

VACCINAZIONE CONTRO LA PERTOSSE (DTP) IN CASO DI DONNE GRAVIDE: REVISIONE DELLA LETTERATURA INTERNAZIONALE

Vaccination against pertussis (Tdap) in case of pregnant women: review of the international literature

Paola De Compadri

Centro di Economia Sanitaria (CESAV), Bergamo

Keywords

Pertussis
Pregnancy
Vaccination
Tdap
Costs

Abstract

Background Most cases of pertussis (and associated deaths) occurred in children of less than four months. Women vaccination against pertussis (tetanus, diphtheria, and pertussis: Tdap) during pregnancy represents a way to protect newborns, which are too young for a vaccine administration. At the moment, a vaccination specific for pregnant women is not available. Nevertheless, the Italian Health Minister suggests the administration of Tdap vaccine at the 8th/9th month of the pregnancy period.

Methods In order to collect scientific evidence about efficacy and safety of Tdap vaccination, we searched and analyzed Clinical Trials (CTs) on this topic that were published during the period 2014-2019. Similarly, we performed a search of Full Economic Evaluations (FEEs) in an international database for the period 2013-2018, with the aim to assess whether the benefits gained by the vaccination could justify the costs.

Results In most of the 7 CTs analyzed, vaccination efficacy was measured in terms of Geometric Mean Concentrations (GMCs). CTs were different, particularly in terms of comparator, and comparisons were difficult. According to study results, GMCs were lower in pregnant women compared to non-pregnant, and higher in newborns; vaccine resulted well tolerated with just few non serious adverse events. All the vaccinated pregnant women which were included in the studies had children in good health. The 7 FEEs included in the review presented various and sometimes contradictory results: the English FEE showed a very positive result in favor of the vaccination (£ 16.856 /QALY); however, this FEE was performed during a period with a high incidence of the pertussis.

Conclusions It's important to increase the compliance of pregnant women to this vaccination. The economic burden becomes less important when it is possible to save the life of newborns; yet, ethical and political issues exist.

Introduzione

La pertosse è una patologia respiratoria di origine batterica molto infettiva: a livello globale sono riportati annualmente (dato 2018) [1] circa 151.000 casi di pertosse, mentre gli esiti mortali della pertosse riguardano soprattutto i lattanti in circa 1 caso su 100-200 casi [2]. La vaccinazione contro la pertosse durante la gravidanza rappresenta una misura di protezione dei bambini appena nati (troppo giovani per essere vaccinati). In alcuni paesi è stato riscontrato un incremento dei casi di pertosse già nel corso del 2011, forse legato al non raggiungimento del livello ottimale di copertura vaccinale [3]; in particolare, il tasso di incidenza nei bambini con meno di un anno è risultato elevato (141/100.000 casi, dato 2013); la maggior parte dei casi (decessi inclusi) si è verificata in bambini di età minore di quattro mesi (non vaccinati) [4]. La vaccinazione contro la pertosse durante la gravidanza è attualmente raccomandata in alcuni paesi includenti: Regno Unito, Belgio, Nuova Zelanda, Australia, Brasile, Argentina, Messico, Israele, oltre all'Italia [5].

Corrispondenza: Paola De Compadri. Centro di Economia Sanitaria (CESAV), IMN, Villa Camozzi, Via GB Camozzi, 3, Ranica, Bergamo. pdecompadri@gmail.com

In questo periodo storico caratterizzato dalla presenza di una pandemia, riteniamo sia utile citare la possibilità che il vaccino anti-pertosse permetta di ottenere un certo livello di *cross protection* nei confronti del virus SARS CoV2 causa della pandemia da Covid19 [6]. Un vaccino che tuteli solo contro la pertosse è inesistente singolarmente, perciò deve essere analizzato come vaccino che protegga anche nei confronti di altre patologie: trivalente (anti-tetanica, anti-difterica, anti-pertussica, DTP), quadrivalente (quando associato anche all'anti-polio), ora anche esavalente. La vaccinazione DTP non è di recente introduzione sul mercato, perciò non è in fase di ulteriore sperimentazione (salvo per questo *target*); attualmente, non ci sono vaccinazioni specifiche per donne gravide. Recentemente, è stato proposto a livello EU un progetto di ricerca inerente la prevenzione delle patologie infettive (inserito nell'ambito del *work programme 2018-2020 "Health, demographic change and well-being"*) [7]; tale progetto ha presentato come obiettivo principale la prevenzione primaria e la ricerca di vaccini innovativi con particolare riferimento allo sviluppo di nuovi approcci nei confronti della prevenzione: potrebbe essere utile stratificare gli individui in base a loro specifiche caratteristiche e stabilire misure di prevenzione mirate. Evidenze epidemiologiche suggeriscono che questa vaccinazione alle madri durante la gravidanza riduce drasticamente l'incidenza della patologia nei bambini [3]; conseguentemente, il Ministero della Salute italiano è pervenuto alla conclusione di consigliare la somministrazione della vaccinazione DTP all'8°-9° mese di gravidanza. Evidenze scientifiche hanno infatti dimostrato che un'efficace trasmissione di anticorpi materni al bambino avvenga soprattutto dopo la 32ª settimana di gestazione (ottavo mese) [5]. Tale vaccinazione in gravidanza riduce il rischio di specifiche-infezioni nella madre e nel bambino nei primi mesi di vita, inoltre trattandosi di soggetti ad elevato rischio è fruibile gratuitamente.

Il principale obiettivo di questa Revisione della Letteratura è stato la verifica di studi significativi (in primo luogo dal punto di vista clinico e successivamente da quello economico) i cui risultati permettano di sostenere la somministrazione del vaccino DTP durante il delicato periodo di gestazione del neonato. Da alcuni anni, questa vaccinazione viene promossa a favore delle donne in stato di gravidanza, conseguentemente è sembrato opportuno cercare di fare chiarezza soprattutto in termini di efficacia e sicurezza della medesima per questo *target*. Inoltre, i risultati scientifici suggeriscono che l'immunità *cross reattiva* ottenuta a seguito dei vaccini DTP può, in qualche misura, proteggere i bambini dal SARS CoV2 e parzialmente proteggere anche la popolazione generale [6]. La vaccinazione DTP durante la gravidanza permette così alle donne madri di trasmettere ai neonati una certa immunità al COVID 19, ottenuta grazie alla reazione incrociata.

