

# La vaccinazione per Rotavirus (RV3-BB), un'arma per colpire il Rotavirus fin dalla nascita: un RCT

Bines JE, Thobari JA, Satria CD, et al.

Human neonatal rotavirus vaccine (RV3-BB) targets rotavirus from birth

N Engl J Med. 2018;378(8):719-730

*La diffusione universale del vaccino contro il rotavirus non è ancora avvenuta, verosimilmente anche per il costo e le persistenti preoccupazioni in materia di sicurezza. Tra le varie soluzioni proposte per ottimizzare la strategia vaccinale vi è quella che prevede la somministrazione della prima dose del vaccino a pochi giorni dalla nascita, quindi ancora in ambiente ospedaliero, in una età in cui l'invaginazione intestinale è estremamente rara. Questo trial randomizzato in doppio cieco verso placebo di fase 2b ha testato l'efficacia e la sicurezza di una schedula vaccinale che prevedeva la prima dose tra 0 e 5 giorni di vita, seguita da altre tre dosi ad 8-10 settimane di età, 14-16 settimane di età e 18-20 settimane di età. Lo studio, di buona qualità metodologica, ha confrontato questa schedula vaccinale con quella attualmente in uso che prevede la somministrazione della prima dose tra le 8 e le 10 settimane di vita, e conferma la sicurezza e l'efficacia di utilizzare il vaccino per rotavirus nelle prime settimane di vita, andando anche oltre ai dubbi riguardanti l'inadeguatezza della risposta immunitaria.*

## Rotavirus vaccination (RV3-BB), a weapon to hit Rotavirus since birth: an RCT

*The universal spread of the rotavirus vaccine has not yet occurred, probably due to cost and persistent safety concerns. Among the various solutions proposed to optimize the vaccination strategy there is the one that considers the administration of the first dose of the vaccine a few days after birth, still in a hospital setting, at an age in which intestinal invagination is extremely rare. This randomized double-blind trial toward placebo of phase 2b tested the efficacy and safety of a vaccination schedule with the first dose between 0 and 5 days of life, followed by another three at 8-10 weeks of age, 14-16 weeks of age and 18-20 weeks of age. The study, of good methodological quality, compared this schedule with the one currently in use with the first dose between 8 and 10 weeks of life. It confirms the safety and efficacy of rotavirus vaccine in the first weeks of life, going even beyond the doubts concerning the inadequacy of the immune response.*

## Obiettivo e ambiti di applicazione

Questo trial randomizzato, doppio cieco, verso placebo (di fase 2b di sperimentazione clinica) ha valutato l'efficacia di 3 dosi del vaccino umano per rotavirus (RV3-BB), somministrato in epoca neonatale o prima infanzia, nel prevenire la gastroenterite grave da rotavirus.

## Popolazione

Lo studio è stato condotto presso i centri di salute primaria e gli ospedali in Indonesia, paese a basso – medio reddito. I criteri di inclusione della popolazione arruolata nello studio comprendevano: neonati sani a termine, tra 0 e 5 giorni di vita con peso alla nascita compreso tra 2.5 e 4.0 kg.

## Intervento

1.649 bambini sono stati randomizzati per ricevere 4 dosi orali da 1 ml di vaccino RV3-BB /placebo a 0-5 giorni (dose 1), 8-10 settimane di età (dose 2), 14-16 settimane di età (dose 3), 18-20 settimane di età (dose 4). Per il gruppo schedula neonatale (549 soggetti) le dosi 1, 2 e 3 erano RV3-BB e la dose 4 placebo; per il gruppo schedula prima infanzia (550 soggetti) la dose 1 era placebo e le dosi 2, 3 e 4 erano RV3-BB. Le somministrazioni sono avvenute durante le sedute vaccinali previste dal Programma Nazionale di Immunizzazione. Le dosi 2, 3 e 4 sono state precedute da 2 ml di antiacido (Mylanta Original).

## Controllo

Sono stati assegnati al gruppo placebo 550 neonati. Il placebo è stato composto con lo stesso mezzo di coltura senza siero del vaccino e con la stessa concentrazione di soluzione di saccarosio 10%.

