in alternativa il PCV15) a distanza di almeno un anno.

Si specifica, tuttavia, che alla data di pubblicazione del "Calendario di Immunizzazione per la Vita 2025" (dicembre 2024) non era ancora disponibile il PCV21. Per coloro che abbiano già ricevuto la vaccinazione sequenziale con PCV13 seguito da PPSV23, in accordo con le linee guida americane pubblicate dal *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), recentemente aggiornate [21], è raccomandato di completare la vaccinazione con una dose di PCV20 o di PCV21. Si specifica che il 27 giugno 2024, l'*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) ha raccomandato il PCV21 come opzione per gli adulti di età ≥ 19 anni a cui è attualmente raccomandata la somministrazione di PCV15 o PCV20 in quanto si prevede che l'aggiunta del PCV21 come opzione nell'attuale raccomandazione sul PCV prevenga ulteriori malattie causate da sierotipi pneumococcici specifici del PCV21 [22].

Inoltre, il "Calendario di Immunizzazione per la Vita 2025", suggerisce di utilizzare le campagne di vaccinazione influenzale come prime occasioni di immunizzazione anche contro lo pneumococco. Peraltro, non essendo quella pneumococcica una vaccinazione da ripetersi annualmente, si richiama l'attenzione sull'opportunità di utilizzare tutti i periodi dell'anno, al di là dell'occasione opportuna della vaccinazione influenzale, per l'offerta di tale vaccinazione [20].

Per ciò che attiene le malattie prevenibili grazie alla vaccinazione anti-pneumococcica, dal 2022 si è assistito, quindi, all'introduzione in commercio di una nuova generazione di vaccini coniugati (PCV15 e PCV20), entrambi approvati in età adulta e anche in età pediatrica. Tuttavia, le malattie causate da sierotipi non coperti dagli attuali vaccini coniugati anti-pneumococcici stanno aumentando nel mondo e possono variare tra nazione e nazione. Inoltre, si continuano ad osservare casi di malattia pneumococcica da sierotipi contenuti nei vaccini attualmente disponibili, in particolare i sierotipi 3 e 8. Pertanto, la continua innovazione scientifica nella prevenzione della malattia da pneumococco deve mirare a

proteggere dai sierotipi a maggior rischio per specifiche popolazioni e, contemporaneamente, a garantire il miglior profilo di immunogenicità a fronte dell'aggiunta di nuovi sierotipi.

Nel corso dell'ultimo anno, è stato approvato dai diversi enti regolatori, e in particolare il 17 giugno 2024 dalla *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) [23] e il 14 aprile 2025 dalla *European Medicines Agency* (EMA) [24], il vaccino pneumococcico coniugato 21-valente (PCV21, titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Paesi Bassi), indicato per l'immunizzazione attiva nella prevenzione della malattia invasiva e dell'infezione polmonare causate da *Streptococcus pneumoniae* sierotipi 3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15B, 15C, 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F e 35B negli individui di età pari o superiore a 18 anni.

Anche l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha annunciato il 23 maggio 2025, in *Gazzetta Ufficiale* [25], la classificazione in classe CNN del vaccino pneumococcico coniugato 21-valente (PCV21), vaccino specificamente sviluppato per proteggere gli adulti dai sierotipi responsabili della maggior parte dei casi di malattia pneumococcica invasiva, inclusi otto sierotipi unici che non sono coperti da nessun altro vaccino pneumococcico: 15A, 15C, 16F, 23A, 23B, 24F, 31 e 35B1.

In un contesto come quello attuale, la disponibilità di nuove tecnologie vaccinali deve essere valutata al fine di massimizzare i risultati in termini di salute e garantire alla collettività un'adeguata protezione per le malattie prevenibili tramite vaccinazione. La vaccinazione rappresenta un mezzo importante per ridurre il carico epidemiologico ed economico delle MIP, garantendo benefici clinici significativi per tutti gli individui, soprattutto quelli più fragili come bambini, adulti a rischio e anziani, nonché importanti benefici economici per il nostro SSN. Pertanto, l'immunizzazione contro lo *Streptococcus pneumoniae* rappresenta una priorità per la salute pubblica, in particolare nei Paesi, come il nostro, in cui l'invecchiamento della popolazione è in continuo aumento.

Secondo quanto recentemente pubblicato dall'*Office of Health Economics* [26] per 1 euro investito in prevenzione abbiamo in media un ritorno all'investimento (ROI) pari a 14 euro. Questo investimento risulta maggiore per gli interventi di immunizzazione nell'adulto, arrivando a 19 euro per ogni euro speso e ad un valore, per singolo individuo adulto vaccinato, di circa 4.000 euro per l'intero ciclo vaccinale che include la vaccinazione antinfluenzale, antipneumococcica, anti-virus respiratorio sinciziale e anti herpes zoster. Per la vaccinazione pneumococcica è stato documentato un ROI pari a circa 30 euro per ogni euro speso [26].

Sulla base delle premesse descritte, il presente report si pone come obiettivo principale quello di effettuare una valutazione del PCV21 (V116) al fine di analizzarne le principali implicazioni sanitarie, economiche e organizzative. Tale valutazione, focalizzata sul contesto di cura italiano, affronta le seguenti tematiche:

- epidemiologia delle infezioni e delle malattie da *Streptococcus pneumoniae* in età adulta;
- vaccini anti-pneumococcici attualmente disponibili in Italia per la popolazione adulta/anziana;
- il vaccino coniugato anti-pneumococcico 21-valente per la prevenzione delle infezioni da *Streptococcus pneumoniae* nella popolazione adulta: immunogenicità e sicurezza;
- la valutazione economica dell'introduzione del vaccino coniugato anti-pneumococcico 21-valente in Italia;
- aspetti organizzativi della vaccinazione anti-pneumococcica nella popolazione adulta/anziana in Italia e le nuove sfide per una strategia preventiva efficace e appropriata contro le malattie invasive pneumococliche (MIP).

Il report si chiude, infine, con gli elementi chiave per il processo decisionale che sintetizzano quanto descritto nel report. L'elaborazione di questo Report è avvenuta, secondo la metodologia HTA, attraverso la creazione di un gruppo di lavoro multidisciplinare che ha identificato, analizzato e, successivamente, sintetizzato tutte le informazioni disponibili sulla tecnologia sanitaria oggetto di valutazione. Sono state, quindi, eseguite revisioni sistematiche della letteratura scientifica esistente e le evidenze sono state selezionate secondo criteri di inclusione precostituiti, organizzate sulla base dei domini HTA seguendo il Core Model® di EuNetHTA [4]. Le revisioni condotte per la stesura dei domini clinici si è conclusa a dicembre 2024; il modello economico è stato completato a luglio 2025. Il report è stato aggiornato ad ottobre 2025.

Bibliografia

- [1] EUneHTA HTA definition. Available at: <http://www.eunethta.eu/about-us/faq#t287n73>. Accessed on: 30/06/2025.
- [2] Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Health Technology Assessment. Available at: <http://www.who.int/health-technology-assessment/about/healthtechnology/en/>. Accessed on: 30/06/2025.
- [3] O'Rourke B, Oortwijn W, Schuller T; International Joint Task Group. The new definition of health technology assessment: A milestone in international collaboration. *Int J Technol Assess Health Care* 2020;36:187-90. <https://doi.org/10.1017/S0266462320000215>.
- [4] EUneHTA. HTA Core Model Version 3.0. Available at: <https://www.eunethta.eu/wp-content/uploads/2018/03/HTACoreModel3.0-1.pdf?x69613>. Accessed on: 30/06/2025.
- [5] Velasco M, Perleth M, Drummond M, Gürtner F, Jørgensen T, Jovell A, Malone J, Rüther A, Wild C. Best practice in undertaking and reporting health technology assessments. Working group 4 report. *Int J Technol Assess Health Care* 2002;18:361-422. <https://doi.org/10.1017/s0266462302000284>.
- [6] Soril LJ, MacKean G, Noseworthy TW, Leggett LE, Clement FM. Achieving optimal technology use: A proposed model for health technology reassessment. *SAGE Open Med* 2017;5:2050312117704861. <https://doi.org/10.1177/2050312117704861>.
- [7] Istituto Superiore di Sanità. Governo clinico, SNLG e HTA. Available at: <https://www.iss.it/governo-clinico-hta>. Accessed on: 30/06/2025.
- [8] Frønsdal KB, Facey K, Klemp M, Norderhaug IN, Mørland B, Røttingen JA. Health technology assessment to optimize health technology utilization: using implementation initiatives and monitoring processes. *Int J Technol Assess Health Care* 2010;26:309-16. <https://doi.org/10.1017/S0266462310000309>.
- [9] Gray M, El Turabi A. Optimising the value of interventions for populations. *BMJ* 2012;345:e6192. <https://doi.org/10.1136/bmj.e6192>.
- [10] Expert Panel on Effective Ways of Investing in Health (EXPH). Draft Opinion on Defining value in "value-based healthcare". 2019. Available at: https://health.ec.europa.eu/document/download/634e0a0c-4bff-4050-ad5f-b80381f36f33_en. Accessed on: 30/06/2025.
- [11] Ministero della Salute. PNPV 2017-2019. Available at: http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf. Accessed on: 30/06/2025.
- [12] Ministero della Salute. PNPV 2023-2025. Available at: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_notizie_5029_0_file.pdf. Accessed on: 30/06/2025.
- [13] Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Vaccine introduction guidelines adding a vaccine to a national immunization programme: decision and implementation. Available at: [334523284_Vaccine_introduction_guidelines_Adding_a_vaccine_to_a_national_immunization_programme_decision_and_implementation_WHOVB0518](https://www.who.int/publications-detail/334523284-vaccine-introduction-guidelines-adding-a-vaccine-to-a-national-immunization-programme-decision-and-implementation-WHOVB0518). Accessed on: 30/06/2025.
- [14] HappyAgeing. Alleanza Italiana per l'invecchiamento Attivo. Position paper N .3. Vaccinazioni dell'adulto/anziano nella stagione 2021/2022. 2021. Available at: <https://www.happyageing.it/wp-content/uploads/2021/09/Position-Paper-Definitivo-Light-DEF.pdf>. Accessed on: 30/06/2025.
- [15] WHO.EuropeanImmunizationAgenda2030.Availableat:<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/348002/9789289056052-eng.pdf?sequence=1>. Accessed on: 30/06/2025.
- [16] El-Banhawi H, Bell E, Neri M, Brassel S, Chowdhury S, Besley S, Steuten L, The Socioeconomic Value of Adult Immunisation Programmes. OHE Contract Research Report: Office of Health Economics 2023. Available at: https://www.ohe.org/wp-content/uploads/2023/12/Socio-Economic-Value-of-Adult-Vaccination-WS1-White-Paper_Final_Proofed_30.11.2023_clean-1.pdf. Accessed on: 30/06/2025.
- [17] Calabrò GE, Vitale F, Rizzo C, Pugliese A, Boccalini S, Bechini A, Panatto D, Amicizia D, Domnich A, Amodio E, Costantino C, Di Pietro ML, Salvati C, D'Ambrosio F, Orsini F, Maida A, Dominici A, Clemente D, Cecci M, Pellacchia A, Di Serafino F, Bakker K, Malik TM, Sharomi O, Belluzzo M, Leonforte F, Zagra L, LA Gatta E, Petrella L, Bonanni P, DE Waure C. Il nuovo vaccino coniugato antipneumococcico 15-valente per la prevenzione delle infezioni da *S. pneumoniae* in età pediatrica: una valutazione di HTA [The new 15-valent pneumococcal conjugate vaccine for the prevention of *S. pneumoniae* infections in pediatric age: a Health Technology Assessment]. *J Prev Med Hyg* 2023;64(1 Suppl 1):E1-160. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2023.64.1s1>.
- [18] Li L, Ma J, Yu Z, Li M, Zhang W, Sun H. Epidemiological characteristics and antibiotic resistance mechanisms of *Streptococcus pneumoniae*: An updated review. *Microbiol Res* 2023;266:127221. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2022.127221>.
- [19] Istituto Superiore di Sanità. Sorveglianza nazionale delle malattie batteriche invasive: dati 2021-2023. 2024. Available at: <https://www.iss.it/documents/20126/6703853/RIS+2-2024.pdf/67f460ad-111b-9fd9-24bd-4e23160ad864?t=1727273034488>. Accessed on: 30/06/2025.
- [20] SItI, SIP, FIMP, FIMMG, SIMG. Calendario di Immunizzazione per la Vita 2025. 2025. Available at: <https://www.igienistonline.it/docs/2024/19cdv.pdf>. Accessed on: 30/06/2025.
- [21] CDC. Pneumococcal Vaccine Recommendations. Oct. 26, 2024. Available at: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/hcp/vaccine-recommendations/index.html>. Accessed on: 29/09/2025.

- [22] Kobayashi M, Leidner AJ, Gierke R, Farrar JL, Morgan RL, Campos-Outcalt D, Schechter R, Poehling KA, Long SS, Loehr J, Cohen AL. Use of 21-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Adults: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2024;73:793-8. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm7336a3>.
- [23] FDA. Capvaxive. Available at: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/capvaxive>. Accessed on: 30/06/2025.
- [24] EMA. Capvaxive. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/capvaxive-epar-product-information_en.pdf. Accessed on: 30/06/2025.
- [25] AIFA. Classificazione, ai sensi dell'articolo 12, comma 5, della legge 8 novembre 2012, n. 189, del medicinale per uso umano vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato (21-valente), "Capvaxive". (Determina n. 601/2025). (25A02815) (GU Serie Generale n. 118 del 23-05-2025). Available at: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2025/05/23/118/sg/pdf>. Accessed on: 30/06/2025.
- [26] El Banhawi H., Chowdhury S., Neri M., Radu P., Besley S., Bell E., Brassel S., Steuten L. Socio-Economic Value of Adult Immunisation Programmes (2024). Contract Research Report. Available at: <https://www.ohe.org/wp-content/uploads/2024/04/Socio-Economic-Value-of-Adult-Immunisation.pdf>. Accessed on: 30/06/2025.

Epidemiologia delle infezioni e delle malattie da *Streptococcus pneumoniae* in età adulta

SILVIA COCCHIO, CLAUDIA COZZOLINO, ANDREA COZZA, LINDA COMPAGNO, VERONICA SALVÒ, ENRICA FRASSON, VINCENZO BALDO

Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità pubblica, Università degli Studi di Padova, Padova

1. Introduzione

1.1. Lo *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

Lo *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae* o pneumococco) è il principale agente patogeno batterico responsabile delle Malattie Batteriche Invasive (MaBI) e rappresenta, a livello globale, una delle maggiori cause infettive di mortalità e morbidità [1, 2].

Streptococcus pneumoniae può determinare quadri clinici di diversa gravità, distinguibili in infezioni

- localizzate, come polmoniti, infezioni delle alte vie respiratorie e otiti medie acute;
- invasive, quali meningiti, batteriemie, polmoniti batteriemiche e sepsi, definite complessivamente come Malattie Invasive Pneumococciche (MIP) (Fig. 1).

Le categorie maggiormente a rischio sono i bambini di età inferiore ai 5 anni e gli anziani oltre i 65 anni [3].

Lo stato di portatore asintomatico, in cui il batterio colonizza il nasofaringe senza causare sintomi, è particolarmente frequente nei bambini sotto i 5 anni (30-60%) [4], ma si riscontra anche, in misura minore, negli adulti.

1.1.1. Caratteristiche microbiologiche dello *Streptococcus pneumoniae*

Lo *Streptococcus pneumoniae* è un batterio Gram-positivo, asporigeno, anaerobio facoltativo, di forma lanceolata o piriforme, che si presenta tipicamente in coppie (diplococchi) o in catene corte [5].

Un elemento cruciale nella patogenesi e nella virulenza dello pneumococco è rappresentato dalla capsula, i cui polisaccaridi specifici consentono l'identificazione e la sierotipizzazione del batterio. Allo stato attuale sono identificati più di 100 sierotipi diversi [6].

La maggior parte di essi presenta capsule polisaccaridiche cariche negativamente a pH fisiologico; si ritiene che questa caratteristica favorisca la colonizzazione del nasofaringe. Tale meccanismo si basa sull'allontanamento dei mucopolisaccaridi ricchi di acido sialico, evitando l'intrappolamento del batterio nel muco nasale e facilitando l'adesione e l'interazione con la superficie delle cellule epiteliali [7].

La capsula contribuisce anche all'elusione della risposta immunitaria, inibendo sia la via classica sia quella alternativa del complemento. Questo processo limita il legame delle immunoglobuline, dei componenti del complemento e della proteina C-reattiva (PCR) alle strutture superficiali e profonde del batterio. Inoltre, riduce

l'opsonizzazione mediata da C3b/iC3b e compromette le interazioni tra questi ultimi o le regioni Fc delle immunoglobuline con i recettori specifici delle cellule fagocitarie [8, 9].

Infine, la capsula evita che il batterio venga intrappolato nelle strutture extracellulari prodotte dai neutrofili e maschera i ligandi batterici, impedendo il riconoscimento da parte dei *Toll-like receptor* (TLR). Questo meccanismo compromette la difesa antibatterica mediata dal pathway MyD88 [10, 11].

1.2 INFEZIONI E MALATTIE CAUSATE DA *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

1.2.1. Fattori di rischio (congeniti e acquisiti)

Streptococcus pneumoniae generalmente non causa infezione dopo il contatto, a meno che l'individuo non presenti fattori di rischio predisponenti o venga in contatto con un ceppo particolarmente virulento [12]. Le condizioni che compromettono i meccanismi di difesa umorale aumentano sia la suscettibilità alle infezioni pneumococciche sia la loro gravità [13].

I principali fattori predisponenti alle infezioni pneumococciche variano in base all'età e alle condizioni di salute. I fattori di rischio includono: alcolismo, fumo di tabacco, malattie polmonari croniche, insufficienza cardiaca congestizia, diabete mellito, neoplasie maligne solide, disordini dei tessuti ematopoietici, insufficienza renale, insufficienza epatica, malattie autoimmuni, asplenia funzionale o anatomica, perdita di liquido cefalo-rachidiano, presenza di impianti cocleari, istituzionalizzazione e immunodepressione [14-19].

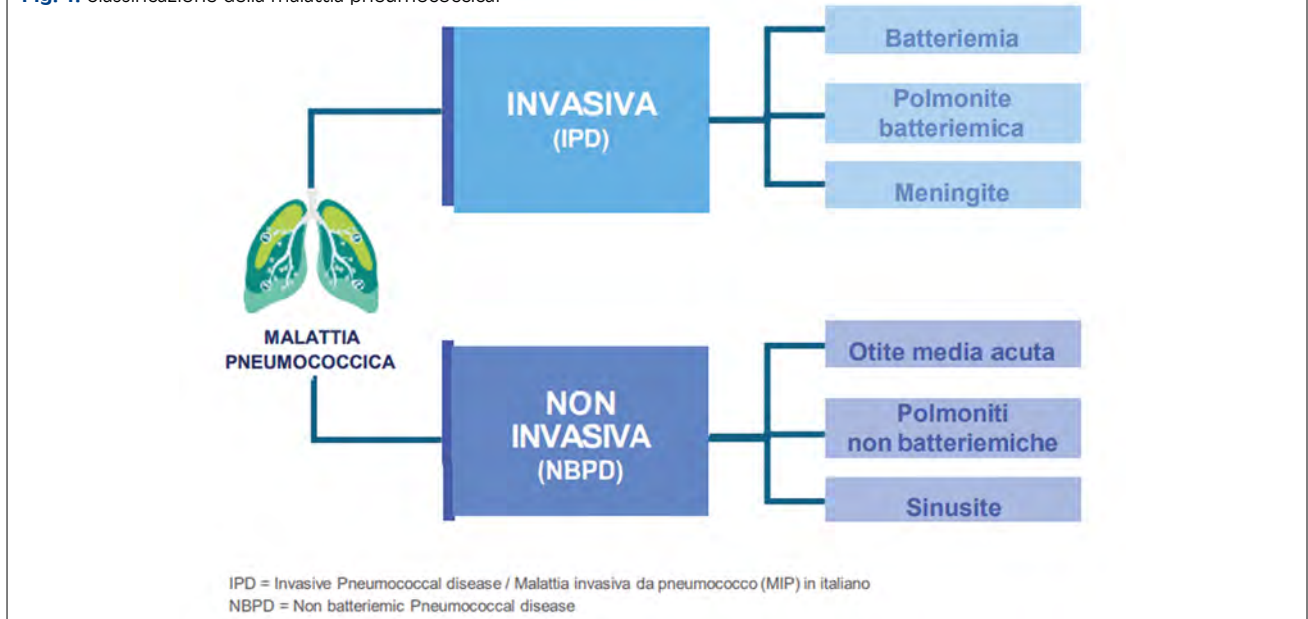
Per quanto riguarda l'età, sono particolarmente vulnerabili gli anziani con più di 65 anni e i bambini di età inferiore ai 2 anni, che presentano un rischio elevato di sviluppare MIP [20].

1.2.2. Infezioni e malattie non invasive e invasive (bambino e adulto)

Lo *Streptococcus pneumoniae* è un batterio ubiquitario, si trasmette per via interumana mediante goccioline aeree (*droplets*) e può causare infezioni endogene, in cui non è necessario l'isolamento del paziente, o esogene [21].

A partire dalla mucosa nasofaringea, il microrganismo può diffondersi per contiguità, in modo non invasivo, ad altri siti del tratto respiratorio. La manifestazione clinica localizzata si differenzia dalla MIP, in quanto quest'ulti-

Fig. 1. Classificazione della malattia pneumococcica.



ma è causata dalla presenza del batterio nel sangue, nel liquor o in un altro sito fisiologicamente sterile. Nei Paesi industrializzati, l'incidenza annua della MIP varia da 8 a 34 casi per 100.000 abitanti, con tassi più elevati tra i bambini di età inferiore ai 2 anni e tra gli anziani. Nelle persone di età superiore ai 65 anni, l'incidenza varia da 24 a 85 casi per 100.000 abitanti. Le manifestazioni cliniche più gravi della MIP includono la polmonite batteriemia, la batteriemia febbrile e la meningite pneumococcica [22].

Per quanto riguarda le malattie causate da infezioni localizzate e non invasive (non-MIP), lo *Streptococcus pneumoniae* rappresenta storicamente la causa più comune di polmoniti acquisite in comunità (in inglese *Community Acquired Pneumonia* - CAP). Queste polmoniti colpiscono principalmente le persone con più di 65 anni o meno di 2 anni, così come quelle che presentano fattori di rischio come il fumo, il consumo di alcool o patologie predisponenti come asma e broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Negli Stati Uniti, il tasso complessivo di infezioni confermate da *Streptococcus pneumoniae* è compreso tra 5,16 e 6,11 casi ogni 100.000 adulti, con valori che raggiungono 36,4 casi ogni 100.000 tra gli over 65 e 34,2 casi ogni 100.000 nei bambini di età inferiore a un anno [23-25]. La rilevanza della CAP da pneumococco, anche nota come polmonite pneumococcica non batteriemia (in inglese *Non-Bacteremic Pneumococcal Pneumonia* - NBPP), non è legata solo alla sua frequenza, ma anche alle complicanze che possono insorgere. Musher et al. [26] hanno documentato l'insorgenza di eventi cardiaci acuti nei pazienti affetti da polmonite pneumococcica, tra cui aritmie, infarti miocardici e un peggioramento dell'insufficienza cardiaca congestizia. Un'altra manifestazione clinica non invasiva causata dallo pneumococco è l'otite media acuta (OMA), una patologia molto comune nei bambini di età inferiore ai due anni [27, 28]. Lo *Streptococcus pneumoniae* è il princi-

pale agente responsabile di questa infezione e provoca una forma di otite più grave rispetto a quella causata da altri microrganismi. Ciò è attribuibile a una maggiore risposta infiammatoria, con livelli più elevati di interleuchina-6 riscontrati nei bambini con OMA pneumococcica rispetto a quelli affetti da OMA causata da altri patogeni [29]. Inoltre, l'antibiotico-resistenza rappresenta un problema rilevante nelle infezioni pneumococciche. Questo aspetto, insieme alla crescente diffusione della vaccinazione anti-pneumococcica, ha influenzato significativamente l'epidemiologia dell'OMA [30].

L'obiettivo di questo capitolo è analizzare le evidenze epidemiologiche relative alle infezioni e malattie pneumococciche nella popolazione adulta, considerando il contributo dei diversi sierotipi alla diffusione e al peso della malattia.

2. Materiali e metodi

2.1. STRATEGIA DI RICERCA

Al fine di raccogliere le principali e più recenti stime sull'epidemiologia delle infezioni e delle malattie da *Streptococcus pneumoniae* in età adulta, è stata condotta una revisione sistematica della letteratura. La ricerca è stata eseguita seguendo le linee guida *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses* (PRISMA). Gli studi sono stati raccolti interrogando i database Embase e MEDLINE tramite il motore di ricerca Ovid. La stringa di ricerca utilizzata, riportata in Tabella I, include un elenco completo di termini e sinonimi relativi al microrganismo *Streptococcus pneumoniae*, alle malattie ad esso associate, alla popolazione adulta e ai principali outcome epidemiologici, combinati con meccanismi di troncamento e operatori booleani per i termini MeSH (*Medical Subject Headings*). La stringa comprende, inoltre, termini geografici al fine di selezionare

Tab. I. Stringhe di ricerca per la revisione della letteratura sui dati epidemiologici delle infezioni e delle malattie da *Streptococcus pneumoniae*.

Target	Stringa di ricerca	
Microrganismo	("streptococcus pneumoniae" OR pneumococcus OR pneumococcal infection OR "S. pneumoniae" OR pneumococcal disease)	AND
Età adulta	(adult* OR elder* OR "over 65" OR ">= 65" OR ">65")	AND
Malattia	(meningitis OR pneumonia OR bacteremia OR "invasive pneumococcal disease" OR IPD OR sepsis OR septicemia OR otitis OR serotypes OR serogroups OR carriage OR colonization OR carrier)	AND
Outcome epidemiologici	(frequency OR distribution OR epidemiolog* OR prevalence OR incidence OR (complication OR sequelae OR hospitalization OR death OR drug resistance, microbial))	AND
Luogo	(Italy OR Italian OR Europ* OR EU OR "high-income countries")	

articoli di interesse internazionale, europeo e nazionale. Tali parametri sono stati elaborati allo scopo di rendere la stringa stessa maggiormente sensibile e aderente alle nostre finalità.

Per completare la descrizione del quadro sono state inoltre consultate e inserite anche evidenze di letteratura grigia dalle principali fonti istituzionali quali l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) e l'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC).

La ricerca è stata effettuata il 21 novembre 2024.

2.2 CRITERI DI SELEZIONE

Per la selezione degli studi, è stato seguito il *framework* PIO:

- **Popolazione:** studi contenenti dati sulla popolazione adulta o anziana (età ≥ 18 anni), proveniente da contesti italiani, europei o internazionali, limitatamente ai paesi a reddito elevato (*high-income*);
- **Intervento:** studi epidemiologici, revisioni sistematiche o report provenienti da letteratura grigia;
- **Outcome:** prevalenza, incidenza, mortalità o ospedalizzazione legate a infezioni da *Streptococcus pneumoniae* (o suoi ceppi specifici), così come a malattie o complicanze associate.

Per la revisione della letteratura sono stati considerati eleggibili solo gli studi scritti in lingua inglese e pubblicati dall'anno 2012 in poi. Sono stati esclusi risultati relativi a soli protocolli, abstract, poster, preprint. Sono stati esclusi, inoltre, tutti i lavori di cui non è stato possibile reperire il *full text* o privi di informazioni pertinenti o dati sufficienti per le nostre finalità (studi solo su costi, su trattamenti o su sottopopolazioni con caratteristiche base poco rappresentative).

2.3. PROCESSO DI SELEZIONE, ESTRAZIONE DEI DATI E ANALISI

Dopo l'individuazione degli articoli attraverso la stringa di ricerca e la loro deduplicazione, gli studi ottenuti sono stati valutati per l'inclusione da almeno due revisori indipendenti, seguendo i criteri stabiliti in precedenza. La selezione si è svolta in due fasi: in una prima fase si è proceduto con uno screening basato su titolo e abstract, mentre in un secondo momento è stata effettuata una valutazione più approfondita leggendo il *full text* degli articoli selezionati. In caso di disaccordo sull'idoneità

di uno studio, si è ricorsi alla valutazione di un revisore terzo. Per facilitare il processo di selezione, sono stati utilizzati strumenti online come Screenatron e Disputatron, disponibili all'interno della piattaforma *Systematic Review Accelerator* (SRA).

Oltre agli studi identificati direttamente dalla ricerca, sono stati esaminati anche i riferimenti bibliografici e le citazioni degli articoli eleggibili, così da individuare ulteriori lavori rilevanti e conformi ai criteri di inclusione. Una volta completata questa fase, i dati degli studi selezionati sono stati estratti e registrati in maniera indipendente da ciascun revisore utilizzando un foglio di calcolo standardizzato. Tra le informazioni raccolte figuravano il nome del primo autore e l'anno di pubblicazione, il contesto dello studio (in termini di paese, regione e periodo di conduzione), le principali caratteristiche della popolazione target (numero di soggetti coinvolti, età e sesso), i sierotipi dello *Streptococcus pneumoniae* e i risultati chiave relativi all'epidemiologia (in termini di prevalenza o incidenza) e al *burden* clinico della malattia (complicanze, antibiotico-resistenza, ospedalizzazioni e mortalità).

Il lavoro è stato strutturato su due livelli distinti: uno che si focalizza sul contesto internazionale e un altro che approfondisce il panorama italiano.

3. Risultati

Dalla revisione sistematica della letteratura sono stati selezionati complessivamente 49 studi. Di questi, 43 articoli sono stati identificati attraverso i *database*, uno è emerso dall'analisi delle citazioni e 5 sono stati individuati nella letteratura grigia (Fig. 2).

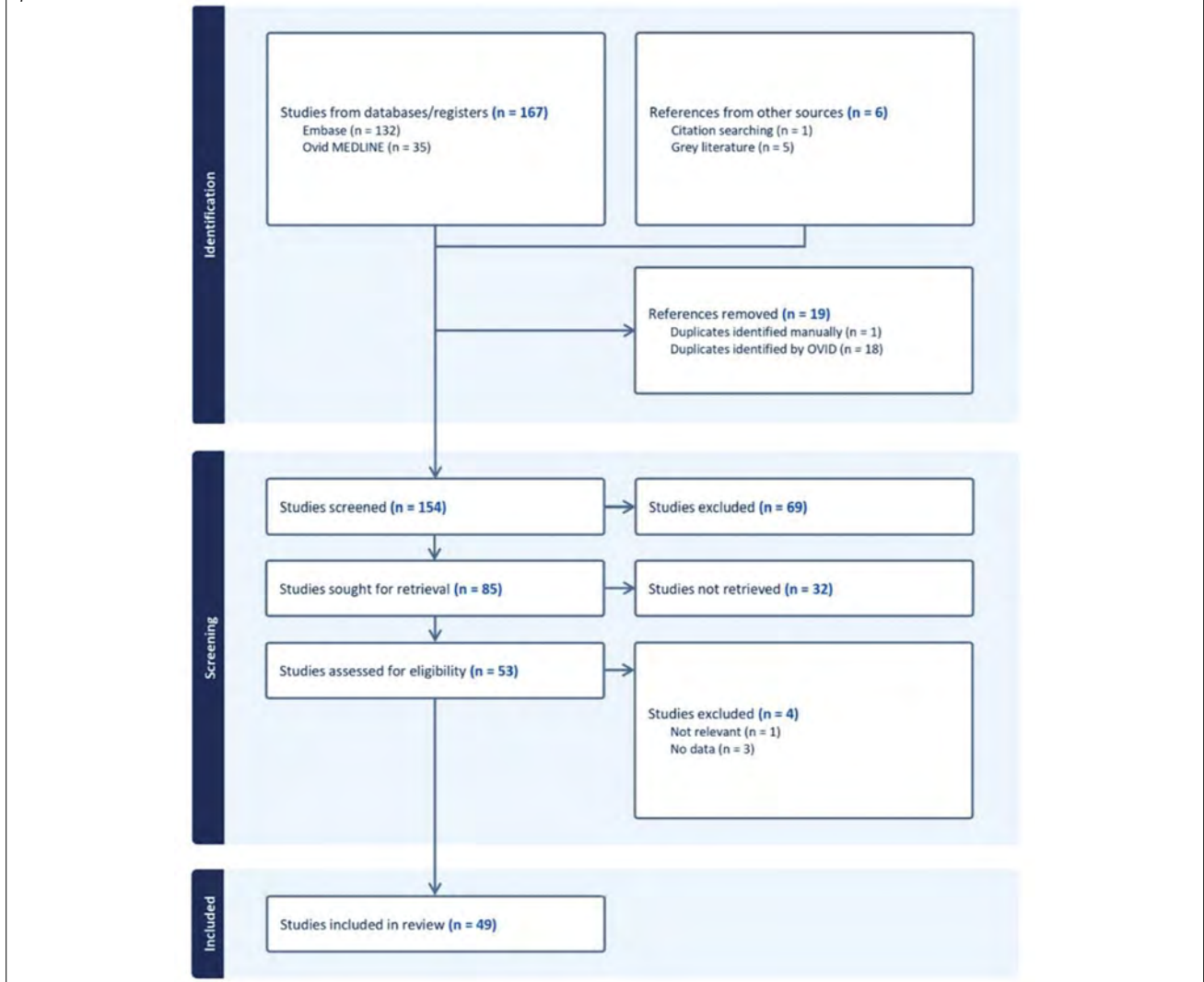
La Tabella S2, in Appendice ([materiale supplementare](#)), riporta la tavola sinottica delle fonti bibliografiche analizzate da *database* di letteratura (*evidence table*).

3.1. DATI EPIDEMIOLOGICI DELLE INFEZIONI DA *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE*

3.1.1. Panoramica europea

Il report dell'ECDC relativo alla sorveglianza delle antimicrobico-resistenze [31], pubblicato nel 2024 e contenente dati relativi all'anno 2023, riporta 7,2 casi per 100.000 abitanti di *Streptococcus pneumoniae* in 30

Fig. 2. Diagramma di flusso PRISMA della revisione della letteratura sui dati epidemiologici delle infezioni e delle malattie da *Streptococcus pneumoniae*.



Paesi dell'EU/EEA. Dopo un significativo calo nel 2020 rispetto al precedente anno (-46,4% da 6,9 a 3,7 casi per 100.000) si è verificato un aumento dal 2021 al 2023 (+100%).

La riduzione dei casi tra il 2020 e il 2021 rispetto al 2017-2019 è attribuibile alla diminuzione della circolazione degli agenti patogeni conseguente all'introduzione di norme preventive volte a limitare la trasmissione del virus SARS-CoV-2.

Nel report ECDC pubblicato nel 2020 [32], relativo alla sorveglianza delle MIP e contenente dati per il periodo 2014-2018, si riporta un'incidenza media di 6,4 casi per 100.000 abitanti nella popolazione generale, con 18,7 casi per 100.000 abitanti tra gli adulti di età pari o superiore a 65 anni.

Considerando i dati sulle MIP ricavati dalla revisione bibliografica della letteratura dal 2012 in poi, in uno studio retrospettivo svedese che confrontava pazienti di età superiore a 18 anni (età media 67 anni) con MIP rispetto a pazienti di controllo, è emersa una correlazione tra l'insorgenza di MIP e fattori predisponenti come BPCO, asma o fibrosi polmonare. Per quanto riguarda la morta-

lità, non è stata osservata una particolare correlazione: tra i 4.085 pazienti con MIP presi in considerazione, 495 (12,1%) sono deceduti entro 28 giorni dalla prima coltura positiva e 618 (15,1%) entro 90 giorni, con un'età media di 77 anni. Il rischio di mortalità a 28 giorni variava in base alla presentazione clinica: meningite (20,8%), polmonite (8,2%), focolai vari (3,8%) e batteriemia primaria o senza focolai registrati (24,4%). Tuttavia, una precedente diagnosi di BPCO, asma o fibrosi polmonare non era associata a un aumento della mortalità a 28 o 90 giorni [33].

Uno studio retrospettivo europeo condotto su pazienti ricoverati per meningite pneumococcica ha evidenziato una riduzione della mortalità, confrontando serie storiche di dati: la mortalità è scesa al 5,5% rispetto al 24,1% registrato nel gruppo precedente. Solo il 44,2% dei pazienti guariti, però, ha ottenuto un recupero completo [34].

Un'altra manifestazione della MIP è la polmonite pneumococcica invasiva (PPI). In uno studio osservazionale spagnolo che ha confrontato la presentazione clinica e l'esito della PPI in pazienti adulti nell'era pre- e post-

vaccinale, la mortalità complessiva è rimasta invariata (15,2% vs. 17,1%). Tuttavia, nei pazienti di età compresa tra 51 e 65 anni si è registrata una tendenza all'aumento della mortalità (11,6% vs. 23,5%, $p=0,087$), probabilmente dovuta all'aumento del peso di malattia da altre patologie concomitanti nell'era post-vaccinale. Al contrario, nei pazienti più giovani si è osservata una possibile riduzione della mortalità (16,9% vs. 8,5%, $p=0,111$) [35].

Per quanto riguarda le malattie localizzate, rilevante è l'incidenza della CAP causata dallo pneumococco, che aumenta con l'età. In uno studio prospettico, osservazionale e multicentrico spagnolo condotto su 320 pazienti over 65 ricoverati per CAP, 115 (36%) dei quali immunocompromessi e 205 (64%) non immunocompromessi, è emerso che *Streptococcus pneumoniae* è il patogeno più frequentemente coinvolto (76 pazienti, pari al 65,6%). I tassi di mortalità precoce (<48 ore) (3,5% vs. 0,5%; $p=0,04$) e complessiva erano significativamente più alti nei pazienti immunocompromessi rispetto a quelli non immunocompromessi (12% vs. 3%; $p<0,01$) [36].

3.2. EPIDEMIOLOGIA E SIEROTIPI DELLE INFEZIONI E DELLE MALATTIE DA PNEUMOCOCCO

Dalla revisione della letteratura è emerso che specifici sierotipi di *Streptococcus pneumoniae* sono strettamente associati alla gravità e all'invasività della malattia. Una meta-analisi che ha analizzato il rapporto tra sierotipo e rischio di mortalità ha evidenziato che i sierotipi 1, 7F e 8 erano associati a un rischio di mortalità inferiore, mentre i sierotipi 3, 6A, 6B, 9N e 19F mostravano un rischio di mortalità più elevato [37].

Uno studio croato [38] ha identificato i sierotipi maggiormente rappresentati nelle MIP, con i sierotipi 3, 14, 19A, 9V, 7F e 23F che coprivano il 60% dei campioni isolati da siti invasivi. Tra questi, il sierotipo 3 si è rivelato dominante, con una frequenza particolarmente elevata nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni (26,6%).

In uno studio prospettico condotto in Spagna [39] su pazienti ospedalizzati con diagnosi di polmonite pneumococcica, i sierotipi più frequenti erano l'1 (32%), il 19A (18%), il 3 (8%), il 14 (6%), il 7F (6%) e il 5 (5%). Non sono state osservate differenze significative nella distribuzione dei sierotipi tra casi di polmonite complicata e non complicata.

Un altro studio spagnolo retrospettivo [35], che ha analizzato i casi di polmonite pneumococcica invasiva in adulti ospedalizzati confrontando il periodo pre-vaccino PCV7 (1996-2001) con il periodo post-vaccino PCV7 (2005-2009), ha evidenziato cambiamenti significativi nella distribuzione dei sierotipi. Nei giovani adulti, i sierotipi non vaccinali 1 e 7F rappresentavano il 35,3% dei casi nel periodo post-vaccinale, mentre nei pazienti di età superiore ai 50 anni i sierotipi 3, 14 e 19A erano responsabili del 31,9% dei casi. Inoltre, i sierotipi 3, 19A e 19F erano frequentemente associati a casi di shock settico, con incidenze rispettivamente del 38,2%, 40,9% e 46,7%.

Uno studio condotto nei Paesi Bassi su pazienti con meningite pneumococcica [40] ha rilevato che i sierotipi

capsulari più comuni erano il 3, 7F, 23F, 14, 6B e 19F, che rappresentavano complessivamente il 47% degli isolati. Rispetto al sierotipo 3, il rischio di perdita dell'udito era significativamente più basso per altri sierotipi, in particolare per il 14 e il 23F.

Il recente lavoro di Passaris et al. [41], ha tipizzato sierotipi di *Streptococcus pneumoniae* provenienti da pazienti con malattia pneumococcica non invasiva e invasiva nel periodo 2020-2023 in Belgio. Ne è emerso una maggiore resistenza antibiotica dei sierotipi non invasivi rispetto a quelli invasivi. In aggiunta i pazienti con malattia pneumococcica non invasiva presentavano una maggior frequenza di sierotipi non vaccinali. Il profilo di resistenza antibiotica si è dimostrato particolarmente significativo nei confronti delle beta-lattamine, aumentando negli ultimi anni. Gli autori sottolineano l'importanza di una continua sorveglianza delle malattie pneumococciche, sia non invasive che invasive, al fine di poter calibrare l'offerta vaccinale futura [41].

Lo studio spagnolo condotto da Pérez-Rubio et al. [42] ha analizzato il carico delle malattie infettive prevenibili con la vaccinazione nel periodo pre-pandemico. Le infezioni respiratorie, tra queste, costituiscono il 90% del carico totale. In particolare, l'influenza, la malattia pneumococcica e l'infezione da virus respiratorio sinciziale (RSV) occupano rispettivamente il primo, secondo e terzo posto, con 110, 25,20 e 10 *Disability-Adjusted Life Years* (DALYs) ogni 100.000 abitanti. Gli autori considerano tali dati una base fondamentale per sviluppare politiche di prevenzione mirate [42].

Una significativa *review* dedicata alla meningite batterica di van Ettehoven et al. [43] con dati dal 1935 al 2019 riguardanti 108 paesi, ha individuato 26.035 episodi di meningite da streptococco su un totale di 157.656 episodi, rappresentando così il 25% di casi ascrivibili alla meningite batterica. Lo studio ha messo in luce un tasso di mortalità decrescente per meningite, ma sottolineando l'alto *burden* costante della patologia.

3.3. PANORAMICA ITALIANA

Per quanto riguarda i dati relativi agli anni 2019-2023 [44-46], il Sistema di Sorveglianza Italiano delle Malattie Batteriche Invasive ha registrato, nella popolazione di età superiore ai 64 anni, un'incidenza di MIP pari a 7,45 casi per 100.000 abitanti nel 2023 [46], un valore maggiore rispetto al periodo pre-pandemico (7,37 casi per 100.000 abitanti nel 2019 [44], Fig. 3). Tra il 2020 e il 2022 si era invece osservato un significativo calo dei casi notificati di MIP: nella popolazione generale l'incidenza è passata da 2,81 casi per 100.000 abitanti nel 2019 a 0,84 nel 2020 e 2021, 1,79 nel 2022, per poi risalire a 3,02 nel 2023 [44-46]. La riduzione delle segnalazioni è attribuibile sia all'adozione di misure preventive durante la pandemia di SARS-CoV-2, che hanno limitato la trasmissione dei patogeni, sia a una sotto-notifica causata dal sovraccarico delle strutture sanitarie [46].

La distribuzione regionale del tasso di segnalazione della malattia batterica invasiva da *Streptococcus pneumoniae* in Italia nel 2023 [46] (Fig. 4), mostra un'incidenza

Fig. 3. Incidenza per 100.000 abitanti della malattia invasiva *Streptococcus pneumoniae* in Italia (Fonte dei dati MaBI, ISS, [44-46]).

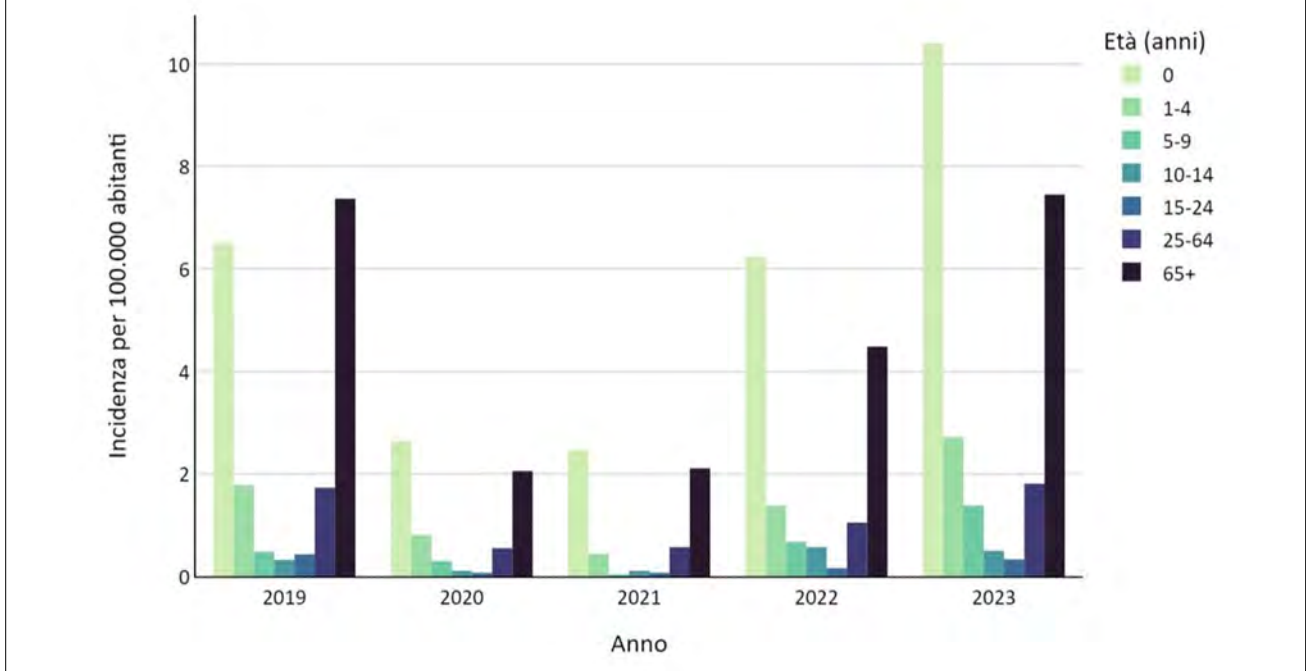
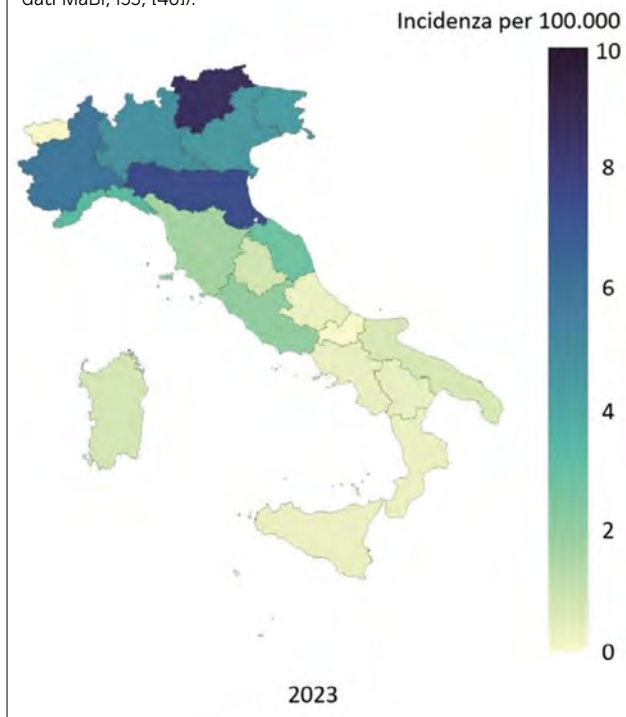


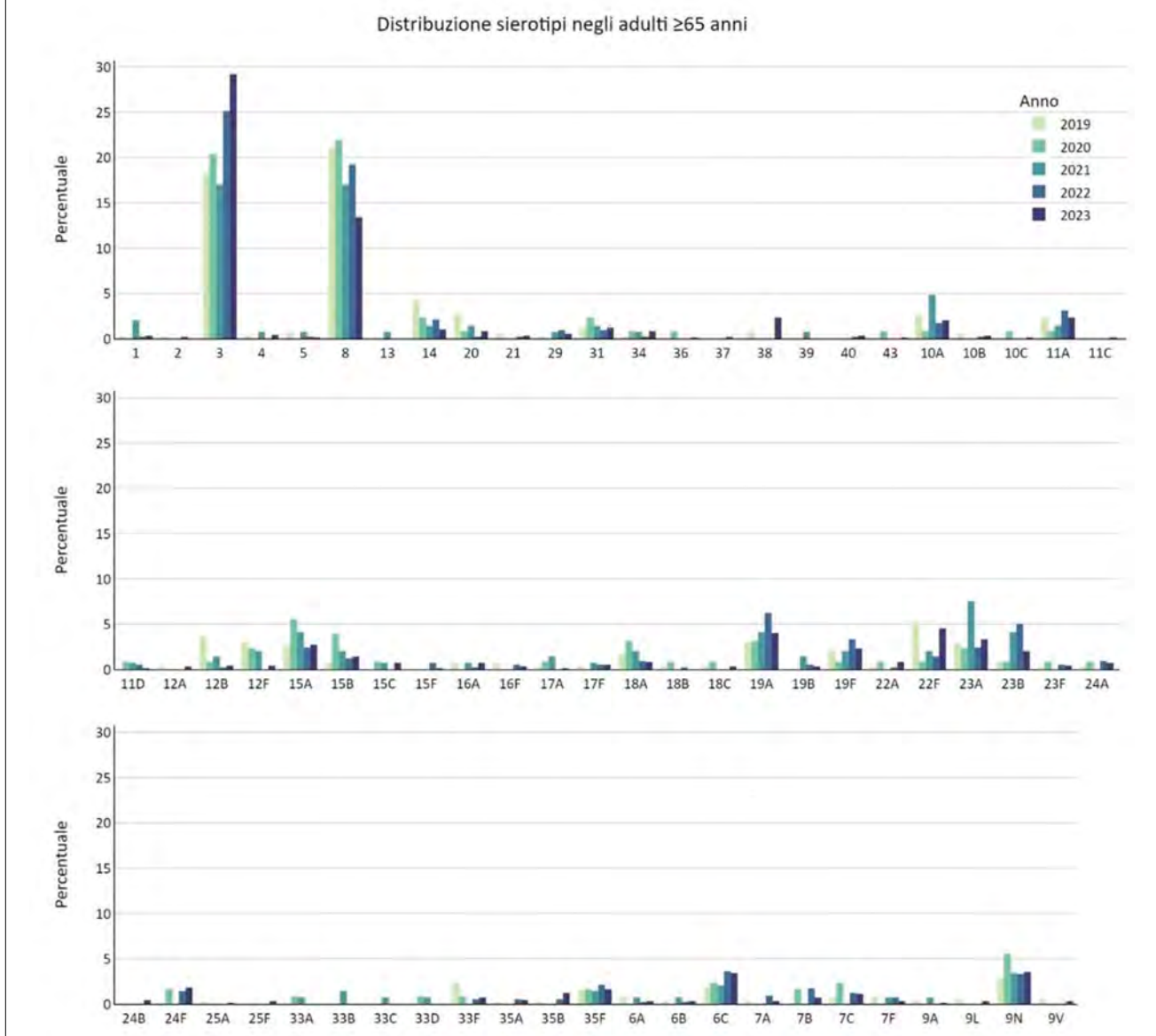
Fig. 4. Distribuzione regionale del tasso di segnalazione della malattia batterica invasiva da *Streptococcus pneumoniae* (numero di casi segnalato per 100.000 abitanti) in Italia, anno 2023 (Fonte dei dati MaBI, ISS, [46]).



maggiore nelle regioni settentrionali del Paese. Questo dato è in linea con quanto già riportato dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) per gli anni precedenti e per altre malattie batteriche invasive, come quelle causate da *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae* [46].

Nel 2023, il quadro clinico più comune è stato la polmonite associata a sepsi/batteriemia (50%), seguita dalla sepsi/batteriemia (27%) e dalla meningite (20%) [46].

Per quanto riguarda i sierotipi, l'ultimo report MaBI disponibile evidenzia che nel 2023, il 3, l'8, il 22F, il 9N, il 6C sono stati i principali responsabili di MIP nella popolazione italiana di età superiore ai 64 anni (Fig. 5), interessando più del 50% dei casi (con i sierotipi 3 e 8 responsabili del 43% dei casi). In particolare, dal 2021 al 2023 si è osservato un aumento dei sierotipi 3 e 22F (rispettivamente di +4,1 e +2,5 punti %). Nei bambini *under 5* invece, oltre al 3 e all'8, risultavano più frequenti il 19A, il 10A e il 15A [46]. Uno studio retrospettivo sui dati di sorveglianza della Regione Veneto relativi alla popolazione anziana dal 2007 al 2023 [47] ha evidenziato un significativo aumento dei casi di MIP causati da sierotipi non coperti dai vaccini attualmente disponibili, con un incremento medio annuo (AAPC) del 15,32% (95% CI: 5,51-21,65). Nel 2023, infatti, il 40% dei casi di MIP tipizzati è rappresentato da sierotipi non vaccinali. Parallelamente, è stato osservato un calo significativo nei sierotipi inclusi in PCV7 e PCV13, con AAPC rispettivamente pari a -12,44% (95% CI: -20,13 - -4,23) e -7,57% (95% CI: -13,52 - -1,24). Viene inoltre evidenziata una costante persistenza della circolazione del sierotipo 3 in tutti gli anni analizzati e un incremento della circolazione del sierotipo 8, in particolare dall'anno 2015. Gli autori, tuttavia, sottolineano che meno del 50% delle schede di notifica ricevute dal sistema di sorveglianza includeva informazioni sulla sierotipizzazione, con una significativa riduzione nella proporzione di MIP tipizzate negli ultimi anni, a fronte di un aumento complessivo del-

Fig. 5. Distribuzione sierotipi per anno nella popolazione italiana over 65 anni (Fonte dei dati MaBI, ISS, [44-46]).

le notifiche. Questi dati evidenziano l'importanza non solo della vaccinazione, ma anche della necessità di disporre di schede di notifica complete e tempestive, contenenti informazioni sullo stato vaccinale, sulla letalità e soprattutto sulla tipizzazione dei ceppi al fine di monitorare l'efficacia dei vaccini e l'evoluzione dei sierotipi, fondamentali per sviluppare strategie vaccinali future mirate [47].

Uno studio relativo alla realtà del nord-ovest d'Italia (Piemonte) [48], ha indagato le politiche di vaccinazione contro lo pneumococco e l'effetto della pandemia di SARS-CoV-2 nella determinazione dell'antimicrobico-resistenza (AMR) rispetto alle MIP nel periodo 2008-2023. Il lavoro ha evidenziato un incremento dei sierotipi resistenti alla penicillina G che determinano MIP. La pandemia di SARS-CoV-2 sembra non aver impattato in modo significativo sulla determinazione delle resistenze antibiotiche da parte dello pneumococco [48].

4. Discussione e Conclusioni

Lo *Streptococcus pneumoniae* rappresenta uno degli agenti eziologici più comuni delle malattie batteriche invasive. Sebbene sia frequentemente associato a infezioni localizzate, come polmoniti, infezioni delle prime vie respiratorie e otiti, questo patogeno può causare anche condizioni cliniche gravi, tra cui meningite e sepsi.

In Italia, così come in molte altre nazioni europee, l'epidemiologia dello pneumococco non è nota con precisione. I dati attualmente disponibili, infatti, rappresentano una sottostima e si riferiscono principalmente ai casi di infezioni più gravi. Ciò dipende dal fatto che molte infezioni pneumococciche sono trattate sul territorio e, anche durante i ricoveri ospedalieri, non sempre viene effettuata la tipizzazione necessaria per identificare l'agente eziologico. Questa lacuna epidemiologica ostacola una valutazione completa del reale *burden* della malattia

e limita l'implementazione di strategie di prevenzione e controllo basate sull'evidenza.

Secondo gli ultimi dati dell'ISS e dell'ECDC, la distribuzione dei casi di malattie batteriche invasive da pneumococco interessa maggiormente i bambini sotto i cinque anni e gli anziani, con tassi che sembrano progressivamente tornare ai livelli pre-pandemici. Nei bambini, lo pneumococco colpisce soprattutto nel primo anno di vita, causando frequentemente otiti, ma anche polmoniti, meningiti e sepsi. In questi casi, le complicanze possono essere gravi, specialmente in presenza di altri fattori di rischio come la prematurità o condizioni di immunodepressione.

I vaccini coniugati introdotti negli ultimi due decenni hanno portato importanti benefici non solo nella riduzione delle malattie nella fascia pediatrica, ma anche attraverso un effetto di immunità di comunità sull'intera popolazione. La diminuzione dei portatori di pneumococco tra i bambini vaccinati ha infatti contribuito a ridurre la trasmissione del patogeno anche agli adulti, specialmente agli anziani e ai soggetti fragili. Tuttavia, l'introduzione della vaccinazione pediatrica anti-pneumococcica, che oggi ha raggiunto una copertura che, a livello europeo, oscilla tra il 53,4% e il 99,8% [49], ha modificato l'epidemiologia delle malattie invasive sia nella popolazione pediatrica sia in quella adulta. Il carico di malattia è ora attribuibile, soprattutto nella popolazione adulta, principalmente ai sierotipi non-vaccinali, che stanno emergendo come causa prevalente [47].

Negli adulti, lo pneumococco rimane un agente di particolare rilevanza, soprattutto nelle fasce più anziane o nei soggetti con comorbidità croniche come la BPCO, il diabete e l'insufficienza renale. In queste categorie, le infezioni pneumococciche invasive, come la polmonite batteriemia e la meningite, sono associate a un'alta mortalità e a un aumento significativo delle ospedalizzazioni. Il report MaBI 2024 [46] riporta, infatti, per il 2023, una mortalità pari al 20% per le MIP negli over 64. Nello specifico, nel 2023, sono stati segnalati 280 decessi tra i 1.783 casi di MIP, interessando principalmente le classi di età >64 anni (215 casi) e 25-64 anni (60 casi), seguite dai bambini <5 anni (3 casi) e 5-9 anni (2 casi). Una recente analisi delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) della Regione Veneto, riporta infatti che negli over 65 si sia registrato un tasso di ospedalizzazione per polmonite tra 437,81 e 902,44 casi per 100.000 tra 2007 e 2023, con il valore più basso durante la pandemia di SARS-CoV-2. Per quanto riguarda il *burden* di malattia, la mediana della lunghezza della degenza era di 10 giorni, con un costo mediano di ricovero (definito su DRG) di 3307 € e una letalità intraospedaliera fino al 19,3% [50]. Poiché una parte di queste polmoniti è da ricondursi a *Streptococcus pneumoniae*, le strategie vaccinali rivolte agli adulti, specialmente ai soggetti a rischio, potrebbero avere un impatto positivo sia sul controllo dell'infezione sia sulla riduzione del carico clinico ed economico [50].

Il monitoraggio delle coperture vaccinali nei soggetti maggiormente a rischio di MIP a cui sono rivolti i programmi di immunizzazione (bambini e anziani) e l'atti-

vità di sorveglianza epidemiologica rimangono cruciali, sia a livello nazionale che internazionale. I dati di sorveglianza sono infatti fondamentali non solo per studiare la diffusione dell'infezione da pneumococco e il carico di malattia associato, ma anche per ottenere evidenze epidemiologiche su cui basare campagne di sensibilizzazione e misure di prevenzione.