In ultima analisi, il nostro lavoro ha incluso:

1. l'osservazione dei risultati provenienti da Clinical Trial (CT) mirati ad indagare l'efficacia e la sicurezza della vaccinazione studiata ed altri "studi clinici" tendenti a valutare l'efficacia di campagne promozionali (in termini di *compliance*) a favore di questo vaccino;
2. la disamina delle "valutazioni economiche complete" (VEC) esistenti a livello internazionale;
3. la realizzazione di "stime di costo" imputabili a questa specifica vaccinazione (per questo *target*) a livello nazionale.

Metodi

Revisione sistematica della letteratura

I dati sono stati ricavati dagli articoli trovati nel data-base PubMed, pubblicati nel periodo 2014-2019: è stata effettuata una prima ricerca, nel database citato, inerente la vaccinazione anti-pertussica usando le seguenti parole chiave: "pregnancy" AND "pertussis" AND "vaccine" AND "clinical trial". Gli studi clinici sono stati distinti in relazione agli obiettivi del lavoro, ovvero la ricerca del profilo di efficacia e sicurezza del vaccino o l'analisi dell'efficacia di campagne promozionali e formative a favore di donne gravide che dovessero eventualmente decidere se ricevere o non il vaccino stesso. Tutti gli studi clinici sono reperibili in base ad un "CT Identification Number" nell'American Clinical Trial Data Base (<https://clinicaltrials.gov/ct2/home>) tranne uno (Barug D, 2019, Olanda, reperibile nel data base dei CT EU: Eudra).

Successivamente, sono state inserite nel data-base PubMed le parole chiave: "pre-

gnancy" AND "pertussis" AND "vaccine" AND "cost"; sono stati selezionati soltanto gli articoli in lingua inglese che avessero realizzato una VEC. Sono stati eliminati dall'analisi le revisioni della letteratura, gli editoriali, i rapporti, i risultati di simposi e convegni, gli studi epidemiologici. Data l'impossibilità di effettuare confronti a livello internazionale, i dati relativi ai rapporti costo/efficacia sono stati mantenuti nella valuta riportata dagli articoli.

Stima dei costi a livello nazionale

Per quanto concerne la stima approssimativa dei costi diretti a livello nazionale sono stati utilizzati i dati ISTAT relativi alla popolazione neonatale, mentre i costi unitari del vaccino sono stati trovati nel data-base ARCA Lombardia (ora ARIA: Azienda Regionale Innovazione e Acquisti); la stima è stata effettuata ipotizzando diversi livelli di copertura vaccinale e un costo medio totale che ha incluso soltanto il costo del vaccino e una approssimazione del costo di somministrazione (non sono stati inclusi i costi indiretti, i costi del trasporto e/o i costi intangibili). Il costo medio definito in relazione ad un livello di copertura medio è stato rapportato alla spesa totale per vaccini in Italia, al fine di valutarne il suo impatto.

Risultati

Considerazioni generali relative ai CT

Il primo approccio di ricerca (**Figura 1**) ha prodotto 7 studi che sono stati analizzati e sommariamente presentati in **Tabella 1**. È stato necessario distinguere gli studi scelti in due categorie:

- CT (5 studi) che hanno valutato efficacia e sicurezza del vaccino rispetto al *target*: madri in gravidanza o dopo il parto (48 ore dopo il parto: caso *cocooning*; e neonati) [8-12];
- studi che hanno analizzato il livello di formazione delle madri in merito alla vaccinazione (2 studi) e la conseguente predisposizione a ricevere il vaccino (*compliance*) [8, 9];
- questi studi clinici (inseriti per completezza dell'analisi) hanno valutato l'efficacia di attività promozionali tendenti ad implementare le conoscenze del *target* al fine di influenzare attitudini, credo e comportamenti di donne gravide in merito alla vaccinazione pre-parto.

Figura 1 Flow Chart relativo alla scelta dei Clinical Trial.

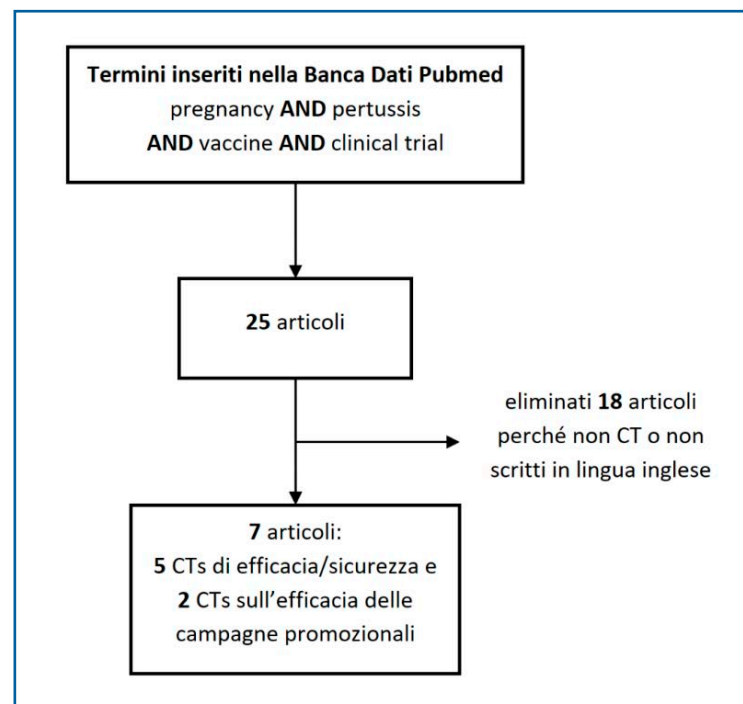


Tabella 1 Caratteristiche dei Clinical Trial inclusi.

