

Posizione del Calendario Vaccinale per la Vita su utilizzo Vaccini contro Herpes zoster (HZ)

In attesa di predisporre l'aggiornamento biennale delle raccomandazioni su tutti i vaccini il cui utilizzo nei gruppi target è sostenuto dalle evidenze scientifiche, il Board del Calendario per la Vita ha ritenuto opportuno emanare con questo documento la propria posizione in merito alla novità rappresentata dalla disponibilità anche sul mercato italiano di un nuovo vaccino contro Herpes zoster – vaccino contenente glicoproteine di superficie del virus varicella zoster (VZV) prodotto con tecniche di DNA ricombinante (Recombinant Zoster Vaccine o RZV), e adiuvato con AS01_B (peraltro indicato come prossimamente disponibile anche dall'ultima edizione del Calendario per la Vita) in aggiunta al vaccino costituito da virus vivo attenuato (Zoster Live Vaccine o ZVL)¹.

La Circolare Ministeriale numero 0008770-08/03/2021-DGPRES-MDS-P con oggetto '*Aggiornamento sulla vaccinazione contro Herpes Zoster*' porta sinteticamente all'attenzione le differenze principali dei due vaccini oggi disponibili.

Per il vaccino ZVL, di utilizzo ormai consolidato e inserito nel Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale attualmente in vigore, sono di seguito riassunte le principali caratteristiche.

ZVL è in grado di ridurre di circa il 65% i casi di NPE, e circa il 50% di tutti i casi clinici di HZ. L'efficacia verso HZ decresce con l'età, passando dal 70% nei cinquantenni al 41% nei settantenni. Questo vaccino, indicato per l'immunizzazione di soggetti a partire da 50 anni d'età, necessita di una sola dose e può essere somministrato in concomitanza con il vaccino influenzale inattivato, con iniezioni separate ed in siti diversi di iniezione, mentre è stata osservata una riduzione dell'immunogenicità di questo vaccino se somministrato simultaneamente al vaccino pneumococcico polisaccaridico 23-valente in uno studio clinico di piccole dimensioni. Tuttavia, i dati raccolti in un ampio studio osservazionale non hanno indicato un rischio aumentato di sviluppare l'herpes zoster a seguito dell'uso concomitante dei due vaccini. Non sono disponibili dati sulla co-somministrazione con altri vaccini.

Sono stati condotti due principali studi di efficacia di fase III: lo studio SPS in adulti con più di 60 anni di età e lo studio ZEST in adulti di 50-59 anni di età. Dal primo è emerso che nel gruppo di soggetti vaccinati con ZVL l'incidenza di HZ è calata del 51.3% (95% CI: 44.2- 57.6) e la NPE del 66.5% (95%CI: 47.5-57.6). L'efficacia ha mostrato un declino nei 3.13 anni di follow up dello studio. L'efficacia nel prevenire i casi di HZ nei soggetti 50-59 anni di età, misurata nello studio ZEST, è risultata del 70% (95% CI: 54-81) considerando un follow up

dello studio di 1.3 anni.

Lo studio SPS ha poi previsto un'estensione di 6 anni (*Short-Term Persistence Substudy*, STPS) successivamente esteso per 11 anni (*Long-Term Persistence Substudy*, LTPS). L'efficacia si riduce nel tempo, con un calo più pronunciato in riferimento all'HZ; come conseguenza alcuni autori suggeriscono la necessità di un booster. La riduzione dell'efficacia è simile nei gruppi di età 60-69 e over 70 anni.

Il vaccino ricombinante RZV da quest'anno disponibile è indicato per la prevenzione dell'Herpes zoster (HZ) e Nevralgia Post-Erpetica (NPE) in soggetti di età pari o superiore a 50 anni e in soggetti di età pari o superiore a 18 anni ad aumentato rischio di malattia². L'antigene di RZV è la glicoproteina E (gE), ossia la glicoproteina strutturale di superficie predominante del VZV, essenziale per la replicazione e l'assemblaggio virale. Ad essa è stato aggiunto il sistema adiuvante AS01_B il quale si compone di due immunostimolanti: la saponina QS21 derivata dalla *Quillaja saponaria Molina* e l'MPL (*3-O-desacyl-4-monophosphoryl lipide A*), un derivato non tossico del lipopolisaccaride (LPS) dalla *Salmonella Minnesota*³.

