



**Innovazione nella vaccinazione anti-HZ**

# Herpes Zoster

1

- VZV: infezione primaria (Varicella)

2

- Migrazione del virus fino ai gangli dei nervi cranici, delle radici posteriori e del sistema autonomo

3

- Fase di latenza: il VZV latente persiste per tutta la vita dell'individuo

4

- In relazione al decadimento della risposta cellulo-mediata, il VZV si riattiva, replica e determina un danno neuropatico della fibra nervosa

5

- Il VZV slatentizzato seguendo la terminazione sensitiva raggiunge la diramazione cutanea corrispondente

6

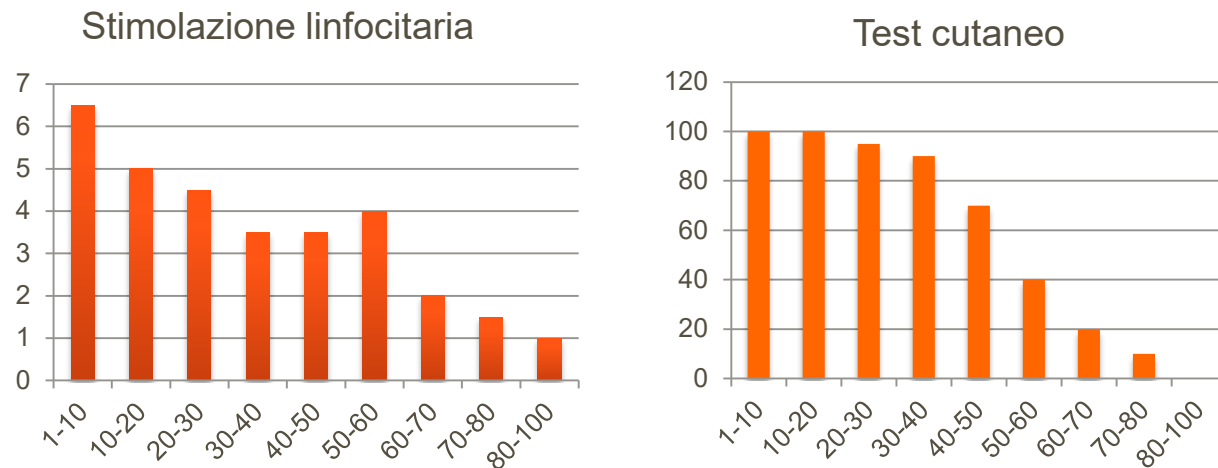
- Herpes Zoster: dermatite vescicolosa acuta, a tipica distribuzione unilaterale ganglionare

# Risposta immunitaria

- L'Herpes Zoster è strettamente correlato ad una diminuzione dei T-linfociti VZV specifici
- Un episodio di Herpes Zoster riattiva la risposta T-cellulare specifica

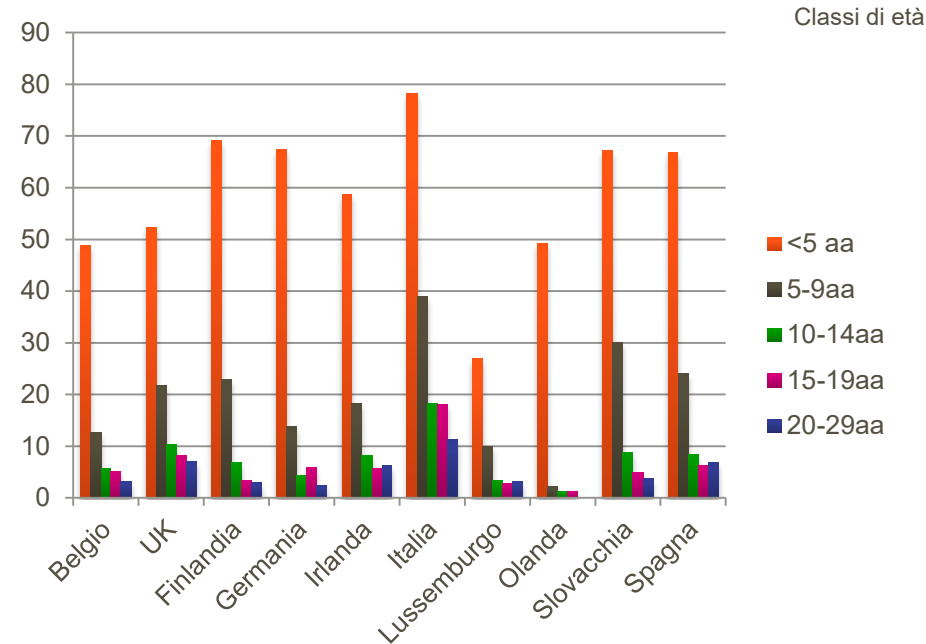
## Immunità cellulo-mediata VZV-specifica in rapporto all'età

(modificata da Gershon AA et al. J Clin Virol 2010;48(S1):S2-7)



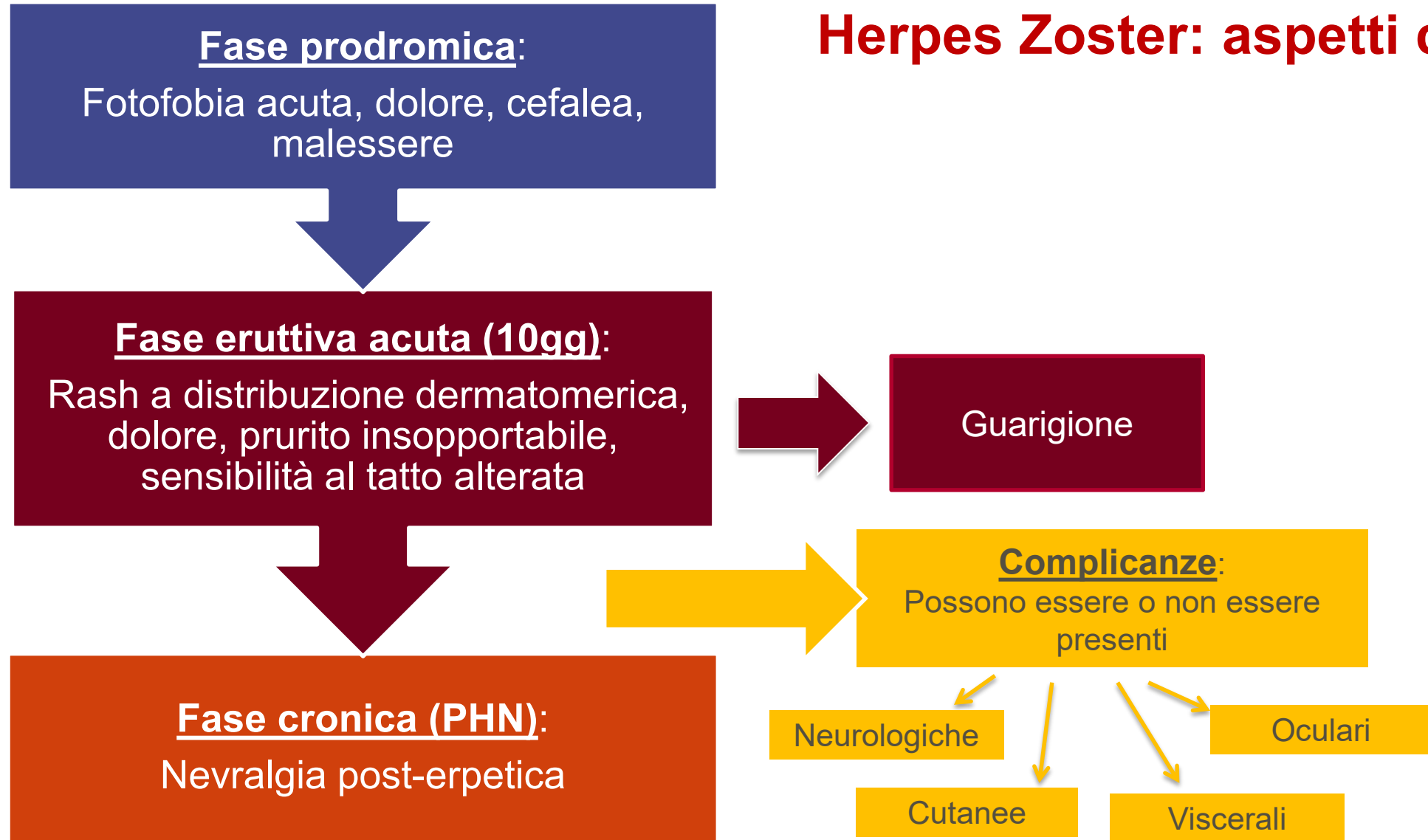
## Sieronegatività per VZV in alcuni paesi europei

(modificata da Nardone A et al, Vaccine 2007; 25: 7866-72)



- Più del 95% della popolazione mondiale è stata esposta a VZV e diversi studi autoptici hanno evidenziato la presenza di DNA del virus latente nel ganglio trigeminale in più dell'87% degli individui
- Tuttavia, **nonostante virtualmente tutti i soggetti adulti siano infettati da VZV, non sono ancora stati identificati parametri immunologici specifici per prevedere chi svilupperà le manifestazioni cliniche dell'HZ.**