## Outcome/Esiti

Obiettivo primario: valutare l'efficacia di 3 dosi del vaccino umano neonatale per rotavirus (RV3-BB) nel prevenire la gastroenterite grave da Rotavirus entro i 18 mesi. La gastroenterite è stata definita come emissione di 3 o più scariche fecali meno formate dell'abituale in un periodo di 24 ore. La gastroenterite da rotavirus è stata definita come una gastroenterite associata alla presenza di antigene rotavirus nelle feci. La gravità è stata definita da un punteggio di almeno 11 allo score Vesikari modificato. Obiettivi secondari: Valutare l'efficacia contro la gastroenterite grave da rotavirus, l'immunogenicità e la sicurezza di RV3-BB somministrato secondo scheda neonatale (prima dose tra 0 e 5 giorni di vita) o secondo schema prima infanzia (prima dose somministrata tra 8 e 10 settimane di vita) versus placebo. L'efficacia del vaccino è stata inoltre valutata contro la gastroenterite da rotavirus di qualsiasi gravità e contro gastroenterite severa da ogni causa fino all'età di 12 mesi. L'immunogenicità è stata valutata nella prima coorte reclutata (282 soggetti) e nel gruppo placebo per determinare l'esposizione ai ceppi di rotavirus selvaggio.

## Tempo

Lo studio è stato realizzato tra Gennaio 2013 e Luglio 2016. Il periodo di follow-up massimo per i pazienti è stato fino a 18 mesi di vita).

## Risultati principali

Tra i 1513 partecipanti analizzati per-protocol (**Glossario**), la gastroenterite grave da rotavirus entro i 18 mesi si è verificata nel 5.6% dei bambini nel gruppo placebo (28 su 504), nell'1.4% del gruppo vaccino schedula neonatale (7 su 498) e nel 2.7% del gruppo vaccino schedula infant (14 su 511). Questo ha determinato un'efficacia del vaccino del 75% (IC 95% 44, 91) nel gruppo schedula neonatale ( $p < 0.001$ ), del 51% (IC 95% 7, 76) nel gruppo schedula prima infanzia ( $p = 0.03$ ), e del 63% (IC 95% 34, 80) nei due gruppi combinati ( $p < 0.001$ ). Simili risultati sono stati osservati nell'analisi intention to treat (1.649 partecipanti) (**Glossario**); l'efficacia del vaccino è risultata del 68% (IC 95% 35, 86) nel gruppo a schedula neonatale ( $p = 0.001$ ), 52% (IC 95% 11, 76) nel gruppo a schedula prima infanzia ( $p = 0.02$ ), e 60% (IC 95% 31, 76) nei due gruppi combinati ( $p < 0.001$ ). La risposta al vaccino, come evidenziato dalla risposta immunologica sierica o diffusione di RV3-BB nelle feci, si è verificata in 78 su 83 partecipanti (94%) nel gruppo a schedula neonatale e in 83 su 84 (99%) nel gruppo a schedula prima infanzia. L'incidenza di eventi avversi è risultata simile nei gruppi. Nessun episodio di invaginazione si è verificato nel 21 giorni a rischio dopo la somministrazione di ogni dose di vaccino o placebo, e un episodio di invaginazione si è verificato 114 giorni dopo la terza dose di vaccino nel gruppo a schedula prima infanzia. Il 96% dei partecipanti è stato seguito sino ai 18 mesi.

## Conclusioni

Il Vaccino RV3-BB è efficace nel prevenire la gastroenterite severa da rotavirus, è immunogenico e ben tollerato quando somministrato secondo lo schema neonatale o prima infanzia in Indonesia.