Infine, lo sviluppo di nuove tecnologie per contrastare l'infezione da pneumococco e le malattie associate negli adulti, come i vaccini, dovrà continuare a puntare sull'ampliamento della copertura dei sierotipi. Tuttavia, sarà essenziale che tali interventi si concentrino sui ceppi più prevalenti nella popolazione adulta, utilizzando i dati epidemiologici più aggiornati per garantire interventi di immunizzazione mirati ed efficaci. Parallelamente, investire in approcci di ricerca innovativi potrebbe rappresentare una svolta per affrontare l'adattamento del patogeno.

Bibliografia

- [1] GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388:1459-1544. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31012-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31012-1).
- [2] WHO. Pneumonia. Available at: https://www.who.int/health-topics/pneumonia#tab=tab_1. Accessed on: 08/10/2025.
- [3] European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive Pneumococcal Disease. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/invasive-pneumococcal-disease>. Accessed on: 08/10/2025.
- [4] Camilli R, Daprai L, Cavrini F, Lombardo D, D'Ambrosio F, Del Grosso M, Vescio MF, Landini MP, Pascucci MG, Torresani E, Garlaschi ML, Sambri V, Pantosti A. Pneumococcal carriage in young children one year after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in Italy. *PLoS One* 2013;8:e76309. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076309>.
- [5] La Placa M. Principi di microbiologia medica. Società Editrice Esculapio 2014.
- [6] Ganaie F, Saad JS, McGee L, van Tonder AJ, Bentley SD, Lo SW, Gladstone RA, Turner P, Keenan JD, Breiman RF, Nahm MH. A New Pneumococcal Capsule Type, 10D, is the 100th Serotype and Has a Large cps Fragment from an Oral Streptococcus. *mBio* 2020;11:e00937-20. <https://doi.org/10.1128/mBio.00937-20>.
- [7] Nelson AL, Roche AM, Gould JM, Chim K, Ratner AJ, Weiser JN. Capsule enhances pneumococcal colonization by limiting mucus-mediated clearance. *Infect Immun* 2007;75:83-90. <https://doi.org/10.1128/IAI.01475-06>.
- [8] Hyams C, Camberlein E, Cohen JM, Bax K, Brown JS. The Streptococcus pneumoniae capsule inhibits complement activity and neutrophil phagocytosis by multiple mechanisms. *Infect Immun* 2010;78:704-15. <https://doi.org/10.1128/IAI.00881-09>.
- [9] Abeyta M, Hardy GG, Yother J. Genetic alteration of capsule type but not PspA type affects accessibility of surface-bound complement and surface antigens of Streptococcus pneumoniae. *Infect Immun* 2003;71:218-25. <https://doi.org/10.1128/IAI.71.1.218-225.2003>.
- [10] Wartha F, Beiter K, Albiger B, Fernebro J, Zychlinsky A, Normark S, Henriques-Normark B. Capsule and D-alanylated lipoteichoic acids protect Streptococcus pneumoniae against neutrophil extracellular traps. *Cell Microbiol* 2007;9:1162-71. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2006.00857.x>.

- [11] de Vos AF, Dessing MC, Lammers AJ, de Porto AP, Florquin S, de Boer OJ, de Beer R, Terpstra S, Bootsma HJ, Hermans PW, van 't Veer C, van der Poll T. The polysaccharide capsule of *Streptococcus pneumoniae* partially impedes MyD88-mediated immunity during pneumonia in mice. *PLoS One* 2015;10:e0118181. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118181>.
- [12] Bogaert D, De Groot R, Hermans PW. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis* 2004;4:144-54. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(04\)00938-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(04)00938-7).
- [13] Spencer RC. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease 5th Edn (two volumes). *J Antimicrob Chemother* 2000;46(2):343. <https://doi.org/10.1093/jac/46.2.343>.
- [14] Chidiac C. Pneumococcal infections and adult with risk factors. *Med Mal Infect Dis* 2012;42:517-24. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2012.04.003>.
- [15] Lipsky BA, Boyko EJ, Inui TS, Koepsell TD. Risk factors for acquiring pneumococcal infections. *Arch Intern Med* 1986;146:2179-85.
- [16] Cruickshank HC, Jefferies JM, Clarke SC. Lifestyle risk factors for invasive pneumococcal disease: a systematic review. *BMJ Open* 2014;4:e005224. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-005224>.
- [17] Janoff EN, O'Brien J, Thompson P, Ehret J, Meiklejohn G, Duvall G, Douglas JM Jr. *Streptococcus pneumoniae* colonization, bacteremia, and immune response among persons with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1993;167:49-56. <https://doi.org/10.1093/infdis/167.1.49>.
- [18] Goldblatt D, O'Brien KL. Pneumococcal Infections. In: Jameson LJ, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. XX ed. New York, NY: McGraw-Hill Education 2018.
- [19] Thomas RE. Pneumococcal Pneumonia and Invasive Pneumococcal Disease in Those 65 and Older: Rates of Detection, Risk Factors, Vaccine Effectiveness, Hospitalisation and Mortality. *Geriatrics (Basel)* 2021;6:13. <https://doi.org/10.3390/geriatrics6010013>.
- [20] Tan T. Pneumococcal Infections in Children. *Pediatr Ann* 2002;31:241-7. <https://doi.org/10.3928/0090-4481-20020401-08>.
- [21] Evans AS, Brachman PS. *Bacterial Infections of Humans: Epidemiology and Control*. Plenum Medical Book Company 1998.
- [22] WHO. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 2008;83:373-84.
- [23] Alqahtani AS, Tashani M, Ridda I, Gamil A, Booy R, Rashid H. Burden of clinical infections due to *S. pneumoniae* during Hajj: A systematic review. *Vaccine* 2018;36:4440-6. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.04.031>.
- [24] Wahl B, O'Brien KL, Greenbaum A, Majumder A, Liu L, Chu Y, Lukšić I, Nair H, McAllister DA, Campbell H, Rudan I, Black R, Knoll MD. Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000-15. *Lancet Glob Health* 2018;6:e744-57. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30247-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30247-X).
- [25] Boeddha NP, Schlappbach LJ, Driessen GJ, Herberg JA, Rivero-Calle I, Cebey-López M, Klobassa DS, Philipsen R, de Groot R, Inwald DP, Nadel S, Paulus S, Pinnock E, Secka F, Anderson ST, Agbeko RS, Berger C, Fink CG, Carrol ED, Zenz W, Levin M, van der Flier M, Martínón-Torres F, Hazelzet JA, Emonts M; EUCLIDS consortium. Mortality and morbidity in community-acquired sepsis in European pediatric intensive care units: a prospective cohort study from the European Childhood Life-threatening Infectious Disease Study (EUCLIDS). *Crit Care* 2018;22:143. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2052-7>.
- [26] Musher DM, Rueda AM, Kaka AS, Mapara SM. The association between pneumococcal pneumonia and acute cardiac events. *Clin Infect Dis* 2007;45:158-65. <https://doi.org/10.1086/518849>.
- [27] Schappert SM. Office visits for otitis media: United States, 1975-90. *Adv Data* 1992 Sep 8;(214):1-19.
- [28] Rodriguez WJ, Schwartz RH, Thorne MM. Increasing incidence of penicillin- and ampicillin-resistant middle ear pathogens. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:1075-8. <https://doi.org/10.1097/00006454-199512000-00009>.
- [29] Heikkinen T, Ghaffar F, Okorodudu AO, Chonmaitree T. Serum interleukin-6 in bacterial and nonbacterial acute otitis media. *Pediatrics* 1998;102:296-9. <https://doi.org/10.1542/peds.102.2.296>.
- [30] Rodriguez WJ, Schwartz RH, Akram S, Khan WN. *Streptococcus pneumoniae* resistant to penicillin: incidence and potential therapeutic options. *Laryngoscope* 1995;105:300-4. <https://doi.org/10.1288/00005537-199503000-00014>.
- [31] ECDC. Antimicrobial Resistance Surveillance of Antimicrobial Resistance in Europe, 2023 data. Executive summary. 2024. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/antimicrobial-resistance-ECDC-WHO-executive-summary-2023-data.pdf>. Accessed on: 08/10/2025.
- [32] ECDC. Invasive Pneumococcal Disease - Annual Epidemiological Report for 2018. 2020. Available at: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER_for_2018_IPD.pdf. Accessed on: 08/10/2025.
- [33] Inghammar M, Engström G, Kahlmeter G, Ljungberg B, Löfdahl CG, Eggesten A. Invasive pneumococcal disease in patients with an underlying pulmonary disorder. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:1148-54. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12182>.
- [34] Buchholz G, Koedel U, Pfister HW, Kastenbauer S, Klein M. Dramatic reduction of mortality in pneumococcal meningitis. *Crit Care* 2016;20:312. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1498-8>.
- [35] Burgos J, Falcó V, Borrego A, Sordé R, Larrosa MN, Martínez X, Planes AM, Sánchez A, Palomar M, Rello J, Pahissa A. Impact of the emergence of non-vaccine pneumococcal serotypes on the clinical presentation and outcome of adults with invasive pneumococcal pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:385-91. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03895.x>.
- [36] Sousa D, Justo I, Domínguez A, Manzur A, Izquierdo C, Ruiz L, Nebot M, Bayas JM, Celorrio JM, Varona W, Llinares P, Miguez E, Sánchez E, Carratalá J. Community-acquired pneumonia in immunocompromised older patients: incidence, causative organisms and outcome. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:187-92. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03765.x>.
- [37] Weinberger DM, Harboe ZB, Sanders EA, Ndiritu M, Klugman KP, Rückinger S, Dagan R, Adegbola R, Cutts F, Johnson HL, O'Brien KL, Scott JA, Lipsitch M. Association of serotype with risk of death due to pneumococcal pneumonia: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2010;51:692-9. <https://doi.org/10.1086/655828>.
- [38] Butić I, Gužvinec M, Jelić M, Groš I, Lucić S, Bošnjak M, Tambić Andrašević A; Working Group for Invasive Isolates of the Croatian Committee for Antibiotic Resistance Surveillance. Serotype distribution and antimicrobial resistance of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates among Croatian adults during a fifteen-year period (2005-2019). *Croat Med J* 2022;63:156-65. <https://doi.org/10.3325/cmj.2022.63.156>.
- [39] Cillóniz C, Ewig S, Polverino E, Muñoz-Almagro C, Marco F, Gabarrús A, Menéndez R, Mensa J, Torres A. Pulmonary complications of pneumococcal community-acquired pneumonia: incidence, predictors, and outcomes. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:1134-42. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03692.x>.
- [40] Heckenberg SG, Brouwer MC, van der Ende A, Hensen EF, van de Beek D. Hearing loss in adults surviving pneumococcal meningitis is associated with otitis and pneumococcal serotype. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:849-55. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03668.x>.
- [41] Passaris I, Depickère S, Braeye T, Mukovnikova M, Vodolazkaia A, Abels C, Cuypers L, Desmet S, Ceyssens PJ; NIPD study group Belgium. Non-invasive *Streptococcus pneumoniae* infections

- are associated with different serotypes than invasive infections, Belgium, 2020 to 2023. *Euro Surveill* 2024;29:2400108. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2024.29.45.2400108>.
- [42] Pérez-Rubio A, Mestre-Ferrandiz J, López-Belmonte JL, Diaz-Aguiló A, Lorenzo-Herrero S, Crespo C. Impact of twelve immunization-preventable infectious diseases on population health using disability-adjusted life years (DALYs) in Spain. *BMC Infect Dis* 2024;24:779. <https://doi.org/10.1186/s12879-024-09637-x>.
- [43] van Ettehoven CN, Liechti FD, Brouwer MC, Bijlsma MW, van de Beek D. Global Case Fatality of Bacterial Meningitis During an 80-Year Period: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open* 2024;7:e2424802. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.24802>.
- [44] Istituto Superiore di Sanità. Sorveglianza nazionale delle malattie batteriche invasive: dati 2019-2021. 2022. Available at: https://www.iss.it/documents/20126/6996013/RIS-3_2022+new.pdf/e3a1d9b9-482a-6fdd-99af-022112ecf491?t=1674046780101. Accessed on: 08/10/2025.
- [45] Istituto Superiore di Sanità. Sorveglianza nazionale delle malattie batteriche invasive: dati 2020-2022. 2023. Available at: https://www.iss.it/documents/20126/9840013/RIS-2_2023.pdf/ab5becbe-d2d8-ca12-b756-1e348b80c5a1?t=1734614815154. Accessed on: 08/10/2025.
- [46] Istituto Superiore di Sanità. Sorveglianza nazionale delle malattie batteriche invasive: dati 2021-2023. 2024. Available at: <https://www.iss.it/documents/20126/6703853/RIS+2-2024.pdf/67f460ad-111b-9fd9-24bd-4e23160ad864?t=1727273034488>. Accessed on: 08/10/2025.
- [47] Cocchio S, Cozzolino C, Cozza A, Furlan P, Amoroso I, Zanella F, Da Re F, Ballarin D, Pagin G, Gentili D, Tonon M, Russo F, Baldovin T, Baldo V. Invasive Pneumococcal Diseases in People over 65 in Veneto Region Surveillance. *Vaccines (Basel)* 2024;12:1202. <https://doi.org/10.3390/vaccines12111202>.
- [48] Bondi A, Koumantakis E, Curtoni A, Barbui AM, Peradotto M, Lombardi D, Casale R, Alizzi S, Zanotto E, Charrier L, Cavallo R, Costa C. Epidemiology and Impact of Anti-Pneumococcal Vaccination and COVID-19 on Resistance of *Streptococcus pneumoniae* Causing Invasive Disease in Piedmont, Italy. *Antibiotics (Basel)* 2024;13:740. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13080740>.
- [49] ILC. European Pneumococcal Vaccination: A Progress Report. 2023. Available at: <https://ilcuk.org.uk/wp-content/uploads/2023/01/ILC-European-Pneumococcal-Vaccination.pdf>. Accessed on: 08/10/2025.
- [50] Cocchio S, Cozzolino C, Furlan P, Cozza A, Tonon M, Russo F, Saia M, Baldo V. Pneumonia-Related Hospitalizations among the Elderly: A Retrospective Study in Northeast Italy. *Diseases* 2024;12:254. <https://doi.org/10.3390/diseases12100254>.

Vaccini anti-pneumococcici attualmente disponibili in Italia per la popolazione adulta/anziana

ROSA PRATO

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Foggia

Introduzione

La prevenzione vaccinale della malattia pneumococcica rientra nell'offerta attiva e gratuita da parte delle Regioni e Province autonome, secondo quanto previsto dal Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2023-2025 [1].

I vaccini anti-pneumococcici disponibili per uso clinico sono prodotti inattivati di due tipi: il vaccino pneumococcico polisaccaridico (PPSV) e il vaccino pneumococcico coniugato (PCV).

Il vaccino polisaccaridico stimola direttamente il recettore per l'antigene dei linfociti B, inducendo la produzione di anticorpi senza richiedere l'intervento delle cellule T *helper*. Tuttavia, a causa di questo meccanismo T-indipendente, non vengono generate le cellule B della memoria, con conseguente declino degli anticorpi sierici a distanza di circa 5 anni. Pertanto, viene raccomandata una vaccinazione di richiamo. Inoltre, la mancanza di una adeguata popolazione di cellule B della memoria potrebbe compromettere anche l'effetto del *booster*. Su questo aspetto esistono opinioni controverse [2].

Per ovviare a questi limiti, sono stati sviluppati i vaccini coniugati, costituiti da polisaccaridi capsulari sierotipo-specifici individualmente coniugati alla proteina CRM197. Questa proteina viene captata dalle cellule presentanti l'antigene ed è digerita in peptidi che vengono espressi sulla superficie cellulare nel contesto delle molecole del complesso maggiore di istocompatibilità di Classe II e sono riconosciuti come estranei dalle cellule T-helper. L'attivazione delle cellule T-helper indirizza le cellule B, che si legano agli epitopi presenti sul polisaccaride e sulla proteina *carrier*, a differenziarsi in plasmacellule e cellule della memoria [2, 3]. Il processo di coniugazione migliora l'affinità anticorpale e aumenta l'efficacia del vaccino anche sotto i due anni di vita [2]. I diversi meccanismi d'azione possono comportare differenze nell'immunogenicità dei vaccini polisaccaridici e coniugati. Sebbene alcuni studi non abbiano documentato un significativo divario immunologico tra i due tipi di prodotti negli adulti [4, 5], altri hanno dimostrato che i vaccini coniugati inducono una migliore risposta rispetto al vaccino polisaccaridico sia in soggetti immunocompetenti sia in pazienti immunodepressi [6-9].

Inoltre, sempre per effetto del diverso meccanismo d'azione, i vaccini coniugati inducono, a differenza del vaccino polisaccaridico, immunità mucosale, che a sua volta riduce il *carriage* nasale di *Streptococcus pneumoniae* e la trasmissione persona-persona dei sierotipi vaccinali.

Il PPSV, attualmente disponibile in Italia (PPSV23), contiene 23 polisaccaridi capsulari parzialmente purificati (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F) derivati dai 23 sierotipi di *Streptococcus pneumoniae*, tra gli oltre 90 conosciuti, che più frequentemente causavano malattia pneumococcica invasiva (MIP) negli Stati Uniti negli anni '80 [10, 11].

La composizione dei vaccini pneumococcici coniugati (PCV), invece, varia in base al numero di tipi capsulari inclusi, risultando in diversi livelli di copertura sierotipica. I PCV attualmente disponibili per la popolazione adulta/anziana sono:

- **PCV13:** contiene i sierotipi 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F [12];
- **PCV15:** contiene tutti i sierotipi presenti in PCV13 più i sierotipi 22F e 33F [13];
- **PCV20:** contiene tutti i sierotipi presenti in PCV13 più i sierotipi 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F e 33F [14];
- **PCV21:** approvato il 17 giugno 2024 dalla U.S. *Food and Drug Administration* (FDA) [15] e il 14 aprile 2025 dalla *European Medicines Agency* (EMA) [16]; indicato negli individui di età pari o superiore a 18 anni per l'immunizzazione attiva nella prevenzione della malattia invasiva e dell'infezione polmonare causate da *Streptococcus pneumoniae* sierotipi 3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15B, 15C, 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F e 35B. Inoltre, il polisaccaride del sierotipo 15C è sottoposto a un processo di deacetilazione prima della coniugazione che lo rende strutturalmente e antigenicamente simile al sierotipo 15B (contenuto in PCV20 e PPV23, ma non in PCV13 e PCV15). Per tale motivo, l'attuale indicazione terapeutica della FDA per PCV21 prevede l'immunizzazione attiva per la prevenzione della malattia invasiva e delle polmoniti da *Streptococcus pneumoniae* attribuibili a 22 anziché a 21 sierotipi nei soggetti di età ≥ 18 anni [17]. Recentemente, anche l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha annunciato il 23 maggio 2025, in Gazzetta Ufficiale [18], la classificazione in classe CNN del vaccino pneumococcico coniugato 21-valente, vaccino specificatamente sviluppato per proteggere gli adulti dai sierotipi responsabili della maggior parte dei casi di malattia pneumococcica invasiva, inclusi otto sierotipi unici che non sono coperti da nessun altro vaccino pneumococcico attualmente autorizzato: 15A, 15C, 16F, 23A, 23B, 24F, 31 e 35B1.

Fig. 1. Copertura sierotipica dei vaccini pneumococcici (adattata da [19, 20]).

Vaccino	Sierotipi																																		
	1	3	4	5	6A	6B	7F	9V	14	18C	19A	19F	23F	22F	33F	8	10A	11A	12F	15B	2	9N	17F	20	15A	15C	16F	23A	23B	24F	31	35B			
PCV7																																			
PCV13																																			
PCV15																																			
PCV20																																			
PCV21																																			
PPSV23																																			
<div><div></div> PCV</div> <div><div></div> PPSV</div>																																			

Il vaccino PCV21 sarà trattato nel capitolo 3 del presente report.

La Figura 1 mostra la composizione dei vaccini anti-pneumococcici sviluppati nel corso degli anni.

Immunogenicità ed efficacia clinica dei vaccini pneumococcici nella popolazione adulta/anziana

VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO 23-VALENTE (PPSV23)

L'efficacia protettiva di PPSV23 è stata ripetutamente dimostrata [2] in diversi studi clinici [21-23] e in una metanalisi di 18 trial randomizzati che hanno incluso più di 64.500 individui [24].

Oltre l'80% degli adulti sani che ricevono PPSV23 sviluppano anticorpi contro i sierotipi contenuti nel vaccino. La risposta immunitaria si verifica solitamente entro 2-3 settimane dalla vaccinazione e livelli elevati di anticorpi persistono per almeno 5 anni. Gli anziani e le persone con comorbidità croniche e/o immunodepressione possono manifestare una risposta meno sostenuta e una caduta più rapida dei livelli anticorpali, in modo simile a quanto osservato nei bambini di età inferiore ai 2 anni che generalmente mostrano una scarsa reazione anticorpale ai polisaccaridi capsulari non coniugati.

Numerosi studi hanno portato a differenti stime dell'efficacia clinica di PPSV23, complessivamente compresa tra il 60% e il 70% nel prevenire la malattia invasiva da sierotipi vaccinali. In particolare, una meta-analisi Cochrane del 2013 ha riportato un'efficacia del 74% contro le MIP [24]. Una successiva meta-analisi del 2018, che ha valutato 21 studi con 826.109 adulti partecipanti, ha confermato la protezione verso le MIP, mentre non ha riscontrato un effetto significativo di PPSV23 sulla polmonite da tutte le cause, sulla polmonite pneumococcica e sui decessi correlati alla polmonite [25]. Più recentemente, una meta-analisi del 2023 ha mostrato in nove studi un'efficacia del 45% (95% CI: 37%, 51%) contro le MIP da sierotipi vaccinali [26]. È interessante notare che, mentre l'effetto di PPSV23 contro le MIP rimane elevato, molti studi attestano un declino della sua efficacia contro la polmonite pneumococcica [27]. Ciò è particolarmente evidente dai dati successivi all'introduzione di PCV13 nei bambini in vari Paesi. Infatti, la revisione

Cochrane del 2013 ha riportato un'efficacia di PPSV23 del 54% contro la polmonite pneumococcica non invasiva [24], mentre la meta-analisi del 2018 non ha rilevato un risultato simile [25]. Infine, la meta-analisi del 2023 su cinque studi osservazionali ha mostrato un'efficacia complessiva del 18% (95% CI: -4%, 35%) contro la polmonite da sierotipi contenuti in PPSV23, che non indica alcun effetto profilattico significativo [26]. Dunque, non vi è consenso riguardo alla capacità di PPSV23 di prevenire la polmonite pneumococcica non batteriémica.

Inoltre, gli studi che hanno confrontato i *pattern* dello stato di portatore asintomatico di pneumococco prima e dopo la vaccinazione con PPSV23 non hanno rivelato diminuzioni nei tassi di *carriage* tra i vaccinati.

Come già sottolineato, PPSV23 dimostra una protezione ridotta nei soggetti immunocompromessi; tuttavia, i CDC raccomandano che il vaccino venga comunque somministrato ai pazienti che ricevono i vaccini coniugati, a causa dell'aumento del rischio di MIP in queste sottopopolazioni [17].

VACCINO PNEUMOCOCCICO CONIUGATO 13-VALENTE (PCV13)

CAPiTA (*Community-Acquired Pneumonia Immunization Trial in Adults*) [28] è un ampio studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, condotto tra il 2008 e il 2013 nei Paesi Bassi che ha coinvolto 84.496 adulti sani di età ≥65 anni con l'obiettivo di valutare l'efficacia di PCV13 nei confronti della polmonite acquisita in comunità (CAP) e delle MIP. Questo vaccino si è mostrato in grado di prevenire circa la metà dei casi di polmonite pneumococcica da sierotipi vaccinali (49 vs. 90 episodi). In particolare, si è osservata un'efficacia del 46% contro le CAP da sierotipi vaccinali, del 45% contro le CAP non batteriémiche/non invasive da sierotipi vaccinali e del 75% contro le MIP da sierotipi vaccinali. L'efficacia è persistita per tutta la durata dello studio, con un *follow-up* medio di 4 anni.

Soggetti immunocompromessi

I soggetti immunocompromessi possono trarre vantaggio dalla vaccinazione anti-pneumococcica: PCV15 e PPSV23 in sequenza sono entrambi ben tollerati e immunogenici nelle persone HIV positive [29, 30] al pari di quanto già osservato in precedenza sia con PCV7, utilizzando una schedula che prevedeva la somministrazione

di 2 dosi a 4 settimane di distanza e riscontrando un'efficacia del 74% nella prevenzione delle MIP [7], sia con PCV13, rilevando un'efficacia clinica del 73% rispetto al rischio di polmonite da sierotipi vaccinali (70% contro la polmonite pneumococcica non batteriémica).

Anche tra i soggetti gravemente immunocompromessi, la vaccinazione anti-pneumococcica dovrebbe essere costantemente raccomandata. Ad esempio, sebbene sia improbabile che i pazienti con linfoma o mieloma multiplo sviluppino buoni titoli anticorpali in seguito all'immunizzazione sia con i vaccini coniugati che con PPSV23 [31], la vaccinazione dovrebbe comunque essere effettuata in considerazione dei potenziali benefici di risposte pur non ottimali che superano di gran lunga i rischi. Analogamente, i malati oncologici dovrebbero essere vaccinati anche a chemioterapia iniziata, considerato che la risposta sierologica a PCV13 somministrato all'avvio del trattamento è paragonabile a quella del vaccino effettuato due settimane prima del ciclo chemioterapico [32]. In pazienti con cancro del polmone non a piccole cellule, PCV13 stimola una reazione immunitaria che, per quanto in misura inferiore a soggetti sani di controllo, può persistere anche fino a 5 anni [33].

La somministrazione di PCV13 e PPSV23 a distanza di 6 mesi in pazienti con trapianto renale ha indotto una migliore risposta immunitaria rispetto a quella osservata in una coorte storica di confronto che aveva ricevuto solo PCV13. In particolare, sono risultati significativamente più alti i titoli anticorpali totali e per sierotipo (aumento di 2,2-2,9 volte), in termini sia di IgM sia di IgG. Nel corso dei successivi 12 mesi, nessuno dei vaccinati ha sviluppato polmonite pneumococcica [34].

In soggetti con psoriasi grave-moderata, vaccinati con PCV13 e PPSV23 a distanza di 6 mesi, si è rilevata una risposta anticorpale globale e sierotipo-specifica vivace e sostenuta, superiore rispetto a quella di un gruppo di riceventi trapianto di rene, ma inferiore rispetto a un gruppo di individui sani di controllo. Nel corso di un *follow-up* di 12 mesi non si sono verificati casi di polmonite pneumococcica, né si sono osservati incrementi dell'attività della psoriasi [35].

I VACCINI PNEUMOCOCCICI CONIUGATI PCV15 E PCV20

Considerato che condurre ampi *trial* è estremamente costoso, a fronte di bassi tassi di eventi registrabili, gli studi sui più recenti vaccini pneumococcici coniugati tendono a compararne l'immunogenicità con quella di PCV13 e a dedurre l'efficacia clinica dall'immunogenicità (studi *bridging*) [36]. Gli studi di *immunobridging* con PCV13 come comparatore hanno dimostrato la non inferiorità dei vaccini PCV15 e PCV20. La non inferiorità è stata provata sia negli adulti sani che nei pazienti con condizioni mediche croniche o con stati di immunocompromissione.

L'immunogenicità di PCV15 rispetto a PCV13 è stata valutata in uno studio clinico di fase III in soggetti sani di età ≥ 50 anni. Sono stati misurati i livelli di IgG specifici per sierotipo e le risposte anticorpali opsonizzanti (OPA) mediante un test di attività opsonofagocitica a un

mese dopo la vaccinazione. I criteri di non inferiorità sono stati soddisfatti per i 13 sierotipi condivisi, e le risposte OPA sono risultate significativamente più alte per il sierotipo condiviso 3 e per i sierotipi 22F e 33F, unici in PCV15 [37]. L'immunogenicità di PCV15 e PCV13 è risultata simile anche in adulti con età ≥ 18 anni e infezione da HIV [29].

Un altro studio di fase III ha confrontato PCV15 e PCV13 seguiti da PPSV23 in individui con assenza o presenza di condizioni di rischio per la malattia pneumococcica e ha mostrato un'attività opsonofagocitica simile o superiore di PCV15 rispetto a PCV13 [38].

Per quanto riguarda PCV20, così come riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) [14], diversi studi clinici di fase 3 [39, 40, 42] sono stati condotti per valutare l'immunogenicità di PCV20 in diverse fasce di età adulta e in partecipanti *naïve* al vaccino pneumococcico o precedentemente vaccinati con PCV13, PPSV23 o entrambi. In ogni studio, le risposte immunitarie indotte da PCV20 e dai vaccini pneumococcici di controllo sono state misurate mediante un test dell'attività opsonofagocitica (OPA).

In uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, condotto negli Stati Uniti e in Svezia, sono stati arruolati adulti in tre fasce d'età (≥ 60 , 50-59 e 18-49 anni) [39]. I partecipanti sono stati randomizzati a ricevere una dose di PCV20 o PCV13. Dopo un mese, i partecipanti di età ≥ 60 anni hanno ricevuto anche una dose di PPSV23. Nei partecipanti di età pari o superiore a 60 anni, un mese dopo la vaccinazione le risposte immunitarie a tutti e 13 i sierotipi comuni indotte da PCV20 erano non inferiori a quelle indotte da PCV13 per gli stessi sierotipi. In generale, sono stati osservati titoli numericamente più bassi nella media geometrica con PCV20 nei sierotipi comuni rispetto a PCV13, tuttavia la rilevanza clinica di questi risultati è sconosciuta [14]. Le risposte immunitarie a 6 dei 7 sierotipi addizionali indotte da PCV20 erano non inferiori alle risposte immunitarie a questi stessi sierotipi indotte da PPSV23 un mese dopo la vaccinazione. La risposta al sierotipo 8 non ha soddisfatto il criterio di non inferiorità statistica prestabilito. La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota [14].

I partecipanti di età compresa tra 50 e 59 anni e i partecipanti di età compresa tra 18 e 49 anni sono stati assegnati in modo casuale (rapporto 3:1) a ricevere una vaccinazione con PCV20 o PCV13. Con entrambi i vaccini, le risposte immunitarie più elevate sono state osservate nei partecipanti più giovani rispetto agli adulti più anziani [14]. È stata eseguita un'analisi di non inferiorità su PCV20 nella fascia di età più giovane rispetto a PCV20 nei partecipanti di età compresa tra 60 e 64 anni per sierotipo al fine di supportare l'indicazione negli adulti di età compresa tra 18 e 49 anni e tra 50 e 59 anni. PCV20 ha indotto risposte immunitarie a tutti e 20 i sierotipi vaccinali nelle due fasce di età più giovani non inferiori alle risposte nei partecipanti di età compresa tra 60 e 64 anni un mese dopo la vaccinazione. Anche se non previsto come controllo attivo per le valutazioni di immunogenicità nello studio, è stata effettuata un'analisi descrittiva post hoc [41] che ha mostrato GMT di OPA generalmente nu-

numericamente più bassi un mese dopo PCV20, per i sierotipi comuni rispetto a PCV13 nei partecipanti da 18 a 59 anni di età, tuttavia la rilevanza clinica di questi risultati non è nota [14]. Gli individui con fattori di rischio sono stati inclusi in questo studio. In generale, in tutti i gruppi di età studiati, è stata osservata una risposta immunitaria numericamente più bassa nei partecipanti con fattori di rischio rispetto ai partecipanti senza fattori di rischio. La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota [14]. Un altro studio clinico di fase 3, randomizzato, in aperto, ha descritto risposte immunitarie a PCV20 in soggetti di età pari o superiore a 65 anni precedentemente vaccinati con PPSV23, con PCV13, o con PCV13 seguito da PPSV23 [42]. I partecipanti a questo studio precedentemente vaccinati con PCV13 (solo PCV13 o seguito da PPSV23) sono stati arruolati presso centri statunitensi, mentre i partecipanti precedentemente vaccinati solo con PPSV23 sono stati arruolati anche presso centri svedesi. PCV20 ha indotto risposte immunitarie a tutti e 20 i sierotipi vaccinali nei partecipanti di età pari o superiore a 65 anni con precedente vaccinazione antipneumococcica. Le risposte immunitarie sono risultate inferiori nei partecipanti di entrambi i gruppi che avevano ricevuto precedenti vaccinazioni con PPSV23 [14].

Profilo di sicurezza e tollerabilità dei vaccini pneumococcici

VACCINO PNEUMOCOCCICO POLISACCARIDICO 23-VALENTE (PPSV23)

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) [11] riferisce i risultati di uno studio clinico di vaccinazione primaria e rivaccinazione in adulti di età 50-64 anni (n=379) e ≥65 anni (n=629), con una frequenza di reazioni avverse simile tra i due sottogruppi.

Negli studi clinici e postmarketing sono riportati come molto comuni (≥1/10): febbre (≤38,8°C) e reazioni in sede di iniezione (con eritema, indurimento, dolore, dolorabilità, gonfiore, calore). Queste ultime si manifestavano entro 3 giorni dalla vaccinazione e generalmente si risolvevano entro il quinto giorno. Rara (≥1/10.000, <1/1.000) la cellulite in sede di iniezione. Gli eventi avversi sistemici più frequenti sono stati: astenia/affaticamento, mialgia e cefalea, con buona e completa risposta a trattamenti sintomatici.

Gli effetti avversi in età pediatrica (età 2-17 anni) risultano più frequenti rispetto agli adulti (età 50-64 anni e ≥65 anni) ma di entità simile.

VACCINO PNEUMOCOCCICO CONIUGATO 13-VALENTE (PCV13)

Adulti e anziani

La sicurezza di PCV13 negli adulti di età ≥18 anni è stata valutata in 7 studi clinici che hanno reclutato 91.593 soggetti (range di età 18-101 anni), 48.806 dei quali hanno ricevuto il vaccino testato. Di questi, 899 avevano già ricevuto PCV13 e non PPSV23, 1.916 avevano ricevuto PPSV23 ≥3 anni prima dell'arruolamento e 46.890 non avevano ricevuto PPSV23 [12].

Le categorie di frequenza degli eventi avversi erano simili per tutti i gruppi di età, ad eccezione del vomito che è risultato molto comune (≥1/10) nei partecipanti di età 18-49 anni e comune (da ≥1/100 a <1/10) in quelli degli altri gruppi di età, e della febbre che era molto comune negli adulti di età 18-29 anni e comune in quelli degli altri gruppi di età. Dolore grave/dolorabilità in sede di iniezione e grave limitazione nel movimento del braccio di iniezione sono risultati molto comuni nei soggetti di età 18-39 anni e comuni in quelli degli altri gruppi di età.

La pregressa vaccinazione con PPSV23 è risultata indifferente rispetto alla frequenza di eventi avversi.

Gli adulti con infezione da HIV hanno mostrato un tasso di reazioni avverse simile a quello di individui altrimenti sani, ad eccezione della piresia e del vomito (molto comuni) e della nausea (comune). I pazienti che avevano ricevuto un trapianto di cellule staminali ematopoietiche hanno manifestato una frequenza di eventi avversi simile a quella di adulti altrimenti sani, ad eccezione della piresia e del vomito (molto comuni).

A seguito della co-somministrazione di PCV13 e vaccino trivalente inattivato dell'influenza (TIV) si è osservata una maggiore frequenza di cefalea, brividi, rash, diminuzione dell'appetito, artralgia e mialgia rispetto alla somministrazione di entrambi i vaccini singolarmente.

Nei sottogruppi di partecipanti di età più avanzata (≥65 anni) gli eventi avversi erano meno frequenti che nei sottogruppi più giovani.

L'RCP elenca inoltre le segnalazioni spontanee successive alla commercializzazione, di frequenza non determinabile:

- linfadenopatia (localizzata nella regione del sito di iniezione);
- reazione anafilattica/anafilattoide, incluso shock; angioedema;
- eritema multiforme;
- orticaria al sito di iniezione, dermatite al sito di iniezione, prurito al sito di iniezione, vampate di calore.

Riguardo al maggior tasso di eventi avversi nella popolazione pediatrica rispetto a quella adulta, l'RCP riporta che dall'analisi delle segnalazioni post-marketing emerge nei bambini un aumento della frequenza di convulsioni, con o senza febbre, e di episodi ipotonici iporesponsivi (HHE) quando PCV13 era associato al vaccino esavalente anti-difterico, antitetanico, antipertossico acellulare, antiepatite B, antipoliomielitico e anti-Haemophilus tipo b coniugato (DTPa-HBV-IPV-Hib), ma non con PCV13 da solo.

VACCINO PNEUMOCOCCICO CONIUGATO 15-VALENTE (PCV15)

La sicurezza di PCV15 è stata valutata in 6 studi clinici in individui sani e immunocompetenti di età ≥18 anni (n=7.136 partecipanti) e in uno studio clinico in adulti con infezione da HIV di età ≥18 anni (n=302) [13]. Complessivamente, sono stati vaccinati 5.630 soggetti, dei quali 5.253 erano naïve al vaccino pneumococcico e 377 avevano ricevuto precedentemente PPSV23 ≥1 anno

prima dell'arruolamento. Gli eventi avversi segnalati più frequentemente erano sollecitati e, dall'analisi aggregata dei 7 studi, consistevano in: dolore in sede di iniezione (64,6%), stanchezza (23,4%), mialgia (20,7%), cefalea (17,3%), gonfiore in sede di iniezione (16,1%), eritema in sede di iniezione (11,3%) e artralgia (7,9%). Si trattava in genere di effetti avversi di entità lieve e di durata ≤ 3 giorni. Reazioni gravi (definite come un evento che impedisce la normale attività giornaliera o reazione in sede di iniezione di dimensione >10 cm) si sono verificate in $\leq 1,5$ % dei casi.

Nei sottogruppi di età più avanzata gli eventi avversi erano meno frequenti che nei giovani.

Nei sottogruppi degli studi che hanno valutato gli eventi avversi gravi (SAE) entro 6 mesi dalla vaccinazione, il tasso di SAE è stato del 2,5% tra i vaccinati con PCV15 e del 2,4% tra i vaccinati con PCV13. Nessun SAE o decesso è stato considerato correlato ai vaccini in studio [19, 43, 44].

VACCINO PNEUMOCOCCICO CONIUGATO 20-VALENTE (PCV20)

La sicurezza di PCV20 negli adulti di età ≥ 18 anni è stata valutata in 6 studi clinici (due di fase I, uno di fase II e tre di fase III) in 4.552 soggetti vaccinati e 2.496 soggetti di controllo [14]. Considerando unicamente gli studi di fase III (4.263 soggetti vaccinati con PCV20), 3.639 erano *naïve* ai vaccini pneumococcici, 253 avevano ricevuto PPSV23 da ≥ 1 a ≤ 5 anni prima dell'arruolamento, 246 avevano ricevuto PCV13 ≥ 6 mesi prima dell'arruolamento e 125 avevano ricevuto precedentemente PCV13 seguito da PPSV23, quest'ultimo ≥ 1 anno prima dell'arruolamento.

In particolare, gli studi di fase III 1007 e 1008 hanno valutato gli eventi avversi in adulti di età 18-80 anni evidenziando come maggiormente frequenti (e con una minore frequenza nei sottogruppi di adulti di età più avanzata rispetto ai sottogruppi più giovani): dolore in sede di iniezione (55,4-79,2%), dolore muscolare (39,1-62,9%), affaticamento (30,2-46,7%), cefalea (21,5-36,7%) e dolore articolare (12,6-16,2%). Questi eventi erano generalmente di intensità lieve-moderata e si sono risolti entro pochi giorni dalla vaccinazione.

Lo studio di fase III 1006 ha valutato PCV20 in adulti di età ≥ 65 anni con storia di vaccinazione pneumococcica variabile (PPSV3, PCV13, PCV13 seguito da PPSV23). La frequenza degli eventi avversi era simile a quella osservata nello studio 1007 nel sottogruppo di età confrontabile. Erano leggermente superiori i tassi di dolore in sede di iniezione (61,2%) in caso di precedente vaccinazione con PCV13 e di dolore alle articolazioni (16,8%) in caso di precedente vaccinazione con PCV13 seguito da PPSV23.

Gli eventi avversi tendevano ad avere una maggiore frequenza nella popolazione pediatrica che in quella adulta. In 7 studi condotti su adulti di età ≥ 18 anni (6.343 vaccinati con PCV20 sia *naïve* alla vaccinazione sia che avevano già ricevuto vaccini anti-pneumococcici) le reazioni avverse gravi riportate entro 6 mesi dalla vaccinazione si sono verificate nell'1,5% dei riceventi PCV20 ($n=4.552$)

e nell'1,8% dei controlli ($n=2.496$). In nessun caso, SAE o decessi sono risultati correlati ai vaccini [19, 45, 46].

DATI POSTMARKETING

PPSV23

Una revisione post-autorizzazione condotta utilizzando i dati 1990-2013 del sistema statunitense di vaccinovigilanza *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS), su 25.168 segnalazioni di eventi avversi dopo PPSV23, non ha identificato segnali o effetti avversi nuovi o inattesi. Delle segnalazioni, il 92% erano non gravi e l'86% riguardava soggetti di età ≥ 19 anni. Quando PPSV23 è stato somministrato da solo negli adulti, gli eventi avversi non gravi più frequenti sono stati eritema (32%), dolore (27%) e gonfiore (23%) in sede di iniezione; la reazione grave più frequente è stata la febbre (39%). Sono stati segnalati 62 decessi negli adulti (4 nei bambini), nessuno correlato al vaccino [47].

Delle 26 segnalazioni di anafilassi (tasso di segnalazione al VAERS di 1 caso per 1.000.000 dosi di PPSV23 distribuite negli Stati Uniti dal 1° gennaio 2014 al 31 agosto 2022), metà si sono verificate dopo somministrazione del solo PPSV23. Il tasso di segnalazione è stato simile all'incidenza dell'anafilassi indotta da tutti i vaccini (0,8 casi per 1.000.000 dosi somministrate) [48].

PCV13

Una revisione post-autorizzazione sui dati giugno 2012-dicembre 2015 del sistema VAERS [49], su 2.976 segnalazioni relative ad adulti di età ≥ 19 anni, ha riportato il 94,1% di eventi avversi non gravi che riguardavano per il 14% soggetti di età 19-64 anni e per l'86% soggetti di età ≥ 65 . Tra coloro che avevano ricevuto PCV13 da solo di età 19-64 anni, i più frequenti erano eritema in sede di iniezione (28%), dolore in sede di iniezione (24%) e febbre (22%); in quelli di età ≥ 65 anni erano eritema in sede di iniezione (30%), eritema (20%) e gonfiore in sede di iniezione (18%).

In uno studio di coorte di confronto tra sicurezza di PCV13 rispetto a PPSV23 circa il rischio di alcuni eventi avversi predefiniti (eventi cardiovascolari, paralisi di Bell, sindrome di Guillain-Barré, sincope, eritema multiforme, trombocitopenia, cellulite e infezioni, reazioni allergiche e anafilassi), condotto in 6 centri del sistema americano di farmacovigilanza *Vaccine Safety Datalink* (VSD) tra il 1° gennaio 2011 e il 15 agosto 2015 su adulti di età ≥ 65 anni, non è stato osservato un aumento del tasso di reazioni avverse dopo PCV13 [50].

PCV15

I dati post-autorizzazione sono in corso di valutazione [19].

PCV20

Una revisione post-autorizzazione è stata condotta utilizzando i dati VAERS ottobre 2021- agosto 2022. Su un totale di 412 segnalazioni, il 96,8% si riferiva ad eventi avversi non gravi e il 94,4% riguardava adulti di età

≥19 anni. Quando PCV20 è stato somministrato da solo (n=274), gli effetti avversi più frequenti erano eritema (26,6%), gonfiore (22,6%) e dolore (22,3%) in sede di iniezione. La frequenza era simile a quella riportata per tutti i vaccini. Non è emerso un eccesso di segnalazioni di eventi avversi nuovi o inattesi. Sono stati registrati 13 SAE, 2 dei quali erano decessi (erniazione cerebrale acuta secondaria a un'emorragia temporale sinistra acuta in una donna di 51 anni e un decesso con causa non specificata). Circa gli altri 11 SAE, gli eventi avversi più frequenti erano astenia, nausea, febbre e instabilità dell'andatura [19].

I dati dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA)

Secondo l'ultimo rapporto di sorveglianza *postmarketing* pubblicato a giugno 2025 dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) [51], la Rete Nazionale di Farmacovigilanza ha ricevuto, nel 2023, 363 segnalazioni di Eventi Avversi Dopo Immunizzazione (AEFI) ai vaccini anti-pneumococcici, in significativa riduzione (-88%) rispetto alle 3.050 del 2022. Il 45,2% (164) delle segnalazioni sono riferite al vaccino PCV13, il 25,9% (94) al PPSV23, il 17,1% (62) al PCV20, l'11% (40) al PCV15 e 3 segnalazioni al PCV10.

Poco più della metà delle segnalazioni (51,8%) ha riguardato bambini sotto i 2 anni di età, quasi interamente relative ai vaccini coniugati PCV13- e PCV15, con una maggiore frequenza nei maschi (54% vs. 46% delle femmine). In modo opposto, le segnalazioni relative agli adulti (46,8%, 167) sono più frequenti nelle femmine (75% vs. 25% dei maschi). La distribuzione per età riflette le diverse raccomandazioni per le due tipologie di vaccini anti-pneumococcici previste dal PNPV. L'80,7% (293) delle segnalazioni registrate nel 2023 ha riguardato eventi definiti come non gravi e il 19,3% (70) segnalazioni con almeno un evento grave. In confronto all'anno 2022 si è registrata una riduzione del numero assoluto delle segnalazioni gravi (da 95 a 70) ma, come rilevato in altri vaccini, la percentuale sul totale è aumentata in misura marcata (da 3,1% nel 2022 al 19,3%). Relativamente all'esito delle reazioni a vaccini anti-pneumococcici, nell'84,6% dei casi si è verificato un miglioramento o una risoluzione completa. Nel 10,9% dei casi l'evento è risultato non risolto, risolto con postumi o decesso. Per il 4,6% delle segnalazioni l'informazione sull'esito non era disponibile. Gli eventi segnalati con esito decesso sono stati 2.

Considerando il raggruppamento per organo o apparato (SOC, *System Organ Classification*), gli eventi maggiormente segnalati appartengono alle SOC "Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione" (39,0%) e alle "Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo" (17,2). Seguono le "Patologie del sistema nervoso", le "Patologie gastrointestinali" e le "Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo" (9,4%, 5,8% e 5,5% rispettivamente). Nel complesso, le prime cinque SOC tengono conto del 76,9% di tutti gli eventi segnalati.

Immunità mucosale ed effetto indiretto della vaccinazione pneumococcica

A differenza di PPSV23, i vaccini coniugati stimolano l'immunità mucosale e agiscono sulla colonizzazione nasale di *Streptococcus pneumoniae*. Poiché gli individui che hanno risposto alla vaccinazione hanno una minore probabilità di essere infettati, non dovrebbero essere in grado di trasmettere l'infezione ad altri. L'immunità mucosale riduce quindi il potenziale di trasmissione persona-persona di *Streptococcus pneumoniae*, e contribuisce alla riduzione della sua circolazione inducendo un effetto indiretto di protezione a livello di popolazione. Nello studio nazionale GERMS-SA in Sud Africa, che ha monitorato l'incidenza di MIP nei periodi di introduzione di PCV7 e PCV13 nei neonati, la vaccinazione anti-pneumococcica ha dimostrato di avere effetti sia diretti che indiretti [52]. L'incidenza di malattia da sierotipi vaccinali è diminuita dell'89% nei bambini sotto i 2 anni ma si è registrata anche una riduzione del 57% negli adulti tra 25 e 44 anni non vaccinati.

Anche negli Stati Uniti, dove la schedula di routine per PCV13 o PCV15 è di 3 dosi più un *booster* è stato registrato un effetto indiretto della vaccinazione estensiva infantile [53,54]. Attraverso l'*Active Bacterial Core Surveillance* e la *National Health Interview Survey*, è stato osservato che l'incidenza di MIP da sierotipi PCV13 è diminuita del 74% negli adulti di età compresa tra 19 e 64 anni non vaccinati, mentre quella da sierotipi unici di PPSV23 è aumentata del 32% [55].

Co-somministrazione del vaccino pneumococcico con altri vaccini

La co-somministrazione dei vaccini pneumococcici con altri vaccini ha mostrato bassi livelli di interferenza, soprattutto con il vaccino antinfluenzale inattivato. La somministrazione simultanea di PPSV23 e del vaccino antinfluenzale inattivato trivalente (IIV3) o quadrivalente (IIV4) non ha prodotto né un peggioramento delle risposte anticorpali né un aumento delle reazioni avverse in due diverse popolazioni sperimentali, rispettivamente di 162 adulti di età ≥65 anni [56] e di 41 pazienti con malattia coronarica (età media 66 anni) [57].

PCV15 somministrato in concomitanza con IIV4 è generalmente ben tollerato e immunologicamente non inferiore rispetto a quando viene dato da solo, secondo uno studio che ha coinvolto 1.200 partecipanti (circa il 50% di età ≥65 anni) [58]. Immunogenicità e sicurezza sono state dimostrate anche in un altro *trial* su 846 soggetti di età ≥50 anni che avevano ricevuto PPSV23 almeno un anno prima [59]. Un ulteriore studio condotto su 1.796 adulti di età ≥65 anni ha mostrato la non inferiorità delle risposte anticorpali a pneumococco e influenza dopo co-somministrazione di PCV20 e IIV4, rispetto a IIV4 dato da solo e seguito da PCV20 a distanza di un mese. Anche i tassi di eventi avversi erano simili [60].

La somministrazione simultanea di PPSV23 con il vaccino ricombinante contro l'Herpes Zoster (RZV) non ha evidenziato alcuna interferenza immunologica in un *trial* su 865 partecipanti di età ≥50 anni [61]. Un con-

fronto analogo su 912 adulti con età media compresa nel range 62,9-63,2 anni (circa il 25% ≥ 70 anni) ha mostrato la non inferiorità delle risposte anticorpali a PCV13 e RZV quando co-somministrati [62].

I dati finora disponibili sulla somministrazione concomitante del vaccino pneumococcico con i vaccini COVID-19 depongono a sostegno della loro sicurezza e immunogenicità.

Potrebbe essere non ottimale la risposta al vaccino anti tetano-difterite (Td) dato insieme ai vaccini pneumococcici. In uno studio su 448 soggetti di età ≥ 50 anni, la co-somministrazione di PCV13 con Td ha portato a immunogenicità e sicurezza simili per PCV13 ma a immunogenicità ridotta per Td [62].

Anche la co-somministrazione di PCV e vaccino anti-epatite A (HepA) potrebbe ridurre l'immunogenicità di quest'ultimo, come evidenziato da uno studio su 305 volontari di età ≥ 18 anni assegnati a 3 bracci sperimentali: PCV13 + HepA, PCV13 e HepA. Con la co-somministrazione si sono invece riscontrate, rispetto alla somministrazione di PCV13 da solo, una migliore risposta anticorpale e una maggiore attività opsonofagocitica relativamente al sierotipo 3. Il profilo di sicurezza è risultato simile [63].

DECLINO DELL'IMMUNITÀ E REPLACEMENT DEI SIEROTIPI

Negli adulti potrebbe essere necessaria la somministrazione di dosi addizionali di vaccino pneumococcico a causa del declino dell'immunità e dell'emergere di ceppi sostitutivi, entrambi fenomeni che possono inficiare la protezione offerta dai prodotti esistenti. Per PPSV23, è noto che l'*effectiveness* diminuisca nell'arco di alcuni anni [10,64] e sia necessario considerare una rivaccinazione ogni 5-10 anni nei pazienti a rischio continuo di malattia grave. Al contrario, l'*effectiveness* di PCV13 non sembra ridursi fino ad almeno 4 anni dopo la vaccinazione [65], ma sono necessari studi a lungo termine per chiarire il calo dell'immunità conferita dai vari tipi di PCV.

L'emergenza di sierotipi non vaccinali dovuta al *replacement*, che possono comunque essere causa di MIP, crea un bersaglio epidemiologico mobile per la vaccinazione pneumococcica, rendendo necessario lo sviluppo di vaccini a maggiori e/o diverse valenze o che non dipendano da specifici polisaccaridi capsulari per la protezione. A titolo di esempio, va ricordato che pochi anni dopo l'inizio della vaccinazione universale pediatrica con PCV7 negli Stati Uniti, il sierotipo 19A (non incluso nel vaccino) divenne la causa più frequente di malattia pneumococcica sia nei bambini che negli adulti. Allo stesso modo, dopo l'introduzione di PCV13, è aumentata la prevalenza dei sierotipi non contenuti nel vaccino [66-68]. Una revisione sistematica di 29 studi osservazionali e 2.033.961 di casi ha mostrato che la vaccinazione infantile con PCV13 ha portato a un incremento significativo dei casi di MIP da sierotipi non vaccinali tra gli adulti, soprattutto in quelli di età superiore a 65 anni [69]. L'emergere di ceppi sostitutivi evidenzia la necessità, a livello di popolazione, della sorveglianza continua della malattia pneumococcica e, a livello indi-

viduale, di nuovi vaccini a valenza estesa che coprano una gamma più ampia di sierotipi, diretti anche a coloro che erano stati precedentemente immunizzati con i vaccini pneumococcici esistenti [70].

CAMBIO DI PARADIGMA NELLE FUTURE STRATEGIE DI VACCINAZIONE PER LE INFEZIONI PNEUMOCOCCICHE NELLA POPOLAZIONE ADULTA ANZIANA

Dopo oltre vent'anni di utilizzo a livello mondiale dei vaccini coniugati contro lo pneumococco, è giunto un cambio di paradigma con il lancio di PCV di terza generazione per adulti e bambini. La prima generazione di PCV nell'infanzia all'inizio degli anni 2000 ha rappresentato una vera e propria rivoluzione nell'epidemiologia dello pneumococco [71], incidendo anche sul fenomeno dell'antibiotico resistenza [72]. Il successo si è consolidato con la seconda generazione di PCV; tuttavia, negli ultimi anni, sono emerse preoccupazioni a causa del *replacement* sierotipico e dell'aumento della resistenza agli antibiotici tra gli isolati non-PCV [73], portando alla necessità di nuove formulazioni.

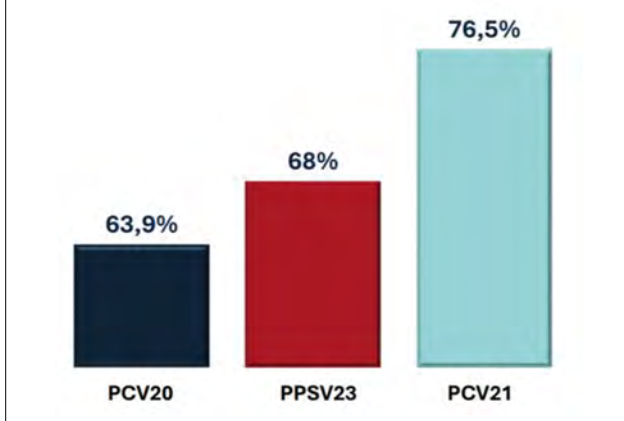
Come riportato nell'introduzione al presente capitolo, oggi abbiamo a disposizione una ulteriore opportunità vaccinale per la popolazione adulta/anziana, a maggiore valenza, il PCV21. Approvato nel 2024 dalla FDA [15] e nel 2025 da EMA [16], PCV21 è indicato, negli individui di età ≥ 18 anni, per l'immunizzazione attiva nella prevenzione della malattia invasiva e dell'infezione polmonare causate da *Streptococcus pneumoniae* (22 sierotipi [17] di cui otto sierotipi unici, non coperti da nessun altro vaccino pneumococcico attualmente autorizzato: 15A, 15C, 16F, 23A, 23B, 24F, 31 e 35B1). Il 23 maggio 2025 anche l'AIFA ha annunciato in Gazzetta Ufficiale [18], la classificazione in classe CNN di PCV21.

PCV21 è una novità assoluta, in quanto offre numerosi sierotipi che non sono coperti da altri PCV, di cui sono frequentemente portatori i bambini e che possono infettare i soggetti a rischio. Poiché questo vaccino è destinato agli adulti anziani, che hanno meno probabilità di essere portatori di pneumococco, si prevede che la pressione selettiva sui ceppi circolanti sarà minore. Inoltre, negli anziani la proporzione di MIP da sierotipi contenuti in PCV20 e PCV21 è piuttosto elevata, così come anche riportato nell'ultimo rapporto MaBI dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) [74]. Infatti, considerando la numerosità percentuale dei casi di MIP, per sierotipo, notificati nel 2023 all'ISS, nella popolazione over 64, si evince come oltre il 63% dei casi potrebbe essere prevenuto mediante l'uso dei vaccini oggi disponibili (Fig. 2). Il vaccino PCV21 sarà trattato in dettaglio nel capitolo 3 del presente report.

Conclusioni

Attualmente la vaccinazione anti-pneumococcica è raccomandata, a livello nazionale e internazionale, nei soggetti esposti a malattia grave, con età e presenza di comorbidità identificati come principali fattori di rischio. Un processo decisionale personalizzato richiede,

Fig. 2. Copertura dei vaccini PCV20, PPSV23 e PCV21 in rapporto ai casi di MIP notificati all'ISS nel 2023 e nella popolazione over 64 (calcolo da Tabella n. 12 del rapporto MaBI 2024, [74]).



inoltre, che i medici considerino nei loro pazienti la probabilità di esposizione all'infezione, l'immunogenicità e l'efficacia clinica dei prodotti disponibili, l'immunità mucosale conferita, l'immunità di comunità raggiunta, la somministrazione concomitante con altri vaccini, il declino dell'immunità acquisita e il *replacement* dei sierotipi circolanti.

Guardando avanti, le strategie con i vaccini esistenti richiedono chiarimenti riguardo agli intervalli di eventuali rivaccinazioni e al miglioramento dell'immunogenicità nei pazienti immunocompromessi. Infine, sono necessari nuove formulazioni per mitigare l'emergenza di ceppi sostitutivi che rappresentano un bersaglio epidemiologico mobile per i vaccini in commercio a base di polisaccaridi capsulari [70].