I due principali studi clinici di efficacia condotti in soggetti >50 anni (ZOE50⁴) e >70 anni (ZOE70⁵) hanno dimostrato che RZV riduce il rischio di HZ nelle rispettive coorti di età del 97,2% (IC95%=93,7-99,0) e 91,3% (IC95%=86,8-94,5)^{4,5}. L'efficacia di RZV nei gruppi di età 50-59, 60-69 e >70 nello studio ZOE50 e nei gruppi 70-79 e >80 nello studio ZOE70 non differiva significativamente mantenendosi sopra il 90%^{4,5}. RZV ha ridotto inoltre il rischio di NPE con un'efficacia pari al 100% negli adulti di 50-69 anni di età e dell'88,8% negli over 70enni^{4,5}. Va comunque sottolineato come il beneficio della vaccinazione con RZV rispetto alla NPE è da attribuire prevalentemente all'alta efficacia protettiva verso gli episodi di HZ².

Recentemente sono stati resi noti i dati preliminari di uno studio sull'efficacia a lungo termine della vaccinazione con RZV che hanno mostrato complessivamente, su un periodo di osservazione pari a 7.1 anni, un'efficacia complessiva del 90,9%⁶.

RZV si somministra in due dosi con un intervallo di 2-6 mesi tra le dosi², può essere somministrato in concomitanza con il vaccino antinfluenzale stagionale inattivato non adiuvato, con il vaccino antipneumococcico polisaccaridico 23-valente e con il vaccino difterico, tetanico e pertossico acellulare (dTpa) a contenuto antigenico ridotto².

RZV ha mostrato di essere sicuro e immunogenico in soggetti di età ≥18 anni immunocompromessi², incluse condizioni come neoplasie ematologiche⁷, tumori solidi in trattamento chemioterapico⁸,

trapianto di rene⁹, trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche¹⁰ e infezione da HIV¹¹. Per i soggetti che sono o che potrebbero diventare immunodeficienti o immunodepressi a causa di malattia o terapia e che trarrebbero beneficio da un programma di vaccinazione più breve, la seconda dose può essere somministrata da 1 a 2 mesi dopo la dose iniziale².

Alla luce di queste evidenze e in considerazione dell'aumentata incidenza di HZ e delle sue complicanze nei soggetti immunocompromessi, si ritiene necessario includere i soggetti con immunodepressione congenita e/o acquisita a partire dai 18 anni di età tra le categorie alle quali offrire la vaccinazione contro HZ con RZV¹⁶.

STUDI DI EFFECTIVENESS

Vaccino ZVL

Negli studi con un follow up di quattro o più anni dalla vaccinazione i dati di *effectiveness* nel ridurre l'incidenza di HZ variano in base allo studio: in USA è stata rilevata un'efficacia sul campo del 19% (95%CI: 17-22); 48% (95%CI: 39-56)¹⁸ e 49% (95% CI: 48-51)¹⁷ rispettivamente; in Canada¹⁹ è del 14% (95% CI: 21.0-38.9). Negli studi condotti negli Stati Uniti sono state osservate differenze in termini di *effectiveness* contro la NPE andando dal 45% (95%CI: 36-53) al 62% (95%CI: 37-77)¹⁸.

Due studi sono stati condotti in UK^{20,21} per valutare l'impatto della vaccinazione contro l'HZ nei 3 anni successivi alla sua implementazione nel programma nazionale di vaccinazione. L'*effectiveness* osservata nel ridurre i casi di HZ è stata del 62% e 64% nei soggetti di 70-71 anni e 78-80 anni di età.

Vaccino RZV

Sono stati recentemente pubblicati i primi due articoli^{22,23} atti a misurare l'efficacia sul campo nei confronti nell'HZ e delle sue principali complicazioni come la NPE. Si tratta di evidenze generate in maniera indipendente in US, i cui risultati confermano l'efficacia di RZV calcolata all'interno degli studi clinici ZOE50 e ZOE70. Nel dettaglio, la *vaccine effectiveness* nel prevenire l'HZ è risultata del 70.1% e 85.5% rispettivamente in soggetti di età superiore a 65 anni²² e 50 anni²³. L'*effectiveness* si mantiene nei diversi gruppi di età e soprattutto anche in soggetti con diverse condizioni di immunocompromissione, incluse patologie autoimmuni. Anche gli studi in un contesto di vita reale confermano l'importanza di somministrare entrambe le dosi, l'adesione alle due dosi è risultata del 90% nei 12 mesi di osservazione. Infine, analogamente a quanto già indicato dai trial clinici, il vaccino RZV ha dimostrato efficacia analoga a quella riscontrata in soggetti mai vaccinati anche quando somministrato in soggetti precedentemente vaccinati con ZVL.