	EFFICACIA E SICUREZZA DEL VACCINO					PREDISPOSIZIONE A RICEVERE IL VACCINO (COMPLIANCE)	
	Barug D. 2019, Netherland DTP	Fortner KB 2018, US DTP	Munoz FM 2014, US DTP	Halperin SA 2018, Canada DTP	Perez VZI, 2017, Messico DTP	Chamberlain AT, 2015, US, DTP	Kriss JL, 2017, US DTP
Disegno studio	randomizzato, controllato, in parallelo, open label, mascherato	studio di coorte, prospettico	trial clinico, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo	trial clinico, randomizzato, in doppio cieco controllato con placebo, multicentrico	trial clinico, randomizzato, in doppio cieco, controllato	trial clinico, randomizzato a cluster, controllato	trial clinico, randomizzato, controllato
Confronto	vaccino DTP pre-parto vs post-parto (48 ore dopo)	vaccino DTP in donne gravide vs donne non gravide	vaccino DTP pre-parto vs placebo vs vaccino DTP in donne non gravide	vaccino DTP vs Td in donne gravide	vaccino DTP pre-parto vs placebo	attività di promozione del vaccino contro influenza e DTP (pre- e post-parto) vs nessuna attività di promozione del vaccino, a donne gravide	formazione su vaccinazione pre-parto tramite video o e-Book, vs non formazione, in donne gravide afro-americane
Orizzonte temporale	da gennaio 2014 a marzo 2016	da agosto 2014 a dicembre 2017	dal 2008 al 2012	da marzo 2012 ad aprile 2014	da settembre 2011 ad aprile 2014	2012-2013	2013
Campione (n° pazienti)	N=118 donne gravide: 58 gruppo intervento 60 gruppo controllo; vaccinati anche padri 48 ore dopo il parto delle madri (<i>cocooning</i>)	N=599: 374 donne gravide (20-34 settimane); 225 donne non gravide;	N=80: 48 donne sane in gravidanza (32 con vaccino DTP ante-parto, 15 con placebo) 32 donne non gravide	N=273 donne gravide: 135 vaccinate con DTP 138 vaccinate con Td	N=171 donne gravide (arruolate 204): 90 gruppo sperimentale 81 gruppo controllo	N=325 donne gravide: 164 gruppo di intervento (<i>promotion</i>) 161 gruppo di controllo (<i>non promotion</i>)	N=106 donne afro-americane gravide: 33 gruppo video 33 gruppo e-Book 40 gruppo controllo (<i>non promotion</i>)
Caratteristiche pazienti	donne sane, gravide, 18-40 anni di età (media 32,2 anni), con basso rischio di complicanze da gravidanza	donne sane, gravide e non, 18-45 anni (media 28,9 anni)	donne sane, gravide (30-32 settimane di gestazione) e non, 18-45 anni	donne sane, gravide, 18-45 anni (media 39 anni), vaccinate dopo la 30a settimana (in media nel 9° mese, circa 5 settimane prima del parto)	donne sane, gravide (12-24 settimane di gestazione), 18-38 anni (media 23,8 anni)	donne gravide, non vaccinate con DTP e anti-influenzale	donne gravide, afro-americane, non vaccinate con DTP
Efficacia	GMC dei bambini (di 3 mesi) nel gruppo intervento sono risultate più elevate di quelle nel gruppo di controllo e significativamente più elevate a 2 mesi di età; tuttavia, dopo le vaccinazioni neonatali regolari, GMC sono risultate più elevate nel gruppo di controllo	GMC sono risultati meno elevati nelle donne gravide rispetto alle non gravide	GMC sono risultate più elevate nelle donne vaccinate prima del parto e nei loro neonati	al parto e due mesi dopo, GMC sono risultato più elevati nelle donne vaccinate con DTP rispetto a Td, sia nella madre che nel neonato	GMC sono risultati più elevati nel cordone ombelicale e tendenti a decrescere dopo il secondo mese di vita nei bambini delle donne vaccinate	più vaccinazioni e maggiore copertura vaccinale nel gruppo di intervento rispetto al gruppo di controllo, ma differenze non statisticamente significative	efficacia limitata: molte donne preferiscono vaccinazione dopo il parto; predisposizione a ricevere il vaccino: 50% nel gruppo e-Book, 29% nel gruppo video, 18% nel gruppo di controllo
Effetti avversi	non si sono verificati effetti avversi importanti nel gruppo DTP pre-parto	effetti avversi non comuni (<3%), gravi o sistemici uguali nei 2 gruppi, ma non correlabili al vaccino; mialgia, malessere, mal di denti, più elevati in donne gravide, come dolore locale	non si sono verificati eventi avversi seri associati al vaccino, ma eventi avversi non seri sul punto dell'iniezione	si sono verificati minori eventi avversi in caso di DTP rispetto a Td; nessun effetto collaterale serio è stato correlato al vaccino; non si sono verificati casi di pertosse	È stato riportato solo dolore medio locale nelle 24-48 ore dopo la vaccinazione	effetti avversi segnalati (anche se di minore entità) nel gruppo con pacchetto formativo	-