Bibliografia

- Presidenza del Consiglio dei Ministri – Conferenza Permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano. Intesa 2 agosto 2023. Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, sul documento recante "Piano nazionale di prevenzione vaccinale (PNPV) 2023-2025" e sul documento recante "Calendario nazionale vaccinale" (Rep. atti n. 193/CSR del 2 agosto 2023). (23A04685) (GU Serie Generale n. 194 del 21-08-2023). Available at: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2023/08/21/23A04685/SG>. Accessed on: 09.03.2025.
- Namkoong H, Ishii M, Funatsu Y, Kimizuka Y, Yagi K, Asami T, Asakura T, Suzuki S, Kamo T, Fujiwara H, Tasaka S, Betsuyaku T, Hasegawa N. Theory and strategy for Pneumococcal vaccines in the elderly. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12:336-43. <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1075678>.
- Poolman JT, Peeters CC, van den Dobbelsteen GP. The history of pneumococcal conjugate vaccine development: dose selection. *Expert Rev Vaccines* 2013;12:1379-94. <https://doi.org/10.1586/14760584.2013.852475>.
- Macintyre CR, Ridda I, Gao Z, Moa AM, McIntyre PB, Sullivan JS, Jones TR, Hayen A, Lindley RI. A randomized clinical trial of the immunogenicity of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 23-valent polysaccharide vaccine in frail, hospitalized elderly. *PLoS One* 2014;9:e94578. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094578>.
- Ridda I, Macintyre CR, Lindley R, Gao Z, Sullivan JS, Yuan FF, McIntyre PB. Immunological responses to pneumococcal vaccine in frail older people. *Vaccine* 2009;27:1628-36. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.11.098>.
- Vadlamudi NK, Parhar K, Altre Malana KL, Kang A, Marra F. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to 23-valent pneumococcal polysaccharide in immunocompetent adults: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2019;37:1021-9. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.01.014>.
- French N, Gordon SB, Mwalukomo T, White SA, Mwafurirwa G, Longwe H, Mwaiponya M, Zijlstra EE, Molyneux ME, Gilks CF. A trial of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2010;362:812-22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0903029>.
- Dransfield MT, Harnden S, Burton RL, Albert RK, Bailey WC, Casaburi R, Connett J, Cooper JA, Criner GJ, Curtis JL, Han MK, Make B, Marchetti N, Martinez FJ, McEvoy C, Nahm MH, Niewoehner DE, Porszasz J, Reilly J, Scanlon PD, Scharf SM, Sciruba FC, Washko GR, Woodruff PG, Lazarus SC; NIH COPD Clinical Research Network. Long-term comparative immunogenicity of protein conjugate and free polysaccharide pneumococcal vaccines in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis* 2012;55:e35-44. <https://doi.org/10.1093/cid/cis513>.
- Tobudic S, Plunger V, Sunder-Plassmann G, Riegersperger M, Burgmann H. Randomized, single blind, controlled trial to evaluate the prime-boost strategy for pneumococcal vaccination in renal transplant recipients. *PLoS One* 2012;7:e46133. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046133>.
- Musher DM, Manoff SB, McFetridge RD, Liss CL, Marchese RD, Raab J, Rueda AM, Walker ML, Hoover PA. Antibody persistence ten years after first and second doses of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine, and immunogenicity and safety of second and third doses in older adults. *Hum Vaccin* 2011;7:919-28. <https://doi.org/10.4161/hv.7.9.15996>.
- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Pneumovax. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. 07/11/2019. Available at: <https://medicinali.aifa.gov.it/#/it/dettaglio/0000034160>. Accessed on: 08.10.2025.
- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Prevenar 13. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. 12/06/2025. Available at: <https://medicinali.aifa.gov.it/#/it/dettaglio/0000043360>. Accessed on: 08.10.2025.
- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Vaxneuvance. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. 13/12/2024. Available at: <https://medicinali.aifa.gov.it/#/it/dettaglio/0000062486>. Accessed on: 08.10.2025.
- Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Prevenar 20. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. 18/04/2024. Available at: <https://medicinali.aifa.gov.it/#/it/dettaglio/0000062870>. Accessed on: 08.10.2025.
- FDA. Capvaxive. Available at: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/capvaxive>. Accessed on: 08.10.2025.
- EMA. Capvaxive. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/capvaxive-epar-product-information_en.pdf. Accessed on: 08.10.2025.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). About pneumococcal vaccines. Last reviewed: September 11, 2024. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/pneumo/hcp/about-vaccine.html>. Accessed on: 09.03.2025.
- AIFA. Classificazione, ai sensi dell'articolo 12, comma 5, della legge 8 novembre 2012, n. 189, del medicinale per uso umano vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato (21-valente), "Capvaxive". (Determina n. 601/2025). (25A02815) (GU Serie Generale n. 118 del 23-05-2025). Available at: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2025/05/23/118/sg/pdf>. Accessed on: 08.10.2025.
- Kobayashi M, Pilishvili T, Farrar JL, Leidner AJ, Gierke R,

- Prasad N, Moro P, Campos-Outcalt D, Morgan RL, Long SS, Poehling KA, Cohen AL. Pneumococcal Vaccine for Adults Aged ≥ 19 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2023. *MMWR Recomm Rep* 2023;72:1-39. <https://doi.org/10.15585/mmwr.r7203a1>.
- [20] Kobayashi M, Leidner AJ, Gierke R, Farrar JL, Morgan RL, Campos-Outcalt D, Schechter R, Poehling KA, Long SS, Loehr J, Cohen AL. Use of 21-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Adults: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2024;73:793-8. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7336a3>.
- [21] Shapiro ED, Berg AT, Austrian R, Schroeder D, Parcells V, Margolis A, Adair RK, Clemens JD. The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine. *N Engl J Med* 1991;325:1453-60. <https://doi.org/10.1056/NEJM199111213252101>.
- [22] Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, Barlow WE, Adams AL, Hanson CA, Mahoney LD, Shay DK, Thompson WW; Vaccine Safety Datalink. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2003;348:1747-55. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022678>.
- [23] Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS, Morser J, Kobayashi H, Kobayashi T, D'Alessandro-Gabazza C, Nakayama S, Nishikubo K, Noguchi T, Takei Y, Gabazza EC. Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomised and placebo controlled trial. *BMJ* 2010;340:c1004. <https://doi.org/10.1136/bmj.c1004>.
- [24] Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013:CD000422. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000422.pub3>.
- [25] Latifi-Navid H, Latifi-Navid S, Mostafaiy B, Jamalkandi SA, Ahmadi A. Pneumococcal Disease and the Effectiveness of the PPV23 Vaccine in Adults: A Two-Stage Bayesian Meta-Analysis of Observational and RCT Reports. *Sci Rep* 2018 Jul 23;8(1):11051. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29280-2>.
- [26] Farrar JL, Childs L, Ouattara M, Akhter F, Britton A, Pilishvili T, Kobayashi M. Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Effectiveness of Pneumococcal Vaccines in Adults. *Pathogens* 2023;12:732. <https://doi.org/10.3390/pathogens12050732>.
- [27] Nakashima K, Suzuki K, Aoshima M, Murabata M, Kondo K, Ohfuji S, Fukushima W, Maeda A, Hirota Y; Pneumonia in Elderly People Study Group. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine against community-acquired pneumonia in older individuals after the introduction of childhood 13-valent pneumococcal conjugate vaccine: A multicenter hospital-based case-control study in Japan. *Vaccine* 2022;40:6589-98. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.09.055>.
- [28] Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, van Werkhoven CH, van Deursen AM, Sanders EA, Verheij TJ, Patton M, McDonough A, Moradoghli-Haftvani A, Smith H, Mellelieu T, Pride MW, Crowther G, Schmoele-Thoma B, Scott DA, Jansen KU, Lobatto R, Oosterman B, Visser N, Caspers E, Smorenburg A, Emimi EA, Gruber WC, Grobbee DE. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015;372:1114-25. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408544>.
- [29] Mohapi L, Pinedo Y, Osiyemi O, Supparatpinyo K, Ratanasuwan W, Molina JM, Dagan R, Tamms G, Sterling T, Zhang Y, Pedley A, Hartzel J, Kan Y, Hurtado K, Musey L, Simon JK, Buchwald UK; V114-018 (PNEU-WAY) study group. Safety and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, in adults living with HIV. *AIDS* 2022;36:373-82. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000003126>.
- [30] Duarte G, Muresan P, Ward S, Laimon L, Pelton SI, Canniff J, Golner A, Bone F, Newton L, Fenton T, Coutinho CM, João EC, Santos BR, Pilotto JH, Oliveira RH, Pinto JA, Machado ES, Kreitchman R, Chakhtoura N, Mussi-Pinhata MM, Weinberg A. Immunogenicity of Conjugated and Polysaccharide Pneumococcal Vaccines Administered During Pregnancy or Postpartum to Women With HIV. *J Infect Dis* 2022;225:1021-31. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab567>.
- [31] See KC. Vaccination for the Prevention of Infection among Immunocompromised Patients: A Concise Review of Recent Systematic Reviews. *Vaccines (Basel)* 2022;10:800. <https://doi.org/10.3390/vaccines10050800>.
- [32] Choi W, Kim JG, Beom SH, Hwang JE, Shim HJ, Cho SH, Shin MH, Jung SH, Chung JJ, Song JY, Bae WK. Immunogenicity and Optimal Timing of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccination during Adjuvant Chemotherapy in Gastric and Colorectal Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Cancer Res Treat* 2020;52:246-53. <https://doi.org/10.4143/crt.2019.189>.
- [33] Smok-Kalwat J, Mertowska P, Korona-Główniak I, Mertowski S, Niedzwiedzka-Rystwej P, Bębnowska D, Gosik K, Stepulak A, Góźdz S, Roliński J, Górecka Z, Siwiec J, Grywalska E. Enhancing Immune Response in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients: Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *J Clin Med* 2024;13:1520. <https://doi.org/10.3390/jcm13051520>.
- [34] Mülling N, van de Sand L, Völk K, Aufderhorst UW, van der Linden M, Horn PA, Kribben A, Wilde B, Krawczyk A, Witzke O, Lindemann M. Antibody responses after sequential vaccination with PCV13 and PPSV23 in kidney transplant recipients. *Infection* 2023;51:1703-16. <https://doi.org/10.1007/s15010-023-02054-3>.
- [35] Helmer L, van de Sand L, Wojtakowski T, Otte M, Witzke O, Sondermann W, Krawczyk A, Lindemann M. Antibody responses after sequential vaccination with PCV13 and PPSV23 in patients with moderate to severe plaque psoriasis under immunosuppressive therapy. *mBio* 2024;15:e0048224. <https://doi.org/10.1128/mbio.00482-24>.
- [36] Fritzell B. Bridging studies. *Dev Biol Stand* 1998;95:181-8.
- [37] Platt HL, Cardona JF, Haranaka M, Schwartz HI, Narejos Perez S, Dowell A, Chang CJ, Dagan R, Tamms GM, Sterling T, Morgan L, Shi Y, Pedley A, Musey LK, Buchwald UK. A phase 3 trial of safety, tolerability, and immunogenicity of V114, 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, compared with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 50 years of age and older (PNEU-AGE). *Vaccine* 2022;40:162-72. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.08.049>.
- [38] Hammitt LL, Quinn D, Janczewska E, Pasquel FJ, Tytus R, Rajender Reddy K, Abarca K, Khaertynova IM, Dagan R, McCauley J, Cheon K, Pedley A, Sterling T, Tamms G, Musey L, Buchwald UK. Immunogenicity, Safety, and Tolerability of V114, a 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine, in Immunocompetent Adults Aged 18-49 Years With or Without Risk Factors for Pneumococcal Disease: A Randomized Phase 3 Trial (PNEU-DAY). *Open Forum Infect Dis* 2021;9:ofab605. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab605>.
- [39] Essink B, Sabharwal C, Cannon K, Frenck R, Lal H, Xu X, Sundaraiyer V, Peng Y, Moyer L, Pride MW, Scully IL, Jansen KU, Gruber WC, Scott DA, Watson W. Pivotal Phase 3 Randomized Clinical Trial of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Adults Aged ≥ 18 Years. *Clin Infect Dis* 2022;75:390-8. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab990>.
- [40] Klein NP, Peyrani P, Yacisin K, Caldwell N, Xu X, Scully IL, Scott DA, Jansen KU, Gruber WC, Watson W. A phase 3, randomized, double-blind study to evaluate the immunogenicity and safety of 3 lots of 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in pneumococcal vaccine-naïve adults 18 through 49 years of age. *Vaccine* 2021;39:5428-35. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.07.004>.
- [41] Sabharwal C, Sundaraiyer V, Peng Y, Moyer L, Belanger TJ, Gessner BD, Jodar L, Jansen KU, Gruber WC, Scott DA, Watson

- W. Immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 18 to 64 years old with medical conditions and other factors that increase risk of pneumococcal disease. *Hum Vaccin Immunother* 2022;18:2126253. <https://doi.org/10.1080/21645515.2022.2126253>.
- [42] Cannon K, Elder C, Young M, Scott DA, Scully IL, Baugher G, Peng Y, Jansen KU, Gruber WC, Watson W. A trial to evaluate the safety and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine in populations of adults ≥ 65 years of age with different prior pneumococcal vaccination. *Vaccine* 2021;39:7494-502. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.10.032>.
- [43] FDA. Vaxneuvance. Package insert. Available at: <https://www.fda.gov/files/vaccines%2C%20blood%20%26%20biologics/published/Package-Insert-VAXNEUVANCE.pdf>. Accessed on: 08.10.2025.
- [44] FDA. Summary basis for regulatory action (Vaxneuvance). July 16, 2021. Available at: <https://www.fda.gov/media/151201/download>. Accessed on: 08.10.2025.
- [45] FDA. Prevnar 20. Package insert. Available at: <https://fda.report/media/149987/Package+Insert+-+PREVNAR+20.pdf>. Accessed on: 08.10.2025.
- [46] FDA. Summary basis for regulatory action (Prevnar20). June 8, 2021. Available at: <https://fda.report/media/150388/June+8%2C+2021+Summary+Basis+for+Regulatory+Action+-+PREVNAR+20.pdf>. Accessed on: 08.10.2025.
- [47] Miller ER, Moro PL, Cano M, Lewis P, Bryant-Genevieve M, Shimabukuro TT. Post-licensure safety surveillance of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1990-2013. *Vaccine* 2016;34:2841-6. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.04.021>.
- [48] McNeil MM, Weintraub ES, Duffy J, Sukumaran L, Jacobsen SJ, Klein NP, Hambidge SJ, Lee GM, Jackson LA, Irving SA, King JP, Kharbanda EO, Bednarczyk RA, DeStefano F. Risk of anaphylaxis after vaccination in children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:868-78. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.07.048>.
- [49] Haber P, Arana J, Pilishvili T, Lewis P, Moro PL, Cano M. Post-licensure surveillance of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in adults aged ≥ 19 years old in the United States, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), June 1, 2012-December 31, 2015. *Vaccine* 2016;34:6330-4. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.10.052>.
- [50] Tseng HF, Sy LS, Qian L, Liu IA, Mercado C, Lewin B, Tartof SY, Nelson J, Jackson LA, Daley MF, Weintraub E, Klein NP, Belongia E, Liles EG, Jacobsen SJ. Pneumococcal Conjugate Vaccine Safety in Elderly Adults. *Open Forum Infect Dis* 2018;5:ofy100. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy100>.
- [51] Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Rapporto Vaccini 2023 La sorveglianza postmarketing in Italia dei vaccini non-COVID-19. Available at: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/0/Rapporto_vaccini_2023.pdf. Accessed on: 08.10.2025.
- [52] von Gottberg A, de Gouveia L, Tempia S, Quan V, Meiring S, von Mollendorf C, Madhi SA, Zell ER, Verani JR, O'Brien KL, Whitney CG, Klugman KP, Cohen C; GERMES-SA Investigators. Effects of vaccination on invasive pneumococcal disease in South Africa. *N Engl J Med* 2014;371:1889-99. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1401914>.
- [53] Nuorti JP, Whitney CG; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of pneumococcal disease among infants and children - use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2010;59:1-18.
- [54] Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, Leidner AJ, Campos-Outcalt D, Morgan RL, Long SS, Poehling KA, Cohen AL; ACIP Pneumococcal Vaccines Work Group; CDC Contributors. Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Children: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2022;71:1174-81. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7137a3>.
- [55] Ahmed SS, Pondo T, Xing W, McGee L, Farley M, Schaffner W, Thomas A, Reingold A, Harrison LH, Lynfield R, Rowlands J, Bennett N, Petit S, Barnes M, Smelser C, Beall B, Whitney CG, Pilishvili T. Early Impact of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Use on Invasive Pneumococcal Disease Among Adults With and Without Underlying Medical Conditions-United States. *Clin Infect Dis* 2020;70:2484-92. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz739>.
- [56] Nakashima K, Aoshima M, Ohfuchi S, Yamawaki S, Nemoto M, Hasegawa S, Noma S, Misawa M, Hosokawa N, Yaegashi M, Otsuka Y. Immunogenicity of simultaneous versus sequential administration of a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine and a quadrivalent influenza vaccine in older individuals: A randomized, open-label, non-inferiority trial. *Hum Vaccin Immunother* 2018;14:1923-30. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1455476>.
- [57] Shimada K, Morinaga H, Kiyanagi T, Miyazaki T, Nishitani-Yokoyama M, Okai I, Tamura H, Konishi H, Kurata T, Miyauchi K, Daida H. Safety and Efficacy of Simultaneous Inoculations of Pneumococcal and Influenza Vaccines in Patients with Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb* 2021;28:826-34. <https://doi.org/10.5551/jat.58297>.
- [58] Severance R, Schwartz H, Dagan R, Connor L, Li J, Pedley A, Hartzel J, Sterling TM, Nolan KM, Tamms GM, Musey LK, Buchwald UK. Safety, tolerability, and immunogenicity of V114, a 15-valent pneumococcal conjugate vaccine, administered concomitantly with influenza vaccine in healthy adults aged ≥ 50 years: a randomized phase 3 trial (PNEU-FLU). *Hum Vaccin Immunother* 2022;18:1-14. <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1976581>.
- [59] Thompson AR, Klein NP, Downey HJ, Patterson S, Sundaraiyer V, Watson W, Clarke K, Jansen KU, Sebastian S, Gruber WC, Scott DA, Schmöele-Thoma B. Co-administration of 13-valent pneumococcal conjugate and quadrivalent inactivated influenza vaccines in adults previously immunized with polysaccharide pneumococcal vaccine 23: a randomized clinical trial. *Hum Vaccin Immunother* 2019;15:444-51. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1533777>.
- [60] Cannon K, Cardona JF, Yacisin K, Thompson A, Belanger TJ, Lee DY, Peng Y, Moyer L, Ginis J, Gruber WC, Scott DA, Watson W. Safety and immunogenicity of a 20-valent pneumococcal conjugate vaccine coadministered with quadrivalent influenza vaccine: A phase 3 randomized trial. *Vaccine* 2023;41:2137-46. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.11.046>.
- [61] Maréchal C, Lal H, Poder A, Ferguson M, Enweonye I, Heineman TC, Hervé C, Rheault P, Talli J, Wauters D, Oostvogels L. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine co-administered with the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in adults ≥ 50 years of age: A randomized trial. *Vaccine* 2018;36:4278-86. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.05.110>.
- [62] Min JY, Mwakingwe-Omari A, Riley M, Molo LY, Soni J, Girard G, Danier J. The adjuvanted recombinant zoster vaccine co-administered with the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults aged ≥ 50 years: A randomized trial. *J Infect* 2022;84:490-8. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.12.033>.
- [63] Riekkinen M, Pakkanen SH, Hutse V, Roukaerts I, Ollgren J, Käyhty H, Herzog C, Rombo L, Kantele A. Co-administered pneumococcal conjugate vaccine decreases immune response to hepatitis A vaccine: a randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect* 2023;29:1553-60. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.08.006>.
- [64] Musher DM, Manof SB, Liss C, McFetridge RD, Marchese RD, Bushnell B, Alvarez F, Painter C, Blum MD, Silber JL. Safety and antibody response, including antibody persistence for 5 years, after primary vaccination or revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and older adults. *J Infect Dis* 2010;201:516-24. <https://doi.org/10.1086/649839>.

- [65] Suaya JA, Jiang Q, Scott DA, Gruber WC, Webber C, Schmoele-Thoma B, Hall-Murray CK, Jodar L, Isturiz RE. Post hoc analysis of the efficacy of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine against vaccine-type community-acquired pneumonia in at-risk older adults. *Vaccine* 2018;36:1477-83. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.01.049>.
- [66] Varghese J, Chochua S, Tran T, Walker H, Li Z, Snippes Vagnone PM, Lynfield R, McGee L, Li Y, Metcalf BJ, Pilishvili T, Beall B. Multistate population and whole genome sequence-based strain surveillance of invasive pneumococci recovered in the USA during 2017. *Clin Microbiol Infect* 2020;26:512.e1-512.e10. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.09.008>.
- [67] de Miguel S, Domenech M, González-Camacho F, Sempere J, Vicioso D, Sanz JC, Comas LG, Ardanuy C, Fenoll A, Yuste J. Nationwide Trends of Invasive Pneumococcal Disease in Spain From 2009 Through 2019 in Children and Adults During the Pneumococcal Conjugate Vaccine Era. *Clin Infect Dis* 2021;73:e3778-87. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1483>.
- [68] Bajema KL, Gierke R, Farley MM, Schaffner W, Thomas A, Reingold AL, Harrison LH, Lynfield R, Burzlaff KE, Petit S, Barnes M, Torres S, Vagnone PMS, Beall B, Pilishvili T. Impact of Pneumococcal Conjugate Vaccines on Antibiotic-Nonsusceptible Invasive Pneumococcal Disease in the United States. *J Infect Dis* 2022;226:342-51. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiac154>.
- [69] Vadlamudi NK, Chen A, Marra F. Impact of the 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2019;69:34-49. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy872>.
- [70] See KC. Pneumococcal Vaccination in Adults: A Narrative Review of Considerations for Individualized Decision-Making. *Vaccines (Basel)* 2023;11:908. <https://doi.org/10.3390/vaccines11050908>.
- [71] Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, Elvin L, Ensor KM, Hackell J, Siber G, Malinoski F, Madore D, Chang I, Kohberger R, Watson W, Austrian R, Edwards K. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Group. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:187-95. <https://doi.org/10.1097/00006454-200003000-00003>.
- [72] Whitney CG, Klugman KP. Vaccines as tools against resistance: the example of pneumococcal conjugate vaccine. *Semin Pediatr Infect Dis* 2004;15:86-93. <https://doi.org/10.1053/j.spid.2004.01.011>.
- [73] Rybak A, Levy C, Ouldali N, Bonacorsi S, Béchet S, Delobbe JF, Batard C, Donikian I, Goldrey M, Assouline J, Cohen R, Varon E. Dynamics of Antibiotic Resistance of *Streptococcus pneumoniae* in France: A Pediatric Prospective Nasopharyngeal Carriage Study from 2001 to 2022. *Antibiotics (Basel)* 2023;12:1020. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12061020>.
- [74] Istituto Superiore di Sanità. Sorveglianza nazionale delle malattie batteriche invasive: dati 2021-2023. 2024. Available at: <https://www.iss.it/documents/20126/6703853/RIS+2-2024.pdf/67f460ad-111b-9fd9-24bd-4e23160ad864?t=1727273034488>. Accessed on: 08/10/2025.

Il vaccino coniugato anti-pneumococcico 21-valente per la prevenzione delle infezioni da *Streptococcus pneumoniae* nella popolazione adulta: immunogenicità e sicurezza

ALEXANDER DOMNICH¹, MARIANNA SCARPALEGGIA², GIANCARLO ICARDI^{1,2,3}

¹ U.O. Igiene, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova;

² Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Genova, Genova;

³ Centro Interuniversitario di Ricerca sull'Influenza e le altre Infezioni Trasmissibili (CIRI-IT), Genova

1. Introduzione

Attualmente sono disponibili due tipologie di vaccino anti-pneumococcico, il vaccino polisaccaridico 23-valente (PPV23, 23-valent *Pneumococcal Polysaccharide Vaccine*) e diverse formulazioni di vaccino coniugato (PCV, *Pneumococcal Conjugate Vaccine*) [1]. PPV23 (contiene i sierotipi 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F e 33F) è stato autorizzato nel 1983 e nel tempo si è dimostrato efficace nel prevenire diversi esiti correlati a *Streptococcus pneumoniae* nell'anziano. Una metanalisi condotta da Falkenhorts et al. [2] ha rilevato che, negli studi clinici randomizzati e controllati (RCT, *Randomized Controlled Trial*) ad alto rigore metodologico, PPV23 ha mostrato un'efficacia del 73% (IC 95%: 10-92%) nella prevenzione delle malattie invasive da qualsiasi sierotipo e del 64% (IC 95%: 35-80%) nei confronti della polmonite pneumococcica da qualsiasi sierotipo. Tuttavia, la protezione indotta dal PPV23 è principalmente dovuta alla risposta di tipo B tramite rilascio delle immunoglobuline M (IgM) [3]. Poiché l'immunogenicità di PPV23 è indipendente dai linfociti T, la produzione di cellule B memoria risulta limitata o del tutto assente e di conseguenza non si osserva una risposta anamnesticca dopo un'eventuale dose *booster* [4, 5].

Nei bambini piccoli, l'immunogenicità di PPV23 si è dimostrata insufficiente, per questo motivo sono stati sviluppati i PCV [6]. Il processo di coniugazione dell'antigene polisaccaridico capsulare con una proteina vettore permette di generare una risposta T dipendente e quindi una produzione di cellule B memoria capaci di indurre la risposta anamnesticca in seguito alla rivaccinazione o all'esposizione naturale [7, 8]. Nel 2000, fu autorizzato il PCV 7-valente (PCV7) che conteneva gli antigeni capsulari dei sierotipi 4, 6B, 9 V, 14, 18C, 19F e 23F [9]. Negli anni successivi si è osservato un costante declino della carica della malattia (sia invasiva che non invasiva) dovuta a questi sierotipi [10]. Al fine di ampliare la copertura dei sierotipi circolanti, furono in seguito sviluppati i vaccini 10-valente (sierotipi del PCV-7 più sierotipi 1, 5 e 7F) e 13-valente (PCV13; sierotipi del PCV7 più sierotipi 1, 3, 5, 6A, 7F e 19A) che, a partire dal 2010, hanno progressivamente sostituito il PCV7 [10, 11]. Tut-

tavia, con l'incremento delle coperture vaccinali pediatriche, si è assistito al fenomeno di *serotype replacement* che consiste nell'aumento relativo della prevalenza dei sierotipi non inclusi in PCV10/PCV13 [12]. Ad esempio, mentre in Europa l'incidenza totale della malattia invasiva nel periodo dall'introduzione del PCV7 al 2018 è calata in tutte le fasce di età (del 42% nei bambini <5 anni, del 32% nei soggetti di età 5-64 anni e del 7% negli over 65), il peso relativo dei sierotipi non contenuti nel PCV13 è aumentato drasticamente (del 111%, 63% e 84% nei soggetti di età rispettivamente <5, 5-64 e ≥65 anni) [13]. Al fine di ridurre l'impatto di questo fenomeno, sono stati recentemente sviluppati il PCV 15-valente (PCV15; sierotipi del PCV13 più sierotipi 22F e 33F) e il PCV 20-valente (PCV20; sierotipi del PCV13 più sierotipi 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F e 33F) [14].

Il successo della vaccinazione pediatrica con i PCV ha rinnovato l'interesse per l'uso delle formulazioni coniugate negli adulti, in particolare negli anziani, poiché queste potrebbero offrire una protezione più duratura. [15]. Infatti, in seguito all'estensione dell'indicazione d'età a ≥50 anni per il PCV13, diverse giurisdizioni hanno introdotto un protocollo vaccinale sequenziale che prevedeva una dose di PCV13 seguita da una dose di PPV23. [16, 17]. Le attuali raccomandazioni per gli over 65 e per gli adulti a rischio prevedono una dose di PCV20 o una dose di PCV15 seguita da una dose di PPV23 [14, 18]. Tuttavia, con l'introduzione in commercio del PCV21 sono in corso ulteriori aggiornamenti delle raccomandazioni internazionali sulla vaccinazione anti-pneumococcica ma per questi aspetti si rimanda alla lettura del capitolo 5 del presente report.

Come riportato in precedenza, tutte le formulazioni di PCV finora disponibili sono state sviluppate con un focus primario sui bambini piccoli, cercando di massimizzare la copertura dei sierotipi maggiormente responsabili dei casi nella popolazione pediatrica. D'altronde, recenti studi di sorveglianza, hanno sottolineato il fatto che la distribuzione dei sierotipi pneumococcici varia anche notevolmente tra le diverse fasce di età [19,20]. Al fine di ovviare le problematiche dovute alla parziale non corrispondenza dei sierotipi inclusi nei PCV13/PCV15/PCV20 e dei sierotipi responsabili della maggior parte dei casi di malattia negli adulti, è stata recentemente

svilupata la prima formulazione PCV specifica per il soggetto adulto.

Questo capitolo ha l'obiettivo di raccogliere e sintetizzare qualitativamente le evidenze scientifiche riguardanti gli aspetti clinici del nuovo vaccino PCV21 (V116).

In particolare, dopo un riassunto della tecnologia in oggetto, saranno riportati i risultati di una rassegna sistematica relativa all'immunogenicità e alla sicurezza del V116 nella popolazione adulta.

2. Descrizione della tecnologia

Come riportato nel riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) [21], V116 è un PCV 21-valente che contiene i sierotipi 3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15B, 15C, 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F e 35B. Tra questi, otto (15A, 15C, 16F, 23A, 23B, 24F, 31 e 35B) non sono inclusi in alcun vaccino attualmente disponibile [21, 22]. Il sierotipo riferito come 15C rappresenta in realtà il sierotipo 15B (contenuto in PCV20 e PPV23, ma non in PCV13 e PCV15) sottoposto al processo di de-O-acetilazione e risulta strutturalmente e antigenicamente simile al sierotipo 15C [23]. Per tale motivo, l'attuale indicazione terapeutica di V116 prevede l'immunizzazione attiva per la prevenzione della malattia invasiva e delle polmoniti da *Streptococcus pneumoniae* appartenente a 22 anziché 21 sierotipi nei soggetti di età pari o superiore ai 18 anni. Gli aspetti relativi alla immunogenicità crociata del V116 saranno ulteriormente approfonditi in seguito.

Ciascuno dei 21 antigeni è rappresentato dai polisaccaridi capsulari dei corrispondenti sierotipi in quantità pari a 4,0 µg per antigene. Così come gli altri PCV, tutti gli antigeni sono glico-coniugati alla proteina vettore CRM197 (circa 65 µg), che è un mutante non tossico della tossina difterica originaria di *Corynebacterium diphtheriae* C7 ed espressa in forma ricombinante in *Pseudomonas fluorescens*. È da notare che, a differenza di altri vaccini pneumococcici coniugati, il V116 non è adiuvato con sali di alluminio.

L'attuale scheda vaccinale prevede la somministrazione intramuscolare del V116 in un'unica dose da 0,5 ml [21].

3. Metodi

3.1. CONFORMITÀ ALLE LINEE GUIDA

La presente revisione sistematica è stata condotta alle linee guida PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) [24].

3.2. CRITERI DI ELEGGIBILITÀ

L'algoritmo PICOS (Popolazione, Intervento, Comparatore, Outcome, disegno dello Studio) [25] è stato utilizzato al fine di formulare i principali criteri di inclusione. In particolare, tali criteri comprendevano:

- P: Adulti di età ≥18 anni;
- I: V116;
- C: Qualsiasi comparatore attivo o non attivo;

- O: Immunogenicità e sicurezza;
- S: RCT.

La popolazione comprendeva soggetti di età ≥18 anni, potenzialmente eleggibili per la vaccinazione con V116, indipendentemente dalle loro caratteristiche sociodemografiche (es., adulti in età lavorativa o anziani), cliniche (es., sani o a rischio) e dall'esposizione precedente a qualsiasi vaccino pneumococcico (es., *naïve* o precedentemente vaccinati).

L'intervento consisteva in una dose di V116, nella formulazione che ha raggiunto la fase III dello sviluppo clinico. Sono stati considerati eleggibili anche gli studi che indagavano l'immunogenicità e la sicurezza di eventuali dosi di richiamo nelle popolazioni speciali (es., immunodepressione grave).

Per quanto riguarda il comparatore, sono stati inclusi i comparatori attivi, comprendendo tutti i vaccini attualmente in uso (PPV23, PCV13, PCV15 e PCV20). Era inoltre ammissibile l'uso di placebo o di comparatori non attivi, come i vaccini non pneumococcici.

Per quel che concerne gli esiti (*outcomes*), sono stati considerati i domini di immunogenicità e di sicurezza. Gli esiti relativi all'efficacia di V116 contro gli esiti clinici (es., malattia invasiva da pneumococco (MIP), polmonite) non sono stati previsti, in quanto implausibili allo stato attuale dello sviluppo clinico della tecnologia in oggetto. La descrizione dettagliata degli esiti considerati sarà riportata nei paragrafi successivi.

Relativamente al disegno dello studio, sono stati eleggibili RCT di qualsiasi fase e disegno. Dato lo stato attuale dello sviluppo clinico di V116, non è stata prevista l'inclusione degli studi osservazionali.

Sono stati applicati i seguenti criteri di esclusione: (i) *record* bibliografici ritenuti ridondanti (es., *abstract* congressuale precedente a una pubblicazione *in extenso*); (ii) popolazione dello studio mista (e.g., bambini e adulti) senza stratificazione per fasce di età; (iii) utilizzo delle formulazioni di V116 diverse da quella portata in fase III dello sviluppo clinico; (iv) utilizzo di altri vaccini coniugati 21-valenti (es., GBP410 di Sanofi/SK Bioscience); (v) studi di modellistica matematica, farmaco-economici o comunque non pertinenti agli esiti di immunogenicità e di sicurezza riportati sopra.

3.3. ESITI DI IMMUNOGENICITÀ

Gli esiti di immunogenicità sono stati stabiliti in base alle raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) [26] e al precedente report HTA su PCV15 [27] prodotto dalla stessa azienda farmaceutica. In particolare, sono stati considerati due saggi immunologici, il saggio di opsonofagocitosi (OPA, *OpsonoPhagocytosis Assay*) e l'immuno-saggio di elettrochemiluminiscenza (ECL, *ImmunoChemoLuminescence Assay*). Quest'ultimo rappresenta un'evoluzione del saggio ELISA (*Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*) volto a incrementare la sensibilità e a ridurre il volume del siero necessario. Il saggio di ECL pneumococcico permette quindi di quantificare la concentrazione totale e sierotipo specifica delle immunoglobuline di classe G (IgG). Al contrario, il saggio OPA misura la risposta

anticorpale funzionale, ovvero la capacità degli anticorpi di promuovere la fagocitosi, uccidendo gli pneumococchi e proteggendo in vivo dalla malattia. L'attività OPA è espressa tramite l'indice di opsonizzazione che equivale al reciproco della più alta diluizione sierica capace di determinare l'uccisione di $\geq 50\%$ degli pneumococchi [28]. Per tali motivi, il saggio OPA è stato considerato di interesse primario. Tuttavia, è importante notare che, a differenza dei bambini piccoli, nella popolazione adulta non è stato stabilito alcun correlato di protezione, ovvero una misura statistica derivante da un saggio di immunogenicità capace di predire un certo grado di protezione nei confronti della malattia invasiva o non invasiva in seguito alla vaccinazione anti-pneumococcica [14, 29]. Nel presente lavoro, abbiamo considerato i seguenti esiti di immunogenicità, separatamente per ciascuno dei 21 sierotipi:

- rapporto tra le medie geometriche dei titoli (GMT, *Geometric Mean Titer*) OPA a distanza di un mese dopo la vaccinazione con V116 rispetto al comparatore;
- rapporto tra le medie geometriche delle concentrazioni (GMC, *Geometric Mean Concentration*) di IgG misurate tramite il saggio ECL a distanza di un mese dopo la vaccinazione con V116 rispetto al comparatore;
- incremento della media geometrica del titolo (GMFR, *Geometric Mean Fold Rise*) OPA dal t0 prevaccinazione al t1 post-vaccinazione (1 mese);
- incremento della GMFR di IgG misurate tramite il saggio ECL dal t0 prevaccinazione al t1 post-vaccinazione (1 mese);
- percentuale di soggetti con un incremento del titolo OPA di almeno 4 volte dal t0 prevaccinazione al t1 post-vaccinazione (1 mese);
- percentuale di soggetti con un incremento della concentrazione di IgG misurate tramite il saggio ECL di almeno 4 volte dal t0 prevaccinazione al t1 post-vaccinazione (1 mese).

Inoltre, poiché lo sviluppo clinico dei nuovi vaccini pneumococcici si basa generalmente su studi di *immunobridging* (che utilizzano criteri statistici prestabiliti per dimostrare che il nuovo vaccino è non inferiore o superiore al vaccino autorizzato per uno specifico esito), sono stati valutati sia gli esiti di non inferiorità di V116 rispetto al comparatore per i sierotipi condivisi, sia gli esiti di superiorità di V116 rispetto al comparatore per i sierotipi unici [30]. Nello specifico, i criteri di non inferiorità e di superiorità si basano normalmente sul limite inferiore dell'intervallo di confidenza (IC) al 95% a due code che deve essere superiore a un dato valore prestabilito (es., $>0,5$ per la non inferiorità e $>2,0$ per la superiorità). Il criterio di non inferiorità può essere analogamente applicato agli studi di co-somministrazione con altri vaccini di routine non pneumococcici, di bioequivalenza tra lotti (*lot-to-lot consistency*) o confrontando la risposta immune tra diverse fasce di età.

3.4. ESITI DI REATTOGENICITÀ E DI SICUREZZA

Nell'ambito dello sviluppo clinico delle nuove tecnologie si distinguono gli eventi avversi sollecitati (raccolti attivamente e in maniera uniforme dallo sperimentatore, tipicamente durante i primi 5-7 giorni dopo il trattamento) e non sollecitati (riportati spontaneamente dai soggetti per tutta la durata dello studio e che comprendono tutti gli eventi avversi non rientranti nella categoria degli eventi sollecitati) [31]. Nel presente capitolo, sono state considerate le seguenti reazioni avverse sollecitate:

Locali/nel sito di iniezione:

- ≥ 1 qualsiasi reazione locale;
- dolore/dolorabilità;
- eritema;
- gonfiore;
- indurimento.

Sistemiche:

- ≥ 1 qualsiasi reazione sistemica;
- febbre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)/piressia;
- affaticamento/malessere generale/astenia;
- mal di testa/cefalea;
- mialgia;
- artralgia;
- nausea/vomito.

Per gli eventi avversi non sollecitati, sono stati considerati:

- eventi avversi gravi (SAE, *Serious Adverse Event*);
- SAE correlabili al vaccino.

Un SAE è stato definito come qualsiasi evento che sia fatale, metta in pericolo di vita, richieda il ricovero in ospedale o il suo prolungamento, porti ad invalidità persistente o significativa [32].

Tutti gli esiti relativi alla sicurezza sono stati analizzati come incidenza percentuale.

3.5. STRATEGIA DI RICERCA

La ricerca degli studi pertinenti è stata eseguita tramite diversi passaggi. Innanzitutto, è stata condotta una ricerca automatica, realizzata il 25/11/2024 da AD, utilizzando le parole chiave relative all'intervento di interesse. In particolare, sono state utilizzate le seguenti quattro banche dati: (i) PubMed; (ii) Web of Science; (iii) Scopus; (iv) ClinicalTrials.gov. Al fine di aumentare la sensibilità, non è stato applicato alcun filtro (es. lingua). La strategia di ricerca completa è riportata nella Tabella I.

Tab. I. Algoritmo di ricerca automatica utilizzato, per banca dati.

Base dati	Script
PubMed	("PCV21" OR "PCV 21" OR "V116" OR "capvaxive") OR ("21 valent" OR "21valent") AND pneumococc*)
Scopus	TITLE-ABS-KEY(PCV21 OR PCV 21 OR V116 OR 21valent pneumococcal conjugate vaccine OR 21 valent pneumococcal conjugate vaccine or capvaxive)
Web of Science	TS=("PCV21" OR "PCV 21" OR "V116" OR "21valent pneumococcal conjugate vaccine" OR "21 valent pneumococcal conjugate vaccine" OR "capvaxive")
ClinicalTrials.gov	"PCV21" OR "PCV 21" OR "V116" OR "CAPVAXIVE"

La ricerca automatica è stata completata con quella manuale eseguita da MS. In primo luogo, abbiamo esplorato i più recenti (2022-2024) *abstract books* dei congressi/conferenze delle principali società scientifiche (ECCMID, *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*; IDSA, *Infectious Disease Society of America*) e le presentazioni in occasioni delle riunioni dei comitati tecnici consultivi sulle vaccinazioni (es., ACIP, *Advisory Committee on Immunization Practices*; JCVI, *Joint Committee on Vaccination and Immunisation*). È stata poi realizzata una ricerca *backward*, revisionando quindi la bibliografia degli studi individuati durante i passaggi precedenti. In seguito, è stata eseguita una ricerca *forward*, ricercando tramite la banca dati Google Scholar (<https://scholar.google.com/>) gli studi che hanno citato i manoscritti individuati in precedenza.

3.6. SELEZIONE DEGLI STUDI

Le liste bibliografiche prodotte dalle singole banche dati sono state accorpate in un unico foglio di lavoro e i risultati duplicati sono stati rimossi tramite il *software* Zotero v.6.0.9 (*Corporation for Digital Scholarship*; Vienna, VA, USA). La lista risultante degli studi unici è stata sottoposta allo *screening* dei titoli e/o dei riassunti, escludendo i riferimenti bibliografici chiaramente non pertinenti. Per gli studi ritenuti potenzialmente idonei al passaggio precedente, sono stati ottenuti i testi *in extenso*, e sono stati applicati i criteri di inclusione e di esclusione. Il processo di selezione degli studi è stato realizzato in parallelo da entrambi gli autori. Nel caso di dubbio, è stato coinvolto un altro ricercatore.

3.7. ESTRAZIONE DEI DATI

I dati sono stati estratti in un foglio di lavoro *ad hoc* da AD, mentre MS ha eseguito un controllo incrociato. Per ogni studio, sono stati estrapolati i seguenti dati:

- *Record* bibliografico completo;
- disegno dello studio;
- caratteristiche della popolazione dello studio (età, precedente stato di esposizione alla vaccinazione pneumococcica, fattori di rischio/condizioni di salute);
- paese e periodo dello studio;
- tipologia del comparatore;
- scheda vaccinale utilizzata;
- dimensione campionaria per braccio di trattamento;
- misure di effetto degli esiti di immunogenicità sierotipo specifiche e di sicurezza con qualsiasi misura di dispersione statistica [es., intervallo di confidenza (IC) al 95%];
- altre informazioni ritenute rilevanti.

Nel caso in cui i dati di interesse risultassero mancanti o fossero disponibili solo in forma grafica senza etichette dati, le informazioni necessarie sono state reperite incrociando due diverse fonti relativi allo stesso studio (es., il manoscritto pubblicato su riviste a revisione paritaria e i risultati dello studio presenti nel registro prospettico ClinicalTrials.gov). Per eventuali chiarimenti o richieste di dati, è stato contattato lo sponsor dello studio. Infine, il software WebPlotDigitizer v.4.6 (<https://automeris.io/>)

è stato utilizzato per estrapolare i valori numerici dalle figure.

3.8. RISCHIO DI CONFONDIMENTO

Il rischio di confondimento (RoB, *Risk of Bias*) degli RCT è stato valutato tramite lo strumento *Cochrane RoB 2* [33]. Tale strumento valuta il rischio di confondimento in cinque dimensioni: randomizzazione, deviazione dall'intervento prestabilito, dati mancanti, misurazione degli esiti e selezione dei risultati da riportare. Il rischio di confondimento è stato esaminato indipendentemente da AD e MS ed eventuali discrepanze nel giudizio sono state risolte tramite consenso.

3.9. SINTESI DEI DATI

I risultati dei singoli studi sono stati analizzati e interpretati qualitativamente. In particolare, gli esiti di immunogenicità e di sicurezza sono stati presentati in forma tabellare e/o grafica. L'analisi quantitativa (metanalisi) non è stata prevista.

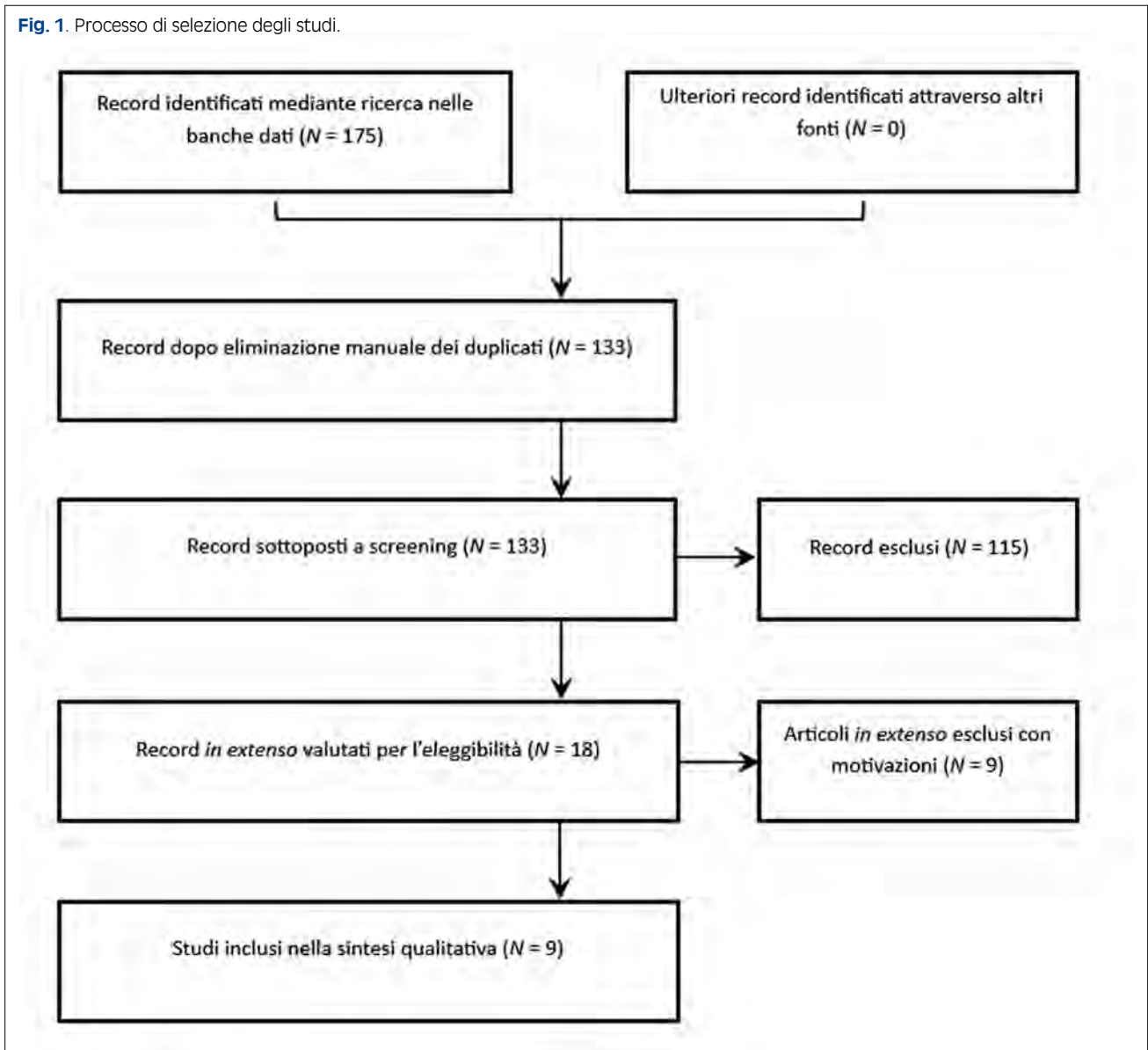
4. Risultati

4.1. SELEZIONE DEGLI STUDI E LORO CARATTERISTICHE

La Figura 1 riassume l'intero processo di selezione degli studi. In breve, partendo da 175 *record* identificati tramite la ricerca automatica, 42 *record* erano duplicati e sono stati rimossi. In seguito, un totale di 133 studi è stato sottoposto allo *screening* dei titoli e/o dei riassunti, individuando quindi 18 *record* potenzialmente eleggibili [34-51]. L'analisi approfondita dei manoscritti *in extenso* di questi ultimi ha permesso di includere nove studi [34-42]. Altrettanti nove studi sono stati invece esclusi. In particolare, uno studio rilevante (STRIDE-8, NCT05696080 [43]) era disponibile solo il protocollo in quanto lo studio è ancora in itinere. Altri cinque manoscritti [44-48] rappresentavano analisi dei costi o di costi-efficacia. Infine, sono stati esclusi tre *abstract* congressuali [49-51], in quanto pubblicati successivamente *in extenso*. La ricerca manuale non ha identificato ulteriori studi.

Le caratteristiche principali dei nove studi inclusi [34-42] sono riportate nella Tabella II. Tutti e nove gli studi, condotti tra il 2019 e il 2024, rappresentavano RCT multicentrici, realizzati in doppio cieco con l'utilizzo ≥ 1 comparatore attivo. Lo studio di Haranaka et al. [35] era un RCT di fase I, mentre Platt e collaboratori [34] hanno riportato risultati di un RCT di fase I/II. I restanti 7 RCT [36-42], rappresentati dalla famiglia STRIDE, sono di fase III. Altre caratteristiche comuni a tutti gli studi inclusi erano: (i) valutazione di immunogenicità sierotipo specifica eseguita sia tramite il saggio OPA sia tramite quello di ECL a distanza di 30 giorni dalla vaccinazione; (ii) valutazione delle reazioni avverse sollecitate nei primi 5 giorni post-vaccinazione, mentre gli SAE e altri eventi non sollecitati sono stati raccolti per tutta la durata dello studio. La dimensione campionaria variava tra 102 e 2.663 soggetti; cumulativamente sono

Fig. 1. Processo di selezione degli studi.



stati randomizzati 5.800 soggetti adulti per ricevere una dose di V116.

Dal punto di vista del rischio di confondimento, tutti gli RCT inclusi [34-42] sono stati giudicati a basso rischio in tutti i domini dello strumento RoB2.

4.2. SVILUPPO CLINICO PRECOCE: STUDI CLINICI DI FASE I/II

Nello studio di fase I di Platt et al. [34] (NCT04168190), sono stati randomizzati 90 adulti sani di età 18-49 anni in rapporto 1:1:1 per ricevere una dose di V116-1 (formulazione da 2 µg di ciascuno dei 21 polisaccaridi pneumococcici coniugati per 0,5 ml), V116-2 (formulazione da 4 µg di ciascuno dei 21 polisaccaridi pneumococcici coniugati per 1 ml) o PPV23 (formulazione autorizzata da 25 µg di ciascuno dei 23 polisaccaridi pneumococcici per 0,5 ml). L'esito primario del RCT era la frequenza delle reazioni avverse sollecitate, locali e sistemiche, raccolte nei primi cinque giorni dopo la vaccinazione e

la frequenza di SAE correlati alla vaccinazione e raccolti per tutta la durata dello studio. Tra gli obiettivi secondari di immunogenicità vanno annoverati il confronto tra i gruppi in termini dei rapporti GMT e GMC di anticorpi sierotipo specifici e misurati rispettivamente nei saggi OPA e ECL (IgG).

Tra i tre gruppi, almeno una reazione avversa sollecitata è stata simile (V116-1: 77%, 23/30; V116-2: 80%, 24/30; PPV23: 70%, 21/30). Tra le reazioni locali, il dolore nel sito di iniezione è stato di più frequente riscontro in tutti i gruppi (V116-1: 73%, 22/30; V116-2: 77%, 23/30; PPV23: 57%, 17/30), mentre l'incidenza di eritema (V116-1: 10%, 3/30; V116-2: 23%, 7/30; PPV23: 20%, 6/30) e di gonfiore (V116-1: 20%, 6/30; V116-2: 17%, 5/30; PPV23: 13%, 4/30) era inferiore. Gli eventi sollecitati sistemici erano meno comuni. In particolare, l'incidenza di artralgia (V116-1: 17%, 5/30; V116-2: 10%, 3/30; PPV23: 7%, 2/30), affaticamento (V116-1: 27%, 8/30; V116-2: 27%, 8/30; PPV23: 17%,

Tab. II. Principali caratteristiche degli studi inclusi.

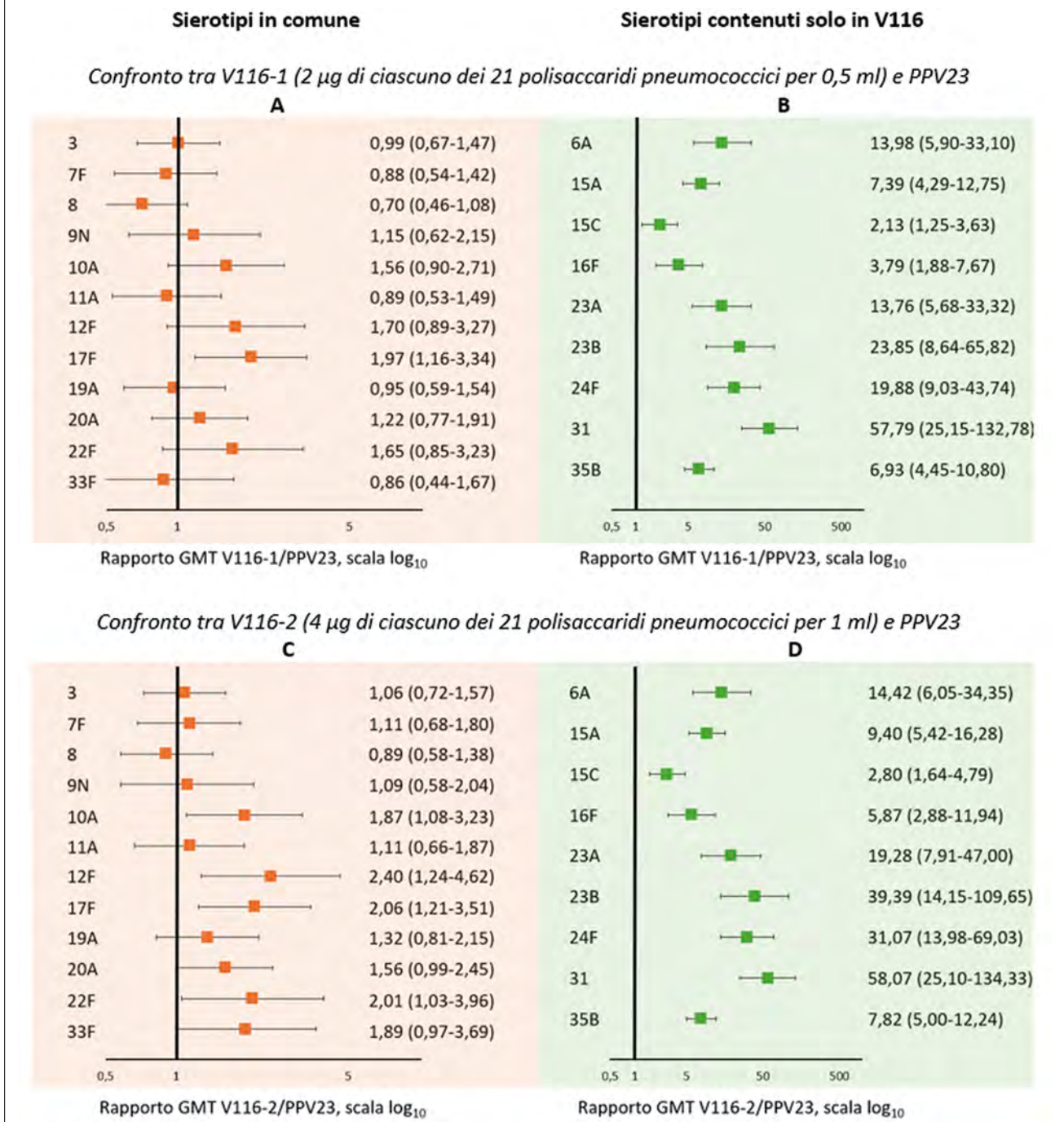
Studio (NCT) [Rif.]	Fase	Disegno	Paese (Periodo)	Popolazione	Dimensione campionario per braccio
Platt et al., 2023 (NCT04168190) [34]	I/II	Randomizzato, controllato (PPV23), in doppio cieco	Stati Uniti (2019-2021)	Fase I: Adulti di età 18-49 anni Fase II: Adulti di età ≥50 anni	Fase I: V116-1 (30), V116-2 (30), PPV23 (30); Fase II: V116 (254), PPV23 (256)
Haranaka et al., 2023 (NCT04665050) [35]	I	Randomizzato, controllato (PPV23), in doppio cieco	Giappone (2021)	Adulti di età ≥20 anni	V116 (51), PPV23 (51)
Platt et al., 2024; STRIDE-3 (NCT05425732) [36]	III	Randomizzato, controllato (PCV20), in doppio cieco	Stati Uniti, Australia, Belgio, Cile, Germania, Corea del Sud, Nuova Zelanda, Porto Rico, Svezia, Taiwan, Turchia (2022-2023)	Coorte 1: Adulti di età ≥50 anni naïve Coorte 2: Adulti di età ≥18-49 anni naïve	Coorte 1: V116 (1.181), PCV20 (1.181); Coorte 2: V116 (201), PCV20 (100)
STRIDE-4 (NCT05464420) [37]	III	Randomizzato, di bioequivalenza, controllato (PPV23), in doppio cieco	Stati Uniti, Austria, Canada, Danimarca, Finlandia, Israele, Polonia, Spagna (2022-2025)	Adulti di età 18-49 anni naïve	V116 lotto 1 (541); V116 lotto 2 (540); V116 lotto 3 (541); PPV23 (540)
STRIDE-5 (NCT05526716) [38]	III	Randomizzato, controllato, in doppio cieco	Stati Uniti (2022-2023)	Adulti di età ≥50 anni	Vaccinazione (V116 + QIV) concomitante (540), vaccinazione (V116 + QIV) sequenziale (540)
Scott et al., 2024; STRIDE-6 (NCT05420961) [39]	III	Randomizzato, controllato (PCV15/PPV23), in doppio cieco (coorti 1 e 2); in aperto non controllato (coorte 3)	Stati Uniti, Canada, Francia, Israele, Italia, Giappone, Corea del Sud, Spagna, Taiwan (2022-2023)	Adulti di età ≥50 anni precedentemente vaccinati	Coorte 1: V116 (231), PCV15 (119); Coorte 2: V116 (176), PPV23 (85); Coorte 3: V116 (106)
STRIDE-7 (NCT05393037) [40]	III	Randomizzato, controllato (PCV15 + PPV23), in doppio cieco	Stati Uniti, Belgio, Cile, Francia, Sudafrica, Thailandia (2022-2024)	Adulti di età ≥18 anni positivi all'HIV	V116 + placebo (156), PCV15 + PPV23 (157)
STRIDE-9 (NCT05633992) [41]	III	Randomizzato, controllato (PPV23), in doppio cieco	Giappone (2023)	Adulti di età ≥65 anni naïve	V116 (225), PPV23 (225)
STRIDE-10 (NCT05569954) [42]	III	Randomizzato, controllato (PPV23), in doppio cieco	Argentina, Australia, Colombia, Germania, Israele, Corea del Sud, Nuova Zelanda, Spagna, Taiwan, Turchia, Regno Unito (2022-2025)	Adulti di età ≥50 anni naïve	V116 (741), PPV23 (743)

5/30), mal di testa (V116-1: 30%, 9/30; V116-2: 20%, 6/30; PPV23: 17%, 5/30) e mialgia (V116-1: 27%, 8/30; V116-2: 30%, 9/30; PPV23: 13%, 4/30) erano più frequenti nei gruppi V116. Tuttavia, la maggior parte delle reazioni locali e sistemiche erano di gravità lieve e transitori (≤ 3 giorni). Nessuno dei 90 pazienti ha riportato febbre ($\geq 38^\circ\text{C}$). Analogamente, durante lo studio, non si sono verificati gli SAE [34].