# Herpes Zoster: aspetti clinici



**Le manifestazioni caratteristiche dell'HZ sono limitate ad un'area corporea circoscritta**



**il grado di compromissione dello stato di benessere del paziente è generale**

**L'HZ è di base una malattia del sistema nervoso (è la più comune manifestazione neurologica a carattere infettivo)**



**Il dolore dell'HZ riflette il neurotropismo del VZV.**

# Herpes Zoster

## Complicanze neurologiche

- Nell'ospite immunocompetente la complicanza principale è la persistenza del dolore: nevralgia post-erpetica (PHN)
- La nevralgia post-erpetica rappresenta la più frequente complicanza di HZ nei pazienti immunocompetenti e una grave problematica negli anziani, soprattutto se con co-morbosità (ad es. BPCO, diabete)
- La nevralgia post-erpetica è una condizione dolorosa cronica che colpisce circa il 10-20% dei pazienti che hanno avuto un episodio di HZ acuto
- La nevralgia post-erpetica è spesso refrattaria al trattamento

# Herpes Zoster: impatto epidemiologico

## Review sistematica di 130 studi in 26 Paesi

- Incidenza di HZ → 3-5/1000 anni-persona
- Rischio di nevralgia post-erpetica → 5-30%
- Recidive → 1-6%
- Tasso di ospedalizzazione → 2-25/100.000 anni-persona

## Negli europei >50 anni

- Incidenza >1,7 M nuovi casi per anno; 7-8/1000 in >50 anni
- Il 20% circa sviluppa PHN: 260.000 casi/aa

- L'aumento età-dipendente dell'incidenza di HZ e delle sue complicanze è correlato a immunosenescenza, aumentata incidenza di co-morbidità e fattori socio-ambientali
- Soggetti immunocompromessi in conseguenza di patologie o terapia presentano un rischio aumentato di HZ

# Herpes Zoster

## Fattori di rischio

- **Età**

E' il fattore di rischio più importante; l'incidenza di HZ aumenta con l'aumentare dell'età

- **Condizioni di immunodepressione**

Aumento dell'incidenza e di forme con complicanze in individui con immunodepressione e/o risposta immunitaria alterata, con coinvolgimento della CMI

- **HIV/AIDS**

- **Neoplasie**

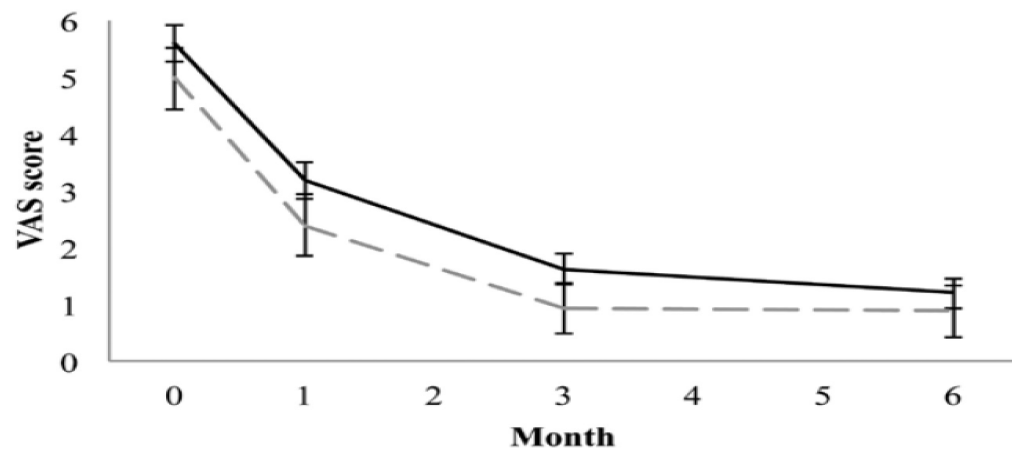
- **Trapianto d'organo**

- **Malattie autoimmuni**

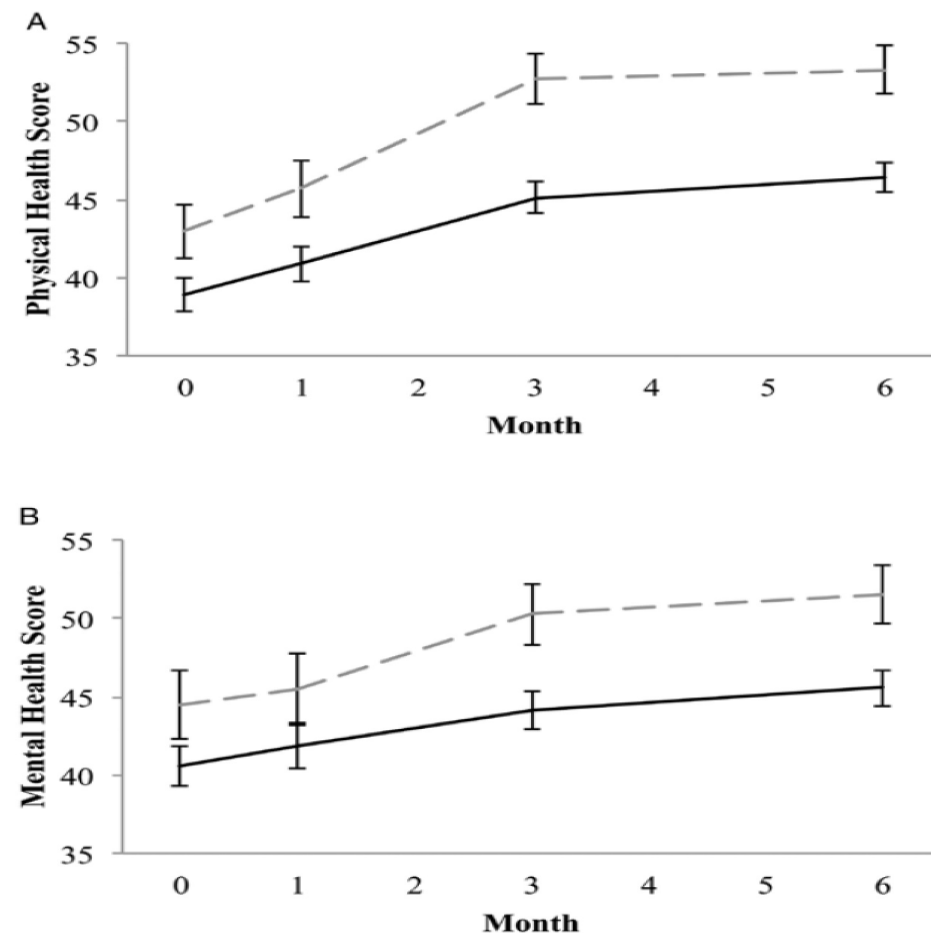
# Herpes Zoster

## Qualità della vita

- HZ è un'esperienza estremamente debilitante per il soggetto con compromissione delle capacità fisiche, produttive, relazionali e, in caso di cronicizzazione, psicologiche
- HZ e le complicanze correlate influenzano negativamente la qualità della vita delle persone affette
- Impatto sulle relazioni sociali e sulla famiglia:  
fino al 50% dei pz con HZ e fino al 81% di quelli con PHN riporta conseguenze negative sui rapporti familiari/sociali



**Figure 2.** Changes in age-adjusted pain intensity during follow-up: estimated Visual Analog Scale score means by group over time. Solid black line represents patients with underlying conditions. Dashed gray line represents patients without underlying conditions.



**Figure 3.** Changes in age-adjusted outcome measures during follow-up. **(A)** Estimated physical health score means by group over time. Solid black line represents patients with underlying conditions. Dashed gray line represents patients without underlying conditions. **(B)** Estimated mental health score means by group over time. Solid black line represents patients with underlying conditions. Dashed gray line represents patients without underlying conditions.