## Altri studi sull'argomento

Dal 2006 due vaccini rotavirus vivi attenuati, Rotarix e RotaTek, sono stati autorizzati in più di 100 Paesi e sono entrati a far parte dei programmi di vaccinazione per l'infanzia. Una Cochrane review del 2012 riassume l'efficacia del vaccino monovalente per rotavirus (RV1; Rotarix, GlaxoSmithKline Biologicals) e del pentavalente (RV5; RotaTeq, Merck & Co., Inc.). Non sono stati trovati studi sul vaccino Lanzhou (LLR; Lanzhou Institute of Biomedical Products) usato esclusivamente in Cina. Questa review include 41 trials con 186.263 partecipanti; tutti i trials hanno confrontato il vaccino con il placebo. Nei primi 2 anni di età, RV1 previene più del 80% di casi di diarrea severa da rotavirus in paesi a bassa mortalità e almeno il 40% nei paesi ad alta mortalità. I casi di diarrea severa (non causate da rotavirus) sono ridotti grazie a RV1 dal 35 al 40% nei paesi a bassa mortalità, e dal 15 al 30% nei paesi ad alta mortalità. Nei primi 2 anni di età, RV5 previene più di 80% di casi di diarrea severa da rotavirus in paesi a bassa mortalità e dal 40% al 57% nei paesi ad alta mortalità. I casi di diarrea grave (non causati da rotavirus) sono ridotti grazie a RV5 dal 73 al 96% nei paesi a bassa mortalità, e del 15% nei paesi ad alta mortalità. Eventi avversi sono risultati simili a placebo

nei diversi trials [1]. Entrambi i vaccini si sono dimostrati meno efficaci nei paesi a basso e medio reddito, soprattutto nell'Africa sub-sahariana e nel sud-est asiatico. Le cause di questo fenomeno non sono pienamente note e possono dipendere da più fattori. Tra questi malnutrizione, carenza di zinco, ipovitaminosi A e D, composizione del microbiota intestinale, co-infezioni, immaturità del sistema immunitario, enteropatia ambientale, presenza di anticorpi materni specifici, e fattori genetici [2-3]. Sono stati recentemente licenziati in India due nuovi vaccini rotavirus (Rotasil, Rotavac) vivi, orali, con caratteristiche più favorevoli rispetto ai primi vaccini, in termini di stabilità al calore, costo, e impatto della catena del freddo; l'efficacia nei paesi a basso reddito appare sovrapponibile ai vaccini già in uso [5-6]. E' verosimile che la disponibilità di nuovi vaccini di produzione locale, a costi più contenuti e maggiore termostabilità, consentirà di implementare i programmi di immunizzazione nei paesi a basso e medio reddito; per una panoramica dei vaccini disponibili vedi **Box [6]**.

## Che cosa aggiunge questo studio

Questo studio conferma la sicurezza e l'efficacia di utilizzare il vaccino per rotavirus nelle prime settimane di vita, andando oltre ai dubbi riguardanti l'inadeguatezza della risposta immunitaria. In particolare, il vaccino utilizzato in questo studio è il primo vaccino che, rispetto agli altri già esistenti sul mercato, è stato somministrato nelle prime sei settimane di vita (1° dose). Il vaccino RV3-BB a differenza degli altri vaccini in commercio è vivo naturalmente attenuato, a basso costo e derivato da un ceppo di rotavirus riscontrato in bambini asintomatici. Un elemento di novità di questo studio è il confronto dell'efficacia del vaccino tra la somministrazione secondo lo schema neonatale e secondo lo schema prima infanzia.

## Commento

### Validità interna

**Disegno dello studio:** studio di buona qualità metodologica (Score scala Jadad: 5). La lista di randomizzazione è stata effettuata in modo adeguato tramite un codice generato con computer con stratificazione nelle varie province. Nascondimento della sequenza e cecità sono state gestite in maniera adeguata. Le dosi di vaccino o placebo sono state consegnate al farmacista che le ha conservate nella farmacia centrale in ogni provincia ed era l'unico consapevole dell'assegnazione al trial group. La percentuale di persi al follow-up è risultata molto bassa (sono stati arruolati in totale 1.649 soggetti, 9 esclusi perchè non soddisfacevano tutti i criteri di inclusione e 52 pazienti (3.17%, con bilanciamento tra i diversi gruppi); è presente una descrizione dei persi. L'analisi è stata realizzata sia per intention to treat sia per protocol. Basso rischio di bias.

**Esiti:** clinicamente rilevanti e ben definiti. Ancora più rilevante sarebbe stato valutare la mortalità. Da segnalare che la risposta al vaccino è stata determinata in un sottogruppo di 282 partecipanti che, a differenza dei successivi, hanno ricevuto un vaccino anti-polio inattivato invece del vaccino orale.

**Conflitto di interesse:** lo studio è stato finanziato dal National Health and Medical Research Council, dalla Fondazione Bill e Melinda Gates e da PT Bio Farma, ma questi enti non hanno avuto ruoli nel disegno dello studio, raccolta e interpretazione dei dati, né sulla pubblicazione.