Per quanto riguarda l'immunogenicità (Fig. 2), sia V116-1 che V116-2 hanno indotto titoli di anticorpi opsonizzanti verso tutti i 21 sierotipi contenuti. Per quel che concerne i 12 sierotipi condivisi con il PPV23, la risposta è stata generalmente simile tra i tre gruppi (Fig. 2A e C). Per i sierotipi unici del V116, entrambe le formulazioni sperimentali hanno indotto una risposta statisticamente superiore (Fig. 2B e D). Confrontando invece le due formulazioni sperimentali del V116, è emerso che il V116-2 ha indotto una risposta opsonizzante maggiore. La risposta IgG misurata tramite il saggio ECL ha prodotto i risultati simili. Considerando che, a fronte di un profilo di reattogenicità paragonabile, il V116-2 è stato più immunogeno del V116-1, la formulazione V116-2 è stata selezionata per lo sviluppo clinico successivo [34]. Sulla base dei risultati ottenuti nello studio di fase I dose-finding NCT04168190 descritto sopra, è stata

selezionata la formulazione di V116 contenente 4 μg di ciascuno dei 21 polisaccaridi pneumococcici coniugati. Quest'ultima è stata quindi utilizzata nel successivo studio di fase II. Nello specifico, un totale di 510 adulti di età ≥ 50 anni sono stati randomizzati in rapporto 1:1 per ricevere una dose di V116 (N=254) o una dose di PPV23 (N=254). L'obiettivo primario dello studio era di dimostrare, utilizzando il saggio OPA, la non inferiorità del V116 rispetto al PPV23 nei confronti dei 12 sierotipi condivisi e la superiorità del V116 nei confronti dei sierotipi unici. L'obiettivo secondario era la stessa dimostrazione, di non inferiorità e di superiorità, ma misurati tramite il saggio ECL. I criteri di non inferiorità e di superiorità nel saggio OPA sono stati definiti come segue: il limite inferiore dell'IC al 95% a due code del rapporto tra le GMT V116/PPV23 doveva essere rispettivamente $>0,33$ e $>1,00$ (P a una coda $<0,025$). Per il saggio ECL, il criterio di non inferiorità era diverso: l'obiettivo è stato definito raggiunto, allorché il limite inferiore dell'IC al 95% a due code del rapporto tra le GMT V116/PPV23 era $>0,50$. Altri esiti secondari dello studio includevano il GMFR degli anticorpi opsonizzanti e di IgG dal giorno 0 pre-vaccinazione al giorno 30 post-vaccinazione e l'incremento relativo dei titoli opsonizzanti di ≥ 4 volte

Fig. 2. Rapporto tra le medie geometriche dei titoli (GMT) di anticorpi opsonizzanti negli adulti di età 18–49 anni a un mese dopo una dose di V116-1 (A e B) o V116-2 (C e D) rispetto al PPV23, per sierotipo [34].



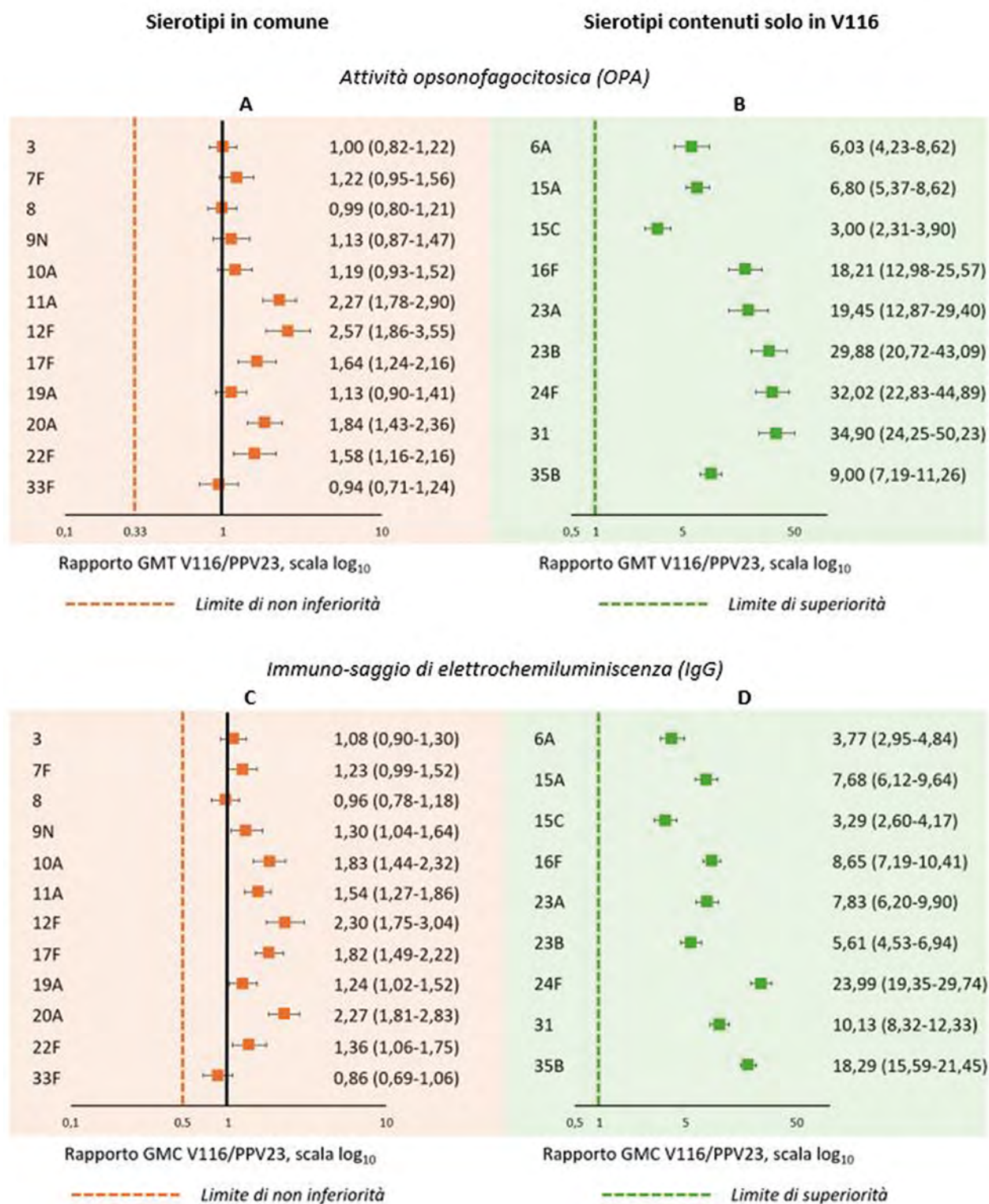
dal giorno 0 pre-vaccinazione al giorno 30 post-vaccinazione [34].

Come dimostra la Figura 3, l'obiettivo primario di non inferiorità verso tutti i sierotipi condivisi (Fig. 3A) e di superiorità verso i sierotipi unici (Fig. 3B) è stato ampiamente raggiunto ($P < 0,001$ per ciascuno dei 21 sierotipi). Anche nel saggio ECL (Fig. 3C e D) è emerso un quadro del tutto analogo, pertanto è stato raggiunto anche l'obiettivo secondario ($P < 0,001$ per ciascuno dei 21 sierotipi). Quando i dati sono stati analizzati suddividendo per

fascie d'età, i risultati ottenuti erano coerenti con quelli relativi all'intera popolazione dello studio [34].

Andando ad analizzare gli altri esiti secondari misurati nel saggio OPA, si evince che il parametro di GMFR (Fig. 4A e 4B) a distanza di 30 giorni dalla vaccinazione con il V116 era di 12,03-150,08 per i sierotipi condivisi con il PPV23 e di 12,41-237,14 per i sierotipi unici. I parametri GMFR nei gruppi V116 e PPV23 erano generalmente paragonabili per i 12 sierotipi in comune (Fig. 4A) e largamente superiori (Fig. 4B) per

Fig. 3. Rapporto tra le medie geometriche dei titoli (GMT) di anticorpi opsonizzanti (A e B) e rapporto tra le medie geometriche delle concentrazioni (GMC) di IgG misurate tramite l'immuno-saggio di elettrochemoluminescenza (C e D) negli adulti di età ≥ 50 anni a un mese dopo una dose di V116 rispetto al PPV23, per sierotipo [34].



quelli unici al V116. Va, tuttavia, notato che i GMFR nei confronti dei sierotipi condivisi 11A, 12F e 20A risultavano statisticamente superiori nel gruppo V116. A seconda del sierotipo, il 59,9-93,3% dei vaccinati

con il V116 ha incrementato di ≥ 4 volte il titolo OPA dallo stato di prevaccinazione a quello post-vaccinazione (Fig. 4C e D). La percentuale dei soggetti sierconvertiti era paragonabile tra i gruppi per i sierotipi

Fig. 4. Incremento della media geometrica (GMFR) del titolo opsonofagocitosico (OPA) (A e B) e la percentuale dei soggetti con l'incremento del titolo OPA di almeno 4 volte (C e D) negli adulti di età ≥ 50 anni a un mese dopo una dose di V116 o PPV23, per vaccino e sierotipo [34].

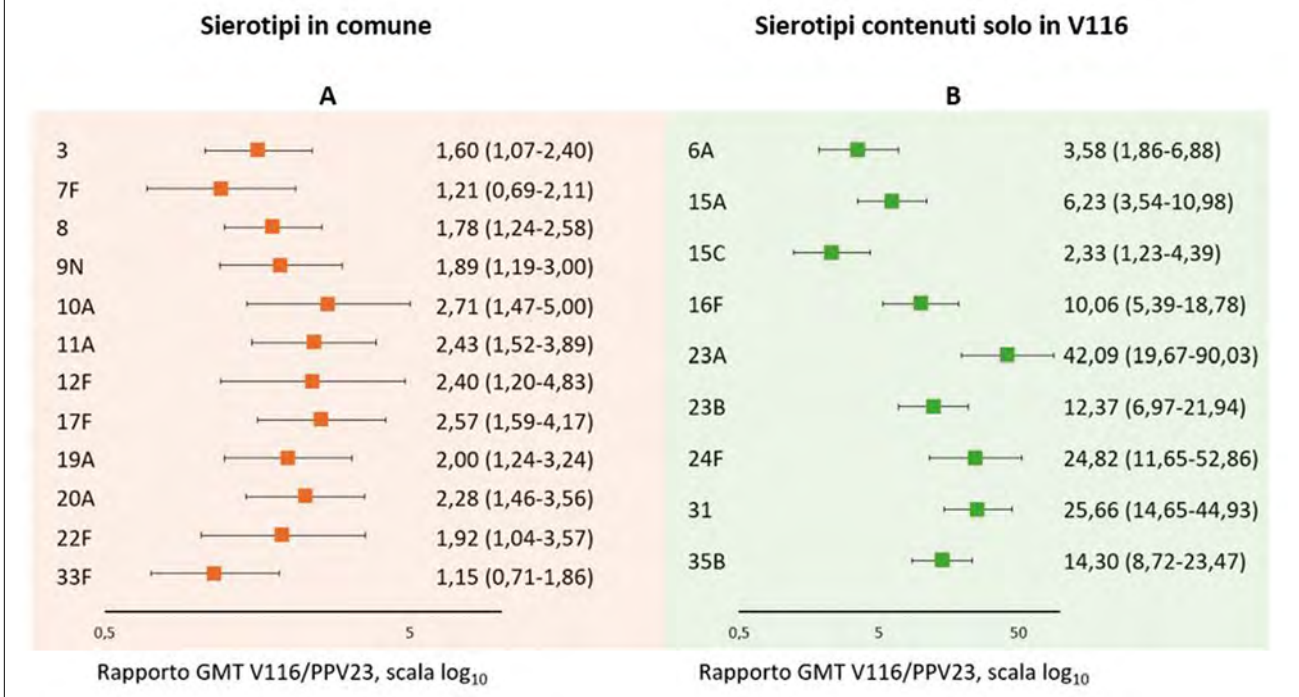


condivisi e nettamente superiore per i sierotipi unici. Risultati analoghi sono stati raggiunti anche nel saggio ECL [34].

Dal momento che gli enti regolatori del Giappone richiedono anche studi condotti specificatamente nella popolazione giapponese, Haranaka et al. [35] hanno condotto un RCT di fase I in questa popolazione. Nello specifico,

sono stati randomizzati 102 adulti sani di età ≥ 20 anni per ricevere una dose di V116 (N=51) o PPV23 (N=51). Altri aspetti del disegno dello studio erano simili al RCT di fase I di Platt et al. [34] descritti in precedenza. Essendo uno studio di fase I, l'immunogenicità relativa di V116 vs. PPV23 rappresentava un obiettivo secondario. Come dimostra la Figura 5A, i titoli OPA negli adulti

Fig. 5. Rapporto tra le medie geometriche dei titoli (GMT) di anticorpi opsonizzanti verso i sierotipi condivisi (A) e unici a V116 (B) negli adulti di età ≥ 0 anni a un mese dopo una dose di V116 rispetto al PPV23, per sierotipo [35].



immunizzati con il V116 erano numericamente superiori (rapporto GMT V116/PPV23 >1) rispetto al gruppo PPV23 per tutti i 12 sierotipi in comune. Contrariamente, V116 ha determinato una netta superiorità statistica (Fig. 5B) verso i nove sierotipi unici con i rapporti tra le GMT che variavano tra 3,58 (sierotipo 6A) e 42,09 (sierotipo 23A). Un quadro del tutto analogo è emerso nell'analisi relativa al saggio ECL.

4.3. IMMUNOGENICITÀ DEL V116 NEGLI STUDI DI FASE III: ADULTI NAÏVE

STRIDE-3 (NCT05425732) [36] è un RCT di fase III, controllato, a gruppi paralleli e condotto in doppio cieco con lo scopo generale di valutare l'immunogenicità e la sicurezza di V116 negli adulti di età ≥ 18 anni mai vaccinati (*naïve*) con qualsiasi vaccino pneumococcico. Il comparatore attivo era rappresentato dal PCV20. Lo studio prevedeva l'arruolamento dei soggetti in una delle due coorti: (i) soggetti di età ≥ 50 anni sono stati randomizzati in rapporto 1:1 per ricevere rispettivamente una dose di V116 o una dose di PCV20; (ii) soggetti di età 18-49 anni sono stati randomizzati in rapporto 2:1 per ricevere rispettivamente una dose di V116 o una dose di PCV20. Essendo uno studio pivotale, perseguiva numerosi obiettivi primari e secondari, i quali saranno descritti successivamente insieme ai relativi risultati.

Sono stati arruolati 2.663 soggetti, dei quali 2.362 appartenevano alla coorte 1 (1.181 nel braccio V116 e altrettanti soggetti nel gruppo PCV20) e 301 appartenevano alla coorte 2 (201 nel braccio V116 e 100 nel braccio PCV20). L'obiettivo primario principale ri-

guardava la coorte 1 e consisteva nel confronto dei titoli OPA negli adulti immunizzati con il V116 o il PCV20. Sono state valutate quindi due ipotesi (*endpoints*): (i) V116 è non inferiore (limite inferiore dell'IC al 95% a due code del rapporto tra le GMT V116/PCV20 $>0,5$) rispetto al PCV20 nei confronti di 10 sierotipi condivisi e (ii) V116 è superiore (limite inferiore dell'IC al 95% a due code del rapporto tra le GMT V116/PCV20 $>2,0$) rispetto a PCV20 nei confronti di 11 sierotipi unici. L'esito di non inferiorità è stato ampiamente dimostrato per tutti e 10 i sierotipi. È da notare che, nel braccio V116, le GMT verso il sierotipo 3 erano maggiori del 55% (rapporto GMT V116/PCV20 1,55; IC 95%: 1,40-1,72) rispetto al braccio PCV20 (Fig. 6A). Per quel che riguarda invece i sierotipi unici del V116, l'*endpoint* di superiorità è stato soddisfatto per 10 sierotipi su 11 (Fig. 6B). L'unica eccezione è data dal sierotipo 15C: sebbene il rapporto GMT V116/PCV20 fosse stato pari a 2,03, il limite inferiore dell'IC al 95% era $<2,0$ (1,77) [36].

Sono state poi valutate le proporzioni dei soggetti della coorte 1 che hanno incrementato il titolo OPA di ≥ 4 volte nei confronti di 11 sierotipi unici del V116 dallo stato di prevaccinazione a 30 giorni post-vaccinazione. È stato prestabilito un criterio di superiorità definito come segue: il limite inferiore dell'IC al 95% della differenza V116-PCV20 nella percentuale dei soggetti con l'incremento dei titoli OPA di almeno 4 volte dev'essere $>10\%$. Nel braccio V116, la percentuale di soggetti sieroconvertiti variava tra il 60,0% e l'85,5%, mentre nel braccio PCV20 l'intervallo era del 6,3-74,2% (Fig. 7A). Il criterio di superiorità del V116 rispetto al PCV20 è stato

Fig. 6. Rapporto tra le medie geometriche dei titoli (GMT) di anticorpi opsonizzanti verso i sierotipi condivisi (A) e unici a V116 (B) negli adulti di età ≥50 anni naïve a un mese dopo una dose di V116 rispetto al PCV20, per sierotipo [36].

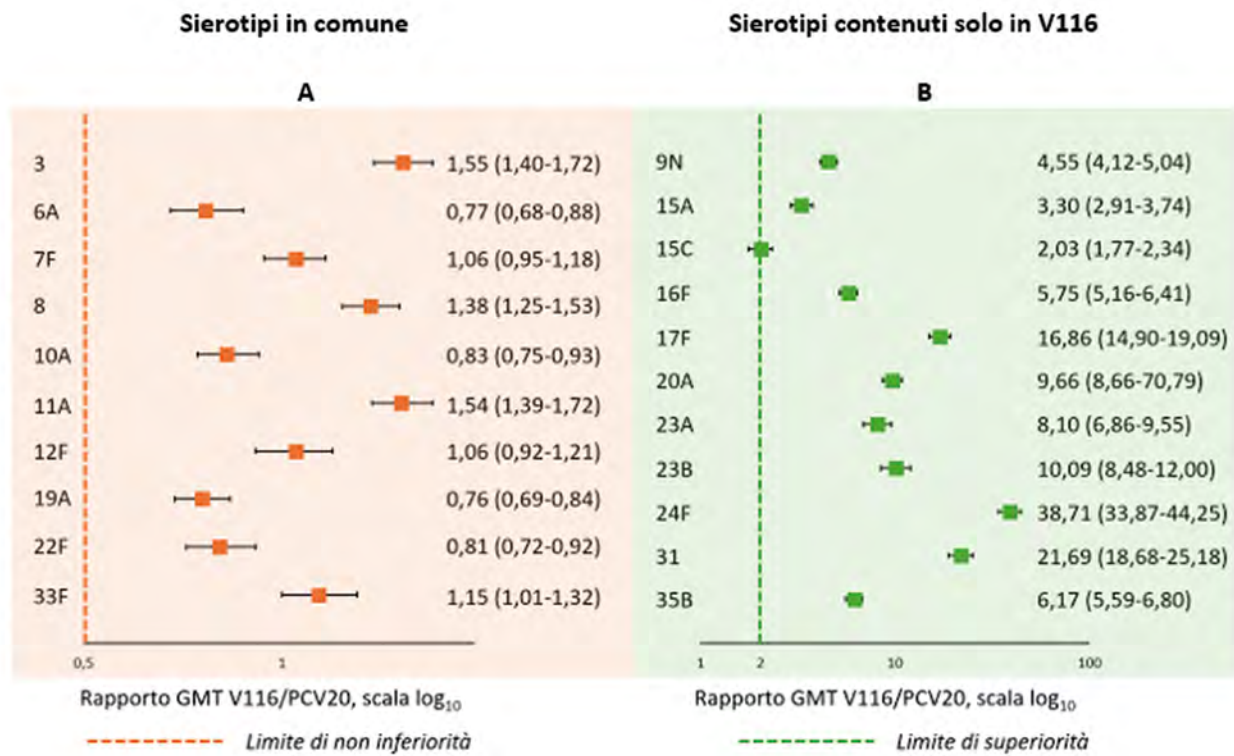
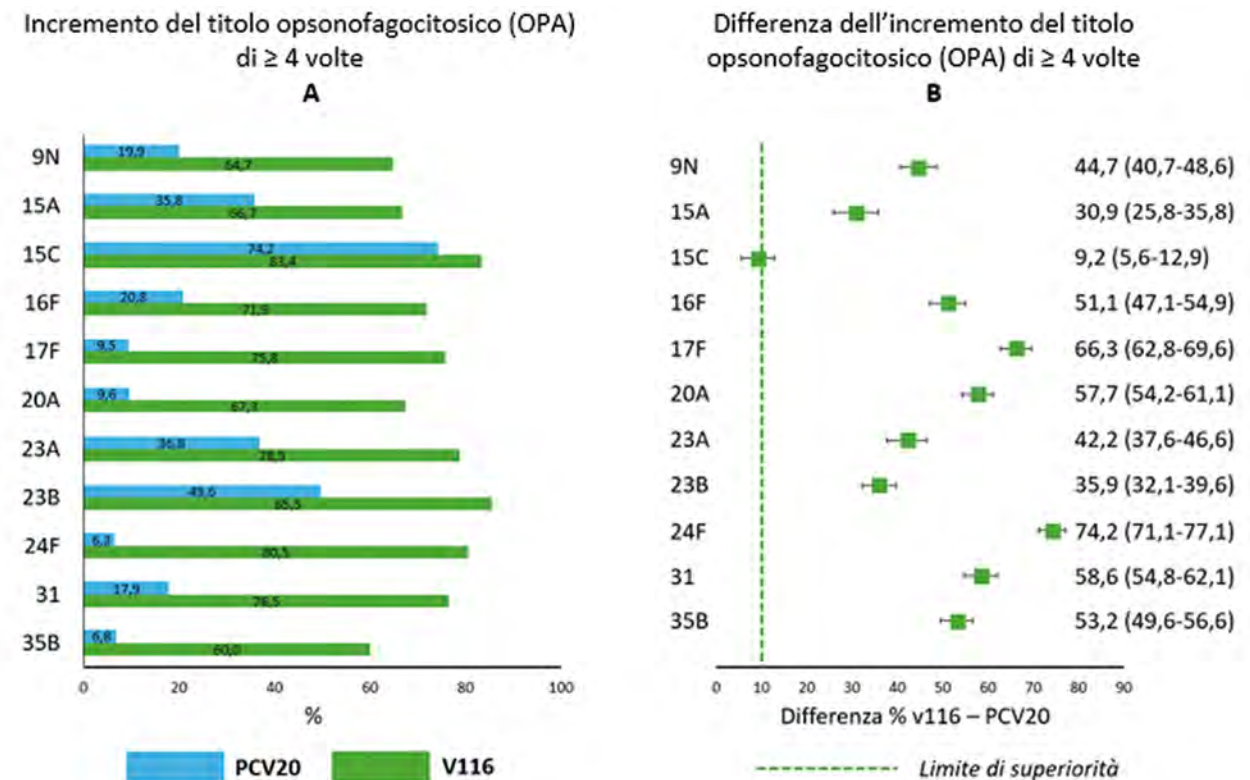


Fig. 7. La percentuale dei soggetti con l'incremento del titolo di anticorpi opsonizzanti (OPA) di almeno 4 volte (A) e la differenza (V116 – PCV20) nella percentuale dei soggetti con l'incremento del titolo OPA di almeno 4 volte (B) negli adulti di età ≥50 anni a un mese dopo una dose di V116 o PCV20, per vaccino e sierotipo [36].



Tab. III. Medie geometriche dei titoli (GMT) e il rapporto tra le GMT di anticorpi opsonizzanti verso i sierotipi V116 negli adulti di età 18-49 e 50-64 anni naïve, per sierotipo [36].

Sierotipo	V116 soggetti di età 18-49 anni		V116 soggetti di età 18-49 anni		Rapporto GMT (V116 18-49 anni / V116 50-64 anni) (IC 95%)
	N	GMT	N	GMT	
3	194	308,6	572	282,7	1,09 (0,90-1,33)
6A	196	5.289,6	569	2.572,9	2,06 (1,61-2,62)
7F	198	6.447,2	571	4.278,8	1,51 (1,23-1,84)
8	197	4.516,0	571	3.004,7	1,50 (1,26-1,79)
9N	197	17.283,2	570	8.791,4	1,97 (1,59-2,43)
10A	197	6.808,1	575	4.382,6	1,55 (1,26-1,92)
11A	196	5.871,6	564	3.785,8	1,55 (1,26-1,91)
12F	196	6.150,4	574	3.561,2	1,73 (1,37-2,17)
15A	184	11.319,2	550	5.901,2	1,92 (1,55-2,37)
15C	195	10.194,0	570	5.708,0	1,79 (1,36-2,35)
16F	193	8.877,0	571	5.720,0	1,55 (1,26-1,91)
17F	194	16.070,6	568	10.068,0	1,60 (1,26-2,02)
19A	198	2.773,2	574	2.374,6	1,17 (0,97-1,40)
20A	197	13.150,0	575	7.562,7	1,74 (1,39-2,18)
22F	198	9.299,6	568	4.683,6	1,99 (1,58-2,49)
23A	192	8.848,7	561	4.739,5	1,87 (1,43-2,44)
23B	198	2.140,1	575	1.420,9	1,51 (1,11-2,04)
24F	197	4.137,6	570	3.047,2	1,36 (1,10-1,67)
31	195	8.005,6	570	3.820,7	2,10 (1,63-2,69)
33F	197	34.805,5	570	17.607,4	1,98 (1,52-2,57)
35B	198	13.933,4	573	9.053,9	1,54 (1,26-1,87)

dimostrato per 10 sierotipi, ad eccezione del sierotipo 15C (Fig. 7B) [36].

Un altro esito primario era di *immunobridging*, ovverossia la dimostrazione di comparabilità della risposta OPA tra i soggetti di età 18-49 anni (coorte 2) e un sottoinsieme dei soggetti di età 50-64 anni (facente parte della coorte 1) in seguito alla vaccinazione con il V116. Tale criterio è stato definito come il limite inferiore dell'IC al 95% a due code del rapporto tra le GMT V116 [18-49 anni] / V116 [50-64 anni] >0,5. Sebbene la risposta OPA negli adulti più giovani fosse generalmente maggiore rispetto a quelli di età 50-64 anni, il criterio di *immunobridging* è stato ampiamente dimostrato ($P<0,001$) per tutti i 21 sierotipi (Tab. III) [36].

Il primo obiettivo secondario era la valutazione della risposta IgG misurata nel saggio ECL in seguito a una dose di V116 o PCV20 somministrate nella coorte 1 degli adulti di età ≥ 50 anni. Come dimostra la Figura 8, la risposta immune nel saggio ECL era consistente con quella determinata nel saggio OPA [36].

Infine, lo studio valutava anche la risposta incrociata nei confronti dei sierotipi 6C e 15B. Questi risultati saranno descritti successivamente [36].

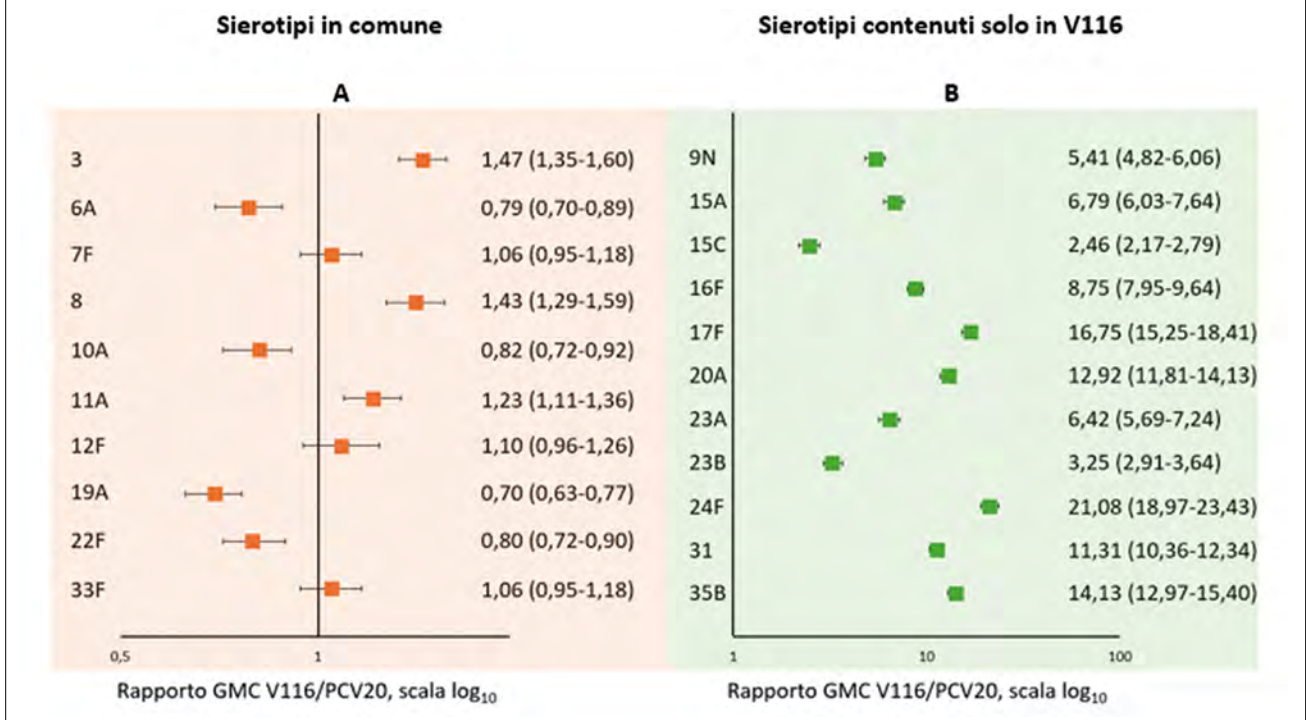
L'immunogenicità del V116 rispetto al PPV23 negli adulti di età ≥ 50 anni naïve è stata studiata in un RCT di fase III noto come STRIDE-10 (NCT05569954) [42]. Questo studio multicentrico è stato condotto in doppio cieco e, per quel che concerne il disegno e la lista degli obiettivi e dei criteri di successo, è simile allo studio STRIDE-3 descritto in precedenza [36]. In particolare, lo studio valutava la non inferiorità e la superiorità del V116 rispetto al PPV23 nei confronti rispettivamente di 12 sierotipi in comune e 9 sierotipi unici del V116. Sono

stati arruolati 1.484 adulti con età mediana di 65 anni, dei quali 741 e 743 soggetti sono stati rispettivamente randomizzati nei gruppi V116 e PPV23. A distanza di un mese dalla vaccinazione, e considerando il rapporto GMT V116/PPV23 misurato nel saggio OPA, il V116 si è dimostrato non inferiore al PPV23 per tutti i 12 sierotipi condivisi (Fig. 9A) e superiore rispetto ai 9 sierotipi unici (Fig. 9B). Inoltre, va notato che la risposta OPA verso 9 sierotipi in comune su 12 è stata statisticamente maggiore nei soggetti immunizzati con il V116, in quanto i limiti inferiori degli IC al 95% erano $>1,0$ (Fig. 9A). Il rapporto GMC V116/PPV23 misurato nel saggio ECL (esito secondario) rispecchiava il saggio OPA (Fig. 9C e 9D) [42].

Un altro esito primario consisteva nella valutazione delle proporzioni di soggetti che hanno incrementato di ≥ 4 volte il titolo OPA nei confronti di 9 sierotipi unici del V116. Il criterio di superiorità (i.e., il limite inferiore dell'IC al 95% della differenza V116 – PCV20 nella percentuale dei soggetti con l'incremento dei titoli OPA di almeno 4 volte $>10\%$) è stato raggiunto per tutti i sierotipi eccetto 15C, laddove la differenza è stata pari all'11,7% (IC 95%: 7,5-15,9%) (Fig. 10) [42].

Infine, l'RCT giapponese STRIDE-9 (NCT05633992) [41] ha confrontato l'immunogenicità di V116 (N=225) e PPV23 (N=225) negli anziani di età ≥ 65 anni mai vaccinati prima. Lo studio prevedeva di testare un'ipotesi di non inferiorità del V116 rispetto ai sierotipi in comune con PPV23 e la superiorità del V116 rispetto ai sierotipi unici (ad eccezione del sierotipo 15C). Il criterio statistico di non inferiorità è stato prestabilito come il limite inferiore dell'IC al 95% a due code del rapporto tra le GMT OPA V116/PPV23 $>0,5$. Il criterio di superiorità era inve-

Fig. 8. Rapporto tra le medie geometriche delle concentrazioni (GMC) di IgG misurate tramite l'immuno-saggio di elettrochemoluminescenza negli adulti di età ≥ 50 anni a un mese dopo una dose di V116 rispetto al PCV20, per sierotipo [36].



ce formulato come il limite inferiore dell'IC al 95% della differenza V116 – PPV23 nella percentuale dei soggetti con l'incremento dei titoli OPA di almeno 4 volte $>0\%$. Come rappresentato nella Figura 11, tutti i criteri di non inferiorità (Fig. 11A) e di superiorità (Fig. 11B) sono stati soddisfatti [41].

STRIDE-4 (NCT05464420) [37] è un RCT disegnato, su richiesta di alcuni enti regolatori, al fine di dimostrare la bioequivalenza dei lotti di V116. In questo studio, sono stati randomizzati un totale di 2.162 soggetti naïve di età 18-49 anni in rapporto 1:1:1:1 per ricevere una dose appartenente a uno di tre lotti di V116 o una dose di PPV23. Il criterio statistico di equivalenza è stato pre-specificato e raggiunto allorché i limiti degli IC al 95% del rapporto tra le GMT OPA di due lotti (i.e., lotto 1 vs. lotto 2; lotto 1 vs. lotto 3; lotto 2 vs. lotto 3) per ciascuno dei 21 sierotipi si collocavano all'interno dell'intervallo 0,5-2,0. Motivo di interesse di questo studio è il suo obiettivo secondario, ovvero il confronto della risposta immune tra il V116 e il PPV23 negli adulti più giovani.

Come dimostra la Figura 12, il criterio di bioequivalenza è stato soddisfatto per tutti i 21 sierotipi, indipendentemente dal confronto appaiato [37].

Confrontando invece il rapporto tra le GMT OPA nei soggetti vaccinati con il V116 (lotti 1-3 combinati) rispetto a quelli vaccinati con il PPV23, si evince una simile risposta per i sierotipi condivisi (Fig. 13A) e una netta superiorità per i sierotipi unici del V116 (Fig. 13B) [37]. La risposta immune è stata anche misurata nel saggio ECL sia per l'esito di bioequivalenza sia per il confronto

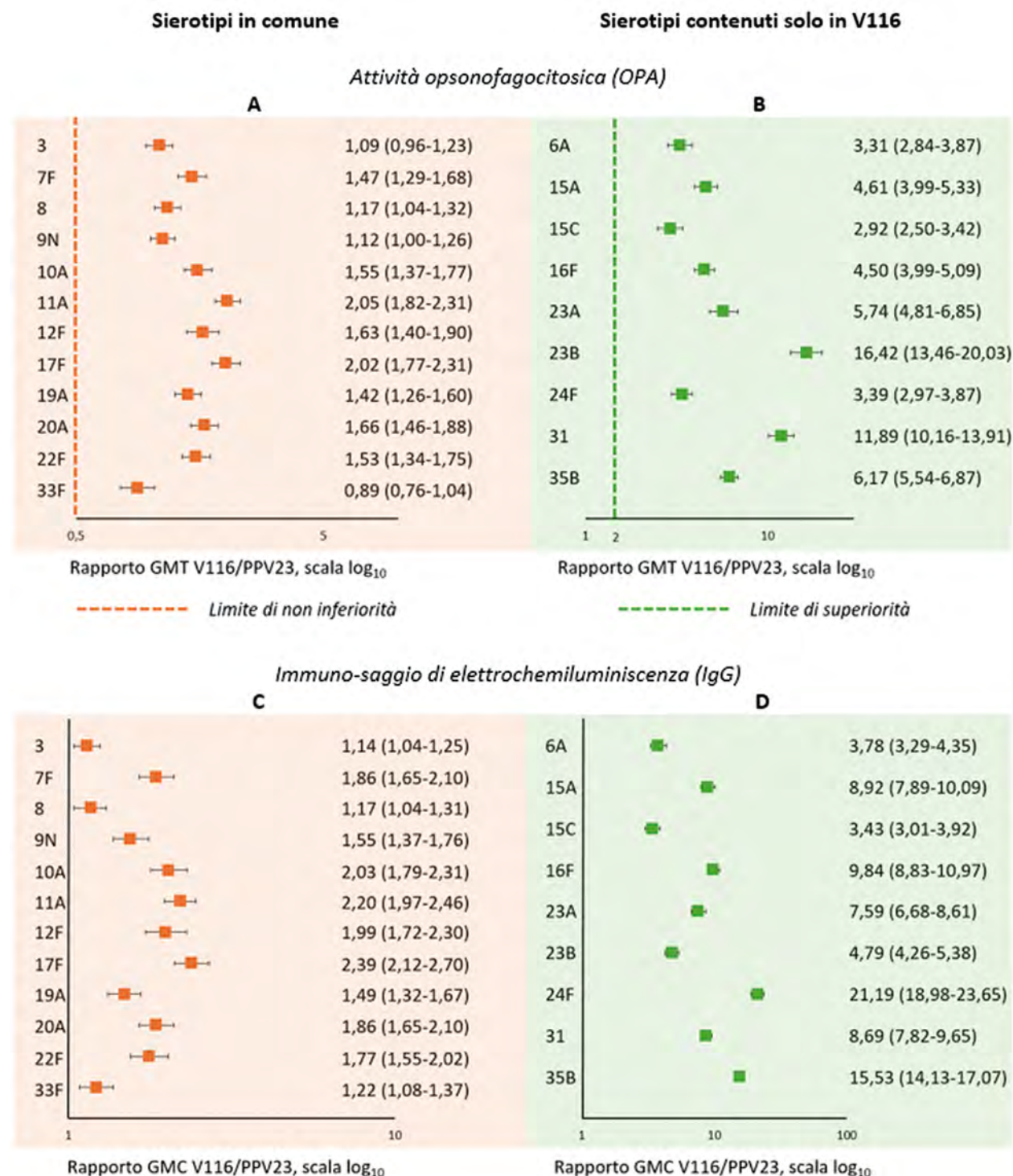
diretto tra il V116 e il PPV23. Il quadro era del tutto paragonabile al saggio OPA [37].

4.4. IMMUNOGENICITÀ DEL V116 NEGLI STUDI DI FASE III: ADULTI PRECEDENTEMENTE VACCINATI

Al fine di valutare una possibile interferenza della storia vaccinale con l'immunogenicità del V116 è stato condotto lo studio STRIDE-6 (NCT05420961) [39]. Il disegno dello studio è complesso, in quanto prevedeva l'arruolamento di adulti di età ≥ 50 anni in una delle tre coorti parallele. Il disegno delle coorti 1 e 2 era randomizzato in rapporto 2:1 (V116 vs. comparatore), attivamente controllato (PCV15 per la coorte 1 e PPV23 per la coorte 2) e in doppio cieco. Relativamente alla coorte 3, il disegno dello studio era invece in aperto e i soggetti sono stati vaccinati esclusivamente con il V116 (braccio unico). Tutti i soggetti arruolati nella coorte 1 (rispettivamente 231 e 119 nei bracci V116 e PCV15) erano stati precedentemente vaccinati (≥ 1 anno) con il PPV23. Analogamente, tutti gli adulti della coorte 2 (rispettivamente 176 e 85 nei bracci V116 e PPV23) avevano precedentemente (≥ 1 anno) ricevuto il PCV13. Per essere inclusi nella coorte 3, i partecipanti ($N=106$) dovevano essere vaccinati ≥ 1 anno prima con ≥ 1 dose di vaccini pneumococcici (con una delle seguenti schede vaccinali: PCV13 + PPV23, PCV15 + PPV23, PCV15, PCV20 o PPV23 + PCV13). L'obiettivo primario di immunogenicità era la valutazione della risposta OPA.

In tutte e tre le coorti, il V116 è risultato immunogeno verso tutti i 21 sierotipi (Figg. 14-16). Nelle coorti 1 e 2 con i comparatori attivi, si è notata una risposta simile

Fig. 9. Rapporto tra le medie geometriche dei titoli (GMT) di anticorpi opsonizzanti (A e B) e rapporto tra le medie geometriche delle concentrazioni (GMC) di IgG misurate tramite l'immuno-saggio di elettrochemoluminescenza (C e D) negli adulti di età ≥ 50 anni naïve a un mese dopo una dose di V116 rispetto a PPV23, per sierotipo I421.



in termini di GMT per i sierotipi condivisi (Fig. 14A e 15A) e una netta superiorità nei confronti dei sierotipi unici del V116 (Fig. 14B e 15B). L'esposizione precedente a uno dei vaccini pneumococcici disponibili non appare quindi influenzare l'immunogenicità del V116 [39].

4.5. IMMUNOGENICITÀ DEL V116 NEGLI STUDI DI FASE III: ADULTI AFFETTI DA HIV

L'immunogenicità di V116 nei soggetti di età ≥ 18 anni positivi al virus dell'immunodeficienza umana (HIV) è stata valutata in un RCT multicentrico, a gruppi paralleli, in doppio cieco (STRIDE-7; NCT05393037) [40].

Fig. 10. La percentuale dei soggetti con l'incremento del titolo di anticorpi neutralizzanti (OPA) di almeno 4 volte (A) e la differenza (V116 – PPV23) nella percentuale dei soggetti con l'incremento del titolo OPA di almeno 4 volte (B) negli adulti di età ≥ 50 anni naïve a un mese dopo una dose di V116 o PPV23, per vaccino e sierotipo [42].

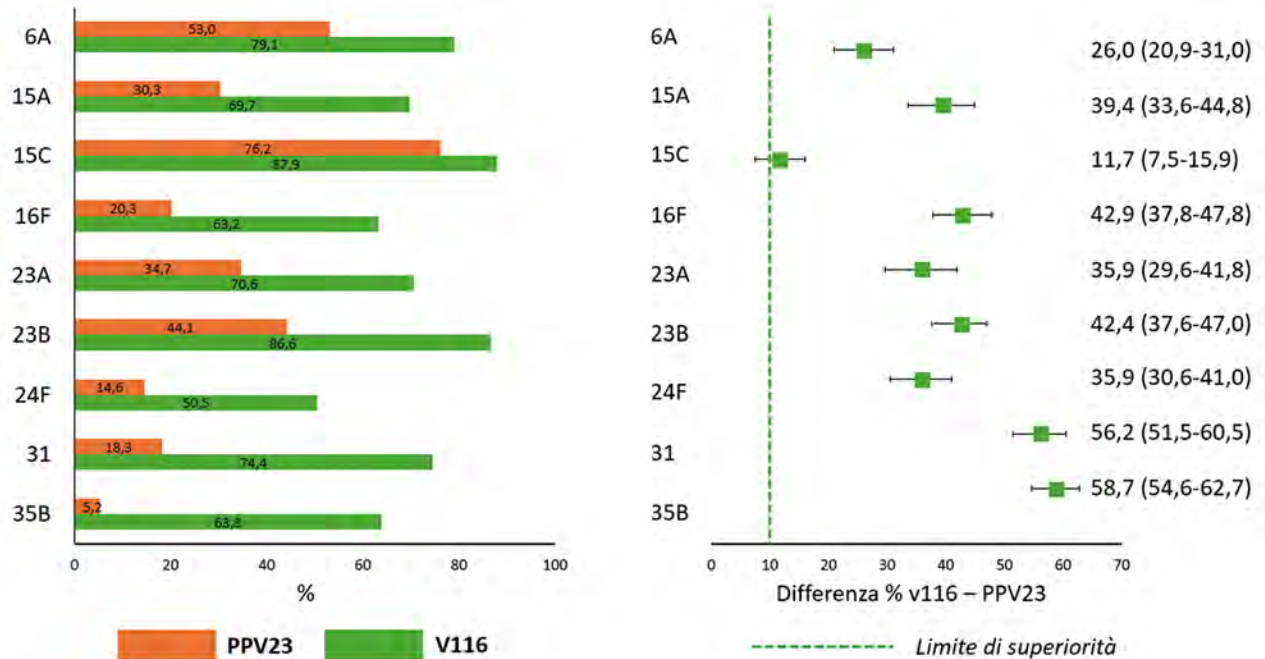
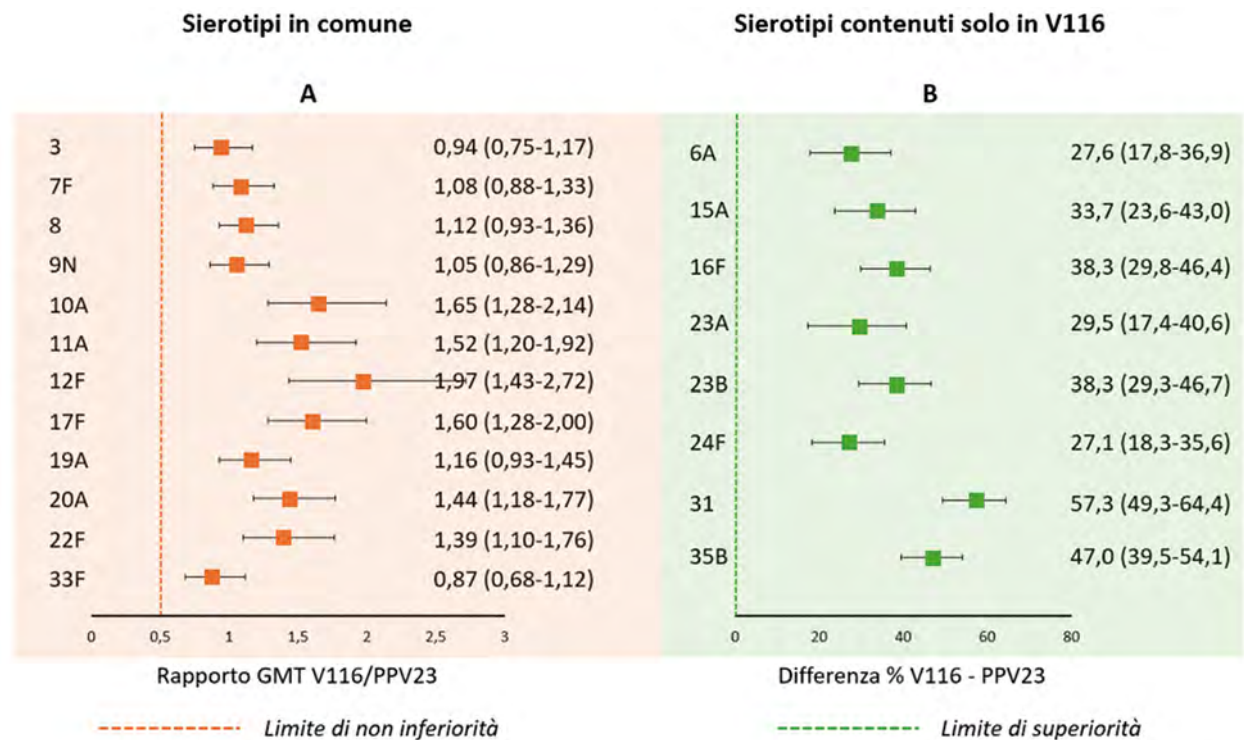


Fig. 11. Rapporto tra le medie geometriche dei titoli (GMT) di anticorpi opsonizzanti (OPA) (A) e la differenza (V116 – PPV23) nella percentuale dei soggetti con l'incremento del titolo OPA di almeno 4 volte (B) negli adulti di età ≥ 65 anni naïve a un mese dopo una dose di V116 o PPV23, per sierotipo [41].



Nello specifico, sono stati randomizzati 1:1 in uno dei due gruppi 313 soggetti (età mediana 45 anni): il gruppo 1 ha ricevuto una dose di V116 seguita (a distanza di 8 settimane) da placebo, mentre il gruppo 2 è stato vacci-

nato con una dose di PCV15 e una dose di PPV23 a distanza di 8 settimane. Il virus non era rilevabile nell'83% dei soggetti, mentre il restante 17% dei partecipanti era viremico.

Fig. 12. Rapporto tra le medie geometriche dei titoli (GMT) di anticorpi opsonizzanti negli adulti di età 18-49 anni naïve a un mese dopo una dose di V116 appartenente a uno di tre lotti, per sierotipo [37].

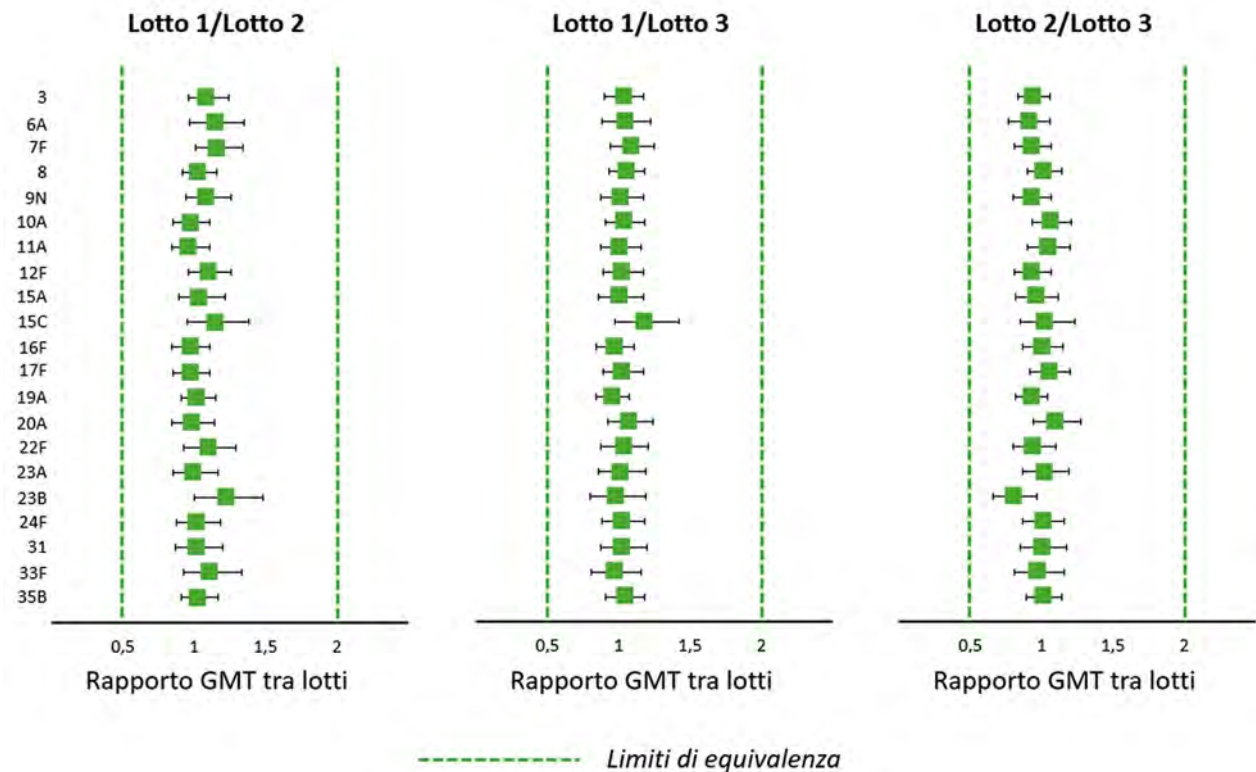


Fig. 13. Rapporto tra le medie geometriche dei titoli (GMT) di anticorpi opsonizzanti verso i sierotipi condivisi (A) e unici a V116 (B) negli adulti di età 18-49 anni a un mese dopo una dose di V116 (lotti 1-3 combinati) rispetto a PPV23, per sierotipo [37].

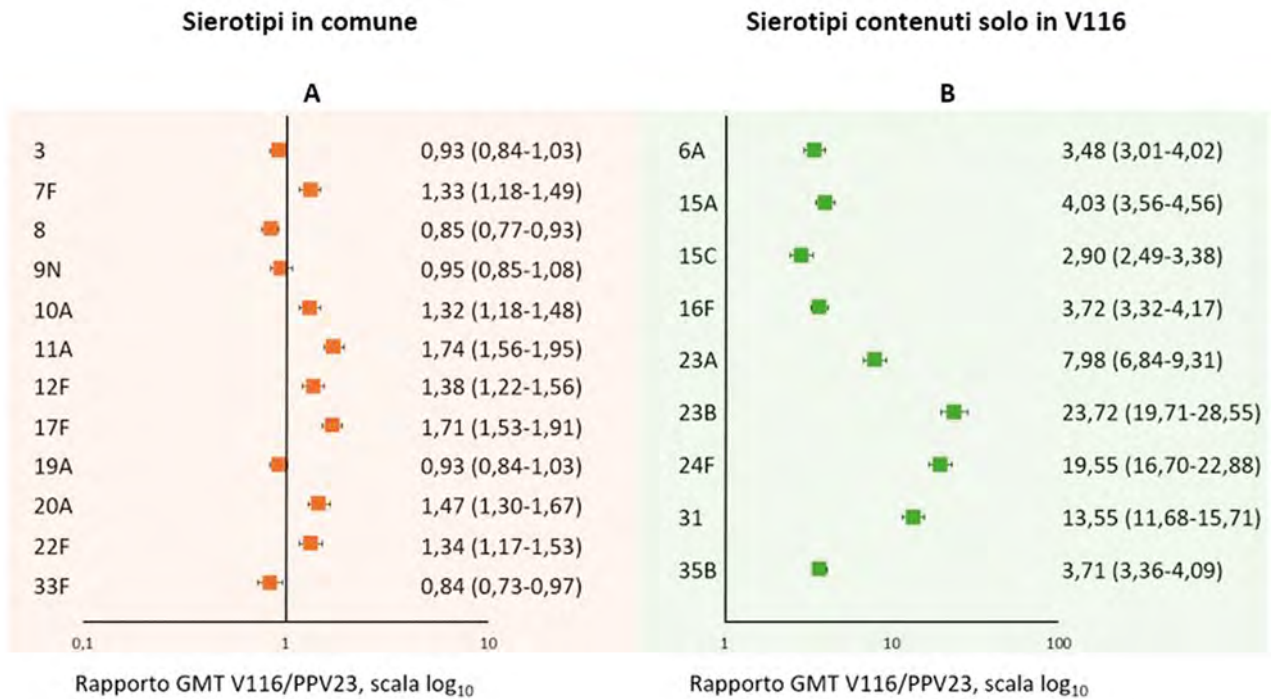


Fig. 14. Medie geometriche dei titoli (GMT) di anticorpi opsonizzanti verso i sierotipi condivisi (A) e unici al V116 (B) negli adulti di età ≥50 anni precedentemente vaccinati con il PPV23 a un mese dopo una dose di V116 rispetto al PCV15, per sierotipo [39].

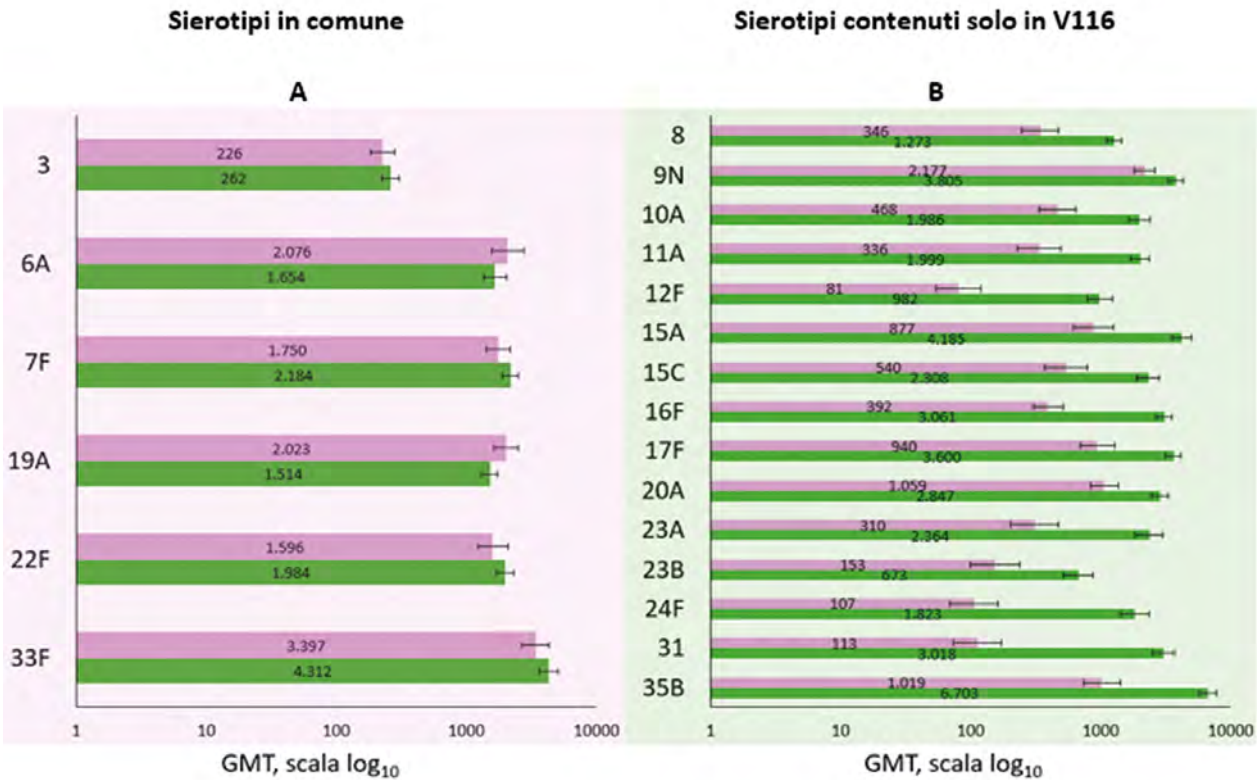


Fig. 15. Medie geometriche dei titoli (GMT) di anticorpi opsonizzanti verso i sierotipi condivisi (A) e unici al V116 (B) negli adulti di età ≥50 anni precedentemente vaccinati con il PCV13 a un mese dopo una dose di V116 rispetto al PPV23, per sierotipo [39].