	EFFICACIA E SICUREZZA DEL VACCINO					PREDISPOSIZIONE A RICEVERE IL VACCINO (COMPLIANCE)	
	Barug D. 2019, Netherland DTP	Fortner KB 2018, US DTP	Munoz FM 2014, US DTP	Halperin SA 2018, Canada DTP	Perez VZI, 2017, Messico DTP	Chamberlain AT, 2015, US, DTP	Kriss JL, 2017, US DTP
Conclusioni Cliniche	DTP pre-parto interferisce con la risposta immunitaria del neonato (concentrazione anticorpi) influenzando le vaccinazioni regolari successive; il neonato dovrebbe ritardare la vaccinazione post natale dopo il 3° mese (non al 2° mese)	la vaccinazione DTP in donne gravide e non gravide è ben tollerata: le risposte sierologiche a tutti gli antigeni sono risultate robuste, tuttavia sono stati riscontrati molti casi di dolore (di media entità) nel punto di iniezione in caso di donne gravide	tutte le partecipanti hanno partorito bambini in ottima salute; non si è verificato alcun evento avverso serio associato al vaccino; la risposta anticorpale nei bambini nati da madri vaccinate non è risultata diversa da quella degli altri bambini (madri vaccinate con placebo) dopo la 4ª dose di DTP	I livelli di anticorpi contro la pertosse sono risultati significativamente più elevati nei bambini nati da madri vaccinate con DTP ma minori in questi bambini dopo la prima serie di vaccinazioni neonatali	la vaccinazione DTP genera anticorpi nella madre e nel neonato: questi tendono a ridursi nel corso di 2 mesi; i neonati presentano successivi ritardi nella produzione di anticorpi dopo le vaccinazioni neonatali regolari	l'intervento formativo (distribuzione <i>brochures</i> , <i>posters</i> , <i>tablets</i> , con materiale informativo) non ha migliorato significativamente la predisposizione ad aumentare la copertura vaccinale, che è sembrata più connessa al consiglio medico	la maggior parte delle donne ha ricevuto la vaccinazione post-parto, solo poche durante la gravidanza: la formazione può migliorare la propensione delle donne gravide ad essere vaccinate prima o subito dopo il parto, ma è più efficace la raccomandazione medica
ID Trial	EudraCT2012-004006-9	NCT02209623	NCT00707148	NCT00553228	NCT01445743	NCT01761799	NCT01740310

GMC=Geometric Mean Concentrations; TD vaccinazione antidifterica-tetanica; TDP vaccinazione antidifterica-tetanica-pertussica.

Considerazioni metodologiche relative ai CT

Innanzitutto è necessario rilevare che i CT identificati, che hanno valutato efficacia e sicurezza del vaccino, avevano generalmente arruolato campioni di dimensioni relativamente poco elevate (valore minimo: 30 soggetti - valore massimo: 599 soggetti) su orizzonti temporali relativamente brevi (da un minimo di 2 anni ad un massimo di 4).

In tutti gli studi sono state incluse donne gravide sane, di età compresa tra i 18 e i 45 anni. In alcuni studi sono state inserite anche donne non gravide (come gruppo controllo) e padri (come *comparator*, in caso di strategia *cocooning*, ovvero protezione indiretta del bambino tramite vaccinazione di chi lo circonda). In due studi il confronto è stato effettuato con il placebo e in uno con la vaccinazione Td.

Anche nei due studi clinici che hanno valutato la *compliance* alla vaccinazione, la dimensione dei campioni (donne gravide di 18-50 anni) era limitata (valore minimo: 106 soggetti - valore massimo: 346 soggetti). Nell'ambito di un primo trial randomizzato a *cluster* [13] è stata valutata l'efficacia di una "attività di promozione" (distribuzione di *brochures*, *posters*, *tablets*, contenenti materiale informativo) del vaccino durante la gravidanza. Infine, un ulteriore CT [14] ha valutato l'effetto di due interventi formativi tramite messaggi video e messaggi *e.Book* inviati a donne afro-americane con minore predisposizione alla vaccinazione.

Risultati rilevanti relativi ai CT

Innanzitutto, è necessario rilevare che gli studi analizzati hanno presentato caratteristiche diverse in particolare a livello di *comparator*; conseguentemente non è stato possibile effettuare appropriati confronti.

Per quanto concerne l'efficacia della vaccinazione, nella maggior parte degli studi essa è stata misurata in termini di GMC (*Geometric Mean Concentration*) ovvero "concentrazione di anticorpi". In particolare, in uno studio che ha confrontato efficacia e sicurezza della vaccinazione DTP nel caso di donne gravide rispetto alle non gravide, i GMC (misurati in termini di: Pertussis Toxin, Filamentous Haemmagglutinin, Fimbrinal Antigen, Pertactin) sono risultati meno elevati nelle donne gravide rispetto alle non gravide (Pertussis Toxin =43,1 vs 63,8; Filamentous Haemmagglutinin =114,8 vs 145; Fimbrinal Antigen =807,7 vs 803; Pertactin =261,3 vs 264,4, rispettivamente) e più elevati nel cordone ombelicale che nella madre vaccinata [9]. In tutti i casi di somministrazione *ante-partum* i GMC sono risultati più elevati nel neonato; inoltre,

nei bambini nati da madri vaccinate la risposta anticorpale dopo la 4a dose di DTP, non è risultata diversa da quella riscontrata negli altri bambini (madri vaccinate con placebo o post-parto) [10]. I GMC sono tendenzialmente diminuiti dopo il secondo mese di vita del neonato: di conseguenza, il neonato può essere assoggettato alle vaccinazioni neonatali regolari [12]; tuttavia, in base ai risultati di uno studio sembrerebbe opportuno ritardare leggermente le vaccinazioni neonatali, al fine di ottenere adeguate risposte immunitarie [8].

In uno studio che ha confrontato la somministrazione pre-parto del vaccino DTP rispetto al placebo in donne gravide e non, gli effetti indesiderati della vaccinazione sono stati suddivisi in “non seri”, “sistemici” e “seri”: nessuno di questi ultimi è risultato associato alla somministrazione del vaccino; sono stati riportati soltanto effetti avversi lievi al sito di iniezione sia in caso di vaccinazione a donne gravide che in caso di vaccinazione a donne non gravide [10]. In modo specifico, il dolore locale sul punto della somministrazione si è verificato in misura maggiore in caso di donne gravide rispetto alle non gravide (17,9% vs 11,1%); gli effetti collaterali gravi o sistemici sono risultati equivalenti (<3%) nei 2 gruppi (donne gravide e non), ma non correlabili al vaccino: tuttavia, alcuni effetti collaterali sistemici quali malessere, mialgia, mal di denti sono sembrati più elevati nelle donne gravide [9]. In relazione agli studi analizzati sembra dimostrata la sicurezza del vaccino in termini di effetti avversi, essendosi manifestato un semplice dolore locale di media entità successivamente alla vaccinazione [12]. Tutte le partecipanti agli studi clinici hanno partorito bambini in buona salute.