# Herpes Zoster

## Razionale e motivazioni per la prevenzione

- Impatto epidemiologico rilevante
- Complicanze frequenti e debilitanti (es. PHN)
- Impatto negativo sulla qualità della vita delle persone affette
- Possibilità sub-ottimale di trattamento delle complicanze
- Costi per la gestione diagnostica e clinico-terapeutica del paziente con Herpes Zoster acuto, delle ospedalizzazioni, complicanze e costi sociali HZ-correlati

# Tutti i vaccini contenuti nel calendario (PNPV 2017-2019) sono inseriti nel DPCM di definizione dei nuovi Livelli essenziali di assistenza (LEA)

Il calendario vaccinale

| Vaccino          | 0gg-30gg     | 3° mese     | 4° mese | 5° mese     | 6° mese | 7° mese | 11° mese    | 13° mese                | 15° mese | ↔ | 6° anno                 | 12°-18° anno                                     | 19-49 anni                   | 50-64 anni | > 64 anni | Soggetti ad aumentato rischio |
|------------------|--------------|-------------|---------|-------------|---------|---------|-------------|-------------------------|----------|---|-------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------|------------|-----------|-------------------------------|
| DTPa**<br>IPV    |              | DTPa<br>IPV |         | DTPa<br>IPV |         |         | DTPa<br>IPV |                         |          |   | DTPa***<br>IPV          | dTpaIPV                                          | 1 dose dTpa**** ogni 10 anni |            |           | (1)                           |
| Epatite B        | EpB-<br>EpB* | Ep B        |         | Ep B        |         |         | Ep B        |                         |          |   |                         |                                                  |                              |            |           | (2)                           |
| Hib              |              | Hib         |         | Hib         |         |         | Hib         |                         |          |   |                         |                                                  |                              |            |           | (3)                           |
| Pneumococco      |              | PCV         |         | PCV         |         |         | PCV         |                         |          |   |                         |                                                  |                              |            | PCV+PPSV  | (4)                           |
| MPRV             |              |             |         |             |         |         |             | MPRV                    |          |   | MPRV                    |                                                  |                              |            |           | (5)                           |
| MPR              |              |             |         |             |         |         |             | oppure<br>MPR<br>+<br>V |          |   | oppure<br>MPR<br>+<br>V |                                                  |                              |            |           | (5)<br>(6)                    |
| Varicella        |              |             |         |             |         |         |             |                         |          |   |                         |                                                  |                              |            |           |                               |
| Meningococco C   |              |             |         |             |         |         |             | Men C <sup>†</sup>      |          |   |                         | Men ACWY<br>conjugato                            |                              |            |           | (7)                           |
| Meningococco B*^ |              | Men B       | Men B   |             | Men B   |         |             | Men B                   |          |   |                         |                                                  |                              |            |           |                               |
| HPV              |              |             |         |             |         |         |             |                         |          |   |                         | HPV*: 2-3 dosi (in<br>funzione di età e vaccino) |                              |            |           | (8)                           |
| Herpes Zoster    |              |             |         |             |         |         |             |                         |          |   |                         |                                                  |                              |            | 1 dose#   | (10)                          |
| Rotavirus        |              | di vaccino) |         |             |         |         |             |                         |          |   |                         |                                                  |                              |            |           |                               |
| Epatite A        |              |             |         |             |         |         |             |                         |          |   |                         |                                                  |                              |            |           | (11)                          |

Aumento delle coperture vaccinali atteso nel periodo 2017 – 2020  
(Circolare Ministero della Salute, 9/3/2017)

|              |                           | Obiettivo di Copertura Vaccinale |      |      |      |
|--------------|---------------------------|----------------------------------|------|------|------|
| Fascia d'età | Vaccinazioni              | 2017                             | 2018 | 2019 | 2020 |
| Anziani      | Pneumococco (PCV13+PPV23) | 40%                              | 55%  | 75%  | 75%  |
|              | Zoster                    | -                                | 20%  | 35%  | 50%  |

(10) Herpes zoster: a partire dai 50 anni di età

La terza vaccinazione rilevante per il soggetto anziano è quella contro l'Herpes zoster. Tale immunizzazione è in grado di ridurre di circa il 65% i casi di nevralgia post-erpetica, che è una delle complicanze più frequenti e debilitanti della malattia, e circa il 50% di tutti i casi clinici di zoster. La coorte cui la vaccinazione deve essere offerta attivamente è rappresentata dai soggetti di 65 anni di età. Come per le precedenti fasce di età, possono sussistere particolari condizioni di

# Vaccino Zoster

L'Herpes Zoster è una malattia debilitante.

La presenza di alcune patologie può aumentare il rischio di patologia da herpes zoster o aggravarne il quadro sintomatologico. Oltre alla fascia d'età anziana la vaccinazione va quindi offerta in presenza di:

- **Diabete mellito**
  - popolazione affetta da diabete nel 2016: 5,3%
  - i soggetti diabetici soffrono di una significativa morbosità e mortalità a causa delle infezioni batteriche e virali
- **Patologia cardiovascolare**
  - prevalenza 5,6 milioni
- **BPCO**
  - prevalenza 5,9 milioni
- **Soggetti destinati a terapia immunosoppressiva**

# OGGETTO: Aggiornamento sulla vaccinazione contro Herpes zoster



1. Il PNPV prevede che la vaccinazione anti HZ deve essere offerta attivamente ai soggetti di 65 anni d'età e ai soggetti a rischio a partire dai 50 anni di età. Oltre alla fascia d'età anziana, la vaccinazione va quindi offerta in presenza di diabete mellito, patologia cardiovascolare, BPCO, soggetti destinati a terapia immunosoppressiva
2. Sinora era disponibile in Italia un vaccino vivo attenuato, in grado di ridurre di circa il 65% i casi di PNH, 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 (e PPV23)

# Il vaccino Zoster vivo attenuato (ZVL: ceppo OKA/Merck) previene la manifestazione clinica in un soggetto già infetto.



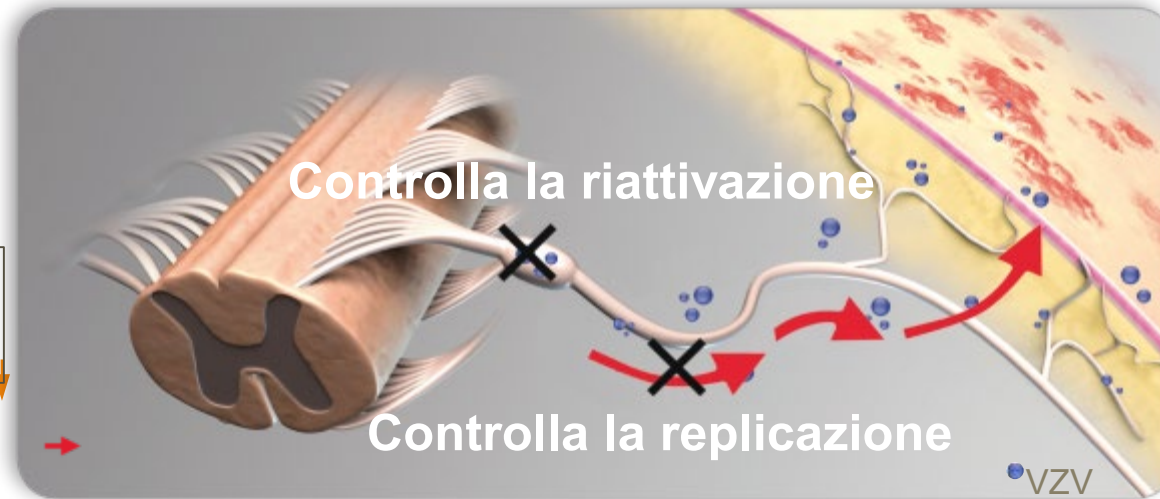
Il vaccino controlla



Riattivazione del virus latente della Varicella-Zoster

Replicazione e diffusione del VZV fino alla cute (danni neurologici)

VZV dopo la riattivazione e migrazione lungo la radice nervosa



**Aiuta a prevenire l'Herpes Zoster**

- Riducendo l'incidenza di HZ

**Attenua la severità della patologia**

- Riducendo la severità e la durata del dolore
- Riducendo l'incidenza di PHN

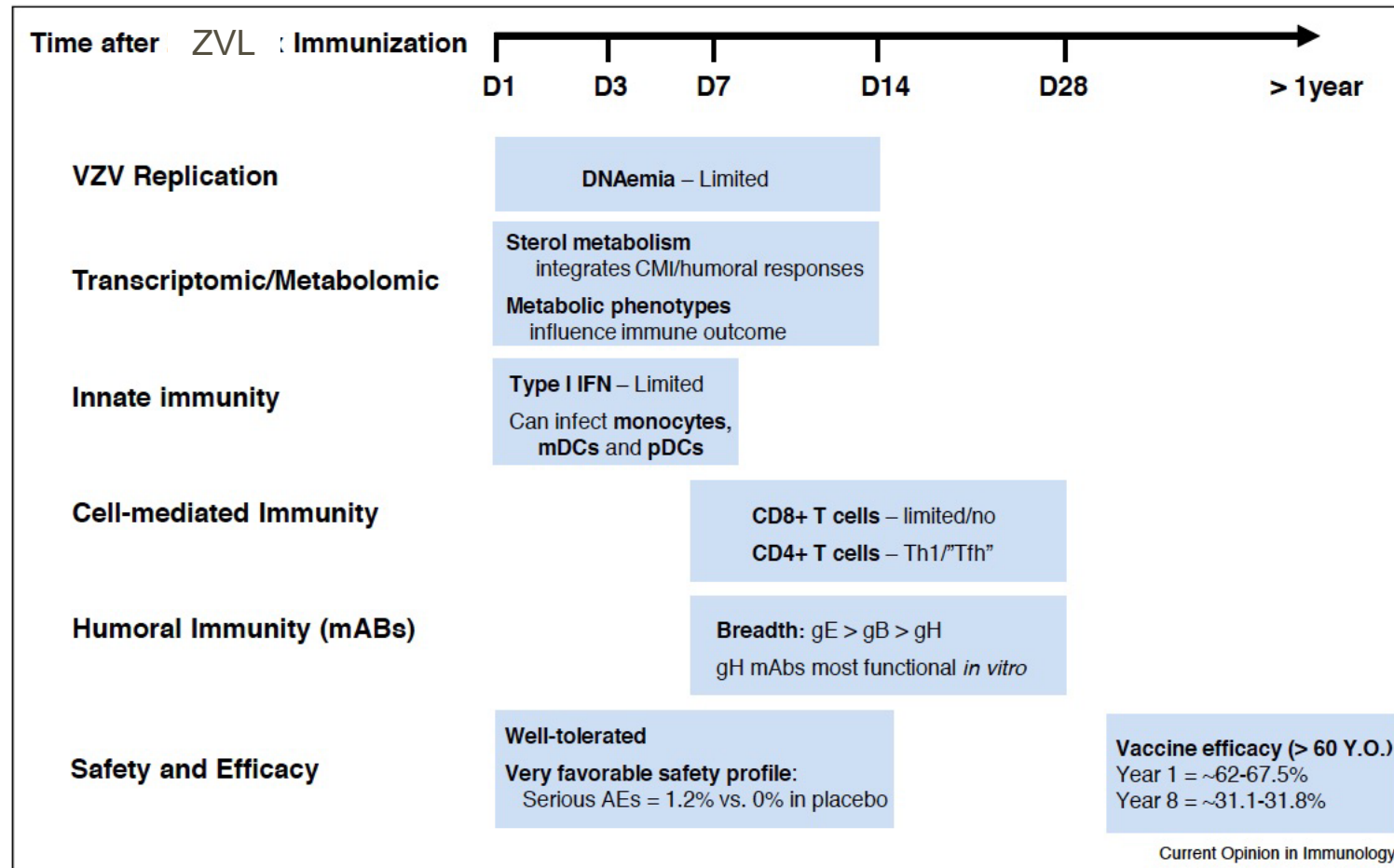
**Indicato per la prevenzione, ma non per il trattamento dell'Herpes Zoster e della Nevralgia post-erpetica**