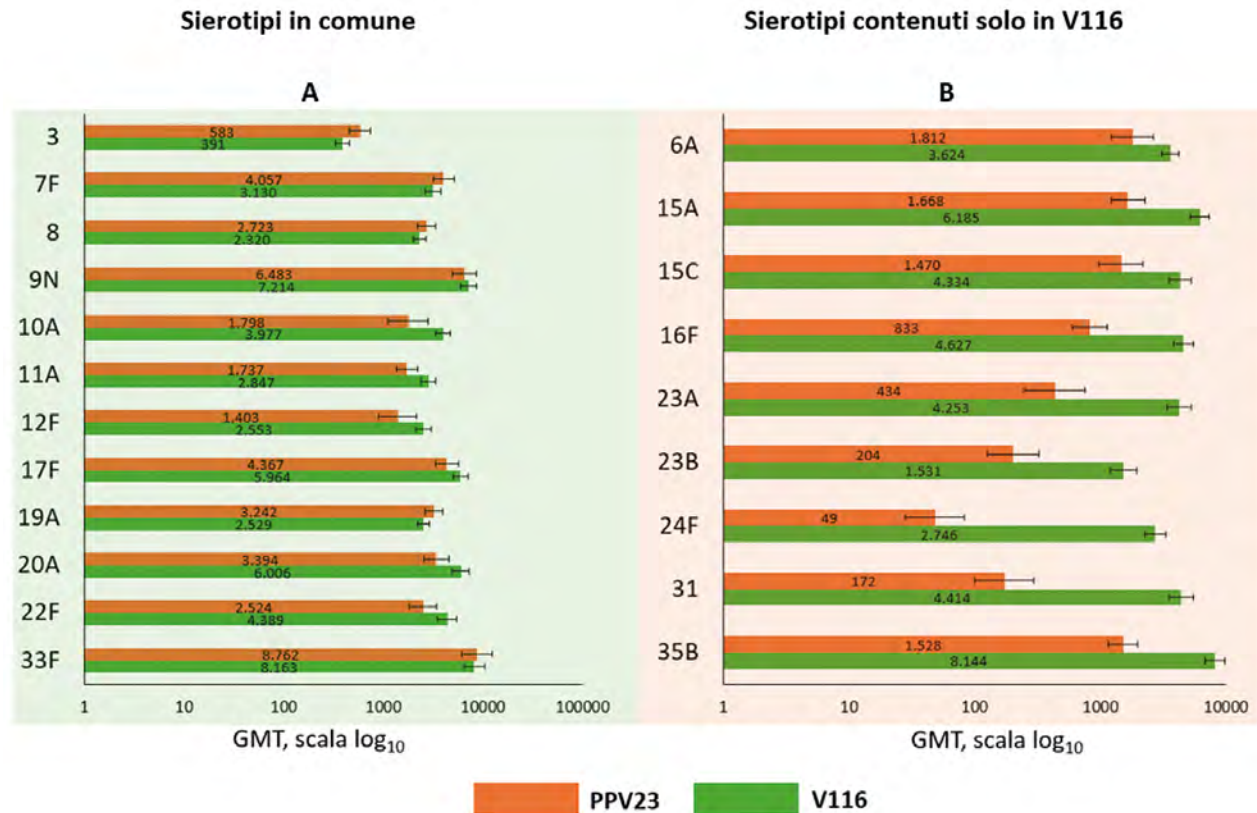
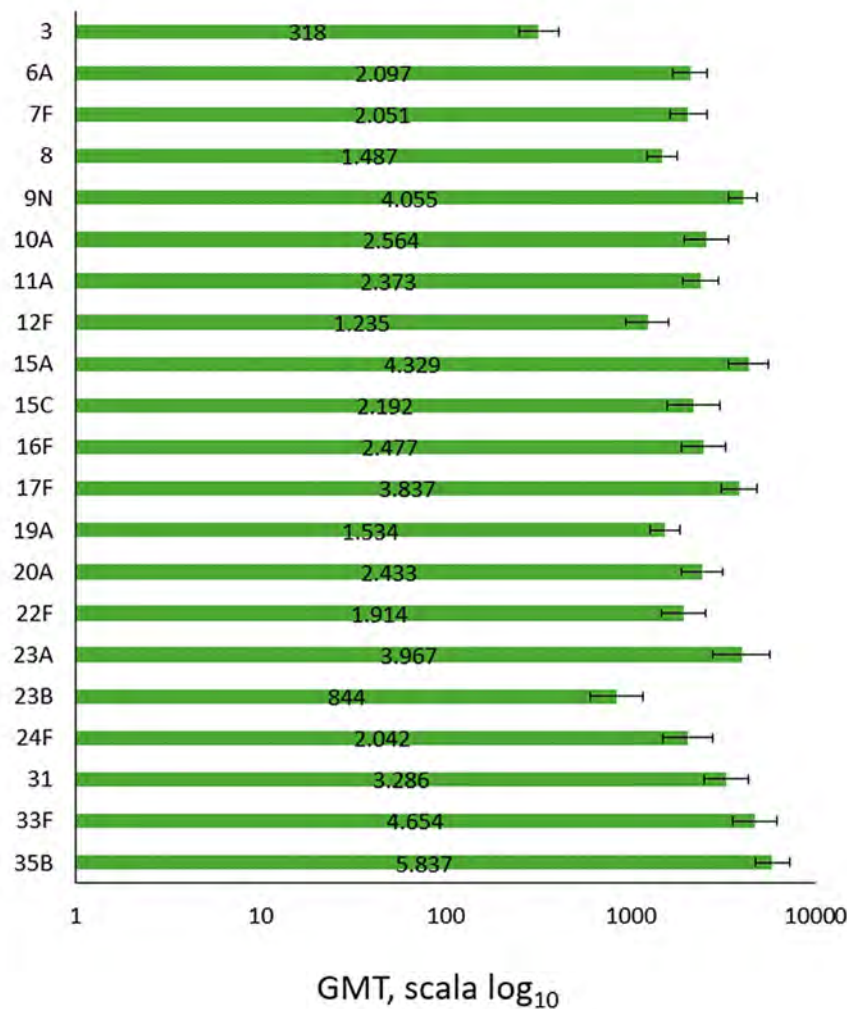


Fig. 16. Medie geometriche dei titoli (GMT) di anticorpi opsonizzanti negli adulti di età ≥ 50 anni precedentemente vaccinati con ≥ 1 dose di vaccini pneumococcici a un mese dopo una dose di V116, per sierotipo [39].



Come da obiettivo primario, l'immunogenicità dei due regimi vaccinali è stata valutata nel saggio OPA e i corrispondenti risultati sono riportati nella Figura 17. Si evince che il V116 era immunogeno verso tutti i 21 sierotipi. Inoltre, si nota un'abbondante sovrapposizione degli IC al 95% per 13 sierotipi in comune tra V116 e V115/PPV23 (Fig. 17A), mentre per i restanti otto sierotipi unici del V116 le GMT sono significativamente più alte (Fig. 17B) [40].

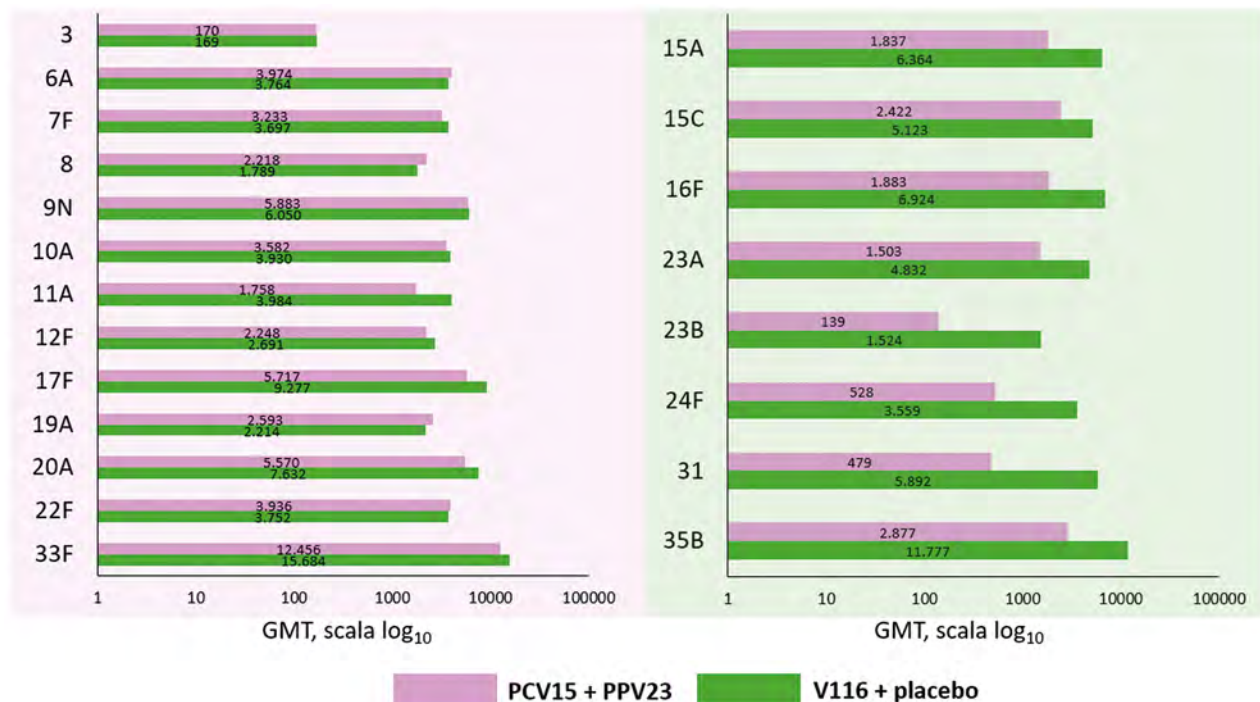
4.6. IMMUNOGENICITÀ CROCIATA VERSO I SIEROTIPI 6C E 15B

Come abbiamo anticipato, il sierotipo riferito negli studi clinici come 15C (contenuto solo nel V116) è in realtà il sierotipo 15B sottoposto al processo di de-O-acetilazione; i sierotipi 15B e 15C sono molto simili strutturalmente. Durante il programma di sviluppo clinico del V116, la valutazione della risposta immune crociata verso il sierotipo 15B (contenuto in PCV20 e PPV23, ma non in PCV13 e PCV15), misurata sia in OPA che in ECL, è stata specificata come uno degli obiettivi se-

condari in diversi RCT [34-36, 41, 42]. In tutti gli studi disponibili, V116 è risultato immunogeno verso il sierotipo 15B con un incremento del titolo medio geometrico da t0 (pre-vaccinazione) a t1 (1 mese post-vaccinazione) di 7,4-89,3 volte nel saggio OPA e di 6,8-12 volte nel saggio ECL. Un totale del 65-80% dei vaccinati con V116 hanno incrementato il titolo OPA di ≥ 4 volte; proporzioni del tutto paragonabili al PPV23 che contiene il sierotipo 15B. Analogamente, nello studio pivotale STRIDE-3 [36], la percentuale dei soggetti sieroconvertiti era del 64,7% nel gruppo V116 e del 64,6% nel gruppo PCV20.

È stata anche valutata l'immunogenicità incrociata del V116 nei confronti del sierotipo 6C, il quale non è incluso in alcun vaccino pneumococcico disponibile. In seguito alla vaccinazione con il V116, l'aumento del titolo medio geometrico da t0 a t1 era di 2,9-65 volte nel saggio OPA e di 2,7-9,5 volte nel saggio ECL. I corrispondenti parametri nei soggetti vaccinati con il PPV23 erano sensibilmente inferiori, essendo rispettivamente 2,0-4,2 e 1,3-2,2 volte. A seconda del RCT, tra il 34% e il 79%

Fig. 17. Medie geometriche dei titoli (GMT) di anticorpi opsonizzanti verso i sierotipi condivisi (A) e unici al V116 (B) negli adulti di età ≥ 18 anni positivi a HIV vaccinati con il V116 o PCV15 + PPV23, per sierotipo [40].



dei soggetti immunizzati con V116 hanno incrementato le GMT OPA di ≥ 4 volte, mentre tale percentuale era del 25-34% nel gruppo PPV23.

La Tabella IV riassume le stime relative ai parametri dell'immunogenicità crociata del V116 verso i sierotipi 6C e 15B e nel rispetto dei comparatori PPV23 e PCV20.

4.7. REATTIVENITÀ, TOLLERABILITÀ E SICUREZZA DI V116

Tutti gli RCT analizzati [34-42] hanno valutato la frequenza delle reazioni sollecitate locali e sistemiche e degli SAE in seguito alla somministrazione di V116 e del vaccino comparatore. I dati di sicurezza sono stati analizzati per comparatore.

A seconda dello studio, ≥ 1 reazione sollecitata (nei primi 5 giorni post-vaccinazione) locale e sistemica è stata registrata rispettivamente nel 33-77% e nel 17-57% (Tabb. V, VI). Tale variabilità sembra essere dovuta sia alla dimensione campionaria (maggiore la dimensione, minore la frequenza delle reazioni avverse) che all'età dei soggetti (i soggetti più anziani tendono a riportare meno eventi avversi). Inoltre, le frequenze riportate dallo studio di fase I/II di Platt et al. [34] potrebbero essere maggiori dal momento che il volume totale della dose era di 1 ml (anziché 0,5 ml). La più frequente reazione locale risulta essere il dolore nel sito di iniezione, mentre tra quelle sistemiche vanno annoverate affaticamento, mal di testa e mialgia. Nello studio pivotale STRIDE-3 [36] (Tab. VI), un totale di 44,1%, 7,2% e 6,9% dei soggetti vaccinati con il V116 ha sperimentato

rispettivamente dolore, gonfiore ed eritema nel sito di iniezione. I singoli eventi sistemici, quali affaticamento (23,1%), mal di testa (14,1%), mialgia (7,5%) e febbre $\geq 38^\circ\text{C}$ (1,6%) erano meno frequenti. La maggior parte delle reazioni avverse riportate sono state di intensità da leggera a moderata, di natura transitoria (<3 giorni) e autolimitante.

Gli SAE (senza considerare il nesso di causalità) erano infrequenti ($\leq 3,0\%$), mentre gli SAE giudicati dagli sperimentatori correlabili al V116 erano estremamente rari (Tabb. V, VI). Infatti, l'incidenza di SAE potenzialmente correlabili al V116 è stata pari allo 0% nella maggior parte degli studi. Nella popolazione esposta cumulativa di circa 5.800 soggetti sono stati segnalati soltanto due SAE ascrivibili al V116: un caso di reazione allergica con broncospasmo a distanza di 30 min post-vaccinazione e un caso di cellulite nel sito di iniezione con la successiva ospedalizzazione al 6° giorno post-vaccinazione.

Confrontando il profilo di sicurezza del V116 con quello del PPV23 (Tab. V), si può notare un leggero aumento di reattogenicità (specialmente nel sito di iniezione) negli adulti esposti al V116. Al contrario, dal confronto diretto tra il V116 e i vaccini coniugati PCV20 o PCV15 (Tab. VI), emerge che la frequenza delle reazioni locali risulta leggermente inferiore nei soggetti immunizzati con il V116. Tale diminuzione potrebbe essere dovuta al fatto che il V116 non contiene l'adiuvante a base di alluminio. Riassumendo, non si osservano sbilanciamenti clinicamente significativi nel profilo di sicurezza di V116 rispetto ai diversi comparatori attivi.

Tab. IV. Immunogenicità crociata verso i sierotipi 6C e 15B a distanza di un mese da una dose di V116 o comparatore, per sierotipo e parametro.

Parametro	Saggio	V116		Comparatore			Rif
		N	Stima (IC 95%)	Tipo	N	Stima (IC 95%)	
Sierotipo 6C							
Incremento della media geometrica del titolo (GMFR)	OPA	29	65,05 (23,86–177,35)	PPV23	30	2,82 (1,46–5,43)	[34]
	OPA	231	19,41 (13,65–27,61)	PPV23	231	4,24 (3,09–5,84)	[34]
	OPA	51	5,63 (3,17–9,99)	PPV23	50	4,00 (2,21–7,24)	[35]
	OPA	202	2,9 (2,4–3,7)	PPV23	197	2,0 (1,7–2,3)	[41]
	ECL	29	9,48 (5,47–16,42)	PPV23	30	2,22 (1,61–3,07)	[34]
	ECL	234	5,78 (4,79–6,97)	PPV23	239	1,67 (1,52–1,85)	[34]
	ECL	225	2,7 (2,3–3,2)	PPV23	225	1,3 (1,2–2,4)	[41]
Incremento titolo ≥4 volte, %	OPA	29	79,3 (60,3–92,0)	PPV23	30	30,0 (14,7–49,4)	[34]
	OPA	231	58,4 (51,8–64,9)	PPV23	231	33,8 (27,7–40,3)	[34]
	OPA	51	39,2 (25,8–53,9)	PPV23	50	30,0 (17,9–44,6)	[35]
	OPA	912	49,3 (46,0–52,6)	PCV20	NA	NA	[36]
	OPA	620	52,7 (48,7–56,7)	PPV23	NA	NA	[42]
	OPA	202	34,2 (27,6–41,1)	PPV23	197	25,4 (19,5–32,1)	[41]
	ECL	29	72,4 (52,8–87,3)	PPV23	30	26,7 (12,3–45,9)	[34]
	ECL	234	54,3 (47,7–60,8)	PPV23	239	12,6 (8,6–17,4)	[34]
ECL	225	29,8 (23,9–36,2)	PPV23	225	6,7 (3,8–10,8)	[41]	
Sierotipo 15B							
Incremento della media geometrica del titolo (GMFR)	OPA	29	89,25 (30,60–260,27)	PPV23	30	33,11 (13,27–82,61)	[34]
	OPA	224	24,32 (17,88–33,08)	PPV23	223	25,73 (19,14–34,58)	[34]
	OPA	50	35,68 (18,43–69,08)	PPV23	49	23,54 (13,35–41,50)	[35]
	OPA	186	7,4 (5,7–9,5)	PPV23	185	4,8 (3,7–6,2)	[41]
	ECL	29	11,96 (6,32–22,65)	PPV23	30	8,05 (5,67–11,42)	[34]
	ECL	240	9,95 (8,28–11,95)	PPV23	239	8,87 (7,52–10,47)	[34]
	ECL	225	6,8 (5,7–8,2)	PPV23	185	7,3 (6,3–8,6)	[41]
Incremento titolo ≥4 volte, %	OPA	29	79,3 (60,3–92,0)	PPV23	30	76,7 (57,7–90,1)	[34]
	OPA	224	71,0 (64,6–76,8)	PPV23	223	75,3 (69,1–80,8)	[34]
	OPA	50	80,0 (66,3–90,0)	PPV23	49	75,5 (61,1–86,7)	[35]
	OPA	1179	64,7 (61,4–67,8)	PCV20	1177	64,6 (61,3–67,8)	[36]
	OPA	588	72,6 (68,8–76,2)	PPV23	NA	NA	[42]
	OPA	186	67,2 (60,0–73,9)	PPV23	185	54,6 (47,1–61,9)	[41]
	ECL	29	72,4 (52,8–87,3)	PPV23	30	70,0 (50,6–85,3)	[34]
	ECL	240	69,2 (62,9–74,9)	PPV23	239	72,0 (65,8–77,6)	[34]
	ECL	225	60,4 (53,7–66,9)	PPV23	225	65,3 (58,7–71,5)	[41]

4.8. CO-SOMMINISTRAZIONE DI V116 E VACCINI ANTINFLUENZALI

La possibilità di co-somministrare il V116 con i vaccini antinfluenzali è stata valutata nello studio STRIDE-05 (NCT05526716) [38]. È stato utilizzato un vaccino antinfluenzale inattivato quadrivalente (QIV, *Quadrivalent Influenza Vaccine*). Nello specifico, sono stati randomizzati 1.080 adulti di età ≥ 50 anni (età mediana 64,5 anni) in rapporto 1:1 nei gruppi della vaccinazione concomitante (somministrazione di V116 e QIV nella stessa seduta vaccinale) o sequenziale (somministrazione di QIV seguita dalla somministrazione di V116 a distanza di 30 giorni). L'obiettivo generale dello studio era di dimostrare la non interferenza del regime di co-somministrazione sia in termini di immunogenicità sia in termini di sicurezza/reattogenicità. La risposta immune OPA verso ciascuno dei 21 antigeni pneumococci nel gruppo di co-somministrazione è stata definita non inferiore a quella del gruppo di vaccinazione sequenziale allorché il limite inferiore dell'IC al 95% a due code del rapporto tra le GMT co-somministra-

zione/vaccinazione sequenziale era $>0,5$. La risposta immune verso quattro antigeni influenzali [A(H1N1) pdm09, A(H3N2), B/Victoria e B/Yamagata] è stata quantificata tramite il saggio d'inibizione dell'emoagglutinazione (HI, *Hemagglutination Inhibition assay*). Analogamente, la risposta HI nel gruppo di vaccinazione concomitante è stata definita non inferiore a quella del gruppo di vaccinazione sequenziale se il limite inferiore dell'IC al 95% a due code del rapporto tra le GMT co-somministrazione/vaccinazione sequenziale era $>0,67$.

Nel saggio OPA, il criterio di non inferiorità è stato soddisfatto per 20 sierotipi pneumococci (Fig. 18). Tale criterio infatti non è stato dimostrato per il sierotipo 23B, laddove il rapporto tra GMT co-somministrazione/vaccinazione era pari allo 0,56 (IC 95%: 0,44–0,72). Analizzando gli antigeni influenzali, la non inferiorità della co-somministrazione è stata dimostrata per i ceppi A(H1N1)pdm09, B/Victoria e B/Yamagata, mentre per il sottotipo A(H3N2) tale criterio non è stato marginalmente raggiunto. Va comunque notato che la magnitudi-

Tab. V. Frequenza degli eventi avversi locali e sistemici sollecitati e gravi non sollecitati in seguito ad una dose di V116 o vaccino polisaccaridico 23-valente (PPV23), per studio.

Evento avverso		Platt, fase I [34]		Platt, fase II [34]		Haranaka [35]		STRIDE-9 [41]	
		V116	PPV23	V116	PPV23	V116	PPV23	V116	PPV23
		N=30	N=30	N=254	N=254	N=51	N=51	N=225	N=225
Locali	≥1	77	60	52	41	55	67	32,9	39,1
	Eritema	23	20	9	7	10	10	8,4	10,7
	Dolore	77	57	46	38	55	67	26,7	36,0
	Gonfiore	17	13	11	8	14	14	6,2	7,6
Sistemici	≥1	50	50	45	44	24	28	17,3	16,4
	Febbre (≥38°C)	0	0	0,4	0,4	0	6	NA	NA
	Mal di testa	20	17	17	13	10	10	3,6	2,2
	Affaticamento	27	17	19	12	14	10	6,7	11,1
	Mialgia	30	13	11	9	18	20	2,7	2,2
	Artralgia	10	7	4	4	4	4	NA	NA
SAE	≥1	0	0	2	1	NA	NA	0,4	0
	Correlato	0	0	0	0	0	0	0	0

Evento avverso		STRIDE-10 [42]		STRIDE-4 [37]		STRIDE-6 [39]	
		V116	PPV23	V116	PPV23	V116	PPV23
		N=739	N=741	N=1.616	N=541	N=174	N=85
Locali	≥1	45,5	37,8	74,3	61,9	43,1	54,1
	Eritema	4,7	6,3	13,6	7,6	7,5	9,4
	Dolore	39,0	35,2	73,3	60,6	41,4	47,1
	Gonfiore	4,9	4,3	13,2	7,6	4,6	16,5
Sistemici	≥1	41,9	40,8	57,4	51,9	32,2	38,8
	Febbre (≥38°C)	1,1	1,3	3,0	2,2	2,9	1,2
	Mal di testa	13,5	12,0	27,2	21,4	10,3	11,8
	Affaticamento	16,5	15,7	35,5	34,0	19,0	12,9
	Mialgia	5,3	5,9	16,3	8,7	9,8	9,4
	Artralgia	NA	NA	NA	NA	NA	NA
SAE	≥1	3,0	2,4	0,9	1,1	1,1	3,5
	Correlato	0	0	0	0	0	0

Tab. VI. Frequenza degli eventi avversi locali e sistemici sollecitati e gravi non sollecitati in seguito a una dose di V116 o di vaccino coniugato 15-valente (PCV15) o 20-valente (PCV20), per studio.

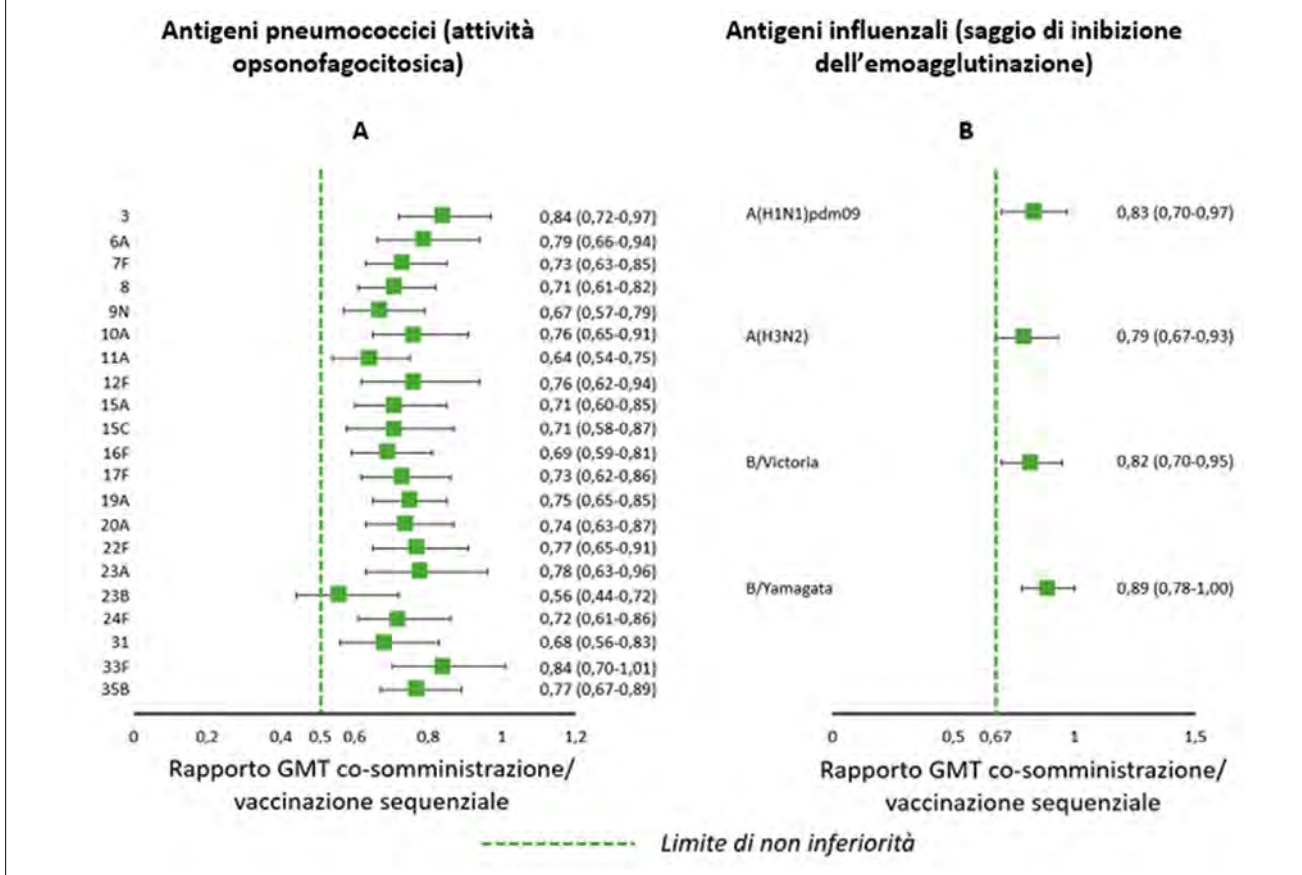
Evento avverso		STRIDE-3 [36]		STRIDE-6 [39]	
		V116i	PCV20	V116	PCV15
		N=1.377	N=1.275	N=230	N=117
Locali	≥1	47,3	56,2	40,4	47,9
	Eritema	6,9	6,8	7,4	7,7
	Dolore	44,1	53,4	35,7	43,6
	Gonfiore	7,2	8,8	8,3	8,5
Sistemici	≥1	42,0	40,8	30,0	37,6
	Febbre (≥ 38 °C)	1,6	1,3	1,7	2,6
	Mal di testa	14,1	13,8	7,0	9,4
	Affaticamento	23,1	20,7	14,3	17,1
	Mialgia	7,5	7,3	7,4	2,6
	Artralgia	NA	NA	NA	NA
SAE	≥1	1,5	2,1	0,9	3,4
	Correlato	0	0	0,4	0

ne della risposta immune nel gruppo di co-somministrazione era costantemente inferiore sia nei confronti degli antigeni pneumococcici (del 16-44%) sia nei confronti di quelli influenzali (dell'11-21%) [38].

Nell'ambito della valutazione di reattogenicità e sicurezza, è emerso che la vaccinazione concomitante non provocava alcun aumento clinicamente significativo degli eventi avversi. In particolare, ≥1 reazione locale è

stata riscontrata nel 59,7% (319/534) nel gruppo di co-somministrazione e nel 58,9% (315/535) nel gruppo di vaccinazione sequenziale. Almeno una reazione sistemica è stata riportata dal 52,2% (279/534) dei soggetti allocati al gruppo di vaccinazione concomitante e dal 55,7% (298/535) dei soggetti allocati al gruppo di vaccinazione sequenziale. Gli SAE erano più frequenti nel gruppo di vaccinazione sequenziale [3,2% (17/535) vs.

Fig. 18. Rapporto tra le medie geometriche dei titoli (GMT) di anticorpi anti-pneumococcici opsonizzanti e di anticorpi inibenti l'emoagglutinina del virus influenzale negli adulti di età ≥ 50 anni a un mese dopo una dose di V116 somministrato concomitantemente al vaccino antinfluenzale rispetto alla vaccinazione sequenziale, per antigene [38].



1,9% (10/534)]. Tuttavia, solo un evento (0,2%; 1/535) riscontrato nel gruppo della vaccinazione sequenziale è stato giudicato correlato alla vaccinazione [38].

Conclusioni

Considerando la differente distribuzione dei sierotipi pneumococcici negli adulti e nei bambini, il vaccino 21-valente V116 è stato sviluppato specificatamente per la popolazione adulta e anziana. In questa rassegna sistematica della letteratura scientifica disponibile sono stati individuati nove RCT di fase I-III [34-42], tutti caratterizzati da un rischio di confondimento basso. L'analisi qualitativa degli studi clinici ha fatto emergere quanto segue:

- In tutti gli studi disponibili, il V116 è risultato altamente immunogeno verso tutti i 21 sierotipi che contiene. La robustezza della risposta immune è stata osservata sia nel saggio di OPA che in quello di elettrochemiluminiscenza.
- L'elevata immunogenicità del V116 è stata dimostrata in diverse popolazioni, tra cui (i) adulti naïve (mai vaccinati prima con alcun vaccino pneumococcico) di età ≥ 50 , ≥ 65 e 18-49 anni; (ii) adulti di età ≥ 50 an-

ni precedentemente esposti alla vaccinazione pneumococcica e (iii) adulti di età ≥ 18 anni affetti da HIV.

- Il V116 induce anche l'immunogenicità crociata verso i sierotipi 15B e 6C. Quest'ultimo non è contenuto in alcun vaccino pneumococcico autorizzato.
- Il V116 si è dimostrato non inferiore al PCV20 per tutti i 10 sierotipi in comune ed è superiore al PCV20 per 10 su 11 sierotipi unici del V116 (eccetto il sierotipo 15C). Per quel che concerne il sierotipo 15C, il V116 ha indotto una risposta statisticamente maggiore del PCV20, ma il criterio di superiorità prestabilito non è stato raggiunto.
- Nello studio pivotale STRIDE-3 [36], il titolo opsonizzante in seguito a una dose del V116 era maggiore del 55% (IC 95%: 40-72%) rispetto a una dose di PCV20. Il sierotipo 3, specialmente nell'anziano, risulta associato a un elevato tasso di mortalità [52], un aumentato rischio di shock settico [53] nonché eventi cardiovascolari maggiori [54]. Rimane quindi un problema serio per la sanità pubblica. Un recente studio spagnolo [55] ha riportato che l'introduzione del PCV13 ha avuto solo un modesto impatto sull'incidenza di MIP nell'adulto: rispetto al periodo pre-PCV13 (1994-2001), nel periodo post-PCV13 tardivo (2016-2020) l'incidenza annuale è passata da 1,58 a 1,28 casi per 100,000 abitanti. Al fine di

comprendere se il vantaggio del V116 nei confronti del sierotipo 3 possa anche tradursi in una maggiore efficacia nei confronti di questo sierotipo, sono necessari ulteriori studi.

- Rispetto al PPV23, il V116 si è dimostrato non inferiore per tutti i 12 sierotipi in comune e generalmente superiore per 9 sierotipi unici del V116 sia nei giovani adulti che negli anziani.
- Il profilo di reattogenicità, tollerabilità e sicurezza del V116 risulta accettabile con un rapporto rischio/beneficio favorevole. Il profilo di reattogenicità del V116 è largamente paragonabile a quello dei vaccini autorizzati (PPV23, PCV15 e PCV20). Essendo il V116 privo di sali di alluminio, la reattogenicità locale è qualche punto inferiore rispetto ad altri vaccini coniugati. La maggior parte delle reazioni avverse sono di natura reattogena, transitoria, autolimitante e di gravità da lieve a moderata. Gli SAE correlati all'utilizzo del V116 sono molto rari.
- La co-somministrazione del V116 con i vaccini antinfluenzali inattivati a dosaggio standard non adiuvati può essere considerata nella routine pratica: rispetto alla somministrazione sequenziale a un mese di distanza, la risposta immune nei soggetti immunizzati nella stessa seduta vaccinale risultava non inferiore per 20 su 21 antigeni pneumococcici e per 3 su 4 antigeni influenzali. Tuttavia, la risposta immune è stata inferiore per il sierotipo pneumococcico 23B e per il sottotipo influenzale A(H3N2). I meccanismi di questa interferenza immunologica e le eventuali conseguenze devono essere ulteriormente indagate. Per quanto riguarda reattogenicità e sicurezza, non sono state osservate differenze clinicamente significative tra i gruppi sottoposti a vaccinazione sequenziale e quelli con vaccinazione concomitante.

Concludendo, i dati di immunogenicità e sicurezza indicano che il V116 ha un profilo rischio/beneficio favorevole. Considerando il suo potenziale nel ridurre ulteriormente i casi di malattia pneumococcica dovuti ai diversi sierotipi non inclusi in alcun vaccino attualmente commercializzato ma prevalenti nell'adulto, il V116 è una valida opzione per i soggetti di età ≥18 anni, per i quali è raccomandata la vaccinazione.

Bibliografia

- [1] Golos M, Eliakim-Raz N, Stern A, Leibovici L, Paul M. Conjugated pneumococcal vaccine versus polysaccharide pneumococcal vaccine for prevention of pneumonia and invasive pneumococcal disease in immunocompetent and immunocompromised adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2019:CD012306. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012306.pub2>.
- [2] Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, Hummers-Pradier E, Wichmann O, Bogdan C. Effectiveness of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) against pneumococcal disease in the elderly: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017;12:e0169368. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169368>.
- [3] Pletz MW, Maus U, Krug N, Welte T, Lode H. Pneumococcal vaccines: mechanism of action, impact on epidemiology and adaption of the species. *Int J Antimicrob Agents* 2008;32:199-206. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2008.01.021>.
- [4] Daniels CC, Rogers PD, Shelton CM. A review of pneumococcal vaccines: Current polysaccharide vaccine recommendations and future protein antigens. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2016;21:27-35. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-21.1.27>.
- [5] Bogaert D, Hermans PW, Adrian PV, Rümke HC, de Groot R. Pneumococcal vaccines: an update on current strategies. *Vaccine* 2004;22:2209-20. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2003.11.038>.
- [6] Lagousi T, Papadatou I, Stremas P, Chatzikalil E, Spoulou V. Pneumococcal immunization strategies for high-risk pediatric populations worldwide: One size does not fit all. *Vaccines (Basel)* 2021;9:1390. <https://doi.org/10.3390/vaccines9121390>.
- [7] Durando P, Faust SN, Torres A. Immunological features and clinical benefits of conjugate vaccines against bacteria. *J Immunol Res* 2015;2015:934504. <https://doi.org/10.1155/2015/934504>.
- [8] Rappuoli R, De Gregorio E, Costantino P. On the mechanisms of conjugate vaccines. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019;116:14-6. <https://doi.org/10.1073/pnas.1819612116>.
- [9] Pelton SI, Klein JO. The future of pneumococcal conjugate vaccines for prevention of pneumococcal diseases in infants and children. *Pediatrics* 2002;110:805-14. <https://doi.org/10.1542/peds.110.4.805>.
- [10] Ansaldi F, de Florentis D, Canepa P, Bandettini R, Diana MC, Martini M, Durando P, Icardi G. Epidemiological changes after PCV7 implementation in Italy: perspective for new vaccines. *Hum Vaccin* 2011;7(Suppl):211-6. <https://doi.org/10.4161/hv.7.0.14602>.
- [11] Camilli R, D'Ambrosio F, Del Grosso M, Pimentel de Araujo F, Caporali MG, Del Manso M, Gherardi G, D'Ancona F, Pantosti A; Pneumococcal Surveillance Group. Impact of pneumococcal conjugate vaccine (PCV7 and PCV13) on pneumococcal invasive diseases in Italian children and insight into evolution of pneumococcal population structure. *Vaccine* 2017;35:4587-93. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.010>.
- [12] Dobay O. The complexity of serotype replacement of pneumococci. *Hum Vaccin Immunother* 2019;15:2725-8. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.1621068>.
- [13] Hanquet G, Krizova P, Dalby T, Ladhani SN, Nuorti JP, Danis K, Mereckiene J, Knol MJ, Winje BA, Ciruela P, de Miguel S, Portillo ME, MacDonald L, Morfeldt E, Kozakova J, Valentiner-Branth P, Fry NK, Rinta-Kokko H, Varon E, Corcoran M, van der Ende A, Vestheim DF, Munoz-Almagro C, Sanz JC, Castilla J, Smith A, Henriques-Normark B, Colzani E, Pastore-Celentano L, Savulescu C; SpIDnet group1. Serotype replacement after introduction of 10-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines in 10 countries, Europe. *Emerg Infect Dis* 2022;28:137-8. <https://doi.org/10.3201/eid2801.210734>.
- [14] Kobayashi M, Pilishvili T, Farrar JL, Leidner AJ, Gierke R, Prasad N, Moro P, Campos-Outcalt D, Morgan RL, Long SS, Poehling KA, Cohen AL. Pneumococcal vaccine for adults aged ≥19 years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2023. *MMWR Recomm Rep* 2023;72:1-39. <https://doi.org/10.15585/mmwr.r7203a1>.
- [15] Jackson LA, Janoff EN. Pneumococcal vaccination of elderly adults: new paradigms for protection. *Clin Infect Dis* 2008;47:1328-38. <https://doi.org/10.1086/592691>.
- [16] Orsi A, Ansaldi F, Trucchi C, Rosselli R, Icardi G. Pneumococcus and the elderly in Italy: A summary of available evidence regarding carriage, clinical burden of lower respiratory tract infections and on-field effectiveness of PCV13 vaccination. *Int J Mol Sci* 2016;17:1140. <https://doi.org/10.3390/ijms17071140>.
- [17] Castiglia P. Recommendations for pneumococcal immunization outside routine childhood immunization programs in Western Europe. *Adv Ther* 2014;31:1011-44. <https://doi.org/10.1007/s12325-014-0157-1>.
- [18] Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SII), Associazione Medici Diabetologi (AMD), Società Italiana di Diabetologia (SID). Raccomandazioni per

- la profilassi vaccinale nei soggetti affetti da diabete mellito di tipo 1 e 2. Disponibile su: <https://www.siditalia.it/clinica/linee-guida-societari/send/80-linee-guida-documenti-societari/5620-documento-amd-sid-siti-raccomandazioni-per-la-profilassi-vaccinale-nei-soggetti-affetti-da-diabete-mellito-di-tipo-1-e-2>. Accessed on: 29.11.2024.
- [19] Hausdorff WP, Feikin DR, Klugman KP. Epidemiological differences among pneumococcal serotypes. *Lancet Infect Dis* 2005;5:83-93. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(05\)01280-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(05)01280-6).
- [20] Cui YA, Patel H, O'Neil WM, Li S, Saddier P. Pneumococcal serotype distribution: A snapshot of recent data in pediatric and adult populations around the world. *Hum Vaccin Immunother* 2017;13:1-13. <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1277300>.
- [21] Food and Drug Administration (FDA). Capvaxive. Disponibile su: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/capvaxive>. Accessed on: 29.11.2024.
- [22] Curry S, Kaufhold RM, Monslow MA, Zhang Y, McGuinness D, Kim E, Nawrocki DK, McHugh PM, Briggs ML, Smith WJ, He J, Joyce JG, Skinner JM. Preclinical evaluation of an investigational 21-valent pneumococcal conjugate vaccine, V116, in adult-rhesus monkey, rabbit, and mouse models. *Vaccine* 2023;41:903-13. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.12.017>.
- [23] Jones C, Lemercinier X. Full NMR assignment and revised structure for the capsular polysaccharide from *Streptococcus pneumoniae* type 15B. *Carbohydr Res* 2005;340:403-9. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2004.12.009>.
- [24] Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
- [25] Methley AM, Campbell S, Chew-Graham C, McNally R, Cheraghi-Sohi S. PICO, PICOS and SPIDER: a comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. *BMC Health Serv Res* 2014;14:579. <https://doi.org/10.1186/s12913-014-0579-0>.
- [26] Feavers I, Knezevic I, Powell M, Griffiths E; WHO Consultation on serological criteria for evaluation and licensing of new pneumococcal vaccines. Challenges in the evaluation and licensing of new pneumococcal vaccines, 7-8 July 2008, Ottawa, Canada. *Vaccine* 2009;27:3681-8. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.03.087>.
- [27] Calabrò GE, Vitale F, Rizzo C, Pugliese A, Boccalini S, Bechini A, Panatto D, Amicizia D, Domnich A, Amodio E, Costantino C, Di Pietro ML, Salvati C, D'Ambrosio F, Orsini F, Maida A, Dominici A, Clemente D, Cecci M, Pellacchia A, Di Serafino F, Bakker K, Malik TM, Sharomi O, Belluzzo M, Leonforte F, Zagra L, LA Gatta E, Petrella L, Bonanni P, DE Waure C. Il nuovo vaccino coniugato antipneumococcico 15-valente per la prevenzione delle infezioni da *S. pneumoniae* in età pediatrica: una valutazione di HTA [The new 15-valent pneumococcal conjugate vaccine for the prevention of *S. pneumoniae* infections in pediatric age: a Health Technology Assessment]. *J Prev Med Hyg* 2023;64(1 Suppl 1):E1-160. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2023.64.1s1>.
- [28] Burton RL, Nahm MH. Development and validation of a fourfold multiplexed opsonization assay (MOPA4) for pneumococcal antibodies. *Clin Vaccine Immunol* 2006;13:1004-9. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2023.64.1s1>.
- [29] Moberley S, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2013:CD000422. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000422.pub3>.
- [30] European Medicines Agency. Points to consider on switching between superiority and non-inferiority. Disponibile su: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/points-to-consider-switching-between-superiority-non-inferiority_en.pdf. Accessed on: 29.11.2024.
- [31] Gliklich RE, Dreyer NA, Leavy MB, eds. Registries for evaluating patient outcomes: A user's guide [Internet]. 3rd edition. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US) 2014 Apr. 12, Adverse event detection, processing, and reporting. Disponibile su: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK208615>. Accessed on: 29.11.2024.
- [32] Good Clinical Practice Network. Glossario. Disponibile su: <https://ichgcp.net/it/1-glossary>. Accessed on: 29.11.2024.
- [33] Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng HY, Corbett MS, Eldridge SM, Emberson JR, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019;366:14898. <https://doi.org/10.1136/bmj.14898>.
- [34] Platt H, Omole T, Cardona J, Fraser NJ, Mularski RA, Andrews C, Daboul N, Gallagher N, Sapre A, Li J, Polis A, Fernsler D, Tamms G, Xu W, Murphy R, Skinner J, Joyce J, Musey L. Safety, tolerability, and immunogenicity of a 21-valent pneumococcal conjugate vaccine, V116, in healthy adults: phase 1/2, randomised, double-blind, active comparator-controlled, multicentre, US-based trial. *Lancet Infect Dis* 2023;23:233-46. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(22\)00526-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(22)00526-6).
- [35] Haranaka M, Yono M, Kishino H, Igarashi R, Oshima N, Sawata M, Platt HL. Safety, tolerability, and immunogenicity of a 21-valent pneumococcal conjugate vaccine, V116, in Japanese healthy adults: A Phase I study. *Hum Vaccin Immunother* 2023;19:2228162. <https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2228162>.
- [36] Platt HL, Bruno C, Buntinx E, Pelayo E, Garcia-Huidobro D, Barranco-Santana EA, Sjöberg F, Song JY, Grijalva CG, Orenstein WA, Morgan L, Fernsler D, Xu W, Waleed M, Li J, Buchwald UK; STRIDE-3 Study Group. Safety, tolerability, and immunogenicity of an adult pneumococcal conjugate vaccine, V116 (STRIDE-3): a randomised, double-blind, active comparator controlled, international phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2024;24:1141-50. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00344-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00344-X).
- [37] NCT05464420. A study to evaluate the safety, tolerability, immunogenicity, and lot consistency of V116 in adults 18 to 49 years of age (V116-004, STRIDE-4). Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05464420>. Accessed on: 29.11.2024.
- [38] NCT05526716. A study to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of V116 when administered concomitantly with influenza vaccine in adults 50 years of age or older (V116-005, STRIDE-5). Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05526716>. Accessed on: 29.11.2024.
- [39] Scott P, Haranaka M, Choi JH, Stacey H, Dionne M, Greenberg D, et al. A phase 3 clinical study to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of V116 in pneumococcal vaccine-experienced adults 50 years of age or older (Stride-6). *Clin Infect Dis* 2024;ciae383. <https://doi.org/10.1093/cid/ciae383>.
- [40] NCT05393037. Safety and immunogenicity of V116 in adults living with human immunodeficiency virus (HIV) (V116-007, STRIDE-7). Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05393037>. Accessed on: 29.11.2024.
- [41] NCT05633992. Safety and immunogenicity of V116 in vaccine-naïve Japanese older adults (V116-009, STRIDE-9). Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05633992>. Accessed on: 29.11.2024.
- [42] NCT05569954. Safety and immunogenicity of V116 in pneumococcal vaccine-naïve adults 50 years of age or older (V116-010, STRIDE-10). Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05569954>. Accessed on: 29.11.2024.

- [43] NCT05696080. Safety and immunogenicity of V116 in adults with increased risk for pneumococcal disease (V116-008) (STRIDE-8). Disponibile su: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05696080>. Accessed on: 29.11.2024.
- [44] Altawalbeh SM, Wateska AR, Nowalk MP, Lin CJ, Harrison LH, Schaffner W, Zimmerman RK, Smith KJ. Cost-effectiveness of an in-development adult-formulated 21-valent pneumococcal conjugate vaccine in US adults aged 50 years or older. *Vaccine* 2024;42:3024-32. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.04.002>.
- [45] de Boer PT, van Werkhoven CH, van Hoek AJ, Knol MJ, Sanders EAM, Wallinga J, de Melker HE, Steens A. Higher-valency pneumococcal conjugate vaccines in older adults, taking into account indirect effects from childhood vaccination: a cost-effectiveness study for the Netherlands. *BMC Med* 2024;22:69. <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03277-3>.
- [46] Wateska AR, Nowalk MP, Lin CJ, Harrison LH, Schaffner W, Zimmerman RK, Smith KJ. Cost-effectiveness of an in-development adult-formulated pneumococcal vaccine in older US adults. *Vaccine* 2023;41:4431-7. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.06.007>.
- [47] Yi Z, Johnson KD, Owusu-Edusei K. Lifetime health and economic burden of invasive pneumococcal diseases attributable to V116 serotypes among adults in the United States. *Infect Dis Ther* 2024;13:1501-14. <https://doi.org/10.1007/s40121-024-00988-1>.
- [48] Yi Z, Owusu-Edusei K, Elbasha E. Cost-effectiveness analysis of the use of V116, a 21-valent pneumococcal conjugate vaccine, in vaccine-naïve adults aged ≥65 years in the United States. *Infect Dis Ther* 2024;13:2597-615. <https://doi.org/10.1007/s40121-024-01067-1>.
- [49] Platt H, Fernsler D, Gallagher N, Sapre A, Polis A, Hall L, Tamms G, Schwartz H, Skinner J, Joyce J, Murphy R, Musey L. P08 A Phase 1, randomized, double-blind study to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of a 21-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV) (V116) in adults. *JAC Antimicrob Resist* 2023;5(Suppl 1):dlac133.012. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlac133.012>.
- [50] Omole T, Cardona J, Fraser NJ, Pagnussat S, Mularski R, Andrews C, Daboul N, Sapre A, Li J, Fernsler D, Xu W, Gallagher N, Hall L, Platt H. P09 A Phase 2, randomized, double-blind study to evaluate the safety, tolerability, and immunogenicity of a 21-valent pneumococcal conjugate vaccine (V116) in adults ≥50 years. *JAC Antimicrob Resist* 2023;5(Suppl 1):dlac133.013. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlac133.013>.
- [51] Bruno C, Buntinx E, Pelayo E, Kamerbeek JM, Garcia-Huidobro D, Barranco-Santana EA, Sjöberg F, Song JY, Greenberg D, Grijalva CG, Orenstein WA, Morgan L, Fernsler D, Xu W, Waleed M, Li J, Buchwald UK, Platt HL. P21 A Phase 3 randomized, double-blind, active comparator-controlled study to evaluate the safety, tolerability and immunogenicity of a 21-valent PCV, V116, in pneumococcal vaccine-naïve adults (STRIDE-3). *JAC Antimicrob Resist* 2024;6(Suppl 1):dlad143.025. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlad143.025>.
- [52] Luck JN, Tettelin H, Orihuela CJ. Sugar-coated killer: Serotype 3 pneumococcal disease. *Front Cell Infect Microbiol* 2020;10:613287. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.613287>.
- [53] Garcia-Vidal C, Ardanuy C, Tubau F, Viasus D, Dorca J, Liñares J, Gudiol F, Carratalà J. Pneumococcal pneumonia presenting with septic shock: host- and pathogen-related factors and outcomes. *Thorax* 2010;65:77-81. <https://doi.org/10.1136/thx.2009.123612>.
- [54] Africano HF, Serrano-Mayorga CC, Ramirez-Valbuena PC, Bustos IG, Bastidas A, Vargas HA, Gómez S, Rodríguez A, Orihuela CJ, Reyes LF. Major adverse cardiovascular events during invasive pneumococcal disease are serotype dependent. *Clin Infect Dis* 2021;72:e711-9. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1427>.
- [55] Calvo-Silveria S, González-Díaz A, Grau I, Marimón JM, Cercenado E, Quesada MD, Casabella A, Larrosa N, Yuste J, Berbel D, Alonso M, Tubau F, Belman S, Cadenas-Jiménez I, Martín-Galiano AJ, Domínguez MÁ, Martí S, Liñares J, Pallarés R, Càmarà J, Ardanuy C. Evolution of invasive pneumococcal disease by serotype 3 in adults: a Spanish three-decade retrospective study. *Lancet Reg Health Eur* 2024;41:100913. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.100913>.

La valutazione economica dell'introduzione del vaccino coniugato anti-pneumococcico 21-valente in Italia

VINCENZO BALDO^{1*}, GIOVANNA ELISA CALABRÒ^{2,3,4*}, FRANCESCA DI SERAFINO⁵, ANDREA COZZA¹,
ELISABETTA CONTE¹, OLUWASEUN SHAROMI⁶, JOHN C. LANG⁷, CATERINA RIZZO⁵

¹ Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Padova;

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

³ Dipartimento di Scienze Umane, Sociali e della Salute, Università degli Studi di Cassino e del Lazio Meridionale, Cassino;

⁴ European University of Technology EUT+, European Union, Cassino;

⁵ Dipartimento di Ricerca Traslationale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Pisa;

⁶ Health Economic and Decision Sciences (HEDS) Vaccine, Biostatistics and Research Decision Sciences (BARDS), MRL, Merck & Co., Inc.,
Rahway, NJ, USA; ⁷ HEDS Vaccine, BARDS, MRL, Merck Canada Inc., Kirkland, QC, Canada

* Entrambi gli Autori hanno contribuito in egual misura alla stesura del presente lavoro

Introduzione

In Italia, le infezioni da *Streptococcus pneumoniae* rappresentano un rilevante problema di salute pubblica, con un impatto significativo in termini di morbosità, mortalità e costi sanitari diretti e indiretti. Per questo motivo il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2023-2025 [1] raccomanda la vaccinazione in età pediatrica, negli adulti ≥ 65 anni e nei soggetti fragili. Attualmente, le strategie vaccinali si basano sull'uso di vaccini coniugati e polisaccaridici [1].

A maggio 2025, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha approvato l'utilizzo del nuovo vaccino coniugato pneumococcico 21-valente (PCV21) [2], già oggetto di valutazione da parte della Commissione Europea. Questo vaccino è indicato per gli adulti di età ≥ 18 anni nella prevenzione delle malattie pneumococciche invasive (MIP) e delle forme non invasive, come la polmonite pneumococcica non batteriemia (NBPP) [3]. L'ampliamento della copertura sierotipica rispetto ai vaccini disponibili offre l'opportunità di proteggere la popolazione adulta contro sierotipi emergenti non inclusi nelle precedenti formulazioni.

Per i decisori, diventa quindi cruciale disporre di una valutazione aggiornata del profilo economico del nuovo vaccino nel contesto italiano. Le analisi di *Health Technology Assessment* (HTA) consentono di stimare costi e benefici delle diverse strategie vaccinali, guidando scelte basate su evidenze di efficacia, sostenibilità ed equità [4].

Questo capitolo presenta i risultati di una valutazione economica dell'introduzione del PCV21 in Italia, basata sull'adattamento di un modello a trasmissione dinamica già validato in letteratura [5]. Tale approccio, considerato come metodologia di riferimento per le valutazioni dei vaccini nelle valutazioni vaccinali [6], consente di rappresentare le dinamiche di trasmissione e *carriage* dello pneumococco tra differenti gruppi di popolazione, offrendo una stima più realistica dell'impatto epidemiologico ed economico rispetto ai modelli statici.

La nostra analisi si inserisce in un filone di studi internazionali che hanno già evidenziato la convenienza economica del PCV21, come nelle valutazioni dell'*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) negli Stati Uniti [7, 8] e in quella di de Boer e colleghi nei Paesi Bassi [9]. In questa prospettiva, il presente lavoro mira a fornire evidenze utili al processo decisionale nazionale, con un'attenzione particolare alla sostenibilità del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) e alla tutela della salute pubblica.

Le analisi economiche dei nuovi vaccini sono fondamentali nelle valutazioni di HTA, in quanto permettono di confrontare costi e benefici delle diverse strategie vaccinali nella popolazione generale e in gruppi specifici [4].

Il presente capitolo presenta, quindi, la valutazione economica dell'introduzione del vaccino 21-valente (PCV21) in Italia attraverso l'adattamento di un modello a trasmissione dinamica.

Al momento della stesura del presente Capitolo, l'introduzione di PCV21 è stata valutata positivamente in termini economici da parte di ACIP [7] e da de Boer e colleghi per i Paesi Bassi, avvalendosi di modelli statici di Markov [9] e dal *Robert Koch Institut* tedesco attraverso un modello a trasmissione dinamica [8].

I modelli a trasmissione dinamica si vanno affermando come il *gold standard* per la valutazione epidemiologica e di costo-efficacia dei vaccini, in quanto consentono di rappresentare al meglio le dinamiche del *carriage* pneumococcico tra gruppi di popolazione diversi. Ad oggi, in letteratura si trovano numerosi modelli a trasmissione dinamica riguardanti lo *Streptococcus pneumoniae*, che utilizzano sia modelli puramente deterministici che modelli stocastici o basati su agenti [10-18]. L'analisi di seguito riportata adotta un modello dinamico precedentemente pubblicato da Calabrò et al. [5] e valuta l'introduzione di PCV21 in Italia rispetto alle tecnologie attualmente disponibili per la vaccinazione anti-pneumococcica, e in un'ottica di Sanità Pubblica.

Obiettivo

L'obiettivo di questo studio è valutare, attraverso un modello a trasmissione dinamica, l'impatto clinico ed economico dell'introduzione del PCV21 in Italia, confrontandolo con le strategie vaccinali attualmente disponibili. L'analisi mira a fornire evidenze utili per orientare le decisioni di politica sanitaria, con particolare attenzione alla sostenibilità del SSN.

Caratteristiche del modello e data input

L'OUTCOME DEL MODELLO

Il modello proietta il numero di MIP, NBPP, complicanze e decessi associati ad ogni strategia vaccinale, nell'orizzonte temporale del modello, e applica a questi *disease outcomes* i costi di trattamento diretti e indiretti. La valutazione economica che ne consegue utilizza come indicatore principale il rapporto incrementale di costo-efficacia (*Incremental Cost-Effectiveness Ratio*, ICER), espresso in euro per QALY guadagnato. I QALY (*Quality-Adjusted Life Years*) rappresentano gli anni di vita guadagnati, corretti per la qualità, mentre i costi sono espressi in Euro 2023.

Per rendere il confronto più trasparente, si è ipotizzato che il costo di somministrazione sia identico per tutti i vaccini considerati (sia coniugati, sia polisaccaridici). In questo modo, le differenze di costo tra le strategie vaccinali riflettono unicamente il prezzo dei vaccini stessi. Quando il numero di dosi somministrate è uguale tra due strategie, l'ICER dipende direttamente dalla differenza di prezzo tra i vaccini utilizzati.

L'analisi dei costi e degli esiti è stata effettuata su un orizzonte temporale di 50 anni, applicando un tasso di sconto del 3% sia ai costi sia ai benefici, in linea con le raccomandazioni internazionali.

STRUTTURA DEL MODELLO

I metodi utilizzati nello studio sono descritti in dettaglio in Calabrò et al., 2023 [5]. In questa capitolo vengono riportate solo le modifiche introdotte per l'analisi attuale. Un elemento centrale del modello epidemiologico è il raggruppamento dei sierotipi in 10 classi (*Serotype Classes* - STCs). Questo approccio consente di distinguere i vaccini analizzati in base alla loro composizione e modellare parametri specifici di trasmissione del *carriage* e di efficacia vaccinale (*vaccine effectiveness* - VE).

Le STCs riflettono le diverse combinazioni antigeniche dei vaccini pneumococcici e sono considerate al loro interno omogenee per parametri quali: competizione tra sierotipi, probabilità di acquisizione, durata del portatore, invasività (Tab. I).

Il modello adotta una distribuzione esponenziale per rappresentare la perdita di efficacia vaccinale (*waning*). Da questa funzione derivano una durata media della protezione pari a 10 anni per i vaccini coniugati (PCVs) e di 7,5 anni per il vaccino polisaccaridico PPSV23 [7, 19].

Tab. I. Raggruppamento dei sierotipi in 10 classi.

Serotype Class (STC)	Sierotipi inclusi	Descrizione	Vaccini corrispondenti
1	4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F	PCV7	PCV7
2	1, 5	PCV13 meno ST3, 6A, 7F, & 19A	PCV13/PPSV23
3	3	ST3 da solo	PCV13/PCV15 / PCV20/PPSV23 / PCV21
4	6A, 6C, 7F, 19A	Sierotipi rimanenti di PCV13	PCV13 / PCV15 / PCV20 / PCV21
5	22F, 33F	Sierotipi aggiuntivi di PCV15	PCV15 / PCV20 / PPSV23 / PCV21
6	9N, 17F, 20	Sierotipi di PPSV23	St comuni a PPSV23 e PCV21
7	8	Sierotipo di PPSV23 e PCV20	St comune a PPSV23 / PCV20 / PCV21
8	10A, 11A, 12F, 15B	Sierotipo rimanenti di PCV20	PPSV23 / PCV20 / PCV21
9	15A, 15C, 16F, 23A, 23B, 24F, 31, 35B	Sierotipo esclusivi di PCV21	PCV21
10	NVTs	NVTs	Sierotipi non vaccinali

EFFICACIA VACCINALE

Le stime di efficacia vaccinale (*Vaccine Effectiveness*, VE) contro la malattia invasiva pneumococcica (MIP) per singolo sierotipo (ST) nella popolazione pediatrica sono state ricavate da Savulescu et al., 2022 [20]. Per ciascuna classe di sierotipi (STC), la VE è stata calcolata come media delle VEs relative ai sierotipi inclusi nella classe (Tab. II). Per i nuovi sierotipi coperti dai vaccini PCV15 e PCV20, in assenza di dati specifici, si è assunto un valore conservativo: la VE è stata fissata pari al limite inferiore dell'intervallo di confidenza al 95% della VE osservata per il vaccino PCV7. Le stime pediatriche di VE contro le MIP, suddivise per STC e per fascia di età, sono riportate in Tabella III.

STRATEGIE VACCINALI VALUTATE

Il modello consente di valutare diverse strategie vaccinali e l'impiego di diversi vaccini in età pediatrica rispetto all'età adulta. Lo 'scenario base' assume l'utilizzo di PCV15 in età pediatrica e l'utilizzo di PCV20 in età adulta per le coorti di *routine* (65 enne) e di PCV+PPSV23 per i soggetti ad aumentato rischio di MIP con età 18-64 anni.

Al fine di valutare l'introduzione di PCV21 sono state analizzate le seguenti strategie:

1. vaccinazione della **coorte di routine 65enne** (raccomandazione PNPV 2023-2025 *age-based*);
2. programma di **recupero vaccinale** degli anziani che non hanno beneficiato della vaccinazione pneumococcica al 65esimo anno di vita sancita sin dal PNPV 2017-2019, in aggiunta allo scenario 1 (lo scenario assume una copertura vaccinale (VCR) del 37,5%

Tab. II. Efficacia vaccinale stimata contro le MIP per età <15 anni e per STC [25].