Studi clinici separati indicano che RZV previene un maggior numero di casi di HZ e NPE rispetto al vaccino vivo attenuato ZVL in tutte le fasce di età, e che induce un'efficacia più duratura nel tempo^{12,13}.

RECENTI RACCOMANDAZIONI INTERNAZIONALI

Uso preferenziale di RZV.

Sulla scorta di quanto appena sottolineato in termini di efficacia e durata della protezione, organi raccomandatori internazionali come CDC, STIKO e NACI hanno indicato come preferenziale il vaccino RZV rispetto a ZVL per la prevenzione di HZ e delle complicazioni ad esso correlate^{13,14,15}.

Soggetti con storia precedente di herpes zoster.

Soggetti adulti con precedente storia di HZ possono ricevere il vaccino RZV. Se l'episodio di herpes zoster è in corso, la vaccinazione dovrebbe essere ritardata fino alla risoluzione dello stadio acuto della malattia e alla scomparsa dei sintomi¹³.

Soggetti precedentemente vaccinati con ZVL

RZV può essere somministrato, con la stessa schedula di vaccinazione, in individui precedentemente vaccinati con il vaccino vivo attenuato ZVL^{12,15}. L'età e la distanza dalla precedente dose di ZVL dovrebbero essere presi in considerazione per determinare quando somministrare RZV. Studi clinici di immunogenicità e sicurezza hanno valutato la somministrazione di RZV dopo 5 anni dalla dose di ZVL, intervalli più brevi non sono stati studiati. Tuttavia, non vi sono dati o dubbi teorici su un'eventuale riduzione dell'efficacia o sicurezza di RZV quando somministrato con un intervallo inferiore ai 5 anni. Il CDC statunitense raccomanda di somministrare RZV dopo almeno 2 mesi dalla somministrazione di ZVL¹³.

POSIZIONE DEL BOARD DEL CALENDARIO PER LA VITA

Alla luce delle evidenze scientifiche oggi disponibili per i vaccini contro Herpes Zoster vivo attenuato (ZVL) e ricombinante adiuvato (RZV), il Board del Calendario per la Vita ritiene che, in termini di impatto clinico, l'utilizzo del vaccino ricombinante adiuvato a due dosi sia in grado di prevenire un maggior numero di casi di Herpes zoster (HZ) e Nevralgia Post Erpetica (NPE) in tutte le fasce di età rispetto ad una dose di vaccino vivo attenuato, e induca un'efficacia teorica e di campo più duratura nel tempo.

Come previsto dalle indicazioni sulla introduzione di nuovi vaccini contenuta nel Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2012-14, reiterate anche nel Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-19 tuttora in vigore, sarà necessario considerare gli esiti dei report di Health Technology Assessment (HTA) in corso, per valutare la definitiva preferibilità del vaccino ricombinante adiuvato anche in termini farmaco-economici e organizzativi per quanto riguarda l'utilizzo di popolazione in regime di offerta attiva e gratuita alla coorte dei sessantacinquenni.

La raccomandazione di utilizzo immediato, in considerazione dell'aumentata incidenza di Herpes zoster e delle sue complicanze nei soggetti immunocompromessi, prescinde da valutazioni economiche ed organizzative in mancanza di alternative al vaccino ricombinante adiuvato in soggetti con immunodepressione congenita e/o acquisita. In presenza di tali condizioni cliniche, il vaccino ricombinante adiuvato deve essere utilizzato dai 18 anni di età e fortemente promosso tra questi pazienti.