# Understanding the immunology of the <sup>ZVL</sup> shingles vaccine

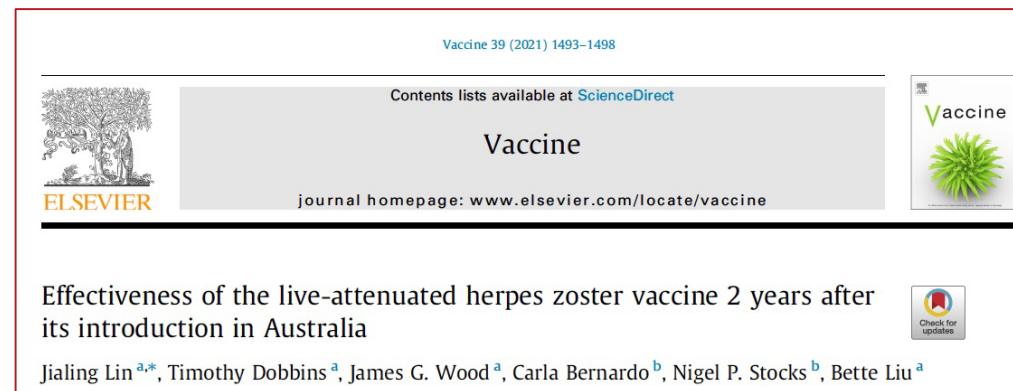
Nicole L Sullivan<sup>1</sup>, Christiane S Eberhardt<sup>2,3</sup>, Andreas Wieland<sup>2</sup>, Kalpit A Vora<sup>1</sup>, Bali Pulendran<sup>4</sup> and Rafi Ahmed<sup>2</sup>



Figure 1



Immune response, safety profile and durability after ZVL immunization.



**Table 2**

Incidence and hazard ratios for zoster according to vaccination status among patients turning 70–79 years old in Australia, in 2017 and 2018.

| Cohort       | Person-years | Number of cases | Incidence ( 1000 person-years) | Crude HR | Adjusted HR * (95% CI) | VE (95% CI)       |
|--------------|--------------|-----------------|--------------------------------|----------|------------------------|-------------------|
| 2017 cohort  |              |                 |                                |          |                        |                   |
| Vaccinated   | 9,688        | 35              | 3.6                            | 0.43     | 0.37 (0.25, 0.53)      | 63.5 (47.5, 74.6) |
| Unvaccinated | 30,317       | 264             | 8.7                            | Ref      | Ref                    | Ref               |
| 2018 cohort  |              |                 |                                |          |                        |                   |
| Vaccinated   | 16,716       | 66              | 3.9                            | 0.64     | 0.52 (0.38, 0.70)      | 48.2 (30.0, 61.7) |
| Unvaccinated | 24,782       | 156             | 6.3                            | Ref      | Ref                    | Ref               |

HR, hazard ratios; CI, confidence interval; VE, vaccine effectiveness.

\* Adjusted for age, sex, presence of comorbid conditions, prior general practitioner visit frequency, practice jurisdiction, remoteness and socioeconomic status.

Nel complesso, è stato riscontrato che nel primo anno del programma, quando il tempo medio trascorso dalla vaccinazione era di circa 8 mesi, EV% era del 64% (IC 95%: 48, 75), ma questa è scesa al 48% (IC 95%: 30, 62) nel secondo anno quando il tempo medio dalla vaccinazione era di circa 18 mesi.

# OGGETTO: Aggiornamento sulla vaccinazione contro Herpes zoster



1. Quest'anno sarà commercializzato in Italia, tramite il canale pubblico, un nuovo vaccino ricombinante adiuvato contro HZ, indicato nelle persone a partire da 50 aa d'età e negli individui ad aumentato rischio di HZ a partire da 18 aa d'età.
2. L'efficacia di questo vaccino (due dosi a distanza di 2 mesi) è intorno al 97% nei 50enni e del 91% negli over70enni. Negli studi effettuati, sono stati ridotti in modo significativo i ricoveri ospedalieri correlati a HZ. Nei pazienti adulti ( $\geq 18$  anni) sottoposti a trapianti di cellule staminali ematopoietiche autologhe o affetti da neoplasie ematologiche, l'efficacia è stata pari a circa il 68% e l'87%. Rispetto a PHN, l'efficacia varia da circa il 70% negli >80enni a circa il 100% nei 50enni e la protezione vaccinale sembra perdurare per diversi anni. Questo vaccino si è dimostrato efficace anche nel ridurre le complicanze correlate ad HZ diverse da PHN. Co-somministrabile con vaccini flu, PPV23 e dTpa.
3. La schedula vaccinale prevede la somministrazione di due dosi a distanza di 2 mesi l'una dall'altra. In caso di necessità, tale periodo può essere aumentato fino a 6 mesi, oppure, la seconda dose può essere somministrata da 1 a 2 mesi dopo la dose iniziale.
4. Questo vaccino può essere somministrato con la stessa schedula di vaccinazione in individui precedentemente vaccinati con il vaccino vivo attenuato contro HZ.

## OGGETTO: Aggiornamento sulla vaccinazione contro Herpes zoster



Questo documento porta sinteticamente all'attenzione  
le differenze principali dei due vaccini disponibili

### **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 gratuità 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)

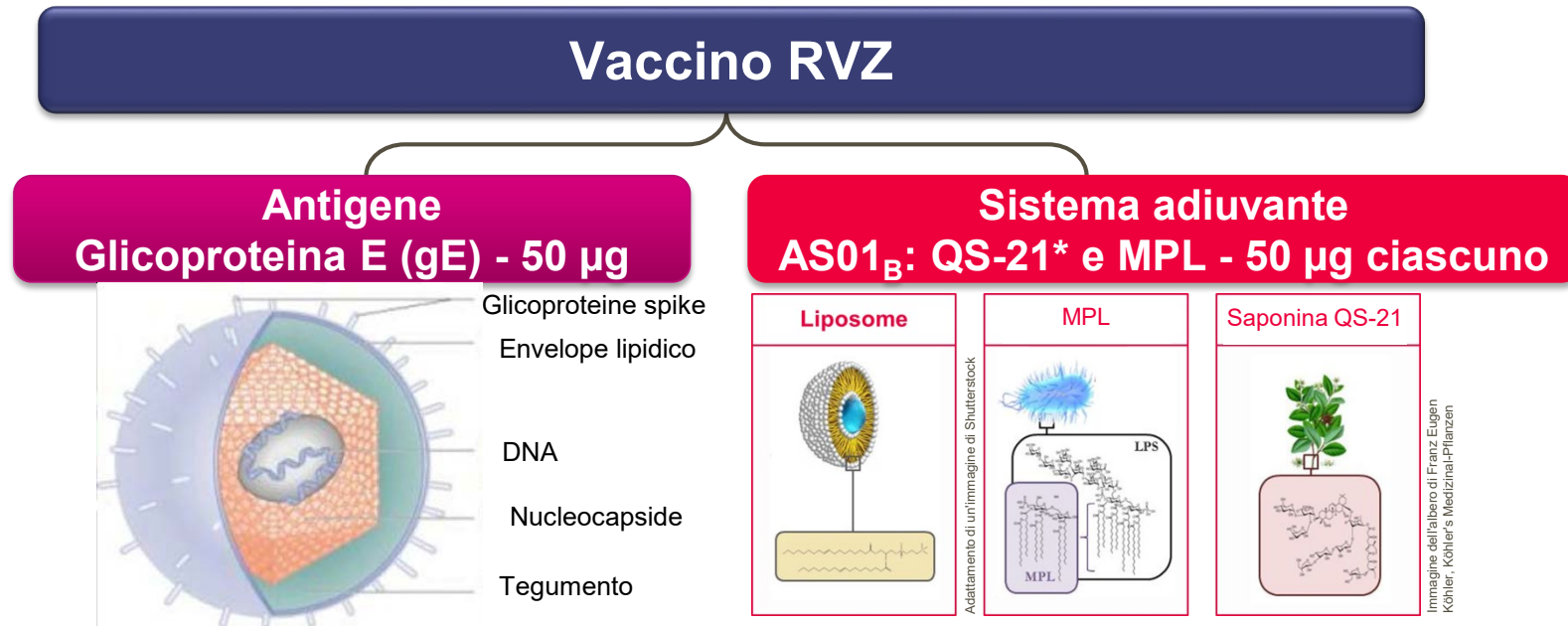
Federazione Italiana Medici di Medicina Generale – FIMMG (Segretario: Silvestro Scotti)