Sierotipi	Efficacia del vaccino
STC1	
4, 18C, 23F	93,0% ^A
6B	82,7%
9V	97,3%
14	96,8%
19F	84,4%
Efficacia vaccinale media	92,9%
STC2	
1	85,1%
5	79,0% ^B
Efficacia vaccinale media	82,1%
STC3	
3	64,5%
Efficacia vaccinale media	64,5%
STC4	
6A	92,7%
6C	85,4% ^C
7F	91,4%
19A	83,2%
Efficacia vaccinale media	89,1%
STC5, STC7, and STC8	
Efficacia vaccinale media	89,0%

negli adulti di età 65-74 anni mantenuta per l'intero orizzonte temporale (50 anni);

- Programma di **rivaccinazione** degli adulti a rischio (≥ 18 anni) precedentemente vaccinati con PCV13+PPSV23, in aggiunta allo scenario 1, con una VCR del 30% mantenuta per tutta la durata del periodo di analisi (50 anni).

CALIBRAZIONE DEL MODELLO

La calibrazione del modello è stata effettuata come ottimizzazione non lineare dei minimi quadrati, utilizzando l'algoritmo di Nelder-Mead, realizzato tramite la funzione NMinimize in Mathematica 14.0T M. Il processo si è articolato in cinque fasi principali:

- calibrazione dei parametri di copertura vaccinale (VCR):** i VCR sono stati stimati a partire dai dati storici, tramite un modello semplificato che conside-

ra esclusivamente gli stati di vaccinazione stratificati per età;

- analisi dell'incidenza di MIP:** l'incidenza di malattia invasiva pneumococcica (MIP) per sierotipo (ST) e anno è stata analizzata per identificare i parametri di competizione $\theta_{i,j}$ da calibrare. Quando si osservava una sostituzione del sierotipo ST i con ST j , $\theta_{i,j}$ veniva calibrato; in caso contrario, si assumeva $\theta_{i,j} = (1 - \delta_{i,j})$, cioè 1 se $i \neq j$ (assenza di competizione) e 0 altrimenti;
- stima dei parametri di trasmissione e invasività:** i parametri di trasmissione $\beta_{a,i}$ e i parametri di invasività MIP sono stati calibrati utilizzando dati pre-vaccinazione (pre-PCV) di incidenza MIP e di carriage pneumococcico;
- calibrazione dei parametri di efficacia vaccinale e competizione:** i parametri di efficacia vaccinale contro il carriage ($\epsilon\sigma_{a,i}$) e i parametri di competizione ($\theta_{i,j}$) sono stati calibrati sui dati di incidenza MIP durante il periodo di calibrazione. Poiché l'aggiustamento dei parametri di competizione modifica la distribuzione allo stato stazionario (sia del carriage che dell'incidenza pre-PCV), in questa fase è stato necessario ricalibrare iterativamente i parametri di trasmissione e di invasività per mantenere la stabilità del modello;
- stima dei parametri di invasività NBPP:** i parametri di invasività per la polmonite pneumococcica non batteriemia (NBPP, ρ_{NBPP}) sono stati stimati calibrando il modello sui dati NBPP.

Considerando le incertezze legate alla sotto-notifica dei dati di sorveglianza MIP in Italia, sono stati valutati due scenari distinti:

- scenario A:** calibrazione sull'incidenza di MIP stimata dai dati italiani di sorveglianza corretti per un fattore di sotto-notifica calcolato a partire dalla sorveglianza dall'ECDC;
- scenario B:** calibrazione sull'incidenza di MIP stimata dai dati di sorveglianza francesi ritenuti maggiormente attendibili per via dell'elevato tasso di notifica e sierotipizzazione delle MIP in Francia.

Per lo scenario italiano, il modello è stato calibrato sui dati di incidenza MIP del periodo 2008-2019; per lo scenario francese, sul periodo 2002-2019. Le proiezioni del modello sono state effettuate su un orizzonte temporale

Tab. III. Efficacia vaccinale stimata contro le MIP per soggetti >65 anni di età, per STC.

Classe sierotipica	PCV7	PCV13	PCV15	PCV20	PCV21	PPSV23
1	75%	75%	75%	75%	0	73%
2	n.a	75%	75%	75%	0	73%
3	n.a	26%	26%	26%	26%	25,3%
4	n.a	75%	75%	75%	75%	60,6%
5	n.a	n.a	75%	75%	75%	73%
6	n.a	n.a	n.a		75%	73%
7	n.a	n.a	n.a	75%	75%	73%
8	n.a	n.a	n.a	75%	75%	73%
9	n.a	n.a	n.a	n.a	75%	n.a
10	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a	n.a
Riferimenti	[19, 21, 22]					[22]

di 50 anni (2020-2070). I dati sui tassi di copertura vaccinale pediatrica sono stati ottenuti dal Ministero della Salute [23], mentre i *vaccine coverage rate* (VCR) per la popolazione adulta sono stati definiti tramite assunzioni validate da esperti italiani per i periodi di calibrazione (2008-2019 e 2002-2019). Per lo scenario francese, i dati MIP sono stati calibrati sui VCR storici. I risultati completi delle due calibrazioni, inclusi i *fitting* per le NBPP sono riportati nei materiali supplementari del capitolo e descritte di seguito.

Input epidemiologici

SCENARIO BASE (ITALIA)

Dati di incidenza di MIP in Italia

Il numero di casi di MIP, stratificato per età e classe sierotipica (STC), è stato ottenuto dal sistema nazionale di sorveglianza delle malattie batteriche invasive (MaBI) e riportato in [Tabella S1](#) [24]. Poiché i casi erano sottostimati, i conteggi grezzi per i gruppi di età <5 anni e ≥65 anni sono stati confrontati con i dati complessivi europei, così da stimare un fattore di sotto-notifica specifico per età e periodo ([Tab. S2](#)) [25]. Per i soggetti 10-64 anni si è assunto lo stesso livello di sotto-notifica degli over 65, mentre per i bambini 5-9 anni si è considerata la media dei tassi stimati per <5 e ≥65 anni. Applicando questi fattori di correzione, i conteggi grezzi della [Tabella S1](#) sono stati aggiustati, producendo le stime riportate in [Tabella S3](#). Per i gruppi 65-74, 75-84 e ≥85 anni, i casi sono stati ulteriormente stratificati sulla base della distribuzione della popolazione. I dati stimati specifici per età e STCs sono illustrati nella Figura S1 del [materiale supplementare](#). La presentazione clinica delle MIP negli adulti è rappresentata da un 30% di meningite e da un 70% di batteriemia, in linea con i dati MaBI. La distribuzione delle MIP per classi sierotipiche STC è stata, infine, utilizzata per stimare la distribuzione specifica per età e STC dei casi di NBPP.

Incidenza italiana di NBPP

L'incidenza di NBPP è stata ricavata da fonti di letteratura specifiche per l'Italia [26, 27] ed è riportata in [Tabella S4](#) [24]. Tale stima è stata ottenuta sommando i casi ospedalizzati di polmonite e i casi di polmonite acquisite in comunità (CAP) per tutte le cause e sottraendo la quota di CAP che accedono alla Medicina generale successivamente ospedalizzate. Alla stima complessiva di NBPP è stata, infine, applicata una proporzione pari al 13% di frazione attribuibile a *Streptococcus pneumoniae* da Orsi et al. 2024 [28]. La proporzione complessiva di casi ospedalizzati e ambulatoriali così ottenuta è fornita in [Tabella S4](#).

Mortalità per MIP e NBPP nel modello italiano

I tassi di mortalità per MIP in Italia si attestano intorno al 20% negli over 64 anni in base ai dati di sorveglianza MaBI 2023 [24], tuttavia nel modello sono stati utilizza-

ti i tassi di mortalità per MIP riportati all'interno dello studio di Cocchio et al. 2024 [29] specifici per le classi di età utilizzate dal modello: 12% nei 65-74, 14% nei 75-84 e 18% nei 85+ rispettivamente.

SCENARIO ALTERNATIVO (FRANCIA)

Dati di incidenza di MIP in Francia

I dati francesi di sorveglianza sono stati descritti in Bakker et al. [30] e utilizzati come scenario alternativo di calibrazione. Tali dati di incidenza, raggruppati per STCs, sono presentati nella Tabella S5 e nella Figura S2 del [materiale supplementare](#).

Incidenza NBPP in Francia

I dati francesi relativi alla NBPP negli over 65enni, provenienti da CNRP, EPIBAC e Santé Publique France (SPF) [31], sono disponibili nel dettaglio per sierotipo. Dopo l'aggregazione nelle classi STC, i casi *inpatient* e *outpatient* sono stati ulteriormente stratificati in tre fasce di età (65-74, 75-84, ≥85 anni) utilizzando la distribuzione demografica annuale. I dati di incidenza delle NBPP così ottenuti per *inpatient* e *outpatient* sono riportati nella [Tabella S6](#).

QALYs - Anni di vita vissuti in buona salute

Il modello assume che gli individui senza malattia pneumococcica godano di buona salute, con un naturale declino della qualità della vita associato all'età. Gli individui colpiti da malattia pneumococcica presentano invece una riduzione della qualità della vita proporzionale all'età e alla gravità della condizione.

Per le MIP, la perdita di QALY è calcolata considerando:

- la qualità della vita persa per meningite, polmonite batteriemia e batteriemia senza focolaio;
- la mortalità specifica per età nei casi fatali.

Per gli individui con sequele permanenti (es. deficit neurologici, disturbi uditivi), si considera una riduzione della qualità della vita a lungo termine, proporzionata all'età e all'aspettativa di vita.

Per la NBPP (ospedalizzata e ambulatoriale), la perdita di QALY è stimata considerando sia la riduzione temporanea della qualità della vita sia i decessi correlati alla polmonite.

Tutte le stime di QALY sono calcolate in forma scontata e dipendente dall'età.

Dati epidemiologici per la calibrazione del modello

DATI DI MIP ITALIANI

Il periodo temporale per la calibrazione del modello rispetto ai dati italiani sulla MIP è stato dal 2008 al 2019. Le coperture vaccinali (VCRs) ottenute a seguito della calibrazione del modello sono presentate nella Figura S3 del [materiale supplementare](#). La distribuzione del carriage è stata anch'essa ottenuta attraverso la calibra-

zione del modello, anche sulla base dei dati della letteratura [32], ed è illustrata nella [Figura S4](#). I parametri relativi alla trasmissione, alla competizione, all'efficacia vaccinale contro il *carriage* e all'invasività di MIP (cioè il rapporto casi-portatori) sono elencati nelle Tabelle S7-S10 del [materiale supplementare](#).

DATI DI MIP FRANCESI

Il periodo temporale per la calibrazione del modello rispetto ai dati francesi sulla MIP è stato dal 2002 al 2019. Le coperture vaccinali ottenute a seguito della calibrazione del modello sono presentate in [Figura S5](#). La distribuzione del *carriage* è illustrata nella [Figura S6](#), mentre l'incidenza di MIP per età e classe sierotipica (STC) ottenuta tramite la calibrazione del modello è mostrata nella [Figura S2](#) precedentemente richiamata. I parametri risultanti relativi alla trasmissione, alla competizione, all'efficacia vaccinale contro il *carriage* e all'invasività di MIP (cioè il rapporto casi-portatori) sono elencati nelle [Tabelle S11-14](#), rispettivamente.

Risultati epidemiologici

INCIDENZA COMPLESSIVA DELLE MIP

Durante i periodi di calibrazione e proiezione, l'incidenza complessiva di MIP è risultata approssimativamente pari a 5-7 casi per 100.000 abitanti nella calibrazione dei dati italiani e di 10-15 casi per 100.000 abitanti nella calibrazione dei dati francesi ([Fig. 1](#)). Nell'orizzonte temporale considerato, l'incidenza complessiva di MIP aumenta nella calibrazione italiana di circa 1 caso ogni 100.000, mentre diminuisce nella calibrazione francese di circa 4 casi ogni 100.000. Osservando il comportamento delle STCs nel tempo ([materiale supplementare](#), [Figg. S1, S2](#)), la differenza nelle proiezioni dell'incidenza di MIP fra i due Paesi risulterebbe legata al comportamento del Sierotipo 3 (STC 3) che in Italia aumenta nel periodo della cali-

brazione e, pertanto, anche nelle proiezioni, mentre nei dati francesi questo sierotipo diminuisce nel tempo, in linea con il *trend* di diminuzione degli altri ST contenuti in PCV13.

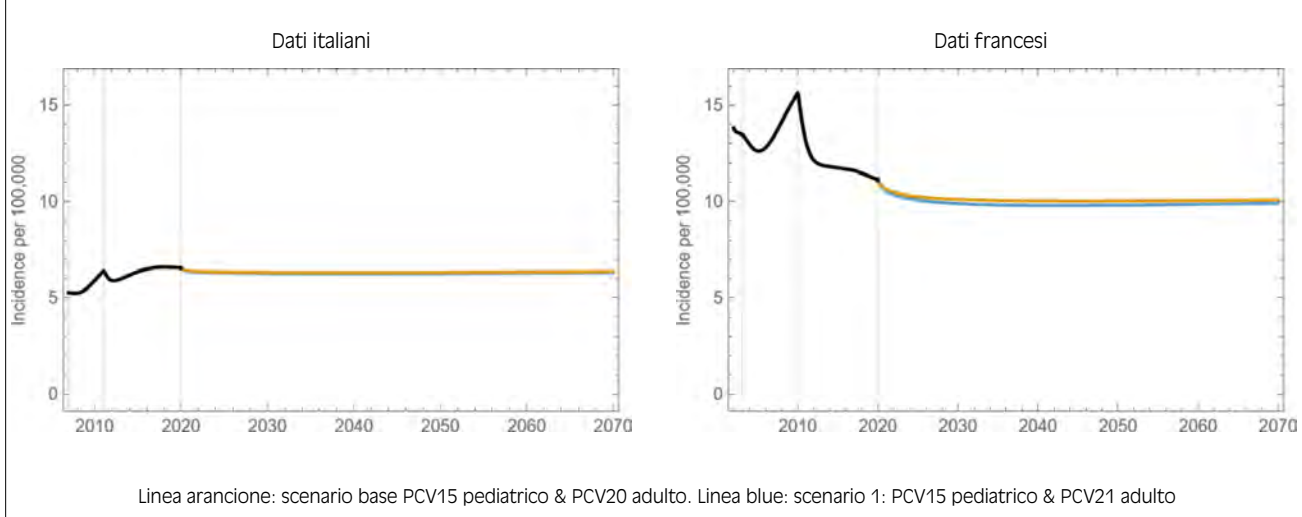
L'incidenza di MIP calibrate e proiettate nel periodo 2020-2070, per fasce di età 65-74, 75-84 e 85+ per i sierotipi di PCV20 (non PCV21) e per i sierotipi unici di PCV21 sono riportate in [Figura S7](#) ([materiale supplementare](#)).

Risultati epidemiologici secondo i due modelli

Nel modello calibrato con dati italiani, la vaccinazione degli adulti di età pari o superiore a 65 anni con il vaccino PCV21 ha portato a un numero stimato di 187.714 casi cumulativi di MIP nella popolazione complessiva nel corso di un orizzonte temporale di 50 anni (-1.736 vs. scenario base), di cui 98.249 casi si sono verificati tra gli adulti di età ≥ 65 anni (riduzione dell'1,3%), con un analogo calo dell'1,3% per batteriemia e meningite. Nel modello calibrato con dati francesi, la vaccinazione con PCV21 proietta 295.969 casi cumulativi di MIP nel periodo della proiezione rispetto ai 302.113 casi cumulativi di MIP con PCV20 (meno -6.144 casi). Questa riduzione è ancora più marcata fra gli over ≥ 65 anni, fra cui le MIP, e di conseguenza le meningiti e le batteriemie, si riducono nel complesso del 3%. Poiché l'efficacia vaccinale di PCV20 e PCV21 è stata considerata equivalente per i sierotipi condivisi, le differenze osservate derivano unicamente dalla diversa copertura sierotipica dei due vaccini.

Gli esiti per NBPP, sia ospedalizzate sia *outpatient*, sono numericamente importanti e stimano 3.756.068 casi cumulativi con PCV21 (-8.929 casi vs. lo scenario base) nel modello italiano, di cui 1.295.668 a carico degli adulti ≥ 65 anni (670.044 ospedalizzati e 625.624 *outpatient*). Secondo il modello epidemiologico francese, sono 8.559.490 i casi cumulativi di NBPP che si verifichere-

Fig. 1. Incidenza complessiva di MIP, periodo della calibrazione (linea nera) e periodo della proiezione 2020-2070.



Tab. IV. Risultati epidemiologici dei due modelli di calibrazione nello scenario base (PCV15/PCV20 negli >65enni) e nello scenario 1 (PCV15/PCV21 negli >65enni), per tutte le età

	Calibrazione italiana		Calibrazione francese	
Outcome in tutte le età	Scenario base (PCV15/PCV20)	Scenario 1 (PCV15/PCV21)	Scenario base (PCV15/PCV20)	Scenario 1 (PCV15/PCV21)
MIP totali	189.450	187.714 (-0,9)	302.113	295.969 (-2,0)
Batteriemia	132.615	131.400 (-0,9)	211.479	207.178 (-2,0)
Meningiti	56.835	56.314 (-0,9)	90.634	88.791 (-2,0)
Sequela post meningite	12.276	12.164 (-0,9)	19.577	19.179 (-2,0)
NBPP totali	3.764.997	3.756.068 (-0,2)	9.378.129	9.203.529 (-1,9)
Inpatient	1.240.016	1.235.869 (-0,3)	656.257	644.039 (-1,9)
Outpatient	2.524.982	2.520.199 (-0,2)	8.721.872	8.559.490 (-1,9)
Decessi totali	120.045	119.325 (-0,6)	83.250	81.541 (-2,1)
Per MIP	19.593	19.390 (-1,0)	32.021	31.277 (-2,3)
Per NBPP	100.451	99.936 (-0,5)	51.230	50.264 (-1,9)

(Differenze % fra parentesi).

Tab. V. Risultati epidemiologici dei due modelli di calibrazione nello scenario 2 (recupero vaccinale), per la fascia d'età 65-74, confronto fra PCV21 e PCV20 (VCR medie 37,5% dei non vaccinati in precedenza).

	Calibrazione italiana		Calibrazione francese	
Outcome nei soggetti 65-74	Catch-up con PCV20	Catch-up con PCV21	Catch-up con PCV20	Catch-up con PCV21
MIP totali	36.925	36.184 (-2)	81.161	77.741 (-4,2)
Batteriemia	25.848	25.329 (-2)	56.813	54.419 (-4,2)
Meningiti	11.078	10.855 (-2)	24.348	23.322 (-4,2)
Sequela post-meningite	2.393	2.345 (-2)	5.259	5.038 (-4,2)
NBPP totali	330.786	327.361 (-1)	2.905.307	2.813.363 (-3,2)
Inpatient	129.117	127.780 (-1)	203.306	196.872 (-3,2)
Outpatient	201.669	199.581 (-1)	2.702.001	2.616.491 (-3,2)
Decessi totali	12.831	12.655 (-1,4)	22.970	22.141 (-3,6)
Per MIP	4.438	4.349 (-2)	9.756	9.344 (-4,2)
Per NBPP	8.393	8.306 (-1)	13.215	12.797 (-3,2)

(Differenze % fra parentesi).

rebbero a seguito dell'introduzione di PCV21 (-162.382 casi vs. scenario base), di cui 6.224.212 negli adulti ≥65 anni.

Gli esiti cumulativi su un orizzonte temporale di 50 anni sono riassunti nella Tabella IV, stratificati per età e tipologia di evento (MIP, batteriemia, meningite, sequele post meningite, NBPP e decessi).

Con riferimento agli scenari di recupero vaccinale nella fascia di età 65-74 (scenario 2) e di ri-vaccinazione dei soggetti adulti a rischio (scenario 3), i risultati mostrano un impatto più marcato di PCV21 rispetto a PCV20 nelle diverse popolazioni di interesse. Pur a VCR basse, il recupero vaccinale (*catch-up*) nei 65-74enni con PCV21 può prevenire sino al 4,2% di MIP secondo i dati francesi e +2% nello scenario calibrato su dati italiani (Tab. V). Per quanto riguarda la ri-vaccinazione dei soggetti adulti con condizioni di rischio vaccinati in precedenza con PCV13+PPSV23, la rivaccinazione con PCV21 mostra alcuni benefici marginali rispetto a PCV20 in entrambi i modelli epidemiologici (Tab. VI). Entrambi gli scenari si intendono incrementali rispetto allo scenario 1, quindi in aggiunta all'immunizzazione di *routine* dei >65 enni.

Risultati economici

Il modello restituisce i costi associati a ciascuno scenario di trattamento, scontati (in milioni di euro), gli anni di vita (LYs) e gli anni di vita corretti per la qualità (QALYs), scontati e non. L'analisi economica ha assunto una *price parity* fra i due vaccini coniugati (PCV20 e PCV21) pari a € 43,9, pertanto i costi del trattamento non sono riportati poiché equivalenti. I costi per il trattamento delle singole malattie da pneumococco sono riportati nella Tabella S15 ([materiale supplementare](#)) [33]. Rispetto allo scenario di riferimento (PCV15 pediatrico & PCV20 adulto), l'introduzione di PCV21 si associa a un risparmio di -77.469.513 € nella prospettiva sociale e apporta un incremento di 362 LYs scontati, 719 LYs non scontati e 628 QALY complessivi rispetto a PCV20. I risultati economici nel modello basato su dati francesi stimano, invece, un *saving* per l'SSN e la società pari a -457.590.223 € con l'introduzione di PCV21 e un aumento di 2.635 QALY. In entrambi gli scenari (usando dati italiani e francesi), PCV21 risulta perciò più efficace e meno costoso rispetto a PCV20, configurandosi quindi come una strategia dominante. I benefici maggiori in termini di QALY e anche di risparmi si apprezzano maggiormente nelle fasce di età >64 anni. Nei materiali supplementari sono presentati i risultati economici dello scenario 1 rispetto allo scenario di riferimento, sia della prospettiva sociale che del SSN per tutte le fasce di età ([Tabb. S16, S17](#)).

Analisi del prezzo

Nell'ipotesi in cui i prezzi dei due vaccini coniugati differiscano è stata effettuata una analisi di prezzo differenziale (*Delta Pricing*) tra PCV21 e PCV20. L'analisi indica fino a quale livello di costo aggiuntivo per dose PCV21 può rimanere conveniente (dominante), ossia più

Tab. VI. Risultati epidemiologici dei due modelli di calibrazione nello scenario 3 (rivaccinazione dei soggetti a rischio), per la fascia d'età 18+, confronto fra PCV21 e PCV20 (VCR medie 30% di coloro vaccinati in precedenza).

Outcome nei soggetti a rischio 18+	Calibrazione italiana		Calibrazione francese	
	Rivaccinazione con PCV20	Rivaccinazione con PCV21	Rivaccinazione con PCV20	Rivaccinazione con PCV21
MIP totali	186.310	183.835 (1,3)	296.837 (-3,1)	287.739 (-3,1)
Batteriemia	130.417 (1,3)	128.685 (1,3)	207.786 (-3,1)	201.417 (-3,1)
Meningiti	55.893 (1,3)	55.151 (1,3)	89.051 (-3,1)	86.322 (-3,1)
Sequela post meningite	12.073 (1,3)	11.913 (1,3)	19.235 (-3,1)	18.646 (-3,1)
NBPP totali	3.730.329 (0,4)	3.716.746 (0,4)	9.277.455 (-2,8)	9.020.012 (-2,8)
<i>Inpatient</i>	1.224.747 (0,5)	1.218.296 (0,5)	649.212 (-2,8)	631.197 (-2,8)
<i>Outpatient</i>	2.505.582 (0,3)	2.498.450 (0,3)	8.628.243 (-2,8)	8.388.815 (-2,8)
Decessi totali	117.702 (-1)	116.560 (-1)	81.934 (-3,2)	79.276 (-3,2)
Per MIP	19.196 (-1,6)	18.898 (-1,6)	31.369 (-3,6)	30.241 (-3,6)
Per NBPP	97.662 (-0,9)	98.506 (-0,9)	50.566 (-3)	49.035 (-3)

(Differenze % fra parentesi).

Tab. VII. Risultati economici (Milioni di €) dei due modelli di calibrazione nello scenario base (PCV15/PCV20) e nello scenario 1 (PCV15/PCV21), per tutte le età, nella prospettiva sociale.

Outcome in tutte le età	Calibrazione italiana		Calibrazione francese	
	Scenario base (PCV15/PCV20)	Scenario 1 (PCV15/PCV21)	Scenario base (PCV15/PCV20)	Scenario 1 (PCV15/PCV21)
Costi totali MIP	2231	2.211 (-0.9)	3.505	3.438 (-1.9)
Batteriemia	1.504	1.491 (-0.9)	2.364	2.318 (-1.9)
Meningiti	726	720 (-0.8)	1.141	1.120 (-1.9)
Sequela post meningite	662	658 (-0.6)	957	945 (-1.2)
Costi totali NBPP	10.721	10.693 (-0.3)	16.524	16.246 (-1.7)
<i>Costi Inpatient</i>	7.027	7.005 (-0.3)	4.003	3.933 (-1.7)
<i>Costi Outpatient</i>	3.694	3.688 (-0.2)	12.521	12.312 (-1.7)
Costi per decessi	4.080	4.053 (-0.7)	5.138	5.036 (-2.0)
Per MIP	21.27	2.111 (-0.8)	3152	3.096 (-1.8)
Per NBPP	1.953	1.943 (-0.5)	1.985	1.940 (-2.3)
Costi totali	20.601	20.524 (-0.4)	29.013	28.555 (-1.6)
QALYs totali	1.377.111.069	1.377.111.697	1.377.098.817	1.377.101.452

efficace e meno costoso complessivamente (ICER=0), oppure costo-efficace, ossia più efficace ma con costi aggiuntivi giustificati, purché l'ICER rimanga sotto la soglia di disponibilità a pagare (WTP) fissata a € 40.000/QALY, come nel modello economico su PCV15, precedentemente pubblicato [5, 34].

I risultati dell'analisi di prezzo sono presentati nei materiali supplementari (Tab. S18) e mostrano che usando dati di sorveglianza solidi, come quelli francesi, PCV21 rimane dominante fino a + € 17,32 per dose (secondo la prospettiva SSN) e + € 68,63 per dose (secondo la prospettiva sociale). PCV21, inoltre, rimane costo-efficace fino a + € 33,13 (prospettiva SSN) e + € 84,44 (prospettiva sociale).

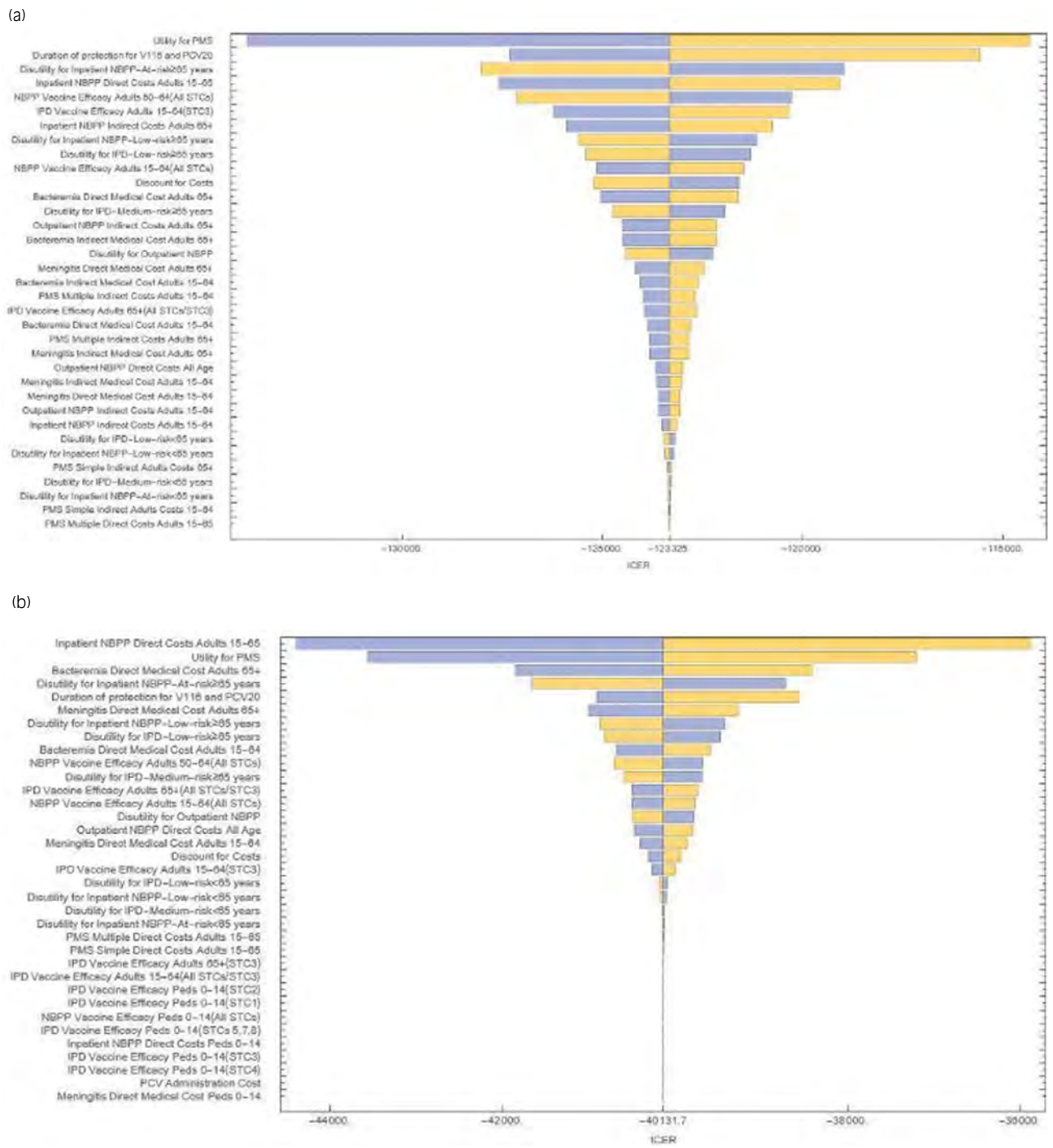
È importante sottolineare come, anche considerando la WTP di € 30.000/QALY proposta dal NICE [35], PCV21 rimane costo-efficace fino a + € 29,2 (prospettiva SSN) e + € 80,5 (prospettiva sociale).

Questi risultati evidenziano che, anche con un prezzo superiore rispetto a PCV20, PCV21 può mantenere un vantaggio economico oltreché clinico, con una sostenibilità nettamente più favorevole nello scenario francese, dove la quota di malattia prevenibile è maggiore.

Analisi di sensibilità

Sono state condotte analisi di sensibilità sugli input di costo e su alcuni parametri epidemiologici del modello.

Fig. 2. Diagramma a tornado che mostra l'impatto dell'incertezza dei parametri sull'*Incremental Cost-Effectiveness Ratio* (ICER) della vaccinazione con PCV21 (scenario 1) – Dati di sorveglianza italiani (prospettiva sociale (a) e prospettiva del SSN (b)).

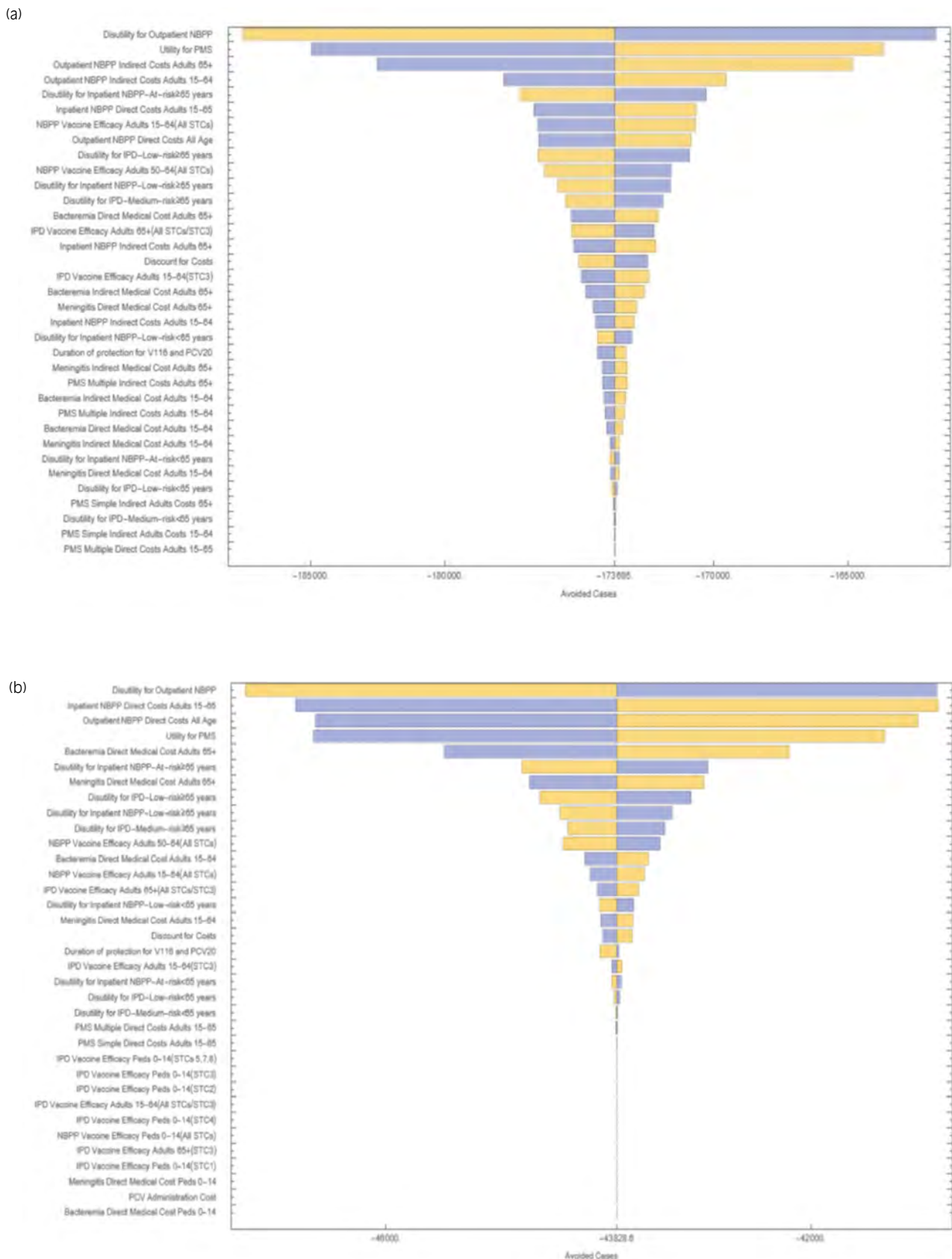


Ogni parametro è stato variato singolarmente, applicando un intervallo di $\pm 20\%$ rispetto al valore base. Per entrambe le calibrazioni (usando i dati italiani e francesi), è stata eseguita un'analisi di sensibilità deterministica unidirezionale, al fine di valutare il grado di incertezza nei risultati di costo-efficacia, considerando sia la prospettiva sociale che quella del SSN.

Considerando i dati di sorveglianza italiani e la prospettiva sociale, i cinque parametri con il maggiore impatto sull'ICER (Fig. 2) sono risultati:

1. utilità associata alle sequele post-meningitiche (PMS),
2. durata della protezione vaccinale (*waning*) dei PCV,
3. disutilità della NBPP negli adulti ≥ 65 anni a rischio,

Fig. 3. Diagramma a tornado che mostra l'impatto dell'incertezza dei parametri sull'ICER della vaccinazione con PCV21 (scenario 1) – Dati di sorveglianza francesi (prospettiva sociale (a) e prospettiva del SSN (b)).



4. costi sanitari diretti della NBPP negli adulti 15-65 anni,
5. efficacia vaccinale contro la NBPP negli adulti 15-64 anni.

Dalla prospettiva del SSN, i parametri più influenti sono risultati:

1. costi sanitari diretti della NBPP negli adulti 15-65 anni,
2. utilità associata alle sequele post-meningitiche (PMS),
3. costi sanitari diretti della batteriemia negli adulti ≥ 65 anni,
4. disutilità della NBPP negli adulti ≥ 65 anni a rischio,
5. durata della protezione vaccinale (*waning*) dei PCV.

Invece, utilizzando i dati di sorveglianza francesi, il diagramma a tornado (Fig. 3) ha mostrato che l'ICER del confronto PCV21 vs. PCV20 risulta sensibile a parametri parzialmente diversi rispetto allo scenario italiano, così come di seguito riportato. Dalla prospettiva sociale, i cinque parametri con maggiore impatto sono risultati:

1. disutilità associata alla NBPP ambulatoriale,
2. utilità delle sequele post-meningitiche (PMS),
3. costi indiretti della NBPP ambulatoriale negli adulti ≥ 65 anni,
4. costi indiretti della NBPP ambulatoriale negli adulti 15-64 anni,
5. disutilità della NBPP negli adulti ≥ 65 anni a rischio.

Dalla prospettiva del SSN, invece, i parametri più influenti sono stati:

1. disutilità associata alla NBPP ambulatoriale,
2. costi sanitari diretti della NBPP negli adulti 15-65 anni,
3. costi sanitari diretti della NBPP ambulatoriale in tutte le fasce d'età,
4. utilità delle sequele post-meningitiche (PMS),
5. costi sanitari diretti della batteriemia negli adulti ≥ 65 anni.

Discussione

È stato sviluppato un modello economico dinamico per studiare la trasmissione e la prevenzione della malattia pneumococcica in Italia. Il modello ha tenuto conto delle multiple colonizzazioni e della competizione tra i sierotipi che colonizzano l'ospite e quelli invasivi che causano la malattia pneumococcica. A causa dei *bias* nell'osservazione del *trend* delle MIP a partire dai dati di sorveglianza italiana, per via del fenomeno dell'*underreporting*, il modello è stato sviluppato utilizzando due distinti scenari di calibrazione. Nel primo scenario, il modello è stato calibrato sui dati di sorveglianza italiani delle MIP alle quali è stato applicato un fattore correttivo dell'*underreporting*, calcolato a partire dalla sorveglianza dall'ECDC, specifico per fascia d'età ma stabile nel tempo. Nel secondo scenario, il modello è stato calibrato utilizzando i dati di sorveglianza france-

si, ovvero considerando un sistema di sorveglianza delle MIP più solido e di un paese vicino.

Il modello è stato sviluppato al fine di determinare l'impatto economico e sulla salute pubblica dell'introduzione, nel *setting* nazionale, del vaccino PCV21, specificamente studiato per proteggere la popolazione adulta, *versus* il PCV20, attualmente utilizzato nelle diverse regioni italiane. I risultati dell'analisi sono risultati qualitativamente diversi tra gli scenari calibrati, indicando che le predizioni del modello sono sensibili ai dati di sorveglianza delle MIP usati per calibrare il modello e sottolineando, quindi, la necessità di sistemi di sorveglianza più solidi a livello italiano.

Il sistema di sorveglianza nazionale MaBi è stato istituito nel 2001 con lo scopo di raccogliere dati epidemiologici su diverse malattie infettive, facilitando così le politiche di programmazione sanitaria e di allocazione delle risorse in sanità pubblica. La decisione di includere le malattie pneumococciche nel sistema MaBi è stata motivata dalla necessità di monitorare l'incidenza e la diffusione delle malattie infettive causate da *Streptococcus pneumoniae*, a seguito dell'introduzione dei vaccini coniugati pneumococcici (PCV), che si sono dimostrati in grado di ridurre significativamente l'incidenza delle malattie pneumococciche in numerosi Paesi, soprattutto in età pediatrica. A causa dei problemi di accessibilità e aderenza, i dati del sistema di sorveglianza MaBi presentano rilevanti problemi di sotto-notifica che hanno significativamente compromesso la validità delle predizioni del modello a trasmissione dinamica calibrato sullo scenario italiano. Per esempio, a differenza della attesa riduzione di tutte le patologie pneumococciche (come osservato in altri Paesi), l'incidenza della malattia pneumococcica è aumentata dopo l'introduzione dei vaccini coniugati in Italia (2008-2019) per quanto riguarda lo scenario di calibrazione italiano ([materiale supplementare](#), Fig. S1, pannello di sinistra).

Le dinamiche dell'incidenza complessiva delle MIP erano qualitativamente diverse tra gli scenari di calibrazione italiano e francese. Nello specifico, l'incidenza iniziale di MIP nel modello di calibrazione francese era più del doppio dell'iniziale incidenza di MIP dello scenario di calibrazione italiano. Inoltre, si è osservata una diminuzione dell'incidenza di MIP a seguito dell'introduzione dei vaccini coniugati (2002-2019) nel modello di calibrazione francese. In aggiunta, nell'incidenza delle MIP italiane, l'andamento dei sierotipi ha mostrato che la copertura sierotipica del solo PCV21 si attesta attorno al 12,8% mentre quella del PCV20 è del 4,2% (con un potenziale di massimo beneficio per il PCV21 dell'8,6%). Di contro, nell'incidenza delle MIP in Francia, l'andamento dei sierotipi indica che la copertura sierotipica del PCV21 si attesta attorno al 28,2% mentre quella del PCV20 è del 6,2% (con un beneficio massimo potenziale del PCV21 del 22%). Queste differenze qualitative tra la calibrazione degli scenari italiano e francese supportano la conclusione secondo cui, anche dopo la correzione dei dati italiani di sorveglianza delle MIP utilizzando fattori moltiplicativi per la sotto-notifica, le stime di incidenza delle MIP basate sui dati di sorveglianza italiani non

erano di qualità sufficiente a garantire una calibrazione efficace del modello dinamico.

In entrambi gli scenari di calibrazione, le differenze tra le strategie di PCV21 e PCV20 erano guidate dalle MIP causate dalle differenze nelle coperture sierotipiche tra i due vaccini. In entrambi gli scenari di calibrazione, italiano e francese, per tutti i gruppi di età considerate nel modello, la riduzione delle MIP date dai sierotipi coperti dal PCV21 erano maggiori della riduzione delle MIP date da sierotipi coperti da PCV20 (Fig. 1). Quindi, in entrambi gli scenari di calibrazione, la strategia del PCV21 si è dimostrato più efficace rispetto alle strategie col PCV20 in termini di riduzione delle MIP, anche se la differenza di *performance* tra PCV21 e PCV20 è risultata significativamente maggiore nello scenario di calibrazione francese. Nello scenario di calibrazione italiano non è stata osservata una recrudescenza significativa né dei singoli sierotipi del PCV20 in seguito alla vaccinazione con PCV21, né dei singoli sierotipi del PCV21 in seguito alla vaccinazione con PCV20 ([materiale supplementare](#), Fig. S1, pannello di sinistra). Al contrario, mentre l'uso di PCV21 non si associa a una recrudescenza significativa dei singoli sierotipi del PCV20, l'impiego del PCV20 determina un aumento dei singoli sierotipi del PCV21 nelle fasce di età 65-74 anni e 75-84 anni, nello scenario di calibrazione francese ([materiale supplementare](#), Fig. S2, pannello di destra).

I casi cumulativi di MIP, su un orizzonte temporale di 50 anni, sono risultati coerenti con gli *outcomes* dell'incidenza delle MIP. In ogni gruppo d'età, l'impatto della vaccinazione con PCV21 *versus* PCV20 era approssimativamente il doppio per lo scenario di calibrazione francese rispetto allo scenario di calibrazione italiano. Per esempio, i casi cumulativi di MIP nei soggetti di età superiore ai 65 anni, nello scenario di calibrazione francese sono stati 179.812 e 174.679 (-2,9%) per le strategie basate sul PCV20 rispetto alla strategie basate sul PCV21. Di contro, i casi cumulativi in soggetti di età superiore ai 65 anni nello scenario di calibrazione italiano sono stati 99.544 e 98.248 (-1,3%) per le strategie del PCV20 verso quelle del PCV21.

Anche i casi cumulativi di polmonite pneumococcica non batteriemia (NBPP), su un orizzonte temporale di 50 anni, sono risultati coerenti con gli *outcomes* dell'incidenza di NBPP. In ogni fascia d'età, l'impatto della vaccinazione con PCV21 rispetto al PCV20 risultava compreso tra tre e dieci volte quello osservato nello scenario di calibrazione francese rispetto a quello italiano. La presente analisi economica è stata condotta presupponendo una parità di prezzo (€ 43.9) per PCV21 e PCV20, e considerando sia la prospettiva del SSN che quella sociale, in entrambi gli scenari di calibrazione. Utilizzando la calibrazione sulle MIP italiane, l'analisi ha evidenziato che i costi di trattamento associati al PCV20 (€ 17.693.365.828) erano più alti di quelli del PCV21 (€ 17.615.896.246) distribuiti su tutti i gruppi d'età, considerando la prospettiva della società. Una traiettoria simile è stata osservata considerando la prospettiva del SSN, ove i costi del trattamento per il PCV20 (€ 5.664.449.591) erano superiori rispetto a quelli del

PCV21 (€ 5.639.239.840). Dato che l'incremento dei costi di entrambi i vaccini sono approssimativamente equivalenti, il costo totale complessivo (inclusi i costi di trattamento) dell'implementazione del PCV20 è risultato essere più alto di quello del PCV21, sia dalla prospettiva del SSN che da quella sociale. Inoltre, dato che il PCV21 comporta migliori esiti di salute, quantificato in un guadagno addizionale di 628 QALYs rispetto al PCV20, i risultati indicano che il PCV21 si attesta come la strategia dominante rispetto al PCV20 sia dalla prospettiva del SSN che dalla prospettiva della società.

Anche applicando la calibrazione delle MIP francesi, l'analisi ha dimostrato costi di trattamento associati al PCV20 più alti (€ 26.122.726.415) rispetto al PCV21 (€ 25.665.136.262), in tutte le fasce d'età e considerando la prospettiva sociale. Una tendenza simile è stata osservata considerando la prospettiva del SSN, ove i costi di trattamento del PCV20 (€ 6.145.276.322) era maggiori rispetto a quelli del PCV21 (€ 6.029.805.933). Dato che l'incremento dei costi per entrambi i vaccini sono approssimativamente equivalenti, il costo totale complessivo (inclusi i costi di trattamento) dell'implementazione del PCV20 è risultato essere, anche nello scenario francese, più alto rispetto a quello del PCV21, sia da dal punto di vista del SSN che dalla prospettiva della società. Inoltre, dato che il PCV21 comporta un guadagno addizionale di 2.635 QALYs, comparato al PCV20 ad un costo totale più basso, si conferma dominante rispetto al PCV20 sia dalla prospettiva del SSN che di quella sociale. Ancora, è importante sottolineare che lo scenario francese di incidenza delle MIP risulta più favorevole al PCV21 rispetto a quello italiano, come evidenziato dalle ampie differenze in termini di costi e QALYs.

Le analisi condotte presentano una serie di limitazioni. In primo luogo, il modello a trasmissione dinamica ha assunto una popolazione statica, non tenendo conto delle variazioni nella distribuzione per età della popolazione italiana nel tempo. Questa assunzione potrebbe aver determinato una sottostima dell'impatto delle diverse strategie vaccinali, date le previsioni di invecchiamento nel tempo della popolazione italiana. Inoltre, le misure non farmacologiche adottate in Italia durante la pandemia da SARS-CoV-2, che hanno avuto un impatto significativo anche sulla malattia pneumococcica, non sono state incluse in questo modello, poiché l'anno più recente considerato nel *set* di dati per la calibrazione (scenario italiano) era il 2019. Tuttavia, i dati MaBI relativi al 2023 mostrano una ripresa della circolazione delle malattie da *Streptococcus pneumoniae* con valori più elevati rispetto al periodo pre-pandemico. È importante sottolineare che la distribuzione dei sierotipi PCV20 e PCV21 nel triennio 2021-2023 mostra un potenziale di protezione delle MIP di PCV21 più marcato rispetto ai dati MaBI 2019 e, quindi, il modello calibrato con i dati italiani potrebbe aver sottostimato il beneficio dell'introduzione di PCV21.

Infine, entrambi gli scenari di calibrazione erano soggetti a limitazioni significative rispetto ai dati di incidenza delle MIP. Da un lato, i problemi di sottostima nei dati storici di sorveglianza delle MIP, a livello italiano, hanno avuto un impatto significativo sui risultati del mo-

dello nello scenario di calibrazione nazionale. D'altro canto, l'uso di dati *proxy* non specifici per Paese nello scenario di calibrazione francese (si ricorda, infatti, che gli unici dati diversi, rispetto allo scenario di calibrazione italiano, erano quelli relativi alla sorveglianza delle MIP) non è stato in grado di tener conto delle differenze tra la popolazione italiana e quella francese, ad esempio nella struttura demografica o nelle VCR.

Malgrado le limitazioni descritte, è importante sottolineare come, seppur complesso, è stato sviluppato un modello economico a trasmissione dinamica per valutare l'impatto del PCV21, al fine di essere coerenti con l'approccio *evidence-based* e rigorosi nel seguire le Linee Guida internazionali sulle valutazioni economiche in ambito vaccinale, proposte dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) [36, 37]. Infatti, secondo quanto riportato dall'OMS, i modelli a trasmissione dinamica sono gli unici in grado di incorporare la protezione di comunità nelle valutazioni economiche facendo variare il rischio di infezione (essendo modelli dinamici piuttosto che statici) sulla base della proporzione della popolazione che è infettiva nel tempo. Tuttavia, i modelli dinamici sono più complessi rispetto ai modelli statici e richiedono dati aggiuntivi [37], pur rimanendo, secondo l'OMS, il *gold standard* per le valutazioni economiche dei programmi di immunizzazione. In alcuni casi e per malattie infettive complesse, come ad esempio quelle da *Streptococcus pneumoniae*, il modello dinamico potrebbe essere integrato, in un secondo momento, con un modello statico al fine di supportare ulteriormente l'interpretazione dei risultati ottenuti. Sulla base di queste indicazioni internazionali è in corso, anche per la valutazione di PCV21, lo sviluppo di un modello statico adattato al *setting* nazionale.

Le valutazioni economiche dei nuovi vaccini, infatti, sono una parte fondamentale delle valutazioni di HTA in quanto forniscono informazioni cruciali per aiutare i decisori a valutare costi e benefici delle diverse strategie vaccinali nella popolazione generale così come in alcune popolazioni target, come ad esempio quella adulta-anziana. Tuttavia, come evidenziato da Løchen et al. [38], le valutazioni economiche generalmente condotte per i vaccini anti-pneumococco, non sono basate su modelli a trasmissione dinamica, non considerando così gli effetti positivi dell'immunità di comunità, e sottolineando la necessità di utilizzare sia i modelli dinamici sia le valutazioni economiche classiche per supportare gli *stakeholders* a prendere decisioni sulla progettazione dei programmi di immunizzazione.

Fino ad oggi, in letteratura, le analisi di HTA sono state implementate soprattutto tramite modelli statici che non tengono in considerazione, negli scenari analizzati, dell'effetto indiretto dell'immunità di comunità conferita dalla vaccinazione, sottostimando i benefici economici di quest'ultima. Il modello dinamico implementato nella presente valutazione HTA di PCV21, invece, ha predetto, oltre all'*herd immunity*, anche le differenze di incidenza sierotipo-specifiche a seconda della fascia d'età. Secondo il modello presentato in questo capitolo, grazie all'introduzione del vaccino PCV21 in Italia, i

casi di malattia diminuirebbero in maniera importante e con essi i costi associati.

Nel modello calibrato con i dati di sorveglianza italiani, la vaccinazione con PCV21 degli adulti di età ≥ 65 anni porterebbe ad un numero stimato di 187.714 casi cumulativi di MIP nella popolazione complessiva e nel corso di un orizzonte temporale di 50 anni (-1.736 vs. scenario base con PCV20), di cui 98.249 casi tra gli adulti di età ≥ 65 anni (riduzione dell'1,3%), con una simile riduzione dell'1,3% per batteriemia e meningite. Nel modello calibrato con dati di sorveglianza francesi, la vaccinazione con PCV21 porterebbe a 295.969 casi cumulativi di MIP, nell'orizzonte temporale considerato, rispetto ai 302.113 casi cumulativi di MIP con PCV20 (meno -6.144 casi). Questa riduzione è ancora più marcata fra gli over ≥ 65 anni, fra cui le MIP, e di conseguenza le meningiti e le batteriemie, si riducono nel complesso del 3%. Poiché l'efficacia vaccinale di PCV20 e PCV21 è stata considerata equivalente per i sierotipi condivisi, le differenze osservate derivano unicamente dalla diversa copertura sierotipica dei due vaccini.

Anche gli esiti per NBPP, sia ospedalizzate sia *outpatient*, sono risultate numericamente importanti e stimano 3.756.068 casi cumulativi con PCV21 (-8.929 casi vs. lo scenario base con PCV20) nello scenario con dati di sorveglianza italiani, di cui 1.295.668 a carico degli adulti ≥ 65 anni (670.044 ospedalizzati e 625.624 *outpatient*). Secondo il modello epidemiologico francese, invece, sarebbero 8.559.490 i casi cumulativi di NBPP che si verificherebbero a seguito dell'introduzione di PCV21 (-162.382 casi vs. scenario base con PCV20), di cui 6.224.212 negli adulti ≥ 65 anni.

Ancora, con riferimento agli scenari di recupero vaccinale nella fascia di età 65-74 e di ri-vaccinazione dei soggetti adulti a rischio, i risultati della nostra analisi mostrano un impatto più marcato di PCV21 rispetto a PCV20 nelle diverse popolazioni target. Pur a VCR basse, il recupero vaccinale (*catch-up*) nei 65-74enni con PCV21 potrebbe prevenire sino al 4,2% di MIP secondo i dati di sorveglianza francesi e +2% nello scenario calibrato su dati di sorveglianza italiani. Per quanto riguarda la ri-vaccinazione dei soggetti adulti con condizioni di rischio vaccinati in precedenza con PCV13+PPSV23, la rivaccinazione con PCV21 mostra alcuni benefici marginali rispetto a PCV20 in entrambi i modelli epidemiologici. Risultati farmacoeconomici positivi per il PCV21 emergono anche da un recente studio indipendente condotto negli Stati Uniti [39] che presenta i risultati di un modello economico di costo-efficacia statico (orizzonte temporale di 50 anni), che ha considerato sia la prospettiva del sistema sanitario sia quella sociale, e che ha confrontato l'uso del PCV21, e degli altri vaccini attualmente disponibili, versus il PCV24 (attualmente in fase di sviluppo) nella popolazione statunitense di età ≥ 50 anni. Dal modello di costo-efficacia condotto è emerso che la percentuale di casi e di decessi evitati è stata costantemente più alta con l'uso di PCV21 rispetto al PCV24 e a tutte le altre strategie vaccinali disponibili [39]. I dati dal mondo reale e la sorveglianza continua saranno essenziali per comprendere e confrontare gli impatti a lungo

termine dei vaccini anti-pneumococco sulla salute pubblica, sia a livello nazionale che internazionale. Concludendo, il nostro modello dinamico, grazie alle assunzioni effettuate e agli scenari valutati, consente di apprezzare le importanti ricadute di una nuova strategia vaccinale, tenendo conto del potenziale impatto di PCV21 nel contesto epidemiologico e demografico italiano. Inoltre, grazie all'inclusione nel modello della vaccinazione in età pediatrica, il modello conferma l'importanza di programmi di immunizzazione appropriati per l'età infantile e in grado di garantirne coperture vaccinali adeguate, a tutela della popolazione adulta a rischio e anziana che necessita, invece, di vaccini "su misura" che tengano conto dei sierotipi prevalenti in questa fascia di età.

Conclusione

Il modello economico presentato permette di stimare che l'introduzione di PCV21 rappresenta una strategia dominante e quindi *cost-saving* sia per il SSN che per la società. Negli scenari analizzati, l'introduzione di PCV21 si associa, su un orizzonte temporale pluriennale, a un risparmio di € 77.469.582 nello scenario italiano e di € 457.590.153 nello scenario francese, secondo la prospettiva della società. A questi benefici economici si aggiunge un miglioramento clinico sostanziale, con un incremento di anni di vita e un guadagno netto di QALYs che, tradotto in termini di costo-efficacia, porta a un ICER negativo pari a -€ 123.359 e -€ 40.143 per QALY guadagnato nello scenario italiano e -€ 173.659 e -€ 43.822 per QALY guadagnato nello scenario francese, rispettivamente dalla prospettiva sociale e del SSN. L'introduzione di PCV21 nelle strategie di immunizzazione dell'adulto garantirebbe, quindi, un miglioramento significativo della qualità di vita della popolazione, con benefici particolarmente marcati negli over 65 anni, che da soli rappresentano oltre € 58 milioni di risparmi nello scenario italiano e oltre € 335 milioni nello scenario francese. Questo modello, grazie alle sue assunzioni epidemiologiche e agli scenari valutati, consente di apprezzare l'ampiezza delle ricadute cliniche ed economiche derivanti da una nuova strategia vaccinale che utilizzi il PCV21, evidenziando l'importanza di disporre di vaccini capaci di ampliare la copertura sierotipica e di ridurre ulteriormente il carico di malattia pneumococcica invasiva e non invasiva anche a livello nazionale.