Per quanto concerne l’adesione alla vaccinazione, la “formazione” delle donne gravide (gruppo intervento) ha permesso di ottenere una maggiore *compliance* rispetto alla “non formazione” (gruppo controllo); tuttavia, è stata valutata più efficace la raccomandazione di un *provider*, in particolare di un medico [13]. Quando la formazione è stata realizzata tramite invio di messaggi (video o *eBook*) nel gruppo *eBook* il 50% delle donne partecipanti allo studio si è sottoposta alla vaccinazione ante-parto, nel gruppo video il 29%, mentre nel gruppo di controllo (*non promotion*) il 18% [14].

Considerazioni generali relative alle VEC

Sono state analizzate 7 VEC (**Figura 2**), sommariamente schematizzate in **Tabella 2**, abbastanza recenti (2015-2018), relative alla somministrazione della vaccinazione DTP a donne gravide; sono state esaminate 5 (71,4%) analisi Costo Utilità (ACU) [15-19], 1 (14,3%) analisi Costo Efficacia (ACE) [4] e 1 (14,3%) analisi Costo Beneficio (ACB) [20].

Figura 2 Flow Chart relativo alla scelta delle Valutazioni Economiche Complete.

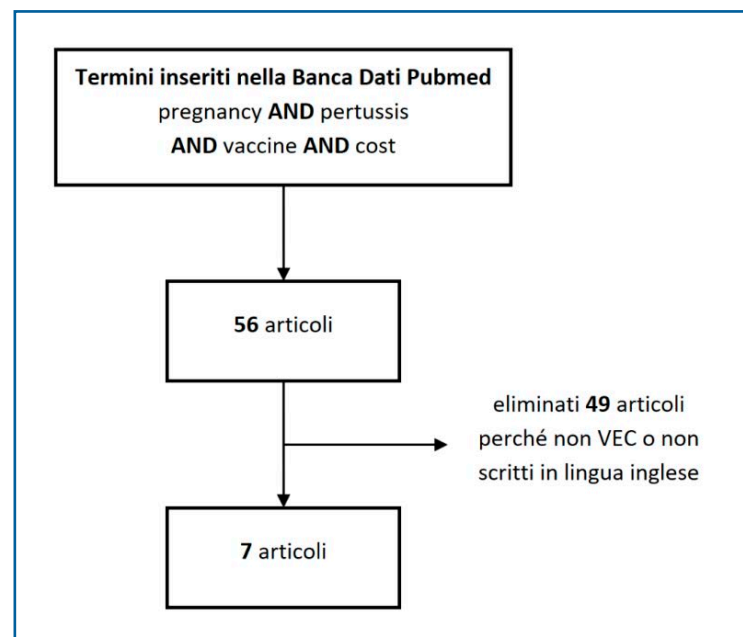


Tabella 2 Analisi Valutazioni Economiche Complete (VEC) relative alle vaccinazioni di donne gravide con DTP.

	Albert Jan van Hoek, UK, 2016	Lugner A Olanda, 2013	Fernández-Canoa M I, Spagna, 2015	Katherine E. Atkins, US, 2015	Sartori C.M.A. Brasile, 2016	Van Bellinghen LA Australia, 2018	Shu-ling Hoshi Japan, 2018
Alternative a confronto	vaccinazione DTP a madri gravide vs <i>nothing</i>	vaccinazione a: 1) neonato vs 2) madre dopo la nascita (<i>cocooning</i>) vs 3) madre prima della nascita	vaccinazione madre pre-parto vs vaccinazione nucleo familiare (<i>cocooning</i>)	vaccinazione madre pre-parto vs <i>nothing</i> o vs vaccinazione nucleo familiare (<i>cocooning</i>)	vaccinazione nel 3° trimestre di gravidanza vs <i>nothing</i>	vaccinazione DTP a donne gravide vs programma vaccinale neonatale esistente	vaccinazione DTP a madri gravide vs <i>nothing</i>
Target	donne in gravidanza alla 32ª settimana (3°trimestre)	madri (20-40 anni) prima o dopo il parto e neonati	donne in gravidanza alla 29ª-36ª settimana, madri post-parto e padri	donne in gravidanza alla 32ª settimana	donne in gravidanza alla 32ª settimana	donne al 3°trimestre di gravidanza	donne in gravidanza
Tipo VEC	ACU	ACU	ACB	ACU	ACE	ACU	ACU
Fonte-Efficacia e Costi	modello (complesso)	modello (informazioni ottenute da registri sanitari, database, letteratura)	modello (informazioni ottenute da database)	modello (complesso)	modello (informazioni ottenute da letteratura)	modello (complesso)	modello (informazioni ottenute da letteratura, database)
PVA	Terzo-Pagante	SSN	SSN	Terzo-Pagante (Società)	SSN e Società	SSN	SSN e Società
Risultati	C/QALY: £ 16.865 (incidenza pari a quella del 2012, epidemia) <i>Threshold</i> ipotizzata: £ 30.000	C/QALY: € 89.000 <i>cocooning</i> , € 126.000 madre pre parto, € 318.000 neonato <i>Threshold</i> : € 30.000-50.000	Riduzione - Rischio- Ospedalizzazione: <i>cocooning</i> 42/100.000 vaccinazione – pre-parto 75/100.000 Costi Diretti Totali = €14 milioni <i>cocooning</i> , €7,5 milioni vaccinazione – pre-parto Beneficio / Costo = 0,04 <i>cocooning</i> vs 0,15 vaccino pre-parto	C/QALY: US \$ 114.000 <i>Threshold</i> WHO: US \$ 153.000	C/LYS: US\$ 15.590 solo Costi diretti, US\$ 15.608 anche Costi indiretti	C/QALY: AU \$ 32.065 <i>Threshold</i> : AU \$ 45.000	C /QALY: US \$ 83,176 <i>Threshold</i> : US \$ 45,455
Sponsor	London School of Hygiene and Tropical Medicine with Public Health England	National Institute for Public Health and Environment	Nessuno	Notsew Orm Sands Foundation (Houston, Texas) and Sanofi-Pasteur (France)	Brazilian Ministry of Health, Pan American Health Organization	GSK	Ministry of Health, Labour and Welfare
Conclusioni	la vaccinazione della madre fornisce un modo sicuro per proteggere i neonati vulnerabili, prevenendo morti e casi gravi, ma l'ICER potrebbe non essere favorevole (salvo in caso di epidemia)	la strategia " <i>cocooning</i> " (vaccinazione donne dopo parto) è risultata costo-efficace rispetto alle altre, grazie alla continuazione dell'immunità per altre gravidanze (entro i 5 anni)	il rapporto beneficio - costo è più favorevole in caso della strategia di vaccinare donne gravide che della strategia " <i>cocooning</i> " (vaccinare mamma post parto e papà). In base alle nascite 2012 (454.648), il budget per <i>cocooning</i> sarebbe €15,3 milioni, il budget per vaccino pre-parto € 7,6 milioni.	la vaccinazione della madre dopo il parto è risultata dominata da quella prima del parto; vaccinare un secondo parente non è risultato costo-efficace; negli US si raccomanda di vaccinare madri pre-parto quanto possibile	la copertura universale materna con DTP è un intervento costo-efficace per prevenire casi di pertosse (ed eventuali decessi) nei neonati in Brasile, anche quando si consideri la vaccinazione neonatale (età <4 mesi)	la vaccinazione DTP nel 3° trimestre di gravidanza sembra essere costo efficace dalla prospettiva del SSN	l'ICER risulta conveniente in base ai criteri della WHO, ma non in base alla <i>threshold</i> definita in base alla <i>Willingness to Pay</i> del SSN