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

<http://www.igienistonline.it/docs/2021/09zoster.pdf>



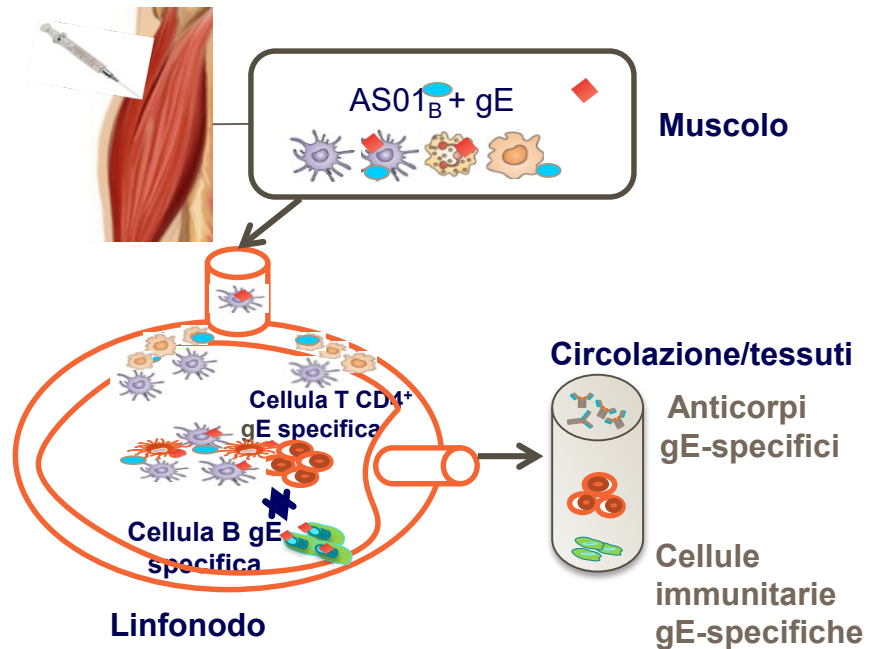
# Composizione del vaccino RZV



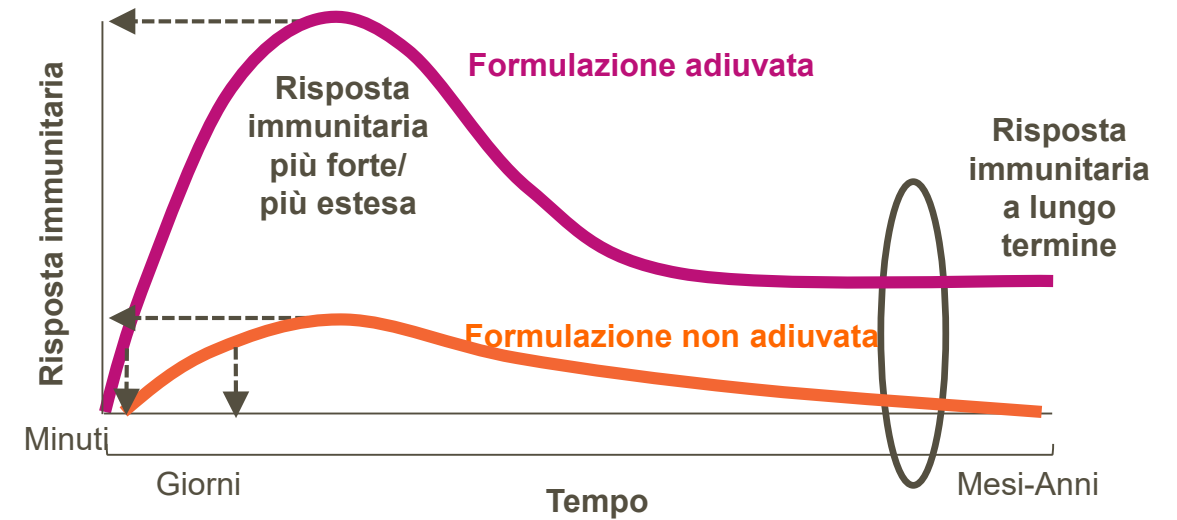
\*Adiuvante QS-21 concesso in licenza da Antigenics Inc, una società interamente controllata da Agenus Inc., società del Delaware, Stati Uniti; gE, glicoproteina; MPL, 3-O-desacyl-4'-monofosforil lipide A; QS-21, Quillaja saponaria Molina, frazione 21

# Il sistema adiuvante AS01<sub>B</sub> potenzia la risposta immunitaria verso gE

AS01 induce un'attivazione precoce e transitoria della risposta immunitaria innata<sup>1</sup>



La risposta precoce e temporanea, spesso associata a sintomi sistemici o locali, è seguita da una risposta elevata e duratura VZV-specifica<sup>2,3</sup>



Solo a scopo concettuale.  
Immagine illustrativa basata su Garçon N, et al. *Perspect Vaccinol* 2011<sup>4</sup>

Basato su Didierlaurent AM, et al. *Exp Rev Vac* 2017<sup>1</sup>

gE, glicoproteina E; VZV, virus della varicella zoster

1. Didierlaurent AM, et al. *Expert Rev Vaccines* 2017;15:55–63; 2. Didierlaurent J *Immunol.* 2014 Aug 15;193(4):1920-30; 3. Burny W et al. *Vaccine.* 2019 Mar 28;37(14):2004-2015; 4. Garçon N, et al. *Perspect Vaccinol* 2011;1:89–113

# Razionale per lo sviluppo di un vaccino non vivo ricombinante adiuvato

**Rispondere alle sfide in popolazioni specifiche:**

- Migliorare la risposta immunitaria e la prevenzione dell'herpes zoster nella popolazione di adulti anziani
- Idoneità all'uso in pazienti immunocompromessi

**Indurre una risposta immunitaria duratura contro il VZV:**

- Provocare una risposta immunitaria forte e duratura contro VZV
- Agire sul declino dell'immunità cellulare specifica al VZV (associata a un maggiore rischio di herpes zoster)

# Allegato I Riassunto delle caratteristiche del prodotto

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

RZV è indicato per la prevenzione dell'herpes zoster (HZ) e della nevralgia post-erpetica (PHN), in:

- adulti di età pari o superiore a 50 anni
- adulti di età pari o superiore a 18 anni ad aumentato rischio di HZ.

L'uso di RZV deve essere in accordo alle raccomandazioni ufficiali.

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

#### Posologia

La scheda di vaccinazione primaria consiste di due dosi da 0,5 ml ciascuna: una dose iniziale seguita da una seconda dose 2 mesi dopo.

Se è necessaria flessibilità nella scheda di vaccinazione, la seconda dose può essere somministrata tra 2 e 6 mesi dopo la prima dose.

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 iniziale.

Non è stata stabilita la necessità di una dose di richiamo dopo la vaccinazione primaria

RZV può essere somministrato con la stessa scheda in individui precedentemente vaccinati con ZVL.