Bibliografia

- [1] Ministero della Salute. PNPV 2023-2025. Available at: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_notizie_5029_0_file.pdf. Accessed on: 12/10/2025.
- [2] AIFA. Classificazione, ai sensi dell'articolo 12, comma 5, della legge 8 novembre 2012, n. 189, del medicinale per uso umano vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato (21-valente), "Capvaxive". (Determina n. 601/2025). (25A02815) (GU Serie Generale n. 118 del 23-05-2025). Available at: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2025/05/23/118/sg/pdf>. Accessed on: 10/12/2025.
- [3] EMA. Riassunto delle caratteristiche del prodotto.Capvaxive. Ultimo aggiornamento 06.10.2025. Available at: https://www.ema.europa.eu/it/documents/product-information/capvaxive-epar-product-information_it.pdf. Accessed on: 12.10.2025.
- [4] PAHO/WHO. Health Technology Assessment. Available at: <https://www.paho.org/en/topics/health-technology-assessment>. Accessed on: 05.07.2025.
- [5] Calabrò GE, Vitale F, Rizzo C, Pugliese A, Boccalini S, Bechini A, Panatto D, Amicizia D, Domnich A, Amodio E, Costantino C, Di Pietro ML, Salvati C, D'Ambrosio F, Orsini F, Maida A, Dominici A, Clemente D, Cecci M, Pellacchia A, Di Serafino F, Bakker K, Malik TM, Sharomi O, Belluzzo M, Leonforte F, Zagra L, LA Gatta E, Petrella L, Bonanni P, DE Waure C. Il nuovo vaccino coniugato antipneumococcico 15-valente per la prevenzione delle infezioni da *S. pneumoniae* in età pediatrica: una valutazione di HTA [The new 15-valent pneumococcal conjugate vaccine for the prevention of *S. pneumoniae* infections in pediatric age: a Health Technology Assessment]. *J Prev Med Hyg* 2023;64(1 Suppl 1):E1-160. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2023.64.1s1>.
- [6] WHO. WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes, 2nd ed. 2019. Available at: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/9d28ecfa-ae0a-405b-ad8c-74b01267725c/content>. Accessed on: 12.10.2025.
- [7] Leidner AJ, Bleitnitsky S. Summary of three economic analyses on the use of PCVs among 50-64 year old adults in the United States [Presentation slides]. Presented at the Advisory Committee on Immunization Practices meeting, Atlanta, GA; October 23, 2024. Available at: <https://www.cdc.gov/acip/downloads/slides-2024-10-23-24/03-Leidner-Pneumococcal-508.pdf>. Accessed on: 12.10.2025.
- [8] Kuhlmann, A. Evaluation unterschiedlicher Impfstrategien zur Prävention von Pneumokokken-Infektionen bei älteren Erwachsenen: Ergebnisse eines dynamischen Transmissionsmodells. 2023. Available at: https://www.rki.de/DE/Themen/Infektionskrankheiten/Impfen/Forschungsprojekte/abgeschlossene-Projekte/Pneumokokken-Projekterbericht.pdf?__blob=publicationFile&v=1. Accessed on: 12.10.2025.
- [9] de Boer PT, van Werkhoven CH, van Hoek AJ, Knol MJ, Sanders EAM, Wallinga J, de Melker HE, Steens A. Higher-valency pneumococcal conjugate vaccines in older adults, taking into account indirect effects from childhood vaccination: a cost-effectiveness study for the Netherlands. *BMC Med* 2024;22:69. <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03277-3>.
- [10] Bottomley C, Roca A, Hill PC, Greenwood B, Isham V. A mathematical model of serotype replacement in pneumococcal carriage following vaccination. *J R Soc Interface* 2013;10:20130786. <https://doi.org/10.1098/rsif.2013.0786>.
- [11] Melegaro A, Choi YH, George R, Edmunds WJ, Miller E, Gay NJ. Dynamic models of pneumococcal carriage and the impact of the Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine on invasive pneumococcal disease. *BMC Infect Dis* 2010;10:90. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-90>.
- [12] Sutton KL, Banks HT, Castillo-Chavez C. Public vaccination policy using an age-structured model of pneumococcal infection dynamics. *J Biol Dyn* 2010;4:176-95. <https://doi.org/10.1080/17513750903023715>.
- [13] De Cao E, Melegaro A, Klok R, Postma M. Optimising assessments of the epidemiological impact in The Netherlands of paediatric immunisation with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine using dynamic transmission modelling. *PLoS One* 2014;9:e89415. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0089415>.
- [14] Choi YH, Andrews N, Miller E. Estimated impact of revising the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine schedule from 2+1 to 1+1 in England and Wales: A modelling study. *PLoS Med* 2019;16:e1002845. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002845>.
- [15] Cobey S, Lipsitch M. Niche and neutral effects of acquired

- immunity permit coexistence of pneumococcal serotypes. *Science* 2012;335:1376-80. <https://doi.org/10.1126/science.1215947>.
- [16] Colijn C, Cohen T, Fraser C, Hanage W, Goldstein E, Givon-Lavi N, Dagan R, Lipsitch M. What is the mechanism for persistent coexistence of drug-susceptible and drug-resistant strains of *Streptococcus pneumoniae*? *J R Soc Interface* 2010;7:905-19. <https://doi.org/10.1098/rsif.2009.0400>.
- [17] Flasche S, Edmunds WJ, Miller E, Goldblatt D, Robertson C, Choi YH. The impact of specific and non-specific immunity on the ecology of *Streptococcus pneumoniae* and the implications for vaccination. *Proc Biol Sci* 2013;280:20131939. <https://doi.org/10.1098/rspb.2013.1939>.
- [18] Lipsitch M. Vaccination against colonizing bacteria with multiple serotypes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:6571-6. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.12.6571>.
- [19] Bonten MJ, Huijts SM, Bolkenbaas M, Webber C, Patterson S, Gault S, van Werkhoven CH, van Deursen AM, Sanders EA, Verheij TJ, Patton M, McDonough A, Moradoghli-Haftvani A, Smith H, Melleliu T, Pride MW, Crowther G, Schmoele-Thoma B, Scott DA, Jansen KU, Lobatto R, Oosterman B, Visser N, Caspers E, Smorenburg A, Emimi EA, Gruber WC, Grobbee DE. Polysaccharide conjugate vaccine against pneumococcal pneumonia in adults. *N Engl J Med* 2015;372:1114-25. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1408544>.
- [20] Savulescu C, Krizova P, Valentiner-Branth P, Ladhani S, Rinta-Kokko H, Levy C, Mereckiene J, Knol M, Winje BA, Ciruela P, de Miguel S, Guevara M, MacDonald L, Kozakova J, Slotved HC, Fry NK, Pekka Nuorti J, Danis K, Corcoran M, van der Ende A, Vestrheim DF, Munoz-Almagro C, Sanz JC, Castilla J, Smith A, Colzani E, Pastore Celentano L, Hanquet G; SpIDnet VE study group. Effectiveness of 10 and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines against invasive pneumococcal disease in European children: SpIDnet observational multicentre study. *Vaccine* 2022;40:3963-3974. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.05.011>.
- [21] Pilishvili T, Almendares OM, Nanduri S, Warnock R, Wu X, McKean S, Kelman J, Farley MM, Schaffner W, Thomas A, Reingold A, Harrison LH, Holtzman C, Rowlands JV, Petit S, Barnes M, Torres S, Beall B, Whitney C. 151. Evaluation of Pneumococcal Vaccine Effectiveness Against Invasive Pneumococcal Disease Among US Medicare Beneficiaries ≥65 Years Old. *Open Forum Infect Dis* 2018;5(Suppl 1):S10-1. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy209.021>.
- [22] Falkenhorst G, Remschmidt C, Harder T, Hummers-Pradier E, Wichmann O, Bogdan C. Effectiveness of the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPV23) against Pneumococcal Disease in the Elderly: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2017;12:e0169368. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0169368>.
- [23] Ministero Della Salute. Dati Copertura Vaccinali. Available at: <https://www.salute.gov.it/new/it/tema/vaccinazioni/dati-copertura-vaccinali/>. Accessed on: 05.07.2025.
- [24] Istituto Superiore di Sanità. Sorveglianza nazionale delle malattie batteriche invasive: dati 2021-2023. 2024. Available at: <https://www.iss.it/documents/20126/6703853/RIS+2-2024.pdf/67f460ad-111b-9fd9-24bd-4e23160ad864?t=1727273034488>. Accessed on: 05.07.2025.
- [25] ECDC. Invasive Pneumococcal Disease - Annual Epidemiological Report for 2022. Available at: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/invasive-pneumococcal-disease-annual-epidemiological-report-2022>. Accessed on: 05.07.2025.
- [26] Sterrantino C, Trifirò G, Lapi F, Pasqua A, Mazzaglia G, Piccinini C, Cricelli C, Rossi A, Blasi F. Burden of community-acquired pneumonia in Italian general practice. *Eur Respir J* 2013;42:1739-42. <https://doi.org/10.1183/09031936.00128713>.
- [27] CREA Sanità. Analisi attività di ricovero ospedaliero per diagnosi di polmonite. 2021. Available at: <https://www.creasanita.it/wp-content/uploads/2023/04/creasanita-workingreport-farmacoeconomia-2021b.pdf>. Accessed on: 12.10.2025.
- [28] Orsi A, Domnich A, Mosca S, Ogliastro M, Sticchi L, Prato R, Fortunato F, Martinelli D, Tramuto F, Costantino C, Restivo V, Baldo V, Baldovin T, Begier E, Theilacker C, Montuori EA, Beavon R, Gessner B, Icardi G. Prevalence of Pneumococcal Serotypes in Community-Acquired Pneumonia among Older Adults in Italy: A Multicenter Cohort Study. *Microorganisms* 2022;11:70. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11010070>.
- [29] Cocchio S, Cozzolino C, Cozza A, Furlan P, Amoroso I, Zanella F, Da Re F, Ballarin D, Pagin G, Gentili D, Tonon M, Russo F, Baldovin T, Baldo V. Invasive Pneumococcal Diseases in People over 65 in Veneto Region Surveillance. *Vaccines (Basel)* 2024;12:1202. <https://doi.org/10.3390/vaccines12111202>.
- [30] Bakker KM, Oidtmann RJ, Bannietts N, Feemster K, Velentgas P, Malik TM, Meleleo G, Weaver J. PCV13-Serotype Breakthrough Pneumococcal Disease in Infants Receiving High-Valency Conjugate Vaccines: Population-Level Modeling in France. *Infect Dis Ther* 2025;14:753-764. <https://doi.org/10.1007/s40121-025-01123-4>.
- [31] Santé Publique France. Infections à pneumocoque. Available at: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infections-a-pneumocoque>. Accessed on: 05.07.2025.
- [32] Cleary DW, Jones J, Gladstone RA, Osman KL, Devine VT, Jefferies JM, Bentley SD, Faust SN, Clarke SC. Changes in serotype prevalence of *Streptococcus pneumoniae* in Southampton, UK between 2006 and 2018. *Sci Rep* 2022;12:13332. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-17600-6>.
- [33] Restivo V, Baldo V, Sticchi L, Senese F, Prandi GM, Pronk L, Owusu-Edusei K, Johnson KD, Ignacio T. Cost-Effectiveness of Pneumococcal Vaccination in Adults in Italy: Comparing New Alternatives and Exploring the Role of GMT Ratios in Informing Vaccine Effectiveness. *Vaccines (Basel)* 2023;11:1253. <https://doi.org/10.3390/vaccines11071253>.
- [34] Fattore G. Proposta di linee guida per la valutazione economica degli interventi sanitari in Italia. *PharmacoEconomics Italian Research Articles* 2013;11:83-93. <https://doi.org/10.1007/BF03320660>.
- [35] NICE. Committee recommendations - NICE health technology evaluations: the manual. Guidance NICE. 2022. Last update 2025. Available at: <https://www.nice.org.uk/process/pmg36/resources/nice-health-technology-evaluations-the-manual-pdf-72286779244741>. Accessed on: 19.10.2025.
- [36] WHO. Guidance on the economic evaluation of influenza vaccination. 2016. Available at: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/56481fe5-3ab8-419d-bcb2-db8daaf6ca0/content>. Accessed on: 19.10.2025.
- [37] WHO. WHO guide for standardization of economic evaluations of immunization programmes, 2nd ed. 2019. Available at: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/9d28ecfa-ae0a-405b-ad8c-74b01267725c/content>. Accessed on: 19.10.2025.
- [38] Løchen A, Anderson RM. Dynamic transmission models and economic evaluations of pneumococcal conjugate vaccines: a quality appraisal and limitations. *Clin Microbiol Infect* 2020;26:60-70. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.04.026>.
- [39] Altawalbeh SM, Wateska AR, Nowalk MP, Lin CJ, Harrison LH, Schaffner W, Zimmerman RK, Smith KJ. Cost-effectiveness and budget impact analyses of the 24-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults aged 50 and older. *Vaccine* 2025;61:127433. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2025.127433>.

Aspetti organizzativi della vaccinazione anti-pneumococcica nella popolazione adulta/anziana in Italia e le nuove sfide per una strategia preventiva efficace e appropriata contro le malattie invasive pneumococciche (MIP)

CLAUDIO COSTANTINO^{1*}, EMANUELE AMODIO^{1*}, LAURA PIPITONE¹, MARCELLO TOCCO¹, ELENA ZARCONI¹, GIOVANNA ELISA CALABRÒ^{2,3,4}, FRANCESCO VITALE¹

¹Dipartimento Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza “G. D’Alessandro” - Università degli Studi di Palermo; ² Dipartimento di Scienze Umane, Sociali e della Salute, Università degli Studi di Cassino e del Lazio Meridionale, Cassino; ³ European University of Technology EUT+, European Union, Cassino; ⁴ VIHTALI (Value In Health Technology and Academy for Leadership & Innovation), Spin-off dell’Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
* Entrambi gli Autori hanno contribuito in egual misura alla stesura del presente lavoro

Introduzione

IMPATTO DELLO PNEUMOCOCCO IN ITALIA NELL’ADULTO-ANZIANO

Streptococcus pneumoniae, anche detto pneumococco, è uno dei principali agenti eziologici di malattie batteriche invasive e dal punto di vista epidemiologico è noto per determinare un maggior *burden* di malattia in bambini al di sotto dell’anno di età e negli adulti con età superiore a 65 anni (soggetti adulti-anziani) soprattutto se affetti da malattie cronico-degenerative [1, 2].

Considerato l’importante ruolo delle patologie batteriche invasive, in Italia, dal 2007 è attiva, presso l’Istituto Superiore di Sanità (ISS), la Sorveglianza Nazionale delle Malattie Batteriche (Sistema MaBI) che permette di monitorare costantemente queste patologie (incluse quelle causate da *Streptococcus pneumoniae*) dal punto di vista epidemiologico e microbiologico.

Detta sorveglianza, permette di seguire sia l’andamento epidemiologico della malattia ma anche di analizzare la quota di casi prevenibili tramite vaccinazione, identificare eventuali fallimenti vaccinali e di valutare l’efficacia generale delle strategie vaccinali introdotte [3].

Secondo quanto riportato nell’ultimo rapporto MaBI dell’ISS, relativo al triennio 2021-2023, in Italia, nel 2023, si è osservato un netto aumento dell’incidenza delle malattie invasive pneumococciche (MIP) rispetto al biennio 2021-2022, con un incremento da 0,84 casi (per 100.000 abitanti) nel 2021 a 3,02 casi nel 2023 [4]. In particolare, nel 2023 sono stati segnalati 1.783 casi di malattia invasiva da pneumococco. Le fasce di età con maggiore incidenza sono risultate i bambini <1 anno e gli adulti >64 anni. Nel 2023 l’incidenza della malattia nei bambini <1 anno è stata di 10,41 casi (per 100.000 abitanti), un valore superiore a quelli riportati in epoca pre-pandemica (nel 2019 si attestava a 6,50 casi). Anche l’incidenza dei casi negli adulti >64 anni è aumentata nel 2023, attestandosi a 7,45 casi (per 100.000 abitanti),

contro un valore di 2,11 e 4,49 casi nel 2021 e 2022, rispettivamente. Il quadro clinico più frequente nel 2023 è stato la polmonite, associata a sepsi/batteriemia (50%), seguita da sepsi/batteriemia (27%) e meningite (20%) [4].

Nel 2023 i sierotipi prevalenti, in ordine di frequenza decrescente, nei bambini 0-4 anni, sono stati 3, 19A, 10A, 8, 15A, 19F, 24A e 24F seguiti dai sierotipi 14, 20, 38, 23B, 33F e 9N; nella fascia di età 5-64 anni, è stata evidenziata la predominanza dei sierotipi 3 e 8, responsabili del 46% dei casi nel 2023. Considerando la classe di età >64 anni, i sierotipi 3, 8, 22F, 9N, 6C, 23A, 15A, 38, 11A, 19F sono stati quelli maggiormente rappresentati nel 2023, con i primi due sierotipi responsabili del 43% dei casi [4].

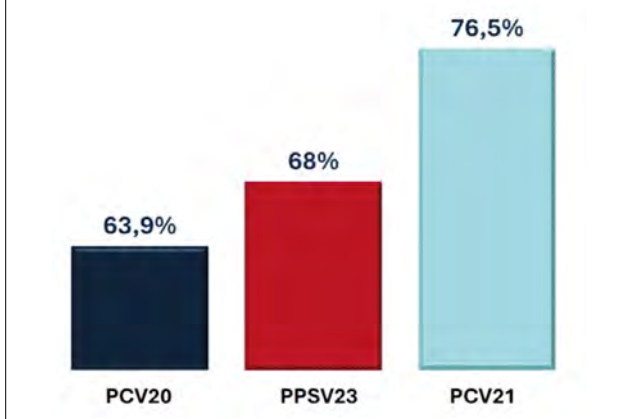
Le precedenti premesse rappresentano elementi fondamentali per comprendere quanto le strategie vaccinali debbano essere pianificate anche in virtù dell’andamento epidemiologico dei diversi sierotipi di pneumococco nel singolo Paese e quindi l’importanza di avere a disposizione un sistema di sorveglianza che miri a conoscere i sierotipi che circolano maggiormente all’interno della popolazione.

IMPATTO DELLE CAMPAGNE DI VACCINAZIONE SULLA CIRCOLAZIONE DELLO PNEUMOCOCCO

Considerato il significativo *burden* sui servizi sanitari causato dalle MIP la ricerca scientifica ha spinto lo sviluppo di vaccini sempre più efficaci, sicuri e ad ampia copertura sierotipica al fine di arginare l’impatto epidemiologico di tale patogeno e oggi, a livello europeo, la vaccinazione antipneumococcica, almeno per una popolazione target, è inserita tra quelle offerte in modo gratuito e universale [5-7].

Le campagne di vaccinazione hanno svolto certamente un ruolo fondamentale nel ridurre i decessi correlati allo pneumococco. Tuttavia, la scarsa conoscenza di questo strumento di prevenzione, la limitata consapevolezza del diritto alla vaccinazione gratuita da parte della popola-

Fig. 1. Copertura dei vaccini PCV20, PPSV23 e PCV21 in rapporto ai casi di MIP notificati all'ISS nel 2023 e nella popolazione over 64 (calcolo da Tabella 12 del rapporto MaBI 2024, [4]).



zione e/o gli ostacoli ad un'adeguata e facilitata accessibilità alla vaccinazione, hanno spesso impattato negativamente sulle coperture vaccinali.

Attualmente abbiamo a disposizione due tipologie di vaccini: i vaccini polisaccaridici e i vaccini coniugati [8], così come descritto nel capitolo 2 del presente report. Recentemente, tra le opportunità vaccinali contro lo pneumococco, ritroviamo, anche in Italia [8], il vaccino coniugato 21-valente (PCV21) [9], specificatamente sviluppato per proteggere gli adulti dai sierotipi responsabili della maggior parte dei casi di malattia pneumococcica invasiva, inclusi otto sierotipi unici che non sono coperti da nessun altro vaccino pneumococcico attualmente autorizzato: 15A, 15C, 16F, 23A, 23B, 24F, 31 e 35B1. Considerando gli ultimi dati riportati dal Rapporto MaBI [4] e, nello specifico, la numerosità percentuale dei casi di MIP, per sierotipo, notificati nel 2023 all'ISS, nella popolazione over 64, si evince come circa il 76,5% dei casi potrebbe essere prevenuto mediante l'uso del PCV21 (Fig. 1).

Le infezioni da *Streptococcus pneumoniae*, comprese le MIP, rappresentano una sfida sostanziale per la salute pubblica, causando morbosità e mortalità significative, soprattutto tra gli anziani. L'introduzione di nuove formulazioni vaccinali, come il PCV21, amplia lo spettro di efficacia nei confronti dei sierotipi maggiormente circolanti nella popolazione over 65 anni e potrebbe quindi contribuire a ridurre il *burden* di malattia in questa fascia di popolazione.

Le raccomandazioni internazionali sulla vaccinazione anti-pneumococcica nella popolazione adulta-anziana

La malattia pneumococcica rappresenta una causa significativa di morbosità e mortalità nella popolazione adulta, in particolare tra gli anziani e i soggetti con condizioni cliniche a rischio. Negli ultimi anni, l'introduzione di vaccini coniugati ad alta valenza ha ampliato le possibi-

lità di prevenzione, portando diversi Paesi a rivedere e aggiornare le proprie strategie vaccinali.

Le raccomandazioni internazionali sulla vaccinazione antipneumococcica negli adulti e negli anziani riflettono un equilibrio tra evidenze scientifiche, contesto epidemiologico locale, disponibilità dei vaccini e sostenibilità dei sistemi sanitari. Sebbene vi siano principi comuni – come la protezione degli over 65 e dei soggetti vulnerabili – esistono differenze rilevanti tra le raccomandazioni nei diversi contesti internazionali, sia in termini di età target che di tipologia e sequenza vaccinale raccomandata.






Nella Tabella I riportiamo una sintesi delle principali raccomandazioni attuali dei diversi Paesi, offrendo una panoramica utile per comprendere le tendenze internazionali e il posizionamento della nuova opportunità vaccinale con il PCV21 nel panorama globale della prevenzione antipneumococcica.

L'*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) americana, ha recentemente incluso il PCV21 nelle sue raccomandazioni [10], applicando l'*Evidence to Recommendations (EtR) Framework* [11]. La raccomandazione è stata supportata da diversi fattori, tra cui il potenziale di migliorare la copertura vaccinale e ridurre l'incidenza e la mortalità della malattia pneumococcica negli adulti di età compresa tra 50 e 64 anni, in particolare tra i gruppi demografici con tassi di malattia più elevati. È stata inoltre presa in considerazione la facilità di implementazione di raccomandazioni coerenti basate sull'età per tutti i PCV [10]. Per quanto concerne l'analisi dell'impatto economico della vaccinazione, sono state riconosciute incertezze riguardanti le ipotesi chiave che guidano i modelli economici e le stime più elevate del costo per QALY per PCV20 rispetto a PCV21 [10]. Nello specifico, sono stati confrontati i modelli economici sviluppati dalle aziende manifatturiere con un modello indipendente sviluppato dall'ACIP [12].

Per quanto riguarda l'introduzione di PCV21, il modello ACIP ha portato a valutare favorevolmente l'introduzione di PCV21 in tutte le popolazioni *naïve* e precedentemente vaccinate, a partire dai 50 anni di età. Negli adulti immunocompromessi precedentemente vaccinati, con età 19-49, è stata inclusa nella raccomandazione la possibilità di somministrare PCV21 già dopo un anno per aumentare la protezione.

La *Public Health Agency of Canada* (PHAC), tramite il *National Advisory Committee on Immunization* (NACI) canadese, invece, ha emesso la propria raccomandazione a Novembre 2024 [13] e ha valutato l'introduzione di PCV21 nei soggetti ≥65 anni di età e nei soggetti con condizioni di rischio suddividendoli in due fasce di età (18-49 e 50-64). In tutte e tre le fasce di età, PCV21 è risultato costo-efficace rispetto a PCV15 e PCV20, e talvolta strategia dominante, ad un *threshold* di 50,000 \$ canadesi per QALY e con un *delta price* del 18% (\$109.91 per PCV21 e \$129.90 per dose per PCV21). La raccomandazione del NACI si conclude con una *parity recommendation* per PCV20 e PCV21 nei soggetti ≥65 ma suggerisce di porre attenzione all'epidemiologia dei sierotipi nei contesti di applicazione. La Commissione

Tab. I. Principali raccomandazioni internazionali per la vaccinazione anti-pneumococcica nell'adulto

Paese	Raccomandazioni
USA (ACIP/CDC) [10] 	<ul style="list-style-type: none">• Una singola dose di PCV21, PCV20 oppure PCV15+PPSV23 per gli adulti naïve di età ≥50 anni e per gli adulti di 19-49 anni con condizioni di rischio• Per gli adulti vaccinati con PCV13, una singola dose di PCV21 o PCV20 somministrata almeno un anno dopo la dose di PCV13
Canada (NACI / PHAC) [13] 	<ul style="list-style-type: none">• Una dose di PCV21 o PCV20 - indipendentemente dalla storia vaccinale anti-pneumococcica con PCV13, PCV15 o PPSV23 - per gli adulti ≥65 anni e per gli adulti <65 anni a rischio aumentato di MIP• In Ontario, PCV21 è raccomandato come vaccino di elezione per l'immunizzazione dei soggetti ≥65 naïve alla vaccinazione [14]• In Quebec, PCV21 è raccomandato come vaccino preferenziale per l'immunizzazione degli adulti di età compresa tra 50 e 64 anni ad alto rischio di MIP e per tutte le persone di età ≥65 anni [15]
Austria (BMASGPK) [16] 	<ul style="list-style-type: none">• La vaccinazione anti-pneumococcica è raccomandata per le persone di età ≥60 anni, anche in assenza di indicazioni particolari• PCV21 è raccomandato come vaccino preferenziale a partire dai 60 anni di età per i pazienti naïve e anche per coloro già vaccinati. L'intervallo raccomandato è di almeno 1 anno (per PCV13/15 seguiti da PPSV23) e al massimo 6 anni (PCV20 seguito da PPSV23) dopo l'ultima vaccinazione pneumococcica
Francia (HAS) [17] 	<ul style="list-style-type: none">• Una dose di PCV21 o PCV20 per gli adulti di età ≥65 anni e per gli adulti di 18-64 anni con condizioni di rischio
Norvegia (NIPH) [18] 	<ul style="list-style-type: none">• Una dose di PCV21, PCV20 o PPSV23 è raccomandata per le persone di 65 anni di età e per gli adulti a rischio.

tecnica dei vaccini dell'Ontario (*Ontario Immunization Advisory Committee* - OIAC), ad esempio, a luglio 2025, ha aggiornato le sue raccomandazioni [14] inserendo PCV21 come vaccino di elezione per l'immunizzazione dei soggetti ≥65 naïve alla vaccinazione. Anche il Quebec [15], ha approfondito la valutazione del NACI e, nel marzo 2025, ha raccomandato il PCV21 come vaccino preferenziale per le persone di età compresa tra 50 e 64 anni ad alto rischio di MIP e per tutte le persone di età pari o superiore a 65 anni. Nel contesto Europeo ad oggi sono disponibili le raccomandazioni del Ministero Federale del Lavoro, degli Affari Sociali, della Salute, dell'Assistenza e della Tutela dei Consumatori (BMASGPK) Austriaco che, a partire da maggio 2025, inquadrano PCV21 come il vaccino di elezione a partire dai 60 anni di età per i pazienti naïve e anche per coloro già vaccinati già dopo un anno dalla vaccinazione [16]. La francese Haute Autorité de Santé (HAS) ha pubblicato le proprie raccomandazioni a luglio 2025 [17]. Le stesse prevedono l'introduzione di PCV21, oltretutto PCV20, in tutte le categorie di età e di rischio riconosciute nel medesimo anno. Occorre menzionare che la Francia ha solo di recente varato un pro-

gramma di immunizzazione dell'adulto. Infine, l'Istituto di Sanità Pubblica norvegese, ha recentemente aggiornato le sue raccomandazioni sulla vaccinazione anti-pneumococcica nell'adulto [18], introducendo PCV21 come alternativa a PCV20 e PPSV23.

Le attuali strategie di prevenzione e coperture vaccinali in Italia contro lo pneumococco nel soggetto fragile e adulto/anziano

IL TARGET DELLA VACCINAZIONE ANTI-PNEUMOCOCCO IN ITALIA NELL'ADULTO ANZIANO E NEL SOGGETTO FRAGILE

La condizione di “adulto/anziano” ad oggi è da considerarsi piuttosto ampia in quanto comprende stati di salute che vanno dal soggetto in buono/ottimo stato di salute al soggetto molto compromesso con presenza di diverse comorbidità [19]. In ogni caso, l'adulto anziano, già a partire dai 60 anni, costituisce, tra i gruppi di popolazione, quello maggior-

Tab. II. Differenze ed evoluzione nell'offerta vaccinale anti-pneumococcica nell'adulto/anziano e nel soggetto fragile tra i differenti PNPV 2012/2014 – 2017/2021 – 2023/2025 [21, 22, 24].

PNPV 2012-2014 [21]	PNPV 2017-2021 [22]	PNPV 2023-2025 [24]
Uso esclusivo del PPSV-23	Strategia Sequenziale: PCV- PPV (di norma dopo un anno)	Strategia sequenziale PCV-PPV (in base al PCV utilizzato)
Vaccinazione consigliata ai soggetti di qualsiasi età a rischio di contrarre la malattia per la presenza di patologie o condizioni predisponenti.	Focus sulle categorie a rischio per comorbidità a partire dai 19 anni	Focus sulle categorie a rischio per comorbidità a partire dai 19 anni
Obiettivo Coperture: 75-90%	Obiettivo Coperture 2017: 40% Obiettivo Coperture 2018: 55% Obiettivo Coperture 2019: 75%	Obiettivo Coperture: 75%

mente esposto alle malattie infettive e allo sviluppo di complicanze gravi che possono necessitare di ospedalizzazione ed evolvere fino al decesso del paziente.

In Italia la fascia di popolazione ultrasessantenne è in continua crescita e gli scenari demografici prevedono un consistente aumento dei cosiddetti “grandi anziani” e questo rappresenterà una delle più rilevanti sfide future della Sanità Pubblica. Già adesso si pongono molti interrogativi sulla capacità del nostro paese di far fronte ad una situazione demografica nuova e di notevoli proporzioni anche sul fronte della sostenibilità economica e sanitaria.

In questo scenario, le vaccinazioni contro patogeni infettivi che impattano sulla salute del soggetto adulto-anziano e del soggetto fragile (prevenendo loro complicanze e condizioni morbose aggravanti), possono favorire una qualità di vita soddisfacente garantendo alla popolazione un cosiddetto invecchiamento attivo [20].

Inoltre, i vaccini, limitando le infezioni, le coinfezioni e le sovrainfezioni batteriche che più frequentemente si instaurano nell'adulto-anziano e nel fragile, costituiscono uno dei pilastri fondamentali nel contrastare il fenomeno dell'antibiotico-resistenza: in maniera diretta, prevenendo le infezioni batteriche, limitano l'uso terapeutico degli antibiotici; in maniera indiretta, riducendo le co-infezioni virali limitano l'uso inappropriato di antibiotici [20].

L'offerta vaccinale contro lo pneumococco in Italia ha subito varie evoluzioni nel corso degli anni, specialmente per quanto riguarda le categorie target e il tipo di vaccino da utilizzare. Inizialmente, il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012-2014 prevedeva la vaccinazione con il vaccino pneumococcico polisaccaridico (PPSV23) per gli *over* 65 e per le categorie a rischio *under* 65, come le persone con malattie croniche, immunodeficienze, o altre condizioni predisponenti [21].

Successivamente, tenuto conto della risposta immunitaria non duratura e meno efficace che genera il PPSV-23 e alla luce delle evidenze scientifiche emerse a livello internazionale, nel PNPV 2017-2021 è stata introdotta la strategia sequenziale con l'utilizzo di una dose iniziale di vaccino pneumococcico coniugato 13-valente (PCV13), seguita da una dose di PPSV23 [22]. L'adozione della strategia sequenziale con PCV13 e PPSV23 ha rappresentato un passo avanti significativo nella lotta contro le malattie pneumococciche invasive, portando a migliorare la risposta immunitaria, ad offrire una protezione

più robusta e duratura e quindi a ridurre la mortalità e morbosità associata alle infezioni pneumococciche negli adulti-anziani e nei fragili [23]. In Tabella II le principali differenze tra i piani nazionali di prevenzione vaccinale sopra descritti.

LE COPERTURE VACCINALI DELLO PNEUMOCOCCO IN EUROPA E ITALIA

Le coperture vaccinali anti-pneumococco negli adulti-anziani, in Italia e in Europa, a causa dell'assenza di dati ufficiali, sono stimate sulla base di indagini *ad hoc* e *surveys*. Lo studio *Ipsos PneumoVUE*, uno dei più ampi sondaggi mai condotti in Europa sulle conoscenze della polmonite, ha coinvolto 9 mila adulti di età maggiore di 50 anni, provenienti da nove paesi: Austria, Repubblica Ceca, Francia, Germania, Grecia, Italia, Portogallo, Spagna e Regno Unito [25]. Nello specifico, lo studio è andato ad analizzare il grado di consapevolezza dell'esistenza e gravità della polmonite negli adulti e il loro atteggiamento nei confronti delle misure preventive, compresa la vaccinazione. Dai risultati è emerso che soltanto il 29% degli intervistati in Europa erano consapevoli del fatto che era possibile ridurre il rischio di polmonite batterica attraverso la vaccinazione e solo il 16% dei soggetti ad alto rischio di contrarre la polmonite si era sottoposto a vaccinazione antipneumococcica in Europa. Anche i risultati della quota italiana dei partecipanti non sono stati per nulla rincuoranti, con solo il 20% degli intervistati che ha dichiarato di essere consapevole di poter essere vaccinato contro la polmonite e solo il 5% degli adulti ad alto rischio che si era sottoposto a vaccinazione anti-pneumococcica.

Uno studio condotto in Puglia tra il 2000 e il 2007 ha stimato le coperture del PPSV23 tra gli anziani e i pazienti con malattie croniche. La ricerca ha evidenziato che le coperture vaccinali erano inferiori all'8% [26].

Negli anni, la situazione sembra essere migliorata e un'altra indagine *ad hoc* realizzata nel 2022 dall'Osservatorio “OBVIOUS” (*Observatory on Vaccine Hesitancy in Italy*) ha messo in evidenza che il 48,6% della popolazione italiana, su oltre 10 mila interviste, è consapevole della disponibilità di un vaccino in grado di ridurre il rischio di polmonite batterica [5]. Nello specifico dall'indagine è emerso che l'*uptake* vaccinale medio nella popolazione *target* maggiorenne in Italia era del 34,9%. Inoltre, lo studio evidenzia importanti variazioni regionali che potrebbero essere attribuite a diversi

Tab. III. Raccomandazioni della vaccinazione anti-pneumococco per patologie e condizioni predisponenti allo sviluppo di forme severe di MIP in accordo al PNPV 2023-2025 [24]

Raccomandazioni per la vaccinazione anti-pneumococco a partire dai 18 anni di età, per patologie e condizioni predisponenti allo sviluppo di forme severe di MIP	
• Cardiopatie croniche (es. scompenso cardiaco)	• Immunodeficienze congenite o acquisite
• Malattie polmonari croniche (es. BPCO, asma, etc..)	• Infezione da HIV
• Patologie richiedenti un trattamento immunosoppressivo a lungo termine	• Condizioni di asplenia anatomica o funzionale e pazienti candidati alla splenectomia
• Epatopatie croniche (inclusa la cirrosi epatica e le epatopatie croniche evolutive da alcool)	• Patologie onco-ematologiche (leucemie, linfomi e mieloma multiplo, etc)
• Alcolismo cronico, fumo di sigarette	• Neoplasie diffuse
• Soggetti con perdite liquorali da traumi o intervento e portatori di impianti cocleari	• Trapianto d'organo o di midollo
• Presenza di impianto cocleare	• Diabete mellito
• Emoglobinopatie quali anemia falciforme e talassemia	• Insufficienza renale/surrenalica cronica
• Difetti congeniti e acquisiti del complemento	• Sindrome nefrosica

fattori socioculturali e organizzativi ma anche al livello di fiducia nelle istituzioni sanitarie locali [5].

In linea di massima, i risultati degli studi descritti, ma anche di altre esperienze presenti in letteratura, sottolineano un basso utilizzo della vaccinazione e una scarsa conoscenza di questo strumento da parte della popolazione, suggerendo la necessità di migliorare le strategie di promozione soprattutto tra le popolazioni a rischio, al fine di aumentare la protezione contro questo patogeno. L'assenza di dati solidi sulla reale copertura vaccinale della popolazione adulta nei confronti dello pneumococco limita inoltre la possibilità di verificare l'efficienza delle strategie preventive attuate. In futuro è auspicabile che i dati sulla reale copertura vaccinale, negli adulti-anziani, facciano riferimento alla conclusione del ciclo vaccinale (prima dose con vaccino coniugato e seconda dose con vaccino polisaccaridico). Quest'ultimo aspetto potrebbe essere difficilmente raggiungibile in assenza di dati solidi e costantemente aggiornati.

Gli aspetti fin qui analizzati risultano essere di particolare importanza e necessitano di approcci mirati a trovare soluzioni. Inoltre, la mancanza di dati sulla reale copertura vaccinale, la scarsa informazione e le difformità territoriali nelle strategie vaccinali incidono notevolmente sull'adesione alla vaccinazione, alimentando così un circolo vizioso di problemi che minano la possibilità di raggiungere coperture ottimali nella popolazione.

LE STRATEGIE VACCINALI DEL FRAGILE E DELL'ADULTO ANZIANO IN ITALIA ALLA LUCE DEL PNPV 23/25

Le vaccinazioni offerte nel soggetto adulto-anziano riferite al PNPV 2023-2025 [24], sono fondamentali per la prevenzione delle malattie infettive in suddetta popolazione.

In Italia il PNPV 2023-2025 [24] delinea la strategia da portare avanti per quanto concerne la vaccinazione anti-pneumococcica nei soggetti adulti-anziani e nei soggetti fragili. La vaccinazione, nello specifico, è offerta gratuitamente e raccomandata ai neonati nel primo anno di vita, e agli individui di età ≥ 65 anni (in alcune Regioni come la Sicilia già a partire dai 60 anni).

Inoltre, la vaccinazione è raccomandata anche per i soggetti che pur non rientrando nella fascia d'età *over-65* hanno una o più delle seguenti condizioni di rischio: malattie cardiache croniche, malattie polmonari croniche, diabete mellito, malattie epatiche croniche, perdite di liquido cerebrospinale, impianti cocleari, emoglobinopatie, immunodeficienze, asplenia, disturbi oncologici ed ematologici, trapianto di organi o midollo osseo, condizioni che richiedono immunosoppressori a lungo termine trattamento e malattia renale cronica o insufficienza surrenalica (Tab. III).

Per i soggetti di età >65 anni e altri soggetti a rischio, il programma raccomandato prevede una strategia "sequenziale" con la somministrazione di un vaccino coniugato seguito dal vaccino polisaccaridico (di norma dopo un anno) [5, 20, 24].

In particolare, in alcune categorie di fragili in cui è necessario garantire in tempi brevi una ampia copertura sierotipica, la schedula sequenziale può essere ravvicinata somministrando il vaccino anti-pneumococcico coniugato seguito, a distanza di 8 settimane, dal vaccino polisaccaridico 23 valente [24].

Secondo il PNPV vigente le coperture auspicabili, per tutti i gruppi target, sono del 75% come obiettivo minimo perseguibile e del 95% come obiettivo ottimale [24]. È quindi necessario individuare tutte le modalità utili per il raggiungimento di tali coperture, soprattutto quelle per il raggiungimento dei gruppi a rischio per età, patologie e condizioni predisponenti.

ASPETTI ORGANIZZATIVI DELLA VACCINAZIONE ANTI-PNEUMOCOCCO NELL'ADULTO ANZIANO E NEL SOGGETTO FRAGILE E OPPORTUNITÀ DI CO-SOMMINISTRAZIONE

Sulla base delle indicazioni del PNPV 2023-2025 [24] l'offerta vaccinale nell'adulto anziano prevede diverse opportunità di vaccinazione, quali:

1. vaccinazione antinfluenzale stagionale in soggetti over 60 (indipendentemente dallo stato di salute degli stessi e in conformità alle indicazioni della circolare ministeriale annuale);

2. vaccinazione anti-COVID19 “stagionale” aggiornata in soggetti over 60 (indipendentemente dallo stato di salute degli stessi);
3. vaccinazione anti-pneumococcica coniugata, seguita routinariamente da vaccinazione anti-pneumococcica polisaccaridica dopo un anno, in soggetti over 65 (indipendentemente dallo stato di salute degli stessi), e in soggetti con più di 18 anni con comorbidità;
4. vaccinazione anti-zoster con vaccino ricombinante adiuvato in soggetti over 18 con immunocompromissione o con insufficienza renale cronica, e in soggetti a partire dai 50 anni affetti da forme severe di broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) e patologie polmonari croniche, da diabete ed endocrinopatie severe, da cardiopatie severe o in soggetti con episodi ripetuti di zoster o singolo episodio precedente severo (es. zoster oftalmico, zoster oticus);
5. vaccinazione anti-dTpa ogni 10 anni indipendentemente dall'età e dallo stato di salute del soggetto.

Tale offerta è in continuo aggiornamento sulla base delle nuove vaccinazioni che arricchiscono il calendario vaccinale e delle evidenze scientifiche a supporto.

Quest' offerta complessiva e alquanto varia, potrebbe beneficiare di uno schema vaccinale il più possibile semplificato, con due vaccinazioni stagionali quali influenza e COVID-19 (da quanto è emerso nelle precedenti Circolari di Prevenzione dell'influenza e del COVID), da effettuare preferibilmente tra Ottobre e Dicembre in cosomministrazione, e altre vaccinazioni, tra cui la prossima potenziale vaccinazione anti-RSV, quella anti-pneumococco, anti-zoster e quella dTpa che possono essere destagionalizzate garantendo una protezione pluriennale [24, 27].

La strategia vaccinale per l'inserimento del PCV21 dovrà essere, quindi, proposta in base allo stato vaccinale del soggetto e sulla base delle evidenze scientifiche disponibili, così come riportato nel capitolo 3 del presente report, che permetteranno di co-somministrare questo vaccino con altri vaccini indicati per la popolazione adulta-anziana, nel rispetto dei requisiti di sicurezza, immunogenicità ed efficacia. Sarà fondamentale, dunque, l'operatività e l'accessibilità anche da parte della medicina del territorio all'anagrafe unica regionale e all'anagrafe unica nazionale.

La disponibilità attuale, anche in Italia, del PCV21 apre diversi scenari di intervento. Nei soggetti *target* per la vaccinazione (per età o per patologia), dovranno essere valutati:

- soggetti non immunizzati in precedenza;
- immunizzati con un regime sequenziale PCV-PPSV23;
- immunizzati solo con un PCV in precedenza.

Pertanto, anche in Italia, così come fatto negli altri Paesi (Tab. I), sarà necessario aggiornare le raccomandazioni per la vaccinazione anti-pneumococcica nell'adulto-anziano, anche in vista dell'obiettivo di aumentare le coperture vaccinali anti-pneumococco nella popolazione *target*.

Di certo, l'attuazione di una strategia vaccinale semplificata è fondamentale anche in virtù dell'ampia proposta

vaccinale dedicata alla popolazione adulta-anziana. Ad esempio, la co-circolazione di virus respiratori avvenuta durante la stagione influenzale 2023-2024 richiederà nella prossima stagione fredda, il rafforzamento dell'offerta della vaccinazione antinfluenzale, anti-COVID19 e anti-RSV [27].

ILUOGHI DELLA VACCINAZIONE (MEDICINA GENERALE, CENTRI VACCINALI, OSPEDALE)

La malattia pneumococcica è una patologia complessa che necessita del massimo impegno organizzativo-assistenziale e in accordo con i nuovi Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), che garantiscono la gratuità delle vaccinazioni per i soggetti fragili di tutte le età previste, è dunque auspicabile valutare il mantenimento e il potenziamento di percorsi assistenziali sulla base delle condizioni individuali al fine di garantire l'equità per tutti i cittadini/pazienti.

La Società Italiana di Igiene (SII) ha recentemente pubblicato un documento dal titolo “Le buone pratiche vaccinali per l'Italia”, sottolineando l'importanza di un'offerta vaccinale basata sui principi di qualità, costo-efficacia, equità, appropriatezza e sicurezza, adattata ai bisogni degli individui [28].

Fondamentale dovrà essere, dunque, la standardizzazione dei percorsi vaccinali orientata a garantire i principi di sicurezza, appropriatezza, equità e qualità dell'offerta, promuovendo la capillarità dei punti vaccinali, semplificando l'accesso, in particolar modo nei casi complessi o con specifiche condizioni di rischio. Da qui la necessità di pianificare e attuare un piano formativo adeguato e volto a migliorare le capacità degli operatori sanitari coinvolti nella vaccinazione. Allo stesso tempo, è sempre più evidente la necessità di differenziare l'offerta vaccinale per le varie fasce di età, sia in termini di percorsi di accesso alle strutture sia nel rispetto del giusto approccio alla persona.

Ad oggi, il panorama relativo all'organizzazione nazionale dei Servizi Vaccinali, appare fortemente eterogeneo, sia in termini di strutture che di gruppi di lavoro e di professionisti.

Il nostro modello organizzativo di offerta vaccinale si propone di creare sinergie operative tra i Dipartimenti di Prevenzione e la Medicina Generale, tramite un'adeguata pianificazione delle strategie principali da introdurre, arrivando alla definizione della vaccinazione adatta per ciascun paziente per il raggiungimento degli obiettivi del PNPV.

Come già delineato precedentemente la vaccinazione contro lo pneumococco è indirizzata ad un'ampia fascia della popolazione. Sarà opportuno, dunque, indirizzare gli utenti in diversi *setting* del territorio.

Per quanto concerne la popolazione adulta-anziana affetta da patologie croniche o semplicemente della fascia di età adulta anziana, l'opzione migliore per l'accesso e la somministrazione del vaccino potrebbe essere quella degli ambulatori di medicina generale, in quanto i Medici di Medicina Generale (MMG), oltre a conoscere approfonditamente le patologie dei propri assistiti e l'a-

namnesi vaccinale, garantiscono un rapporto fiduciario con lo stesso paziente.

Una parte della popolazione over 60 potrebbe, inoltre, essere vaccinata nei centri di vaccinazione territoriale o ospedaliera coordinati dai Dipartimenti di Prevenzione delle Aziende Sanitarie Locali/Provinciali.

Le attività di promozione della vaccinazione anti-pneumococcica potranno prevedere, oltre alla chiamata attiva, anche dei *reminder* ai *non-responders* (come già sperimentato, ad esempio, dalla regione Sicilia attraverso l'inserimento in ricetta medica), da attuare attraverso il supporto territoriale dei MMG.

Il personale delle strutture sociosanitarie, come le RSA, e il personale dei servizi sociosanitari (ADI, Cure palliative) potrebbero vaccinare i pazienti direttamente a domicilio o in struttura, garantendo un accesso più equo ed efficiente alla vaccinazione per gli anziani non autosufficienti o istituzionalizzati. Per gli over 60 con patologie croniche, si potrebbe prospettare l'inserimento della vaccinazione nei percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA) di malattie ad alta prevalenza (BPCO, diabete, scompenso cardiaco, insufficienza renale) coinvolgendo gli specialisti ambulatoriali e ospedalieri e determinando un approccio proattivo alla vaccinazione, ottimizzando i tempi, riducendo gli spostamenti, intercettando molti utenti che altrimenti rischierebbero di non vaccinarsi, riducendo il margine temporale che intercorre tra la fase di proposta della vaccinazione da parte dello specialista e l'effettuazione della stessa a livello territoriale [29].

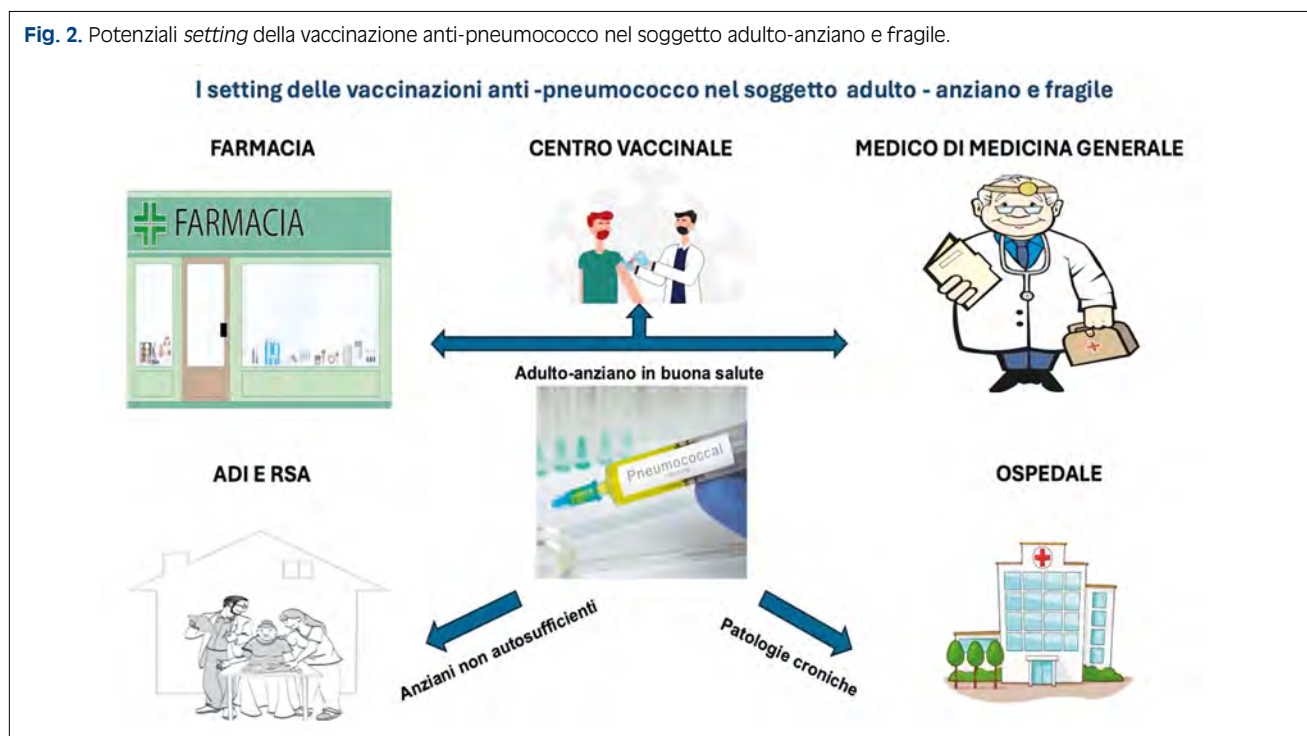
Il coinvolgimento degli specialisti ambulatoriali e ospedalieri nella campagna vaccinale dovrà prevedere adeguati protocolli intraaziendali e interdipartimentali poiché dovranno essere definite le procedure di gestione

delle attività (es. approvvigionamento vaccini, trasporto vaccini, credenziali di accesso per registrazione vaccinazione, modalità di prenotazione, modalità di accesso, moduli di consenso o dissenso standardizzati *etc.*).

Laddove non fosse realizzabile l'erogazione delle vaccinazioni direttamente presso il servizio che ha in carico il paziente attraverso protocolli interdipartimentali e/o interaziendali, appare fondamentale facilitare le attività di prenotazione e indirizzo del paziente stesso presso i centri vaccinali territoriali che se ne faranno carico per l'offerta del calendario specifico [24].

L'ampliamento del personale dedicato alla vaccinazione pone, come detto, numerose criticità da superare. Per tale motivo, soprattutto nelle prime fasi di utilizzo di una nuova formulazione vaccinale potrebbe non essere applicabile. In quest'ultimo caso, risulterebbe imprescindibile allo stesso modo il coinvolgimento del personale sanitario (ambulatoriale, ospedaliero *etc.*) nella promozione della vaccinazione. Lo specialista, difatti, disponendo di informazioni chiave sulla salute dei suoi assistiti può essere determinante, da un lato nella comunicazione del rischio e dall'altro nella promozione della vaccinazione. Assessorati regionali e Aziende sanitarie territoriali dovrebbero valutare se estendere i *setting* vaccinali anche alle farmacie che garantirebbero capillarità territoriale e maggiore flessibilità in termini di orari di apertura. Quest'ultime potrebbero, dietro prescrizione da parte del MMG, vaccinare quella fascia di popolazione che, pur rientrando nel *target* di vaccinazione per età, non richiede frequentemente accessi nelle strutture sanitarie in assenza di patologie cronico-degenerative. In Figura 2 sono illustrati i potenziali *setting* in cui poter procedere con la vaccinazione anti-pneumococcica nel soggetto adulto-anziano e fragile.

Fig. 2. Potenziali *setting* della vaccinazione anti-pneumococco nel soggetto adulto-anziano e fragile.



Analisi SWOT della vaccinazione anti-pneumococco nel soggetto adulto-anziano

Nell'ambito della pianificazione strategica della vaccinazione anti-pneumococcica può essere opportuno valutare, su base locale o regionale, attraverso un'analisi SWOT dedicata (Tab. IV), i potenziali punti di forza e punti di debolezza e le potenziali opportunità e minacce al fine di identificare la migliore strategia vaccinale. L'analisi rende possibile sia l'individuazione di opportunità di sviluppo e di intervento, attraverso la focalizzazione dei punti di forza e opportunità, sia il contenimento dei punti di debolezza e dei rischi potenziali.

Il primo tra i punti di forza da considerare per il nuovo vaccino anti-pneumococcico coniugato PCV21 è senz'altro il suo alto profilo di efficacia e sicurezza.

Questo fattore risulta fondamentale per la categoria *target* a cui è rivolto il vaccino, andando ad includere soggetti a rischio per patologia o per età, che frequentemente presentano comorbidità e fragilità [20].

La copertura immunologica su alcuni dei sierotipi epidemiologicamente più rilevanti potrà favorire in questi soggetti la riduzione delle MIP con conseguente riduzione degli accessi in Pronto Soccorso (PS) e ospedalizzazioni, abbattendo costi diretti e indiretti legati all'assistenza sanitaria per le forme più o meno gravi di patologie pneumococciche.

Inoltre, la riduzione delle complicanze di malattia, spesso motivo di utilizzo di terapie antibiotiche, inciderà verosimilmente sulla lotta all'antimicrobico resistenza, e allo stesso tempo, riducendo le ospedalizzazioni, limiterà la possibilità del verificarsi di infezioni correlate all'assistenza [3, 27].

La possibilità di proteggere da 22 sierotipi, in un'unica formulazione vaccinale, ci può far ipotizzare una singola somministrazione, eliminando la schedula sequenziale e favorendo così sia l'adesione vaccinale che l'aumento delle coperture.

Un'altra opportunità di importante rilievo è la varietà dei *setting* vaccinali (MMG, RSA, Ospedali, Farmacie...) che potrà garantire a tutti i soggetti un accesso equo e una targhetizzazione della vaccinazione [27, 31].

Tale vaccinazione, con dati scientifici a supporto, potrà essere offerta anche in co-somministrazione con diversi vaccini indicati per età, condizioni di rischio e per stagionalità (ad esempio co-somministrazione con vaccino antiinfluenzale). In merito a quest'ultima possibilità potrebbero però sorgere delle criticità, in merito alle richieste contemporanee dei diversi paesi che potrebbero incidere sulle tempistiche di approvvigionamento, disponibilità del vaccino e sincronia delle forniture.

Tra le altre problematiche che possono presentarsi è nota la frequente difficoltà della conoscenza dello stato vaccinale anti-pneumococcico spesso misconosciuto dal paziente e non registrato presso le anagrafi vaccinali. Questa barriera potrà essere superata con l'implementazione dei sistemi informatici e con l'anagrafe regionale e nazionale unica.

Tra le debolezze sicuramente si riscontra l'attuale mancanza di studi sulla *durability* dell'immunità e la mancanza di studi su popolazioni speciali (HIV positivi, immunodepressi).

Inoltre, una delle problematiche che si potrebbero verificare nel momento in cui si aumenta il numero di sierotipi all'interno di una formulazione vaccinale può essere una riduzione dell'efficacia vaccinale (fenomeno noto come *immunogenicity creep*) [31, 32].

Tab. IV. Tabella SWOT (*strengths, weaknesses, opportunities, threats*) che descrive i punti di forza, i punti di debolezza, le opportunità e le minacce in merito al PCV21.

Punti di forza	Punti di debolezza	Opportunità	Minacce
Profilo di efficacia e sicurezza del vaccino	Mancanza di dati sulla <i>durability</i> della protezione immunitaria del vaccino	Diversificazione dei <i>setting</i> vaccinali (es. centri vaccinali, farmacie, MMG, ospedali, RSA etc.)	Costo potenzialmente più elevato
Riduzione costi diretti e indiretti legati all'assistenza sanitaria per patologie pneumococciche da sierotipi addizionali	<i>Serotype replacement</i>	Possibile co-somministrazione con altri vaccini (es. antiinfluenzale, COVID-19)	Disponibilità del vaccino e tempestiva sincronia delle forniture tra Paesi
Possibile semplificazione schedula vaccinale anti-pneumococcica (eliminazione strategia sequenziale)	Scarsa conoscenza dello stato vaccinale antipneumococcico dell'adulto anziano	Aumento delle coperture su popolazione target per eliminazione della strategia sequenziale	Valutazione della possibile rivaccinazione del soggetto adulto anziano correttamente vaccinato con strategia sequenziale
Migliore copertura verso sierotipi responsabili di MIP soprattutto negli adulti-anziani	Limiti dell'attuale sistema di sorveglianza (da implementare anche per garantire un adeguato monitoraggio delle strategie vaccinali)	Riduzione utilizzo antibiotici (antibiotico-resistenza)	Difficoltà a raggiungere coperture vaccinali significative (come nel caso di altri vaccini dell'adulto-anziano)
		Possibile utilizzo in popolazioni speciali oggetto di studio nei <i>trial</i> autorizzativi (es. immunodepressi, HIV+)	Differenze territoriali sull'utilizzo dei vaccini anti-pneumococcici
		Riduzione degli accessi per MIP da sierotipi addizionali presso PS, ospedali, altre strutture territoriali	

Le precedenti considerazioni potrebbero far pensare in futuro ad una possibile rivaccinazione, ad oggi non indicata, che potrebbe, potenzialmente, impattare sull'adesione alla vaccinazione.

Infine, con l'introduzione su larga scala di PCV21 potrebbe verificarsi nel tempo, come è già avvenuto per gli altri vaccini antipneumococcici, il fenomeno del *serotype replacement* [33]. Questo comporterebbe, in futuro, una minor efficacia del vaccino e la necessità di dover ricorrere ad altre formulazioni.

L'importanza di una comunicazione efficace a supporto della promozione della vaccinazione nella popolazione adulta/anziana

Uno dei principali obiettivi della Sanità Pubblica è certamente il raggiungimento di un elevato benessere generale delle comunità. Esso è ottenibile attraverso molteplici azioni di comprovata efficacia che mirino anche alla prevenzione e alla promozione della salute. Uno strumento chiave in quest'ottica risulta essere la promozione delle vaccinazioni all'interno della comunità, che si basa in modo imprescindibile su un processo comunicativo efficace e allo stesso tempo orientato specificatamente alla popolazione a cui è rivolto.

Oggi giorno dunque, in Sanità Pubblica, è essenziale pianificare azioni per raggiungere ottimali competenze professionali, organizzative, tecniche ma anche comunicative. Difatti, risulta ormai chiaro come gli elevati livelli di alfabetizzazione sanitaria di una popolazione siano strettamente correlati ai migliori esiti di salute della stessa. Dunque, come costatato durante la pandemia da COVID-19, lo strumento comunicativo può svolgere un ruolo fondamentale nell'incrementare la capacità delle persone di comprendere le informazioni sanitarie (*Health*

Literacy funzionale) e allo stesso tempo interpretarle e utilizzarle (*Health Literacy interattiva-critica*) per migliorare e mantenere un buono stato di salute.

Per raggiungere la popolazione target più esitante, uno dei modelli proposti a livello internazionale fa riferimento a una campagna comunicativa improntata ad esempio alla strategia *Behaviour Change Communication* (BCC) [34]. Tale strategia si caratterizza per un approccio comunicativo volto alla promozione di un cambiamento del comportamento individuale a scopi preventivi. La comunicazione mirerà a sfatare *fake news*, rimarcando l'efficacia e la sicurezza del nuovo vaccino e in generale cercando di accrescere il livello di consapevolezza della popolazione nei confronti della patologia e i rischi ad essa connessi. In tal senso fondamentale sarà trasmettere informazioni chiare e verificate che mirino a modificare il punto di vista della popolazione nei confronti della vaccinazione; accettando in modo libero e consapevole uno strumento che da un lato protegge la propria salute e dall'altro tutela la collettività.

Come illustrato in Figura 3, il modello comunicativo della campagna vaccinale dovrà essere fondato su 5 elementi imprescindibili (contenuto, linguaggio, veicoli, tempi e interlocutore), che faciliteranno la realizzazione di un progetto comunicativo efficace e metodologicamente accurato [35].

La nuova offerta vaccinale contro lo pneumococco (PCV21), dovrà necessariamente correlarsi ad un'adeguata comunicazione, focalizzata a rimarcare il notevole contributo ai fini preventivi che può concedere una nuova formulazione vaccinale, specialmente se targettizzata nei confronti dei sierotipi maggiormente responsabili della malattia in una specifica fascia di popolazione.