ACB analisi di costo-beneficio; ACE analisi di costo-efficacia; ACU analisi di costo-utilità; ICER rapporto di costo-efficacia incrementale; QALY anni di vita aggiustati per la qualità; SA Sensitivity Analysis, SSN Servizio Sanitario Nazionale; DTP vaccinazione antidifterica-tetanica-pertussica; WtP Willingness to Pay.

Considerazioni metodologiche relative alle VEC

Esaminando le VEC si riscontra che nella maggior parte dei casi (44,4%) il *comparator* usato è stato *nothing* [4, 15, 17, 19] in due casi (33,3%) la vaccinazione della sola madre ante-parto è stata confrontata con la vaccinazione post-parto, includente talvolta la vaccinazione di anche il padre (*cocooning*) [16, 20], mentre in un caso (22,2%) il *comparator* dichiarato è risultato essere la “situazione esistente” (vaccinazione neonatale) [18]; in alcuni casi il confronto è stato effettuato con più *comparators* [16, 17].

Il *target* di riferimento è stato generalmente donne gravide, dalla 28^a alla 36^a; l'età delle donne gravide, quando dichiarata, è risultata di 20-40 anni.

Efficacia e costi sono stati valutati tramite un modello di trasmissione dinamico (*Markov*) in tre casi (42,8%), l'utilizzo di un database in un caso (14,3%), la semplice letteratura in un altro caso (14,3%) mentre nei due casi rimanenti (28,6%) è risultata molteplice (data-base, letteratura, registri sanitari).

Per tutte le VEC è stata realizzata una *Sensitivity Analysis (one-way e/o multi way)*.

Il punto di vista dell'analisi è stato il SSN in 5 casi (in due casi associato a quello della Società, essendo stati calcolati anche i Costi Indiretti), mentre nelle altre due VEC il punto di vista dell'analisi è stato un “terzo pagante”. Gli assunti delle valutazioni economiche sono stati sempre citati, rendendole sufficientemente trasparenti; tra gli assunti: l'efficacia del vaccino a livello materno è stata ipotizzata essere dell'85-92% (78% in una VEC), mentre è stata applicata una maggiore efficacia equivalente al 91% (60% in una VEC) a livello neonatale. Gli effetti indesiderati non sono stati considerati rilevanti e perciò non sono stati inseriti nella determinazione dei costi.

Tutti gli studi tranne uno [20] sono risultati sponsorizzati.

Risultati rilevanti relativi alle VEC

Per quanto concerne le conclusioni più importanti di questi studi rileviamo che: lo studio inglese, particolare in quanto relativo ad un anno (2012) con livello di incidenza della patologia molto elevato a seguito di un'epidemia, è pervenuto ad un risultato molto favorevole alla vaccinazione pre-parto (£ 16.856 /QALY, con una *threshold* nazionale di £ 30.000 / QALY) [15]; nello studio olandese, la strategia *cocooning* (vaccinazione donne dopo parto valida per più gravidanze: con efficacia per almeno 5 anni) è risultata più costo efficace (C/QALY: € 83.000) rispetto alla strategia di vaccinare donne gravide prima del parto (C/QALY: € 126.000) o i neonati (C/QALY: € 318.000) [16]; nella ACU americana il C/QALY della vaccinazione anti-pertussica è risultato di US\$ 114.000 che, confrontato alla *threshold* della WHO (US\$ 153.000), ha permesso di affermare la costo/efficacia della vaccinazione [17]; il C/LYG (costo per anno di vita salvato) ottenuto dallo studio brasiliano risulta essere sufficientemente contenuto (US \$ 15.590; US \$ 15.608 quando siano stati inseriti anche i costi indiretti) [18]; nella VEC Australiana il C/QALY è risultato di AU\$ 32.065, costo efficace anche rispetto alla *Willingness to Pay* nazionale (AU\$ 45.000) [18]; nello studio giapponese, il C/QALY (calcolato considerando anche i costi indiretti) è risultato di US\$ 83.176, molto superiore rispetto alla *threshold* nazionale da loro espressa (US\$ 45,455/QALY), per cui non costo/efficace in relazione alla *Willingness To Pay* delle Autorità Nazionali [19].