# Studi (RCT) di fase III per RZV: ZOE-50 e ZOE-70 <sup>1,2</sup>

|                                       | ZOE-50 <sup>1</sup><br>(Zoster-006)                                                                                                                           | ZOE-70 <sup>2</sup><br>(Zoster-022)             |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Disegno dello studio                  | Studio multicentrico, randomizzato, in cieco per l'osservatore, controllato con placebo, multinazionale (Nord America, Europa, America Latina, Asia-Pacifico) |                                                 |
| Obiettivi primari                     | VE <sub>HZ</sub> in soggetti<br>≥50 anni di età                                                                                                               | VE <sub>HZ</sub> in soggetti<br>≥70 anni di età |
| Schedula                              | 2 dosi somministrate a 2 mesi di distanza                                                                                                                     |                                                 |
| Obiettivi primari (analisi aggregata) | VE <sub>PHN</sub> in individui ≥70 anni di età<br>Efficacia VE <sub>HZ</sub> in individui ≥70 anni di età                                                     |                                                 |
| Arruolamento effettivo                | 16160                                                                                                                                                         | 14816                                           |

Studi ZOE-50 e ZOE-70 condotti presso gli stessi centri

Soggetti ≥70 anni di età sono stati assegnati randomicamente a ZOE-50 o ZOE-70

PHN, nevralgia post-erpetica; VE, efficacia del vaccino

## VE<sub>HZ</sub> per RZV in ZOE-50 e ZOE-70<sup>1,2</sup>

| Età (anni)                                        | RZV*           |                                     | Placebo*       |                                     | VE <sub>HZ</sub> (IC 95%)† |
|---------------------------------------------------|----------------|-------------------------------------|----------------|-------------------------------------|----------------------------|
|                                                   | Casi di HZ (N) | Tasso di HZ (per 1000 persone-anno) | Casi di HZ (N) | Tasso di HZ (per 1000 persone-anno) |                            |
| ZOE-50 <sup>1‡</sup>                              |                |                                     |                |                                     |                            |
| Totale (≥50)                                      | 6 (7.344)      | 0,3                                 | 210 (7.415)    | 9,1                                 | 97,2 (93,7; 99,0)          |
| 50–59                                             | 3 (3.492)      | 0,3                                 | 87 (3.525)     | 7,8                                 | 96,6 (89,6; 99,3)          |
| 60–69                                             | 2 (2.141)      | 0,3                                 | 75 (2.166)     | 10,8                                | 97,4 (90,1; 99,7)          |
| Analisi aggregata di ZOE-50 e ZOE-70 <sup>2</sup> |                |                                     |                |                                     |                            |
| Totale (≥70)                                      | 25 (8.250)     | 0,8                                 | 284 (8.346)    | 9,3                                 | 91,3 (86,8; 94,5)          |
| 70–79                                             | 19 (6.468)     | 0,8                                 | 216 (6.554)    | 8,9                                 | 91,3 (86,0; 94,9)          |
| ≥80                                               | 6 (1.782)      | 1,0                                 | 68 (1.792)     | 11,1                                | 91,4 (80,2; 97,0)          |

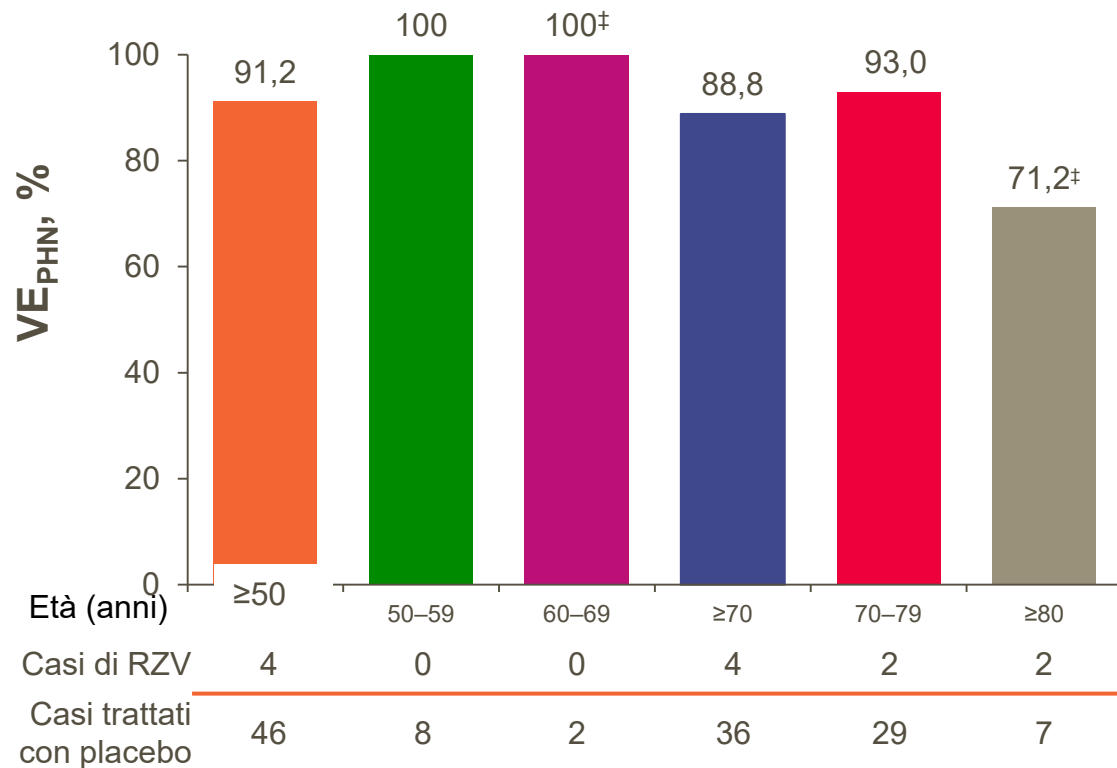
\*Coorte vaccinata modificata (esclude i soggetti che non hanno ricevuto la dose 2 o che hanno sviluppato HZ entro 1 mese dalla dose 2); <sup>†</sup>p<0,001 per tutti i confronti rispetto al placebo;

<sup>‡</sup>Follow-up medio 3,2 anni; IC, intervallo di confidenza; N, numero di soggetti; HZ, herpes zoster; RZV, vaccino anti-herpes zoster ricombinante; VE<sub>HZ</sub>, efficacia del vaccino contro l'HZ

# Complicanze PHN e non PHN per gruppi di età

## Analisi aggregata (ZOE-50 e ZOE-70)

### VE contro PHN\*<sup>1</sup>



### VE contro complicanze correlate a HZ\* PHN<sup>1</sup>      Complicanze non PHN<sup>§2</sup>

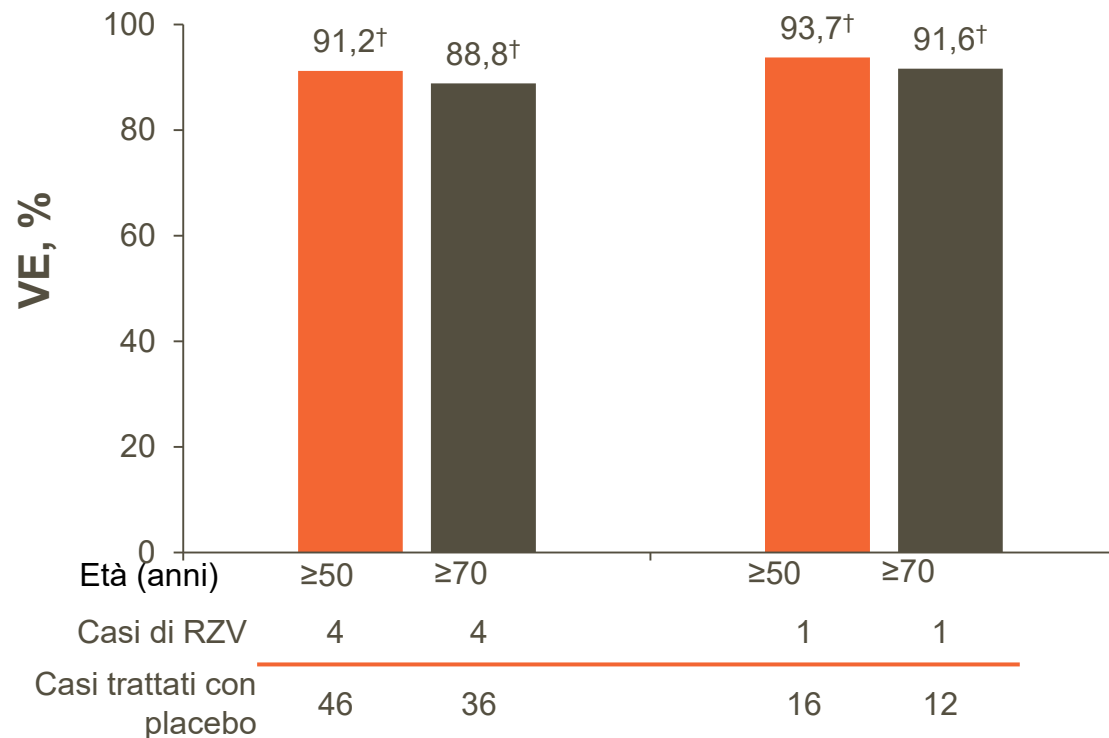
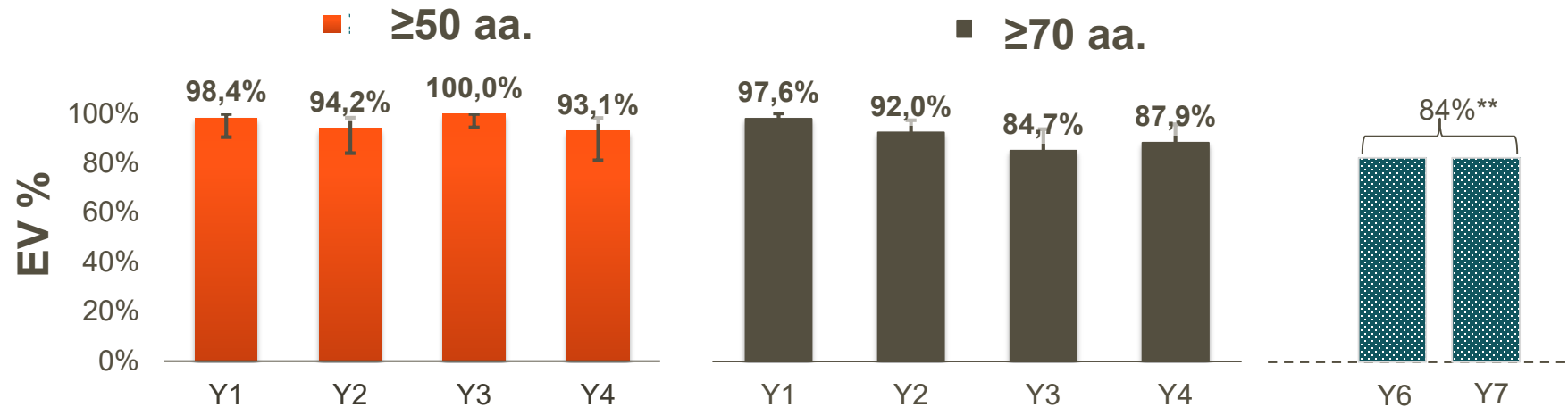