## Trasferibilità

**Popolazione studiata:** l'Italia è un paese a reddito più alto rispetto all'Indonesia; sono verosimilmente differenti le caratteristiche genetiche sia della popolazione che dei ceppi di rotavirus circolanti.

**Tipo di intervento:** il Piano nazionale prevenzione vaccinale 2017-2019 (PNPV), approvato in Conferenza Stato-Regioni il 19 gennaio 2017 e pubblicato in Gazzetta Ufficiale il 18 febbraio 2017, prevede l'introduzione della vaccinazione anti-rotavirus (Rotarix/Rotateq) a tutti i nuovi nati a partire dalla coorte 2018, pertanto sarebbe realizzabile uno studio per valutare l'efficacia della vaccinazione per rotavirus anche nel nostro contesto.

1. Soares-Weiser K, MacLehose H, Bergman H, et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Nov 14;11:CD008521
2. Desselberger U. Differences of Rotavirus Vaccine Effectiveness by Country: Likely Causes and Contributing Factors. Pathogens 2017;6:65
3. Sun X, Guo N, Li D, et al. Binding specificity of P[8] VP8\* proteins of rotavirus vaccine strains with histo-blood group antigens. Virology 2016;495:129-35
4. Isanaka S, Guindo O, Langendorf C, et al. Efficacy of a Low-Cost, Heat-Stable Oral Rotavirus Vaccine in Niger. N Engl J Med 2017;376:1121-30

5. Ella R, Bobba R, Muralidhar S, et al. A Phase 4, multicentre, randomized, single-blind clinical trial to evaluate the immunogenicity of the live, attenuated, oral rotavirus vaccine (116E), ROTAVAC®, administered simultaneously with or without the buffering agent in healthy infants in India. Hum Vaccin Immunother. 2018 Mar 15:1-9

6. Deen J, Lopez AL, Kanungo S, et al. Improving rotavirus vaccine coverage: Can newer-generation and locally produced vaccines help? Human vaccines & immunotherapeutics. 2018;14(2):495-9

### Scheda redatta dal gruppo di lettura di Milano:

*Ambrogina Pirola, Maria Luisa Melzi, Claudio Ronconi, Elisabetta Sala, Ferdinando Ragazzon, Gian Piero Del Bono, Patrizia Rogari, Riccardo Cazzaniga, Marta Gozzi, Laura Martelli, Alessandra Lazzerotti, Lucia Di Maio, Alessandra Sala, Mareta Pelagatti, Sara Casagrande, Federica Zucchetti, Aurelio Nova, Chiara Vimercati, Alessandra Brambilla, Cinzia Galimberti, Valeria D'Apolito, Federica Zanetto.*

### Glossario

Per una spiegazione dell'indagine "per protocol" e "intention to treat" consultate il [numero 2 della Newsletter pediatrica ACP 2015](#) (pag 21).

## Box

Nome	ROTARIX	ROTATEQ	ROTASIL	ROTAVAC	LANZHOU	RV3-BB
Azienda	GSK, Belgio	Merck, USA	Serum Institute of India	India's Bharat Biotech	Lanzhou Institute, Cina	Meridian Life Science, USA
Ceppo virale	Umano G1P [8]	Umano-bovino G1,G2,G3,G4, P [8]	Umano-bovino G1, G2, G3, G4, G9	Umano G9, P [11]	Agnello, G10P [12]	Umano, G3P [6] unico con proteina P [6] VP4
Età partenza	6° sett. vita	6° sett. vita	6° sett. vita	6° sett. vita	2 mesi	nascita
N° Dosi orali	2	3	3	3	3	3
Intervallo tra dosi	1-2 mesi	1 mese	1 mese	1 mese	1 anno	Schedula neonatale/infanzia
Temperatura	2-8 °C	2-8 °C	37° C - 40° C	-20° C +/- 5° C	2-8 °C	-70 °C
Costo	\$ 4.02/ciclo	\$ 9.60/ciclo	\$ 6/ciclo	\$ 1/dose o \$ 3/ciclo	\$ 24/dose	Basso costo
Paesi - Licenza	Internazionale	Internazionale	India	India	Cina	Non ancora in commercio