Inoltre:

- la VEC inglese sottolinea che la vaccinazione della madre fornisce un modo sicuro di proteggere i neonati vulnerabili, prevenendo morti e casi gravi; tuttavia, il rapporto costo efficacia potrebbe non essere favorevole dipendendo dall'incidenza della patologia [15];
- la VEC americana ha affermato la dominanza della vaccinazione ante-natale della madre rispetto alla post-natale (particolarmente quando si vaccinino anche altri parenti: strategia *cocooning*); in base a tale risultato viene raccomandata l'estensione della vaccinazione al maggior numero possibile di donne gravide, aumentando la copertura vaccinale rispetto all'esistente [17];
- La VEC brasiliana sostiene la necessità della copertura universale pre-parto materna (già esistente) con DTP, in quanto ritenuta costo-efficace per prevenire nei neonati eventuali casi di pertosse e decessi associati, nonostante la possibilità di vaccinare i neonati dopo il parto (età >4 mesi) [4];
- La VEC giapponese rileva che la convenienza economica di questa vaccinazione defi-

nita in base all'ICER risulta maggiore quando si considerino i criteri stabiliti dalla WHO (*World Health Organisation*) ovvero una *threshold* basata sul PNL pro-capite non solo sulla *Willingness To Pay* delle Autorità Nazionali [19].

Stima dei costi del vaccino DTP in gravidanza in Italia

A titolo informativo, sono stati grossolanamente stimati i costi diretti correlabili a questa vaccinazione. Sono stati calcolati i costi di un'ipotetica copertura vaccinale che è stata fatta variare da un minimo del 20% ad un massimo di copertura universale: il costo della vaccinazione (€ 27,1) è stato sicuramente sottostimato in quanto determinato soltanto dal costo del vaccino (€ 18,3) e dal costo della somministrazione (€ 8,8). Nella determinazione dei costi totali non sono stati inseriti i costi del trasporto, i costi indiretti e/o intangibili in quanto ritenuti poco significativi nel caso specifico e i costi degli effetti indesiderati della vaccinazione perché considerati rari e marginali [20]; inoltre si è supposto un punto di vista dell'analisi coincidente a quello del SSN.

Nella **Tabella 3** sono esposte le stime relative ai dati di Costo Totale (in €) ottenute a vari livelli di copertura vaccinale della popolazione di neonati in Italia nel 2018 (dato ISTAT): tali stime, sono ovviamente variate in relazione alla presunta copertura vaccinale.

Tabella 3 Copertura vaccinale e costi sostenibili per il SSN.

Copertura (%)	20%	40%	60%	80%	100%
Neonati (N)	91.238,4	182.476,8	273.715,2	364.953,6	456.192
P. + C. somm.* (€)	27,1	27,1	27,1	27,1	27,1
Costi (€)	2.472.560,6	4.945.121,3	7.417.681,9	9.890.242,6	12.362.803,2

* Prezzo vaccino = €18,3; Costo di Somministrazione = € 8,8 (Fonte ISTAT, dato 2018)

Successivamente, è stato stimato l'impatto di un'eventuale "spesa per la somministrazione di questo vaccino" (€ 7.417.681,9) al *target* citato" (con un livello di copertura supposto ad esempio del 60%) rispetto alla "spesa totale vaccini in Italia". Quest'ultima ammonterebbe all'1,6% della "spesa totale farmaceutica italiana" (circa "30 miliardi"), risultando equivalente a circa € 480 milioni nel 2017 [21]. È così emerso che la spesa per la somministrazione di questo vaccino a donne gravide (assumendo una copertura vaccinale del 60%: € 7.417.681,9) rappresenterebbe soltanto l'1,5% della spesa totale per vaccini in Italia. Peraltro, indipendentemente dai costi, la tutela dei neonati, nei primi mesi di vita, quando non è possibile intervenire tramite vaccinazioni per la prevenzione di pericolose patologie, rappresenta una motivazione più che sufficiente. Ciò anche in considerazione dei potenziali effetti negativi di un'eventuale terapia antibiotica (talvolta in presenza di "resistenza") somministrata ad un neonato e/o ad una donna in fase di allattamento. Ancora, è stato suggerito che alcuni vaccini combinati (ad es. anti-tetanica, anti-difterica, anti-pertussica) sono fonti significative di una parziale immunità al SARS COV2, grazie alla reazione incrociata della vaccinazione DTP [6]; in realtà è stato dimostrato che la "*cross immunity*" al SARS-Cov2 può essere ottenuta anche grazie ad altri vaccini: *H. influenzae*, *S. pneumoniae* e *N. meningitis*, oltre ad altre vaccinazioni tipiche del piano vaccinale neonatale, quale ad es. la vaccinazione MPR (contro rosolia, parotite, morbillo) [22].

Conclusioni

Poiché i neonati presentano un elevato rischio di sviluppare gravi complicanze, talvolta mortali, in caso di infezione pertussica, la vaccinazione DTP materna dovrebbe continuare ad essere supportata; è necessario migliorare i tassi di vaccinazione antenatale contro la pertosse, ovvero la *compliance* delle donne gravide nei confronti di questa vaccinazione. Tale *compliance* richiede necessariamente una migliore attività di promozione includente il trasferimento di informazioni attendibili e trasparenti circa la vaccinazione DTP in gravidanza al *target* di riferimento. Tuttavia, ulteriori analisi, in modo specifico monitoraggi dei soggetti vaccinati, dovrebbero colmare eventuali carenze conoscitive, confermando il profilo di efficacia e sicurezza della vaccinazione stessa. A seguito dei buoni risultati ottenuti nell'ambito degli studi clinici (anche se con campioni di dimensioni poco rilevanti) realizzati per valutare efficacia e sicurezza della vaccinazione

DTP somministrata a donne “sane” gravide, il vaccino è attualmente consigliato dal Ministero della Sanità italiano [23].