Board del Calendario per la Vita:

Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica - SItI (Presidente: Antonio Ferro)

Società Italiana di Pediatria – SIP (Presidente: Alberto Villani)

Federazione Italiana Medici Pediatri – FIMP (Presidente: Paolo Biasci)

Federazione Italiana Medici di Medicina Generale – FIMMG (Segretario: Silvestro Scotti)

Coordinamento Scientifico Board Calendario per la Vita (Coordinatore: Paolo Bonanni)

1. <http://www.igienistionline.it/docs/2019/21cvplv.pdf>
2. European Medicines Agency. Shingrix, herpes zoster vaccine (recombinant, adjuvanted): summary of product characteristics. 2018. <http://www.ema.europa.eu>.
3. Bharucha T, Ming D, Breuer J. A critical appraisal of 'Shingrix', a novel herpes zoster subunit vaccine (HZ/Su or GSK1437173A) for varicella zoster virus. *Hum Vaccines Immunother.* 2017;13(8):1789–97.
4. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2015;372:2087-2096.
5. Cunningham AL, Lal H, Kovac M et al. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med* 2016;375:1019-1032.
6. Hastie A, et al. The Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine (RZV) Confers Long-term Protection Against Herpes Zoster: Interim Results of an Extension Study (ZOSTER-049) of Two Clinical Trials (ZOE- 50 and ZOE-70) Presented at: IDWeek 2020 (virtual event). October 21-25, 2020. <https://idweek.org>
7. Dagnev AF, İlhan O, Lee WS et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: a phase 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy analysis. *Lancet Infect Dis* 2019;19:988-1000.
8. Vink P, Delgado Mingorance I, Maximiano Alonso C et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in patients with solid tumors, vaccinated before or during chemotherapy: A randomized trial. *Cancer* 2019;125:1301-1312.
9. Vink P, Ramon Torrell JM, Sanchez Fructuoso A et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in chronically immunosuppressed adults following renal transplant: a phase III, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2019;70:181-190.
10. Bastidas A, de la Serna J, El Idrissi M et al. Effect of Recombinant Zoster Vaccine on Incidence of Herpes Zoster After Autologous Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019;322:123-133.
11. Berkowitz EM, Moyle G, Stellbrink HJ et al. Safety and immunogenicity of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in HIV-infected adults: a phase 1/2a randomized, placebo-controlled study. *J Infect Dis* 2015;211:1279-1287.
12. Circolare Ministeriale 0008770-08/03/2021-DGPRES-MDS-P con Oggetto: Aggiornamento sulla vaccinazione contro Herpes zoster

13. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR*. 2018;67(3):103-108
14. German Standing Committee on Vaccination (STIKO) at the Robert Koch Institute (RKI) Epidemiological bulletin No. 50. 2018.
https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2018/Ausgaben/50_18.pdf?__blob=publicationFile.
15. National Advisory Committee on Immunization (NACI). An Advisory Committee Statement (ACS): Updated Recommendations on the Use of Herpes Zoster Vaccines. 2018.
16. [Zona-SU : vaccin sous-unitaire contre le zona - Vaccins - Professionnels de la santé - MSSS \(gouv.qc.ca\)](https://www.gouv.qc.ca)
17. Tseng HF, Harpaz R, Luo Y, et al. Declining effectiveness of herpes zoster vaccine in adults aged ≥ 60 years. *J Infect Dis* 2016; 213: 1872–1875.
18. Langan SM, Smeeth L, Margolis DJ, et al. Herpes zoster vaccine effectiveness against incident herpes zoster and post-herpetic neuralgia in an older US population: a cohort study. *PLoS Med* 2013; 10: e1001420.
19. McDonald BM, Dover DC, Simmonds KA, et al. The effectiveness of shingles vaccine among Albertans aged 50 years or older: A retrospective cohort study. *Vaccine* 2017; 35: 6984-6989.
20. Amirthalingam G, Andrews N, Keel P, et al. Evaluation of the effect of the herpes zoster vaccination programme 3 years after its introduction in England: a population-based study. *Lancet Public Health* 2018; 3: e82-e90.
21. Walker JL, Andrews NJ, Amirthalingam G, et al. Effectiveness of herpes zoster vaccination in an older United Kingdom population. *Vaccine* 2018; 36: 2371-2377.
22. Izurieta HS, Wu X, Forshee R, et al. Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix) real-world effectiveness in the first two years post-licensure. *Clinical Infectious Diseases*. 2021; ciab125, <https://doi.org/10.1093/cid/ciab125>
23. Sun Y, Kim E, Kong CL, et al. Effectiveness of the recombinant zoster vaccine in adults aged 50 and older in the United States: a claims-based cohort study. *Clinical Infectious Diseases* 2021; ciab121, <https://doi.org/10.1093/cid/ciab121>