Prima dell'avvio della nuova campagna vaccinale si dovrà prevedere, quindi, una fase di *profiling* di popolazione. In particolare, si dovranno valutare coloro che dovranno essere i destinatari della stessa focalizzando

Fig. 3. Illustrazione dei 5 elementi di un progetto comunicativo in ambito vaccinale



canali e metodi da utilizzare in base alle caratteristiche della popolazione stessa (es. classe di età dei soggetti da vaccinare e identificazione soggetti mai vaccinati contro pneumococco o vaccinati con una dose di vaccino coniugato *etc.*). Nello specifico, il processo comunicativo in merito alla vaccinazione anti-pneumococcica dovrà, in primo luogo, mantenere la fiducia della popolazione nei confronti di uno strumento già utilizzato da diversi anni, e allo stesso tempo focalizzare l'interesse della popolazione nei confronti di un vaccino che, mantenendo elevati livelli di sicurezza, è progettato per proteggere i soggetti nei confronti dei sierotipi più importanti, dal punto di vista epidemiologico, nel causare la malattia invasiva. Per raggiungere in modo efficace la popolazione target sarà indispensabile approcciarsi alla stessa attraverso una metodologia comunicativa efficace, utilizzando messaggi chiari, semplici e sintetici ma quanto più possibile precisi e basati sulle evidenze scientifiche più accreditate. Adattare la comunicazione alla popolazione target favorirà la sensibilizzazione e la maturazione della consapevolezza del grave peso che ha la malattia nella popolazione. Per tale scopo, è auspicabile l'applicazione di modalità comunicative più efficaci. Ad esempio, è ormai evidenza che risultano più efficaci i messaggi di rinforzo "positivi" anziché "negativi". Il rinforzo positivo è inteso come la ricezione di un segnale di conferma da parte dell'interlocutore dopo averlo incoraggiato a adottare comportamenti virtuosi in riferimento al suo stato di salute.

Nell'attuare questa strategia un ruolo essenziale dovrà essere occupato da ogni operatore sanitario. Quest'ultimo, anche attraverso la spiccata autorevolezza che lo contraddistingue, dovrà trasferire informazioni utili al paziente e allo stesso tempo garantire al paziente il tempo necessario per ascoltare e chiarire eventuali dubbi o incertezze.

Per fare ciò sarà importante prevedere un'adeguata formazione sul tema comunicazione in sanità da parte degli operatori sanitari. Ad esempio, ultimamente la Commissione Europea ha portato avanti campagne di comunicazione (es. *United in Protection*) volte ad incrementare la conoscenza dei benefici della vaccinazione attraverso attività di formazione specifica degli operatori sanitari sulla metodologia comunicativa da utilizzare nel trasmettere i messaggi di promozione della salute [36, 37]. In vista del possibile utilizzo della nuova formulazione vaccinale sarà dunque importante pianificare e portare avanti incontri formativi con gli operatori coinvolti nella promozione della vaccinazione sul territorio. Durante gli stessi sarà fondamentale rimarcare che la diffusione di informazioni non basate su evidenze scientifiche costituisce per ogni operatore sanitario un atto eticamente deprecabile. Dunque, come ribadito dal PNPV 2023-2025 [24], ogni operatore sanitario che avrà possibilità di promuovere la vaccinazione (es. ambito specialistico ospedaliero, territoriale *etc.*), e a maggior ragione chi svolge, a qualsiasi titolo, incarichi per conto del Servizio Sanitario Nazionale (SSN), dovrà essere chiamato a informare, consigliare e promuovere le vaccinazioni alla popolazione target, in accordo alle più aggiornate

evidenze scientifiche e alle strategie condivise a livello nazionale. Sicché la vaccinazione anti-pneumococcica sarà indirizzata alla popolazione adulta-anziana, sarà opportuno approcciare la comunicazione al paziente in modo integrato con le altre proposte vaccinali per la popolazione target (es. vaccinazione antinfluenzale, vaccinazione anti-RSV, vaccinazione anti-zoster *etc.*).

Le azioni comunicative dovranno essere portate avanti capillarmente nei *setting* di maggior rilievo per popolazione adulto-anziana (es. comunità per anziani, RSA, comunità religiose *etc.*) e dovrà quindi richiedere inevitabilmente la collaborazione degli operatori attivi negli stessi *setting* (es. prevedere accordi di collaborazione e corsi di formazione prima dell'avvio della campagna vaccinale).

Una campagna comunicativa ben pianificata darà possibilità di raggiungere un certo livello di integrazione e univocità dei messaggi trasmessi anche in *setting* diversi in cui si vorrà proporre la vaccinazione (es. ospedali, ambulatori MMG, RSA, comunità religiose, terzo settore). Riprendendo gli aspetti positivi delle campagne di vaccinazione anti-COVID19 durante la pandemia, anche per la futura vaccinazione anti-pneumococcica sarà essenziale indirizzare i messaggi e la comunicazione alla popolazione a maggior rischio di patologia da pneumococco, cercando di rendere applicabile l'inter-settorialità e la collaborazione degli stessi operatori sanitari con la società civile. Allo stesso modo, sarà imprescindibile l'efficace collaborazione e interscambio di informazioni tra gli operatori sanitari dei diversi *setting* assistenziali (es. MMG, Specialista in igiene e medicina preventiva, Specialista ambulatoriale, medico ospedaliero).

Il flusso informativo tra operatori sanitari dovrà comprendere la storia clinica del soggetto ma anche quella vaccinale, specialmente nell'ottica di strategie vaccinali sequenziali che inevitabilmente hanno la necessità di disporre di *data reporting* per effettuare correttamente la schedula vaccinale.

Appare evidente che la strategia comunicativa più efficace passa anche da un rapporto fiduciario che intercorre tra assistito e operatore sanitario. Da questo punto di vista, il contributo dei MMG sarà essenziale poiché ancora oggi rappresenta per ogni paziente un valido punto di riferimento da consultare.

Inoltre, gli MMG tramite la consultazione delle loro banche dati sanitarie, dispongono di informazioni sulla storia clinica dei pazienti, potendo così indirizzare in modo efficace e specifico la campagna di promozione della vaccinazione.

Volgendo l'attenzione agli strumenti utili ad una comunicazione efficace, poiché la vaccinazione anti-pneumococcica sarà destinata primariamente ad una fascia di popolazione adulta-anziana, potrebbe essere utile affiancare alle risorse tecnologiche già utilizzate durante la pandemia da COVID-19 (SMS, e-mail, social *etc.*) anche strumenti più tradizionali come la lettera, spot radiofonici-televisivi (con personaggi largamente popolari nella popolazione adulta-anziana), opuscoli e infografiche distribuiti in luoghi di aggregazione (ambulatori MMG, farmacie, reparti, ambulatori ospedalieri, circoli

ricreativi, mezzi di trasporto, chiese, *etc.*) che più frequentemente riescono a raggiungere particolari target di popolazione meno tecnologiche come i grandi anziani. I contenuti dovranno essere chiari e comprensibili a tutta la popolazione e non dovranno trascurare informazioni volte a chiarire alla popolazione come accedere alla vaccinazione (ad esempio sedi, orari, contatti, modalità di prenotazione e di accesso alle sedi vaccinali o di vaccinazione a domicilio).

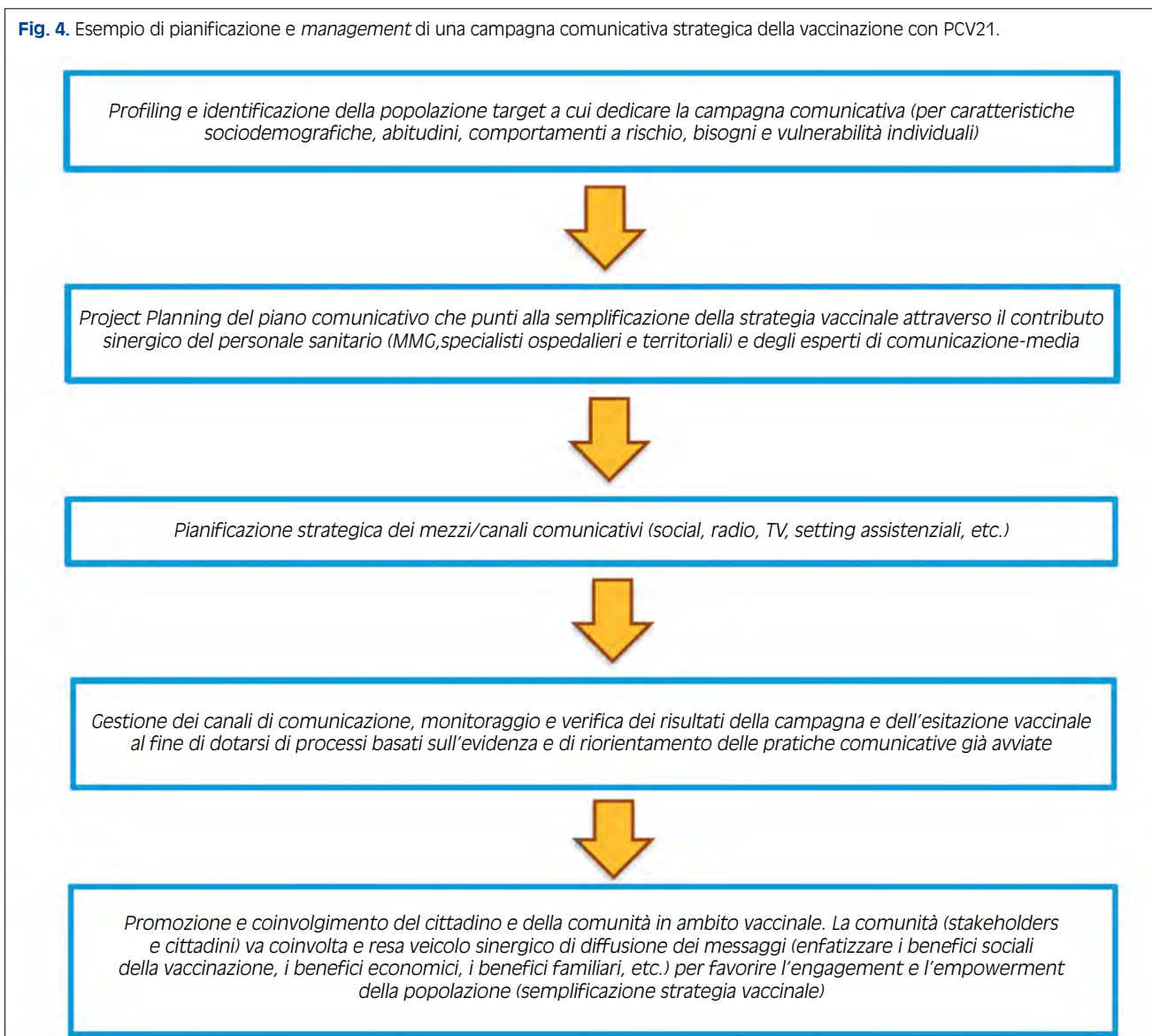
Come già evidenziato, la comunicazione in Sanità Pubblica risulta essere uno strumento essenziale ma se applicata in modo non corretto potrebbe portare all'interno della popolazione scarsa fiducia nell'Istituzione che la sta portando avanti. Dunque, sarà essenziale portare avanti campagne comunicative attraverso una pianificazione che dovrà essere sistematica (es. Ministero della Salute, Regioni, ASP, Distretti Sanitari) ma allo stesso tempo applicabile in maniera stratificata sul territorio anche tramite eventi organizzati capillarmente a livello territoriale provinciale. Dovranno, invece, essere moni-

torate, e ove possibile disincentivate, strategie comunicative poco coerenti e disomogenee tra loro.

Allo stesso modo, al fine di sviluppare all'interno della comunità un processo di *empowerment* e fiducia nei confronti del nuovo vaccino anti-pneumococcico, dovrà essere garantita, come previsto dal PNPV 2023-2025 [24], una risposta coerente, tempestiva, trasparente e affidabile degli eventi avversi vaccino-correlati a livello nazionale, regionale e locale. Quest'ultimo aspetto appare piuttosto rilevante in quanto l'entrata in commercio di formulazioni vaccinali aggiornate potrebbe destare una preliminare preoccupazione all'interno della popolazione e scarsa fiducia. Questa eventualità potrà essere contrastata attraverso un efficiente sistema di farmacovigilanza che da un lato garantisca trasparenza e dall'altro favorisca la possibilità di divulgare i risultati positivi della nuova formulazione vaccinale e in generale dei progressi in ambito vaccinale.

Nella programmazione della campagna comunicativa, sarà fondamentale prevedere un piano di monitoraggio

Fig. 4. Esempio di pianificazione e *management* di una campagna comunicativa strategica della vaccinazione con PCV21.



dell'opinione pubblica sulla nuova vaccinazione e sulle strategie vaccinali adottate. Infatti, negli anni, la scarsa adesione nei confronti della vaccinazione anti-pneumococco da parte dei soggetti adulti è da riferirsi soprattutto alla limitata conoscenza da parte di questa fascia di popolazione nei confronti dell'offerta vaccinale [5].

Infine, nelle campagne vaccinali, così come in tutte le attività di prevenzione, è opportuno portare avanti azioni in virtù delle evidenze scientifiche più accreditate. Allo stesso tempo, è bene attuare le strategie di prevenzione attraverso una preliminare pianificazione delle stesse. A tal proposito, nella Figura 4 si illustra un esempio di pianificazione e *management* di una possibile futura campagna comunicativa per la vaccinazione anti-pneumococcica con PCV21.

Conclusioni

Nonostante nel tempo siano stati sviluppati strumenti efficaci, sia da un punto di vista preventivo che terapeutico, lo pneumococco risulta essere ancora oggi un patogeno temibile soprattutto negli anziani e nei soggetti fragili, con importanti ricadute in ambito sanitario, sociale ed economico.

In atto, l'esperienza relativa alle campagne di vaccinazioni antinfluenzali, anti-COVID19 e anti-pneumococciche nel soggetto adulto-anziano, hanno messo in evidenza come i vaccini costituiscano la forma di prevenzione più importante nei confronti delle infezioni respiratorie e delle patologie ad esse correlate, ma in considerazione dei cambiamenti di alcuni sierotipi circolanti (es. *serotype replacement*), sarebbe indispensabile che questi vengano regolarmente aggiornati e adattati al quadro epidemiologico emergente per aumentarne l'efficacia.

Inoltre, nell'ottica del contrasto alle infezioni correlate all'assistenza e all'antibiotico-resistenza, è necessario introdurre tutte le misure preventive (incluse le vaccinazioni) volte a ridurre in maniera efficace la circolazione dei patogeni respiratori che determinano complicanze infettive più o meno gravi.

Per le ragioni suddette, il presente HTA contribuisce a creare quel supporto scientifico che, insieme ad altri come raccomandazioni e circolari ministeriali o altro, promuove e supporta l'inserimento di tale vaccino nel calendario vaccinale nazionale.

In una prospettiva futura, in attesa di evidenze scientifiche a supporto attraverso studi di efficacia, per raggiungere un'elevata copertura immunologica in pazienti anziani e fragili si potrebbe ipotizzare la somministrazione di un unico vaccino coniugato non seguito dal vaccino polisaccaridico 23-valente.

Sarà, inoltre, necessario sensibilizzare gli operatori sanitari e tutti gli attori che entrano in gioco nella campagna vaccinale anti-pneumococcica attraverso una formazione continua (es. caratteristiche delle nuove formulazioni vaccinali, andamento epidemiologico del patogeno, strategie comunicative, aggiornamento su evidenze scientifiche pubblicate *etc.*) al fine di migliorare l'adesione alla vaccinazione, aumentare le coperture vaccinali e ridurre

l'impatto sui soggetti suscettibili alla patologia pneumococcica.

Risulta, pertanto, perfettamente condivisibile e irrinunciabile il monito dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) sull'importanza della prevenzione vaccinale delle malattie pneumococciche, di concerto con un adeguato sistema di sorveglianza delle malattie invasive, quali obiettivi prioritari di salute da raggiungere in tutti i paesi del mondo, nell'ottica di garantire una prospettiva favorevole in termini di sanità pubblica e di salute per i cittadini di tutte le fasce d'età.

Bibliografia

- [1] Camilli R, Daprai L, Cavrini F, Lombardo D, D'Ambrosio F, Del Grosso M, Vescio MF, Landini MP, Pascucci MG, Torresani E, Garlaschi ML, Sambri V, Pantosti A. Pneumococcal carriage in young children one year after introduction of the 13-valent conjugate vaccine in Italy. *PLoS One* 2013;8:e76309. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076309>.
- [2] Pasinato A, Indolfi G, Marchisio P, Valleriani C, Cortimiglia M, Spanevello V, Chiamenti G, Buzzetti R, Resti M, Azzari C; Italian Group for the Study of Bacterial Nasopharyngeal Carriage in Children. Pneumococcal serotype distribution in 1315 nasopharyngeal swabs from a highly vaccinated cohort of Italian children as detected by RT-PCR. *Vaccine* 2014;32:1375-81. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2014.01.023>.
- [3] Ministero della Salute – ISS. Protocollo per la sorveglianza nazionale delle malattie invasive da meningococco, pneumococco ed emofilo e delle meningiti batteriche in Italia. Available at: <https://www.iss.it/documents/20126/6996013/Protocollo+per+la+sorveglianza+nazionale+delle+mala+ttie+batteriche+invasive.pdf/3d3cd77c-4e8a-f404-35f2-a719f7dae56d?t=1651070395116>. Accessed on: 12.10.2025.
- [4] Istituto Superiore di Sanità. Sorveglianza nazionale delle malattie batteriche invasive: dati 2021-2023. 2024. Available at: <https://www.iss.it/documents/20126/6703853/RIS+2-2024.pdf/67f460ad-111b-9fd9-24bd-4e23160ad864?t=1727273034488>. Accessed on: 12/10/2025.
- [5] Di Valerio Z, La Fauci G, Scognamiglio F, Salussolia A, Montalti M, Capodici A, Fantini MP, Odone A, Costantino C, Soldà G, Larson HJ, Leask J, Lenzi J, Gori D; OBVIOUS board. Pneumococcal vaccine uptake among high-risk adults and children in Italy: results from the OBVIOUS project survey. *BMC Public Health* 2024;24:736. <https://doi.org/10.1186/s12889-024-18216-3>.
- [6] ECDC. Pneumococcal Disease: Recommended vaccinations. Available at: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=25&SelectedCountryIdByDisease=-1>. Accessed on: 12.10.2025.
- [7] Musher DM, Anderson R, Feldman C. The remarkable history of pneumococcal vaccination: an ongoing challenge. *Pneumonia (Nathan)* 2022;14:5. <https://doi.org/10.1186/s41479-022-00097-y>.
- [8] AIFA. Classificazione, ai sensi dell'articolo 12, comma 5, della legge 8 novembre 2012, n. 189, del medicinale per uso umano vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato (21-valente), "Capvaxive". (Determina n. 601/2025). (25A02815) (GU Serie Generale n. 118 del 23-05-2025). Available at: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2025/05/23/118/sg/pdf>. Accessed on: 30/06/2025.
- [9] EMA. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Capvaxive. Ultimo aggiornamento 06.10.2025. Available at: https://www.ema.europa.eu/it/documents/product-information/capvaxive-epar-product-information_it.pdf. Accessed on: 12.10.2025.
- [10] Kobayashi M, Leidner AJ, Gierke R, Xing W, Accorsi E, Moro P, Kamboj M, Kuchel GA, Schechter R, Loehr J, Cohen

- AL. Expanded Recommendations for Use of Pneumococcal Conjugate Vaccines Among Adults Aged ≥ 50 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2025;74:1-8. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7401a1>.
- [11] CDC. Evidence to Recommendations Frameworks - Pneumococcal vaccines. Available at: <https://www.cdc.gov/acip/evidence-to-recommendations/index.html#heading-srb02syssw>. Accessed on: 12.10.2025.
- [12] Leidner AJ, Bletnitsky S. Summary of three economic analyses on the use of PCVs among 50-64 year old adults in the United States [Presentation slides]. Presented at the Advisory Committee on Immunization Practices meeting, Atlanta, GA; October 23, 2024. Available at: <https://www.cdc.gov/acip/downloads/slides-2024-10-23-24/03-Leidner-Pneumococcal-508.pdf>. Accessed on: 12.10.2025.
- [13] Public Health Agency of Canada. Recommendations on the use of pneumococcal vaccines in adults, including PNEU-C-21. 2024-11-15. Available at: <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/vaccines-immunization/national-advisory-committee-immunization-statement-recommendations-use-pneumococcal-vaccines-adults-pneu-c-21/naci-statement-2024-11-15.pdf>. Accessed on: 12.10.2025.
- [14] OIAC. Updated Recommendations for Pneumococcal Immunization in Adults, Including the Use of a 21-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. Available at: https://www.publichealthontario.ca/-/media/Documents/O/25/oia-recommendations-pneumococcal-immunization-adults-pcv21.pdf?rev=44a9fc8f6a3d4b809e424f9c0e43b173&sc_lang=en. Accessed on: 12.10.2025.
- [15] INSPQ (Institut National De Santé Publique du Quebec). Stratégie de prévention des infections pneumococciques au Québec avec l'introduction des nouveaux vaccins conjugués. Mars 2025. Available at: <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/3661-infections-pneumococciques-QC-vaccins-conjugués.pdf>. Accessed on: 12.10.2025.
- [16] Ministero Federale del Lavoro, degli Affari Sociali, della Salute, dell'Assistenza e della Tutela dei Consumatori (BMASGPK). Impfplan Österreich 2025/2026 (Ultimo aggiornamento ottobre 2025). Available at: https://www.sozialministerium.gv.at/dam/jcr:7b3826a7-9eb5-4835-affd-f6e6e3f62bf4/Impfplan_%C3%96sterreich_2024-2025_Version_1.1.pdf. Accessed on: 12.10.2025.
- [17] Haute Autorité de Santé (HAS). Stratégie de vaccination contre les infections invasives à pneumocoques. 2025. Available at: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025-07/strategie_de_vaccination_contre_les_infections_invasives_a_pneumocoques_place_du_vaccin_capvaxive_msd_france_chez_ladulte.pdf. Accessed on: 12.10.2025.
- [18] Norwegian Institute of Public Health (NIPH). Pneumokokkvaksine – håndbok for helsepersonell. 16.07.2025. Available at: <https://www.fhi.no/va/vaksinasjonshandboka/vaksiner-mot-de-enkelte-sykdommene/pneumokokkvaksinasjon/>. Accessed on: 12.10.2025.
- [19] Istituto Superiore di Sanità. Vaccinazioni per gruppi di popolazione: gruppi a rischio. Available at: <https://www.epicentro.iss.it/vaccini/gruppirischio>. Accessed on: 12/08/2024.
- [20] Amodio E, Costantino C, Boccalini S, Tramuto F, Maida CM, Vitale F. Estimating the burden of hospitalization for pneumococcal pneumonia in a general population aged 50 years or older and implications for vaccination strategies. *Hum Vaccin Immunother* 2014;10:1337-42. <https://doi.org/10.4161/hv.27947>.
- [21] Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2012-2014. Available at: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1721_allegato.pdf. Accessed on: 12/08/202.
- [22] Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019. Available at: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf. Accessed on: 12/08/202.
- [23] Ricciardi W, Boccia S. *Igiene Medicina Preventiva Sanità Pubblica*. Terza edizione. Idelson-Gnocchi 2021.
- [24] Ministero della Salute. PNPV 2023-2025. Available at: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_notizie_5029_0_file.pdf. Accessed on: 12/10/2025.
- [25] IPSOS. PneuVUE®: A new view into Pneumonia among adults 65 years and over. 2016. Available at: <https://www.ipsos.com/en-uk/pneuvuer-new-view-pneumonia-among-older-adults>. Accessed on: 12.10.2025.
- [26] Martinelli D, Tafuri S, Caputi G, Fortunato F, Reggio P, Germinario C, Prato R. Eight years of active proposal of pneumococcal 23-valent polysaccharide vaccine: survey on coverage rate among elderly and chronic patients. *Am J Infect Control* 2010;38:e8-e15. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2009.09.019>.
- [27] Bonanni P, Steffen R, Schelling J, Balaisyte-Jazone L, Posiuniene I, Zatoński M, Van Damme P. Vaccine co-administration in adults: An effective way to improve vaccination coverage. *Hum Vaccin Immunother* 2023;19:2195786. <https://doi.org/10.1080/21645515.2023.2195786>.
- [28] SIIt. Buone pratiche vaccinali per l'Italia. Available at: <https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato1704794075.pdf>. Accessed 12.10.2025.
- [29] Simon S, Joean O, Welte T, Rademacher J. The role of vaccination in COPD: influenza, SARS-CoV-2, pneumococcus, pertussis, RSV and varicella zoster virus. *Eur Respir Rev* 2023;32:230034. <https://doi.org/10.1183/16000617.0034-2023>.
- [30] Ministero della Salute. Prevenzione e controllo delle malattie batteriche invasive prevenibili con vaccinazione. Disponibile da: <https://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2017&codLeg=59229&parte=1%20&serie=null>. Accessed on: 12/08/2024.
- [31] Kwambana-Adams BA, Mulholland EK, Satzke C; ISPPD group. State-of-the-art in the pneumococcal field: Proceedings of the 11th International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD-11). *Pneumonia (Nathan)* 2020;12:2. <https://doi.org/10.1186/s41479-019-0064-y>.
- [32] Ball LK, Falk LA, Horne AD, Finn TM. Evaluating the immune response to combination vaccines. *Clin Infect Dis* 2001;33 (Suppl 4):S299-305. <https://doi.org/10.1086/322578>.
- [33] Lu CY, Huang LM. Is Pneumococcal Serotype Replacement Impending? *Pediatr Neonatol* 2016;57:363-4. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2015.08.012>.
- [34] Nancy S, Dongre AR. Behavior Change Communication: Past, Present, and Future. *Indian J Community Med* 2021;46:186-90. https://doi.org/10.4103/ijcm.IJCM_441_20.
- [35] Epicentro-ISS. Guadagnare salute - La comunicazione per la salute. Available at: https://www.epicentro.iss.it/guadagnare-salute/formazione/materiali/GS_comunicazione_per_la_salute.pdf. Accessed on: 12.10.2025.
- [36] Coalition for Vaccinations. IMMUNION Project. Available at: https://coalitionforvaccination.com/assets/content/attachments/IMMUNION_Project_Booklet.pdf. Accessed on: 12.10.2025.
- [37] European Commission. Implementation of EU actions to boost vaccine confidence. Available at: https://health.ec.europa.eu/publications/factsheet-implementation-eu-actions-boost-vaccine-confidence_en. Accessed on: 12.10.2025.

Elementi chiave per il processo decisionale

GIOVANNA ELISA CALABRÒ^{1,2,3}, CATERINA RIZZO⁴, VINCENZO BALDO⁵, SILVIA COCCHIO⁵, ALEXANDER DOMNICH⁶, GIANCARLO ICARDI^{6,7,8}, ROSA PRATO⁹, CLAUDIO COSTANTINO¹⁰, EMANUELE AMODIO¹⁰, OLUWASEUN SHAROMI¹¹, JOHN C. LANG¹², CLAUDIA COZZOLINO⁵, ANDREA COZZA⁵, LINDA COMPAGNO⁵, VERONICA SALVO¹⁵, ENRICA FRASSON⁵, ELISABETTA CONTE⁵, MARIANNA SCARPALEGGIA⁷, FRANCESCA DI SERAFINO⁴, LAURA PIPITONE¹⁰, MARCELLO TOCCO¹⁰, ELENA ZARCONI¹⁰, FRANCESCO VITALE¹⁰, WALTER RICCIARDI¹³

¹ VIHTALI (Value In Health Technology and Academy for Leadership & Innovation), Spin-off dell'Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ² Dipartimento di Scienze Umane, Sociali e della Salute, Università degli Studi di Cassino e del Lazio Meridionale, Cassino; ³ European University of Technology EU+, European Union, Cassino; ⁴ Dipartimento di Ricerca Traslationale e delle Nuove Tecnologie in Medicina e Chirurgia, Università degli Studi di Pisa; ⁵ Dipartimento di Scienze Cardio-Toraco-Vascolari e Sanità Pubblica, Università degli Studi di Padova; ⁶ U.O. Igiene, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova; ⁷ Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Genova; ⁸ Centro Interuniversitario di Ricerca sull'Influenza e le altre Infezioni Trasmissibili (CIRI-IT), Genova; ⁹ Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Foggia; ¹⁰ Dipartimento di Promozione della Salute, Materno-Infantile, di Medicina Interna e Specialistica di Eccellenza "G. D'Alessandro", Università degli Studi di Palermo; ¹¹ Health Economic and Decision Sciences (HEDS) Vaccine, Biostatistics and Research Decision Sciences (BARDS), MRL, Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA; ¹² HEDS Vaccine, BARDS, MRL, Merck Canada Inc., Kirkland, QC, Canada; ¹³ Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Il presente capitolo sintetizza gli aspetti più rilevanti emersi dalla valutazione HTA del vaccino coniugato antipneumococcico 21-valente (PCV21) per la prevenzione delle infezioni da *Streptococcus pneumoniae* in età adulta.

Epidemiologia delle infezioni e delle malattie da *Streptococcus pneumoniae* in età adulta

Lo *Streptococcus pneumoniae* rappresenta uno degli agenti eziologici più comuni delle malattie batteriche invasive. Sebbene sia frequentemente associato a infezioni localizzate, come polmoniti, infezioni delle prime vie respiratorie e otiti, questo patogeno può causare anche condizioni cliniche gravi, tra cui meningite e sepsi.

In Italia, così come in molte altre nazioni europee, l'epidemiologia dello pneumococco non è nota con precisione. I dati attualmente disponibili, infatti, rappresentano una sottostima e si riferiscono principalmente ai casi di infezioni più gravi. Ciò dipende dal fatto che molte infezioni pneumococciche sono trattate sul territorio e, anche durante i ricoveri ospedalieri, non sempre viene effettuata la tipizzazione necessaria per identificare l'agente eziologico. Questa lacuna epidemiologica ostacola una valutazione completa del reale *burden* della malattia e limita l'implementazione di strategie di prevenzione e controllo basate sull'evidenza.

Secondo gli ultimi dati dell'ISS e dell'ECDC, la distribuzione dei casi di malattie batteriche invasive da pneumococco interessa maggiormente i bambini sotto i cinque anni e gli anziani, con tassi che sembrano progressivamente tornare ai livelli pre-pandemici.

I vaccini coniugati introdotti negli ultimi due decenni hanno portato importanti benefici non solo nella riduzione delle malattie nella fascia pediatrica, ma anche attraverso un effetto di immunità di comunità sull'intera popolazione. La diminuzione dei portatori di pneu-

mococco tra i bambini vaccinati ha infatti contribuito a ridurre la trasmissione del patogeno anche agli adulti, specialmente agli anziani e ai soggetti fragili. Tuttavia, l'introduzione della vaccinazione pediatrica anti-pneumococcica, che oggi ha raggiunto una copertura che, a livello europeo, oscilla tra il 53,4% e il 99,8%, ha modificato l'epidemiologia delle malattie invasive sia nella popolazione pediatrica sia in quella adulta. Il carico di malattia è ora attribuibile, soprattutto nella popolazione adulta, principalmente ai sierotipi non-vaccinali, che stanno emergendo come causa prevalente.

Negli adulti, lo pneumococco rimane un agente di particolare rilevanza, soprattutto nelle fasce più anziane o nei soggetti con comorbidità croniche come la BPCO, il diabete e l'insufficienza renale. In queste categorie, le infezioni pneumococciche invasive, come la polmonite batteriemia e la meningite, sono associate a un'alta mortalità e a un aumento significativo delle ospedalizzazioni. Il report MaBI 2024 riporta, infatti, per il 2023, una mortalità pari al 20% per le MIP negli over 64. Nello specifico, nel 2023, sono stati segnalati 280 decessi tra i 1.783 casi di MIP, interessando principalmente le classi di età >64 anni (215 casi) e 25-64 anni (60 casi), seguite dai bambini <5 anni (3 casi) e 5-9 anni (2 casi).

Una recente analisi delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) della Regione Veneto, riporta infatti che negli over 65 si sia registrato un tasso di ospedalizzazione per polmonite tra 437,81 e 902,44 casi per 100.000 tra 2007 e 2023, con il valore più basso durante la pandemia di SARS-CoV-2. Per quanto riguarda il *burden* di malattia, la mediana della lunghezza della degenza era di 10 giorni, con un costo mediano di ricovero (definito su DRG) di 3.307€ e una letalità intraospedaliera fino al 19,3%. Poiché una parte di queste polmoniti è da ricondursi a *Streptococcus pneumoniae*, le strategie vaccinali rivolte agli adulti, specialmente ai soggetti a rischio, potrebbero avere un impatto positivo sia sul controllo dell'infezione sia sulla riduzione del carico clinico ed economico.

Il monitoraggio delle coperture vaccinali nei soggetti maggiormente a rischio di MIP a cui sono rivolti i programmi di immunizzazione (bambini e anziani) e l'attività di sorveglianza epidemiologica rimangono cruciali, sia a livello nazionale che internazionale. I dati di sorveglianza sono infatti fondamentali non solo per studiare la diffusione dell'infezione da pneumococco e il carico di malattia associato, ma anche per ottenere evidenze epidemiologiche su cui basare campagne di sensibilizzazione e misure di prevenzione.

Lo sviluppo di nuove tecnologie vaccinali per contrastare l'infezione da pneumococco e le malattie associate negli adulti, dovrà continuare a puntare sull'ampliamento della copertura dei sierotipi. Tuttavia, sarà essenziale che tali interventi si concentrino sui ceppi più prevalenti nella popolazione adulta, utilizzando i dati epidemiologici più aggiornati per garantire interventi di immunizzazione mirati ed efficaci.

Vaccini anti-pneumococcici attualmente disponibili in Italia per la popolazione adulta/anziana

La prevenzione vaccinale della malattia pneumococcica rientra nell'offerta attiva e gratuita da parte delle Regioni e Province autonome, secondo quanto previsto dal Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2023-2025. I vaccini anti-pneumococcici disponibili per uso clinico sono prodotti inattivati di due tipi: il vaccino pneumococcico polisaccaridico (PPSV) e il vaccino pneumococcico coniugato (PCV).

Il vaccino polisaccaridico stimola direttamente il recettore per l'antigene dei linfociti B, inducendo la produzione di anticorpi senza richiedere l'intervento delle cellule T helper. Tuttavia, a causa di questo meccanismo T-indipendente, non vengono generate le cellule B della memoria, con conseguente declino degli anticorpi sierici a distanza di circa 5 anni. Pertanto, viene raccomandata una vaccinazione di richiamo. Inoltre, la mancanza di una adeguata popolazione di cellule B della memoria potrebbe compromettere anche l'effetto del *booster*.

Per ovviare a questi limiti, sono stati sviluppati i vaccini coniugati, costituiti da polisaccaridi capsulari sierotipo-specifici individualmente coniugati alla proteina CRM197. Questa proteina viene captata dalle cellule presentanti l'antigene ed è digerita in peptidi che vengono espressi sulla superficie cellulare nel contesto delle molecole del complesso maggiore di istocompatibilità di Classe II e sono riconosciuti come estranei dalle cellule T-helper. L'attivazione delle cellule T-helper indirizza le cellule B, che si legano agli epitopi presenti sul polisaccaride e sulla proteina *carrier*, a differenziarsi in plasmacellule e cellule della memoria. Il processo di coniugazione migliora l'affinità anticorpale e aumenta l'efficacia del vaccino anche sotto i due anni di vita.

Il PPSV, attualmente disponibile in Italia (PPSV23), contiene 23 polisaccaridi capsulari parzialmente purifi-

cati (1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F) derivati dai 23 sierotipi di *Streptococcus pneumoniae*, tra gli oltre 90 conosciuti.

La composizione dei vaccini pneumococcici coniugati (PCV), invece, varia in base al numero di tipi capsulari inclusi, risultando in diversi livelli di copertura sierotipica. I PCV attualmente disponibili per la popolazione adulta/anziana sono:

- **PCV13:** contiene i sierotipi 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F;
- **PCV15:** contiene tutti i sierotipi presenti in PCV13 più i sierotipi 22F e 33F;
- **PCV20:** contiene tutti i sierotipi presenti in PCV13 più i sierotipi 8, 10A, 11A, 12F, 15B, 22F e 33F;
- **PCV21:** approvato il 17 giugno 2024 dalla U.S. *Food and Drug Administration* (FDA) e il 14 aprile 2025 dalla *European Medicines Agency* (EMA); indicato negli individui di età pari o superiore a 18 anni per l'immunizzazione attiva nella prevenzione della malattia invasiva e dell'infezione polmonare causate da *Streptococcus pneumoniae* sierotipi 3, 6A, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15A, 15B, 15C, 16F, 17F, 19A, 20A, 22F, 23A, 23B, 24F, 31, 33F e 35B. Inoltre, il polisaccaride del sierotipo 15C è sottoposto a un processo di deacetilazione prima della coniugazione che lo rende strutturalmente e antigenicamente simile al sierotipo 15B (contenuto in PCV20 e PPV23, ma non in PCV13 e PCV15). Per tale motivo, l'attuale indicazione terapeutica della FDA per PCV21 prevede l'immunizzazione attiva per la prevenzione della malattia invasiva e delle polmoniti da *Streptococcus pneumoniae* attribuibili a 22 anziché a 21 sierotipi nei soggetti di età ≥ 18 anni.

L'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha annunciato il 23 maggio 2025, in Gazzetta Ufficiale, la classificazione in classe CNN del PCV21, vaccino specificamente sviluppato per proteggere gli adulti dai sierotipi responsabili della maggior parte dei casi di MIP, inclusi otto sierotipi unici che non sono coperti da nessun altro vaccino pneumococcico attualmente autorizzato: 15A, 15C, 16F, 23A, 23B, 24F, 31 e 35B1.

PCV21 è una novità assoluta, in quanto offre numerosi sierotipi che non sono coperti da altri PCV, di cui sono frequentemente portatori i bambini e che possono infettare i soggetti a rischio. Poiché questo vaccino è destinato agli adulti anziani, che hanno meno probabilità di essere portatori di pneumococco, si prevede che la pressione selettiva sui ceppi circolanti sarà minore. Inoltre, negli anziani la proporzione di MIP da sierotipi contenuti in PCV20 e PCV21 è piuttosto elevata, così come anche riportato nell'ultimo rapporto MaBI dell'ISS. Infatti, considerando la numerosità percentuale dei casi di MIP, per sierotipo, notificati nel 2023 all'ISS, nella popolazione over 64, si evince come oltre il 76% dei casi potrebbe essere prevenuto mediante l'uso del PCV21.

Il vaccino coniugato anti-pneumococcico 21-valente per la prevenzione delle infezioni da *Streptococcus pneumoniae* nella popolazione adulta: immunogenicità e sicurezza

Nella revisione sistematica della letteratura scientifica disponibile, inclusa nel capitolo 3 del presente report, sono stati individuati nove RCT di fase I–III, tutti caratterizzati da un rischio di confondimento basso. L'analisi qualitativa degli studi clinici sul PCV21 ha fatto emergere quanto segue:

- In tutti gli studi disponibili, il PCV21 è risultato altamente immunogeno verso tutti i 21 sierotipi che contiene. La robustezza della risposta immune è stata osservata sia nel saggio di OPA che in quello di elettrochemiluminiscenza.
- L'elevata immunogenicità del PCV21 è stata dimostrata in diverse popolazioni, tra cui (i) adulti *naïve* (mai vaccinati prima con alcun vaccino pneumococcico) di età ≥ 50 , ≥ 65 e 18-49 anni; (ii) adulti di età ≥ 50 anni precedentemente esposti alla vaccinazione pneumococcica e (iii) adulti di età ≥ 18 anni affetti da HIV.
- PCV21 induce anche l'immunogenicità crociata verso i sierotipi 15B e 6C. Quest'ultimo non è contenuto in alcun vaccino pneumococcico autorizzato.
- Il PCV21 si è dimostrato non inferiore al PCV20 per tutti i 10 sierotipi in comune ed è superiore al PCV20 per 10 su 11 sierotipi unici del V116 (eccetto il sierotipo 15C). Per quel che concerne il sierotipo 15C, PCV21 ha indotto una risposta statisticamente maggiore del PCV20, ma il criterio di superiorità prestabilito non è stato raggiunto.
- Nello studio pivotale STRIDE-3, il titolo opsonizzante in seguito a una dose del PCV21 era maggiore del 55% (IC 95%: 40-72%) rispetto a una dose di PCV20. Il sierotipo 3, specialmente nell'anziano, risulta associato a un elevato tasso di mortalità, un aumentato rischio di shock settico nonché eventi cardiovascolari maggiori. Rimane quindi un problema serio per la sanità pubblica. Un recente studio spagnolo ha riportato che l'introduzione del PCV13 ha avuto solo un modesto impatto sull'incidenza di MIP nell'adulto: rispetto al periodo pre-PCV13 (1994-2001), nel periodo post-PCV13 tardivo (2016-2020) l'incidenza annuale è passata da 1,58 a 1,28 casi per 100,000 abitanti. Al fine di comprendere se il vantaggio del PCV21 nei confronti del sierotipo 3 possa anche tradursi in una maggiore efficacia nei confronti di questo sierotipo, sono necessari ulteriori studi.
- Rispetto al PPSV23, il PCV21 si è dimostrato non inferiore per tutti i 12 sierotipi in comune e generalmente superiore per 9 sierotipi unici del PCV21 sia nei giovani adulti che negli anziani.
- Il profilo di reattogenicità, tollerabilità e sicurezza del PCV21 risulta accettabile con un rapporto rischio/beneficio favorevole. Il profilo di reattogenicità del PCV21 è largamente paragonabile a quello dei vaccini autorizzati (PPV23, PCV15 e PCV20).

Essendo il PCV21 privo di sali di alluminio, la reattogenicità locale è qualche punto inferiore rispetto ad altri vaccini coniugati. La maggior parte delle reazioni avverse sono di natura reattogena, transitoria, autolimitante e di gravità da lieve a moderata. Gli SAE correlati all'utilizzo del PCV21 sono molto rari.

- La co-somministrazione del PCV21 con i vaccini antinfluenzali inattivati a dosaggio standard non adiuvati può essere considerata nella pratica di *routine*: rispetto alla somministrazione sequenziale a un mese di distanza, la risposta immune nei soggetti immunizzati nella stessa seduta vaccinale risultava non inferiore per 20 su 21 antigeni pneumococcici e per 3 su 4 antigeni influenzali. Tuttavia, la risposta immune è stata inferiore per il sierotipo pneumococcico 23B e per il sottotipo influenzale A(H3N2). I meccanismi di questa interferenza immunologica e le eventuali conseguenze devono essere ulteriormente indagate. Per quanto riguarda reattogenicità e sicurezza, non sono state osservate differenze clinicamente significative tra i gruppi sottoposti a vaccinazione sequenziale e quelli con vaccinazione concomitante.

Concludendo, i dati di immunogenicità e sicurezza indicano che il PCV21 ha un profilo rischio/beneficio favorevole.

La valutazione economica dell'introduzione del vaccino coniugato anti-pneumococcico 21-valente in Italia

È stato sviluppato un modello economico dinamico che ha tenuto conto delle multiple colonizzazioni e della competizione tra i sierotipi che colonizzano l'ospite e quelli invasivi che causano la malattia pneumococcica. A causa dei *bias* nell'osservazione del *trend* delle MIP a partire dai dati di sorveglianza italiana, per via del fenomeno dell'*underreporting*, il modello è stato sviluppato utilizzando due distinti scenari di calibrazione. Nel primo scenario, il modello è stato calibrato sui dati di sorveglianza italiani delle MIP alle quali è stato applicato un fattore correttivo dell'*underreporting*, calcolato a partire dalla sorveglianza dall'ECDC, specifico per fascia d'età ma stabile nel tempo. Nel secondo scenario, il modello è stato calibrato utilizzando i dati di sorveglianza francesi, ovvero considerando un sistema di sorveglianza delle MIP più solido e di un paese vicino.

Il modello è stato sviluppato al fine di determinare l'impatto economico e sulla salute pubblica dell'introduzione, nel *setting* nazionale, del vaccino PCV21, specificamente studiato per proteggere la popolazione adulta, *versus* il PCV20, attualmente utilizzato nel contesto italiano. I risultati dell'analisi sono risultati qualitativamente diversi tra gli scenari calibrati, indicando che le predizioni del modello sono sensibili ai dati di sorveglianza delle MIP usati per calibrare il modello e sottolineando, quindi, la necessità di sistemi di sorveglianza più solidi a livello italiano.

La presente analisi economica è stata condotta presupponendo una parità di prezzo per PCV21 e PCV20, e

considerando sia la prospettiva del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) che quella sociale, in entrambi gli scenari di calibrazione.

Il modello economico ha permesso di stimare che l'introduzione di PCV21 rappresenta una strategia dominante e quindi *cost-saving* sia per il SSN che per la società. Negli scenari analizzati, l'introduzione di PCV21 si associa, su un orizzonte temporale pluriennale, a un risparmio di € 77.469.582 nello scenario italiano e di € 457.590.153 nello scenario francese, secondo la prospettiva della società. A questi benefici economici si aggiunge un miglioramento clinico sostanziale, con un incremento di anni di vita e un guadagno netto di QALYs che, tradotto in termini di costo-efficacia, porta a un ICER negativo pari a -€ 123.359 e -€ 40.143 per QALY guadagnato nello scenario italiano e -€ 173.659 e -€ 43.822 per QALY guadagnato nello scenario francese, rispettivamente dalla prospettiva sociale e del SSN.

L'introduzione di PCV21 nelle strategie di immunizzazione dell'adulto garantirebbe, quindi, un miglioramento significativo della qualità di vita della popolazione, con benefici particolarmente marcati negli over 65 anni, che da soli rappresentano oltre € 58 milioni di risparmi nello scenario italiano e oltre € 335 milioni nello scenario francese. Questo modello, grazie alle sue assunzioni epidemiologiche e agli scenari valutati, consente di apprezzare l'ampiezza delle ricadute cliniche ed economiche derivanti da una nuova strategia vaccinale che utilizzi il PCV21, evidenziando l'importanza di disporre di vaccini capaci di ampliare la copertura sierotipica e di ridurre ulteriormente il carico di malattia pneumococcica invasiva e non invasiva anche a livello nazionale.

Ancora, con riferimento agli scenari di recupero vaccinale nella fascia di età 65-74 e di ri-vaccinazione dei soggetti adulti a rischio, i risultati della nostra analisi hanno mostrato un impatto più marcato di PCV21 rispetto a PCV20 nelle diverse popolazioni *target*. Pur a VCR basse, il recupero vaccinale (*catch-up*) nei 65-74enni con PCV21 potrebbe prevenire sino al 4,2% di MIP secondo i dati di sorveglianza francesi e +2% nello scenario calibrato su dati di sorveglianza italiani. Per quanto riguarda la ri-vaccinazione dei soggetti adulti con condizioni di rischio vaccinati in precedenza con PCV13+PPSV23, la rivaccinazione con PCV21 mostra alcuni benefici marginali rispetto a PCV20 in entrambi i modelli epidemiologici.

Le analisi condotte presentano una serie di limitazioni. In primo luogo, il modello a trasmissione dinamica ha assunto una popolazione statica, non tenendo conto delle variazioni nella distribuzione per età della popolazione italiana nel tempo. Questa assunzione potrebbe aver determinato una sottostima dell'impatto delle diverse strategie vaccinali, date le previsioni di invecchiamento nel tempo della popolazione italiana. Inoltre, le misure non farmacologiche adottate in Italia durante la pandemia da SARS-CoV-2, che hanno avuto un impatto significativo anche sulla malattia pneumococcica, non sono state incluse in questo modello, poiché l'anno più recente considerato nel *set* di dati per la calibrazione (scenario italiano) era il 2019. Tuttavia, i dati MaBI relativi al 2023

mostrano una ripresa della circolazione delle malattie da *Streptococcus pneumoniae* con valori più elevati rispetto al periodo pre-pandemico. È importante sottolineare che la distribuzione dei sierotipi PCV20 e PCV21 nel triennio 2021-2023 mostra un potenziale di protezione delle MIP di PCV21 più marcato rispetto ai dati MaBI 2019 e, quindi, il modello calibrato con i dati italiani potrebbe aver sottostimato il beneficio dell'introduzione di PCV21.

Infine, entrambi gli scenari di calibrazione erano soggetti a limitazioni significative rispetto ai dati di incidenza delle MIP. Da un lato, i problemi di sottostima nei dati storici di sorveglianza delle MIP, a livello italiano, hanno avuto un impatto significativo sui risultati del modello nello scenario di calibrazione nazionale. D'altro canto, l'uso di dati *proxy* non specifici per Paese nello scenario di calibrazione francese (si ricorda, infatti, che gli unici dati diversi, rispetto allo scenario di calibrazione italiano, erano quelli relativi alla sorveglianza delle MIP) non è stato in grado di tener conto delle differenze tra la popolazione italiana e quella francese, ad esempio nella struttura demografica o nelle VCR.

Malgrado le limitazioni descritte, è importante sottolineare come, seppur complesso, è stato sviluppato un modello economico a trasmissione dinamica per valutare l'impatto del PCV21, al fine di essere coerenti con l'approccio *evidence-based* e rigorosi nel seguire le Linee guida internazionali sulle valutazioni economiche in ambito vaccinale, proposte dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Infatti, secondo quanto riportato dall'OMS, i modelli a trasmissione dinamica sono gli unici in grado di incorporare la protezione di comunità nelle valutazioni economiche. Tuttavia, i modelli dinamici sono più complessi rispetto ai modelli statici e richiedono dati aggiuntivi, pur rimanendo, secondo l'OMS, il *gold standard* per le valutazioni economiche dei programmi di immunizzazione.

Il nostro modello dinamico, grazie alle assunzioni effettuate e agli scenari valutati, consente di apprezzare le importanti ricadute di una nuova strategia vaccinale, tenendo conto del potenziale impatto di PCV21 nel contesto epidemiologico e demografico italiano. Inoltre, grazie all'inclusione nel modello della strategia vaccinale in età pediatrica, il modello conferma l'importanza di programmi di immunizzazione appropriati per l'età pediatrica e in grado di garantirne coperture vaccinali adeguate, a tutela della popolazione adulta a rischio e anziana che necessita, invece, di vaccini "su misura" che tengano conto dei sierotipi prevalenti in questa fascia di età.

Aspetti organizzativi della vaccinazione anti-pneumococcica nella popolazione adulta/anziana in Italia e le nuove sfide per una strategia preventiva efficace ed appropriata contro le MIP

La malattia pneumococcica rappresenta una causa significativa di morbosità e mortalità nella popolazione adul-

ta, in particolare tra gli anziani e i soggetti con condizioni cliniche a rischio.

Le raccomandazioni internazionali sulla vaccinazione antipneumococcica negli adulti e negli anziani riflettono un equilibrio tra evidenze scientifiche, contesto epidemiologico locale, disponibilità dei vaccini e sostenibilità dei sistemi sanitari. Sebbene vi siano principi comuni – come la protezione degli over 65 e dei soggetti vulnerabili – esistono differenze rilevanti tra le raccomandazioni nei diversi contesti internazionali, sia in termini di età target che di tipologia e sequenza vaccinale raccomandata.

L'*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) americana, ha recentemente incluso il PCV21 nelle sue raccomandazioni e valutato favorevolmente l'introduzione di PCV21 in tutte le popolazioni *naïve* e precedentemente vaccinate, a partire dai 50 anni di età. Negli adulti immunocompromessi precedentemente vaccinati, con età 19-49, è stata inclusa nella raccomandazione la possibilità di somministrare PCV21 già dopo un anno per aumentare la protezione.

Il *National Advisory Committee on Immunization* (NACI) canadese, invece, ha emesso la propria raccomandazione a Novembre 2024 e ha valutato l'introduzione di PCV21 nei soggetti ≥65 anni di età e nei soggetti con condizioni di rischio suddividendoli in due fasce di età (18-49 e 50-64). In tutte e tre le fasce di età, PCV21 è risultato costo-efficace rispetto a PCV15 e PCV20. La raccomandazione del NACI si conclude con una *parity recommendation* per PCV20 e PCV21 nei soggetti ≥65 ma suggerisce di porre attenzione all'epidemiologia dei sierotipi nei contesti di applicazione. L'*Ontario Immunization Advisory Committee* (OIAC), ad esempio, a luglio 2025, ha aggiornato le sue raccomandazioni inserendo PCV21 come vaccino di elezione per l'immunizzazione dei soggetti ≥65 *naïve* alla vaccinazione. Anche il Quebec ha approfondito la valutazione del NACI e, nel marzo 2025, ha raccomandato il PCV21 come vaccino preferenziale per le persone di età compresa tra 50 e 64 anni ad alto rischio di MIP e per tutte le persone di età pari o superiore a 65 anni.

Nel contesto Europeo ad oggi sono disponibili le raccomandazioni del Ministero della Salute Austriaco che, a partire da maggio 2025, inquadrano PCV21 come il vaccino di elezione a partire dai 60 anni di età per i pazienti *naïve* e anche per coloro già vaccinati già dopo un anno dalla vaccinazione. La francese Haute Autorité de Santé (HAS) ha pubblicato le proprie raccomandazioni a luglio 2025, prevedendo l'introduzione di PCV21, oltreché PCV20, in tutte le categorie di età e di rischio riconosciute nel medesimo anno. Occorre menzionare che la Francia ha solo di recente varato un programma di immunizzazione dell'adulto. Infine, l'Istituto di Sanità Pubblica norvegese, ha recentemente aggiornato le sue raccomandazioni sulla vaccinazione anti-pneumococcica nell'adulto, introducendo PCV21 come alternativa a PCV20 e PPSV23.

In Italia è attualmente in vigore il PNPV 2023-2025 e il relativo calendario vaccinale non è stato, ad oggi, ancora aggiornato.

Pertanto, nell'ambito della pianificazione strategica della vaccinazione anti-pneumococcica può essere opportuno valutare, su base locale o regionale, attraverso un'analisi SWOT dedicata, i potenziali punti di forza e punti di debolezza e le potenziali opportunità e minacce al fine di identificare la migliore strategia vaccinale.

Nell'ambito del presente report di HTA è stata effettuata un'analisi SWOT focalizzata sul contesto nazionale.

Il primo tra i punti di forza da considerare per il nuovo vaccino PCV21 è senz'altro il suo alto profilo di efficacia e sicurezza. Questo fattore risulta fondamentale per la categoria *target* a cui è rivolto il vaccino, andando ad includere soggetti a rischio per patologia o per età, che frequentemente presentano comorbidità e fragilità.

La copertura immunologica su alcuni dei sierotipi epidemiologicamente più rilevanti potrà favorire in questi soggetti la riduzione delle MIP con conseguente riduzione degli accessi in Pronto Soccorso (PS) e ospedalizzazioni, abbattendo costi diretti e indiretti legati all'assistenza sanitaria per le forme più o meno gravi di patologie pneumococciche. Inoltre, la riduzione delle complicanze di malattia, spesso motivo di utilizzo di terapie antibiotiche, inciderà verosimilmente sulla lotta all'antimicrobico resistenza, e allo stesso tempo, riducendo le ospedalizzazioni, limiterà la possibilità del verificarsi di infezioni correlate all'assistenza.

La possibilità di proteggere da 22 sierotipi, in un'unica formulazione vaccinale, ci può far ipotizzare una singola somministrazione, eliminando la schedula sequenziale e favorendo così sia l'adesione vaccinale che l'aumento delle coperture.

Un'altra opportunità di importante rilievo è la varietà dei *setting* vaccinali (MMG, RSA, Ospedali, Farmacie...) che potrà garantire a tutti i soggetti un accesso equo e una targhetizzazione della vaccinazione.

Tale vaccinazione, con dati scientifici a supporto, potrà essere offerta anche in co-somministrazione con diversi vaccini indicati per età, condizioni di rischio e per stagionalità (ad esempio co-somministrazione con vaccino antiinfluenzale). In merito a quest'ultima possibilità potrebbero però sorgere delle criticità, in merito alle richieste contemporanee dei diversi paesi che potrebbero incidere sulle tempistiche di approvvigionamento, disponibilità del vaccino e sincronia delle forniture.

Tra le altre problematiche che possono presentarsi è nota la frequente difficoltà della conoscenza dello stato vaccinale anti-pneumococcico spesso misconosciuto dal paziente e non registrato presso le anagrafi vaccinali. Questa barriera potrà essere superata con l'implementazione dei sistemi informatici e con l'anagrafe regionale e nazionale unica.

Tra le debolezze si riscontra l'attuale mancanza di studi sulla *durability* dell'immunità e la mancanza di studi su popolazioni speciali (HIV positivi, immunodepressi). Inoltre, una delle problematiche che si potrebbero verificare nel momento in cui si aumenta il numero di sierotipi all'interno di una formulazione vaccinale può essere una riduzione dell'efficacia vaccinale (*immunogenicity creep*).

Le precedenti considerazioni potrebbero far pensare in futuro ad una possibile rivaccinazione, ad oggi non indicata, che potrebbe, potenzialmente, impattare sull'adesione alla vaccinazione.

Infine, con l'introduzione su larga scala di PCV21 potrebbe verificarsi nel tempo, come è già avvenuto per gli altri vaccini antipneumococcici, il fenomeno del *serotype replacement*. Questo comporterebbe, in futuro, una minor efficacia del vaccino e la necessità di dover ricorrere ad altre formulazioni.

Sarà, inoltre, necessario sensibilizzare gli operatori sanitari e tutti gli attori che entrano in gioco nella campagna vaccinale anti-pneumococcica attraverso una formazione continua (es. caratteristiche delle nuove formulazioni vaccinali, andamento epidemiologico del patogeno, strategie comunicative, aggiornamento su evidenze scientifiche pubblicate *etc.*) al fine di migliorare l'adesione alla vaccinazione, aumentare le coperture vaccinali e ridurre l'impatto sui soggetti suscettibili alla patologia pneumococcica.

Risulta, pertanto, perfettamente condivisibile e irrinunciabile il monito dell'OMS sull'importanza della prevenzione vaccinale delle malattie pneumococciche, di concerto con un adeguato sistema di sorveglianza delle malattie invasive, quali obiettivi prioritari di salute da raggiungere in tutti i paesi del mondo, nell'ottica di garantire una prospettiva favorevole in termini di sanità pubblica e di salute per i cittadini di tutte le fasce d'età.

Raccomandazioni finali

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

Dalla valutazione condotta con metodologia HTA emerge che l'introduzione del PCV21 come alternativa vaccinale per le popolazioni attualmente definite dal PNPV 2023-25 risulta una scelta raccomandabile alla luce del potenziale di PCV21 di protezione dai casi di MIP e di altre forme di malattie pneumococciche dovute ai sierotipi condivisi con gli attuali vaccini PCV autorizzati, nonché a una maggiore copertura sierotipica data dagli 8 sierotipi unici di PCV21.

PCV21 garantisce una elevata risposta immunitaria sia negli adulti *naïve* che in quelli precedentemente vaccinati rappresentando una importante opportunità vaccinale anche per il recupero dei soggetti che hanno mancato la chiamata alla vaccinazione a 65 anni e per i soggetti a rischio che hanno ricevuto un PCV e/o completato un regime sequenziale in precedenza.

I risultati di questo HTA potrebbero, pertanto, essere utili per supportare i decisori e i professionisti sanitari nel prendere decisioni *evidence-based* sulla vaccinazione contro *Streptococcus pneumoniae* nella popolazione adulta italiana. Sarà fondamentale, inoltre, al fine di sostenere interventi di immunizzazione mirati ed efficaci, l'implementazione dell'attuale sistema di sorveglianza nazionale anche per garantire un adeguato monitoraggio delle strategie vaccinali attuali e future.

How to cite this article: Calabrò GE, Rizzo C, Baldo V, Cocchio S, Domnich A, Icardi G, Prato R, Costantino C, Amodio E, Sharomi O, Lang JC, Cozzolino C, Cozza A, Compagno L, Salvo' V, Frasson E, Conte E, Scarpaleggia M, Di Serafino F, Pipitone L, Tocco M, Zarcone E, Vitale F, Ricciardi W. Il vaccino coniugato antipneumococcico 21-valente per la prevenzione delle infezioni da *Streptococcus pneumoniae* in età adulta: una valutazione di Health Technology Assessment. J Prev Med Hyg 2025;66(3 suppl.1):E1-E86. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2025.66.3s1>

© Copyright by Pacini Editore Srl, Pisa, Italy

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