Figure redatte da GSK basate su dati grezzi di Cunningham AL, et al. N Engl J Med 2016

\*Periodi di follow-up mediano: complessivamente, 3,8 anni<sup>1</sup>; ZOE-50, 3,9 anni<sup>2</sup>; e ZOE-70, 3,7 anni<sup>2</sup>; † p<0,01 vs placebo (non mostrato); ‡ Il numero di casi nel gruppo placebo non era sufficiente per ottenere un risultato significativo; §Vasculite da HZ, malattia disseminata, oftalmica e neurologica; HZ, herpes zoster; PHN, nevralgia post-erpetica. PHN definita come dolore associato a herpes zoster valutato come ≥3 (su una scala 0-10), che persiste o si presenta per oltre 90 giorni dopo l'insorgenza dell'eruzione cutanea da herpes zoster utilizzando lo Zoster Brief Pain Inventory (ZBPI); RZV, vaccino contro l'herpes zoster ricombinante; VE, efficacia del vaccino

# L'efficacia di RZV contro l'HZ persiste nel tempo\*



**VE overall pari a 90,9% nei 7 anni di follow up**  
(tra un mese e 7,1 anni dopo la vaccinazione)

ZOE-50 (≥50 aa.) e pooled ZOE-50/ZOE-70 (≥70 aa.), mTVC.

\*Efficacia vaccinale aggiustata per età e regione

\*\* Risultato dall'analisi ad interim dello studio di estensione Zoster-049

## The Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine Confers Long-Term Protection Against Herpes Zoster: Interim Results of an Extension Study of the Pivotal Phase 3 Clinical Trials ZOE-50 and ZOE-70

Céline Boutry,<sup>1,4</sup> Andrew Hastie,<sup>2</sup> Javier Díez-Domingo,<sup>3</sup> Juan Carlos Tinoco,<sup>4</sup> Chong-Jen Yu,<sup>5</sup> Charles Andrews,<sup>4</sup> Jean Beytout,<sup>7</sup> Covadonga Caso,<sup>4</sup> Huey-Shinn Cheng,<sup>8</sup> Hee Jin Cheong,<sup>10</sup> Eun Ju Choo,<sup>11</sup> Dan Curia,<sup>12</sup> Emmanuel Di Paolo,<sup>13</sup> Marc Dionne,<sup>14</sup> Tamara Eckermann,<sup>15</sup> Meral Esen,<sup>16</sup> Murdo Ferguson,<sup>17</sup> Wayne Ghesquiere,<sup>18</sup> Shinn-Jang Hwang,<sup>19,20</sup> Thiago Junqueira Avelino-Silva,<sup>21</sup> Pavel Kosina,<sup>22</sup> Chiao-Shong Liu,<sup>23</sup> Jukka Markkula,<sup>24</sup> Beate Moeckesch,<sup>25</sup> Claudia Murta de Oliveira,<sup>26</sup> Dae Won Park,<sup>27</sup> Karlis Pauksens,<sup>28</sup> Paola Pirrotta,<sup>29</sup> Georg Plassmann,<sup>30</sup> Carol Pretswell,<sup>31</sup> Lars Rombo,<sup>32</sup> Bruno Salau,<sup>33</sup> Johan Sammarin Berglund,<sup>34</sup> Isabelle Schenkenberg,<sup>35</sup> Tina Schwarz,<sup>36</sup> Meng Shi,<sup>37</sup> Benita Ukkonen,<sup>38</sup> Toufik Zahaf,<sup>39</sup> Cristiano Zerbini,<sup>40</sup> Anne Schuind,<sup>41</sup> and Anthony L. Cunningham<sup>42</sup>, on behalf of the Zoster-049 Study Group

CID 2022:74 (15 April)

**Table 2. Vaccine Efficacy in the ZOE-50 and ZOE-70 Studies and the Current Long-Term Follow-up Study After at Least 2 Additional Years of Follow-up**

|                                                                                                                                                        | Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine |    |                        |                                   | Historical Control <sup>a</sup> /Placebo Group in ZOE-50 and ZOE-70 <sup>b</sup> |     |                        |                                   | Vaccine Efficacy, % (95% Confidence Interval) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----|------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----|------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------|
|                                                                                                                                                        | N                                     | n  | Sum of Follow-up Years | Incidence (per 1000 Person-Years) | N                                                                                | n   | Sum of Follow-up Years | Incidence (per 1000 Person-Years) |                                               |
| Vaccine efficacy in the current follow-up study: primary objective (up to the data lock point for the interim analysis in the current follow-up study) |                                       |    |                        |                                   |                                                                                  |     |                        |                                   |                                               |
| Overall <sup>a</sup>                                                                                                                                   | 7277                                  | 27 | 19 621.7               | 1.4                               | 7277                                                                             | 169 | 19 621.7               | 8.6                               | 84.0 (75.9–89.8)                              |
| Vaccine efficacy from 1 month post-dose 2: secondary objective (up to the data lock point for the interim analysis in the current follow-up study)     |                                       |    |                        |                                   |                                                                                  |     |                        |                                   |                                               |
| Overall                                                                                                                                                | 13 881                                | 59 | 72 744.6               | 0.8                               | 13 881                                                                           | 651 | 72 744.6               | 8.9                               | 90.9 (88.2–93.2)                              |
| Year 1 <sup>b</sup>                                                                                                                                    | 13 881                                | 3  | 13 744.5               | 0.2                               | 14 035                                                                           | 130 | 13 823.3               | 9.4                               | 97.7 (93.1–99.5)                              |
| Year 2 <sup>b</sup>                                                                                                                                    | 13 569                                | 10 | 13 415.6               | 0.7                               | 13 564                                                                           | 136 | 13 332.5               | 10.2                              | 92.7 (86.2–96.6)                              |
| Year 3 <sup>b</sup>                                                                                                                                    | 13 185                                | 9  | 13 016.1               | 0.7                               | 13 074                                                                           | 116 | 12 834.0               | 9.0                               | 92.4 (85.0–96.6)                              |
| Year 4 <sup>b</sup>                                                                                                                                    | 12 757                                | 10 | 12 946.7               | 0.8                               | 12 517                                                                           | 95  | 12 637.4               | 7.5                               | 89.8 (80.3–95.2)                              |
| Year 6 <sup>a</sup>                                                                                                                                    | 7277                                  | 10 | 7208.8                 | 1.4                               | 7277                                                                             | 66  | 7208.8                 | 9.2                               | 84.9 (70.4–93.1)                              |
| Year 7 <sup>a</sup>                                                                                                                                    | 7097                                  | 10 | 6993.1                 | 1.4                               | 7097                                                                             | 68  | 6993.1                 | 9.7                               | 85.3 (71.3–93.3)                              |
| Year 8 <sup>a,c</sup>                                                                                                                                  | 6876                                  | 7  | 5160.2                 | 1.4                               | 6876                                                                             | 44  | 5160.2                 | 8.5                               | 84.1 (64.4–94.0)                              |

No data are available for year 5 because that period corresponds to the gap between ZOE-50 and ZOE-70 and the current follow-up study. The follow-up ceased at the first occurrence of a confirmed herpes zoster (HZ) episode. N is the number of individuals included in each group; n is the number of individuals having at least 1 confirmed herpes zoster episode.