Le VEC realizzate per questo vaccino, a livello internazionale, hanno raggiunto risultati diversi e talvolta discordanti; ciò pare logico considerando le peculiarità dei diversi sistemi sanitari nazionali e le specifiche politiche vaccinali adottate: ovvero, in ultima analisi, il differente processo decisionale e la conseguente diversa *Willingness to Pay* delle Autorità Sanitarie Nazionali. Come risulta evidente dalla revisione della letteratura internazionale, anche il rapporto costo-efficacia è generalmente favorevole, in relazione alla *threshold (willingness to pay)* stabilita dalle autorità sanitarie; ovviamente, la vaccinazione risulta più vantaggiosa nel caso in cui vi sia un'epidemia in corso, con un'incidenza della patologia più elevata; tuttavia, l'obiettivo da perseguire resta la salute della popolazione e/o la qualità della vita e non la mera convenienza economica. Riteniamo utile ribadire il concetto che il problema economico diviene meno importante quando sia possibile evitare complicanze, talvolta mortali, a livello neonatale. Tuttavia, la validità di questa affermazione rimane un problema etico, politicamente discutibile, e comunque correlato al giudizio personale: gli aspetti economici sono variabili assolutamente importanti del processo decisionale, anche se la priorità di queste variabili è contestabile. Inoltre, in un periodo di pandemia come l'attuale, la presenza di una parziale protezione crociata del vaccino combinato DTP nei confronti della SARS COV2 sembra rappresentare un'ulteriore motivazione ad effettuare questo richiamo vaccinale durante gli ultimi mesi di gravidanza al fine di trasferire al neonato una maggiore protezione nei suoi primi mesi di vita.

Bibliografia

- [1] World Health Organisation. Pertussis 2018 Global Estimates, https://www.who.int/health-topics/pertussis#tab=tab_1
- [2] <https://www.infovac.ch/it/vaccinazioni/per-le-malattie/pertosse>
- [3] Guimarães LM, Carneiro EL, Carvalho-Costa FA. Increasing incidence of pertussis in Brazil: a retrospective study using surveillance data. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 442.
- [4] Sartori AMC, de Soarez PC, Fernandes EG, et al. Cost-Effectiveness analysis of universal maternal immunisation with tetanus-diphtheria-acellular pertussis (Tdap) vaccine in Brazil. *Vaccine* 2016; 34: 1531-1539.
- [5] Furuta M, Sin J, Ng ESW, Wang K. Efficacy and safety of pertussis vaccination for pregnant women - a systematic review of randomised controlled trials and observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017; 17: 390.
- [6] Reche PA. Potential Cross-Reactive Immunity to SARS-CoV-2 From Common Human Pathogens and Vaccines. *Front Immunol* 2020; 11: 586984.
- [7] SCI-BHC-14-2019: Stratified host directed approaches to improve prevention, treatment and/or cure, of infectious disease; https://ec.europa.eu/programmes/horizon2020/sites/horizon2020/files/vs.10.2_for_pre-publication_h2020-sc1-2018-2020_10_09_2017.pdf
- [8] Barug D, Pronk I, van Houten MA, et al. Maternal pertussis vaccination and its effects on the immune response of infants aged up to 12 months in the Netherlands: an open-label, parallel, randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2019; 19: 392-401.
- [9] Fortner KB, Swamy GK, Broder KR, et al. Reactogenicity and immunogenicity of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant and non pregnant women. *Vaccine* 2018; 36: 6354-6360.
- [10] Munoz FM, Bond NH, Maccato M, et al. Safety and Immunogenicity of Tetanus Diphtheria and Acellular Pertussis (Tdap) Immunisation During Pregnancy in Mothers and Infants: A Randomised Clinical Trial. *JAMA* 2014; 311: 1760-1769.
- [11] Halperin SA, Langley JM, Ye L, et al. Randomized Controlled Trial of the Safety and Immunogenicity of Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccine Immunization During Pregnancy and Subsequent Infant Immune Response. *Clin Infect Dis* 2018; 67: 1063.
- [12] Villarreal Perez JZ, Ramirez Aranda JM, de la O Cavazosa M, et al. Randomized clinical trial of the safety and immunogenicity of the Tdap vaccine in pregnant Mexican women. *Hum Vaccin Immunother* 2017; 13: 128-13.
- [13] Chamberlain AT, Saib K, Ault KA, et al. Improving influenza and Tdap vaccination during pregnancy: A cluster-randomized trial of a multi-component antenatal vaccine promotion package in late influenza season. *Human Vaccine Immunother* 2016; 12: 2017-2024.
- [14] Kriss JL, Frewb PM, Cortesc M, et al. Evaluation of two vaccine education interventions to improve pertussis vaccination among pregnant African American women: a randomized controlled trial. *Vaccine* 2017; 35:1551-1558.
- [15] van Hoek AJ, Campbell H, Amirthalingam G, et al. Cost-effectiveness and programmatic benefits of maternal vaccination against pertussis in England. *J Infect* 2016; 73: 28-37.
- [16] Lugné AK, van der Maas N, van Boven M. Cost-effectiveness of targeted vaccination to protect new-borns against pertussis: comparing neonatal, maternal, and cocooning vaccination strategies. *Vaccine* 2013; 31:5392-5397.
- [17] Atkins KE, Fitzpatrick MC, Galvani AP, Townsend, JP. Cost-Effectiveness of Pertussis Vaccination during Pregnancy in the United States. *Am J Epidemiol* 2016; 183: 1159-1170.
- [18] Van Bellinghen LA, Dimitroff A, Haberl M, et al. Is adding maternal vaccination to prevent whooping cough cost-effective in Australia? *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2018; 14: 2263-2273.
- [19] Hoshi S-I, Seposo X, Okubo I, Kondo M. Cost-effectiveness analysis of pertussis vaccination during pregnancy in Japan. *Vaccine* 2018; 36: 5183-5140
- [20] Fernández-Cano MI, Gil LA, Marti MC. Cost Benefit of the Introduction of new strategies for vaccination against pertussis in Spain: Cocooning and pregnant vaccination strategies. *Vaccine* 2015; 33: 2213-2220.
- [21] https://www.quotidianosanita.it/scienza-e-farmaci/articolo.php?articolo_id=64446
- [22] Franklin R, Young A, Neumann B, et al. Homologous protein domains in SARS-CoV-2 and measles, mumps and rubella viruses: preliminary evidence that MMR vaccine might provide protection against COVID-19. *medRxiv* 2020.04.10.20053207.
- [23] Tozzi AE, Piga S, Corchia C, et al. Timeliness of routine immunization in a population-based Italian cohort of very preterm infants: Results of the ACTION follow-up project. *Vaccine* 2014; 32: 793-799.