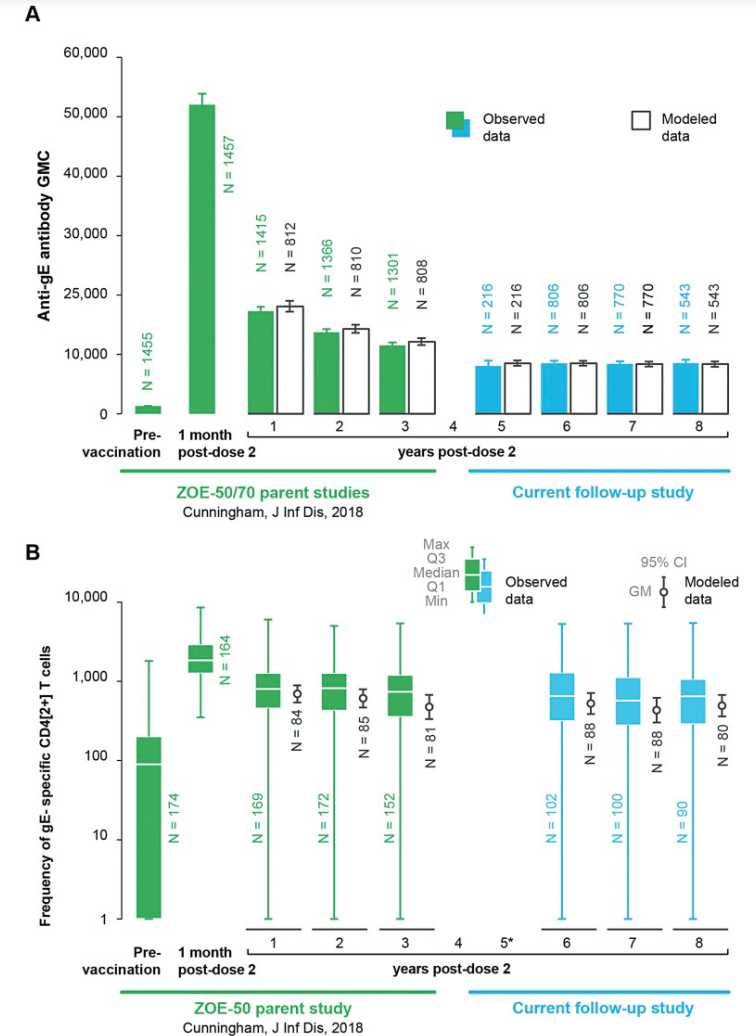
Abbreviations: ZOE-50, pivotal phase 3 clinical trial of RZV in adults aged ≥50 years; ZOE-70, pivotal phase 3 clinical trial of RZV in adults aged ≥70 years.

<sup>a</sup>Adjuvanted recombinant zoster vaccine (RZV) vs matched historical controls from the placebo group in the ZOE-50/70 studies, adjusted for age and region at randomization during the ZOE-50/70 studies. The same N and follow-up period were considered for the historical control and vaccinated group. n for historical controls represents the projected number of included placebo group participants from ZOE-50/70 with at least 1 confirmed HZ episode based on the estimated incidence rate.

<sup>b</sup>RZV vs placebo recipients from the ZOE-50/70 trials adjusted for region.

<sup>c</sup>At the data lock point for the interim analysis in the current follow-up study, data collection for year 8 was still incomplete.

P < .0001 for all vaccine efficacy estimates.

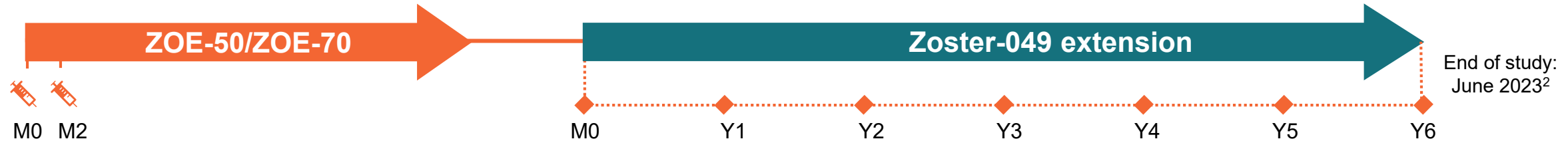


**Figure 3.** Persistence of humoral and cell-mediated immune responses to RZV in the ZOE-50 and ZOE-70 studies and the current follow-up study up to the data lock point for the interim analysis (according-to-protocol cohort for immunogenicity persistence). **A**, Anti-gE antibody GMCs. **B**, Frequencies of CD4(2+) T cells. \*Data not shown because only 3 participants had available results for this analysis. Abbreviations: CD4(2+) T cells, CD4 T cells expressing at least 2 of 4 assessed activation markers: interferon- $\gamma$ , interleukin-2, tumor necrosis factor- $\alpha$ , and CD40 ligand; Q1 and Q3, first and third quartiles, respectively; CI, confidence interval; gE, glycoprotein E; GM, geometric mean; GMC, geometric mean concentration; N, number of participants with available results; RZV, adjuvanted recombinant zoster vaccine; ZOE-50, pivotal phase 3 clinical trial of RZV in adults aged ≥50 years; ZOE-70, pivotal phase 3 clinical trial of RZV in adults aged ≥70 years.

# Long-term follow-up: Overall vaccine efficacy

Modified total vaccinated cohort (mTVC; N=7277)

**RZV demonstrated VE against HZ until the data lock point for the Year 4 interim analysis (August 2021)<sup>1</sup>**



**Primary endpoint:** VE against HZ during  $\geq 4$  years of follow-up in ZOSTER-049 (N=7277)

**81.6% (95% CI: 75.2–86.6%)**  
**Mean follow-up 5.6 ( $\pm 0.3$ ) to 9.6 ( $\pm 0.3$ ) years**

**Secondary endpoint:** VE against HZ from 1-month post-dose 2 in ZOE-50/ZOE-70 until the data lock point for the Year 4 interim analysis of ZOSTER-049 (N=13,881)

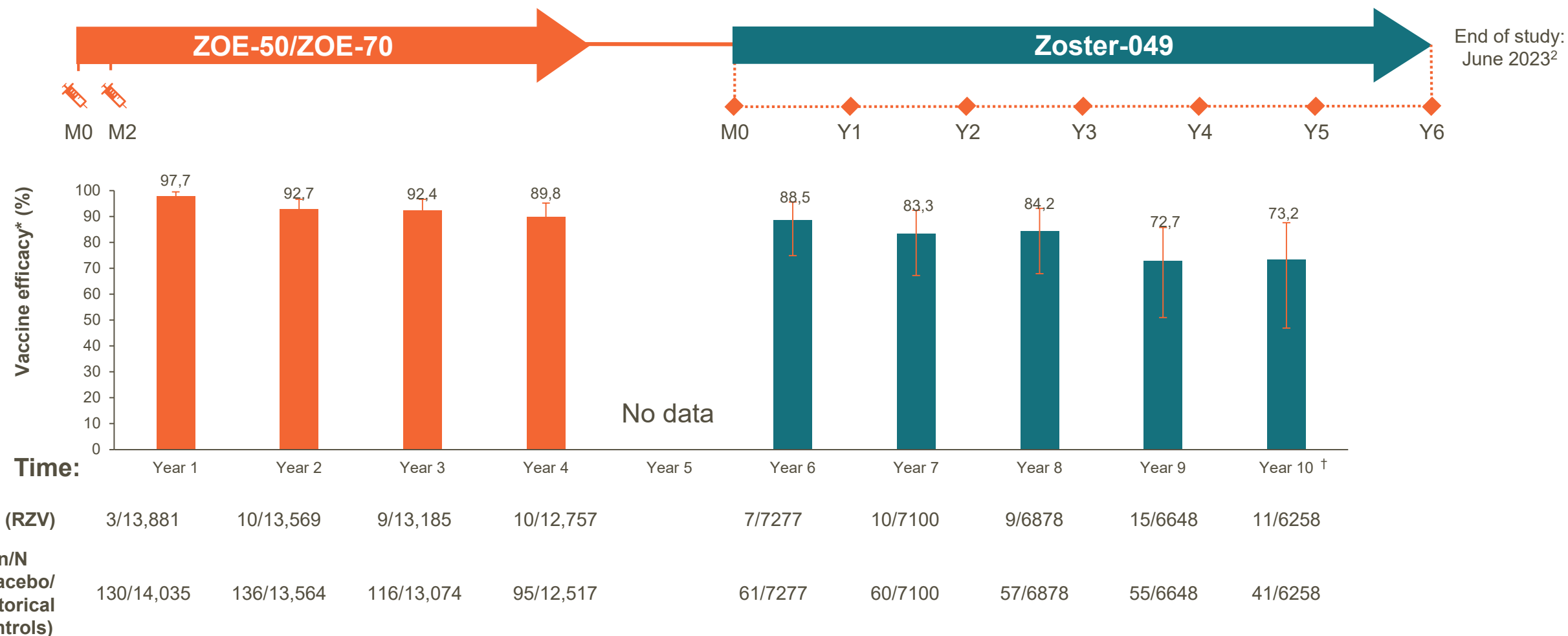
**89.0% (95% CI: 85.6–91.3%)**  
**Mean follow-up 9.6 $\pm 0.3$  years**

**Safety profile remains clinically acceptable, and no new safety signals were identified up to DLP for Year 4 interim analysis<sup>1,2</sup>**



# Zoster-049: efficacia vaccinale ad ogni anno del follow-up

mTVC (N=7277); da 1 mese post-dose 2 all'analisi ad interim del 4°anno di follow-up (Agosto 2021)<sup>1</sup>



M, month; mTVC, modified total vaccinated cohort; N, number of individuals included in each group; n, number of individuals having at least one confirmed herpes zoster episode; RZV, recombinant zoster vaccine; Y, year

1. Strezova A et al. *Open Forum Infect Dis* 2022; submitted; 2. ClinicalTrials.gov. NCT02723773. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02723773> (accessed August 2022)

# Programma clinico RZV in soggetti immunocompromessi (IC)



**Virus Dell'  
Immunodeficienza  
Umana (HIV)**  
Persone affette da HIV<sup>1</sup>



**Trapianto Con Cellule  
Staminali Ematopoietiche  
Autologhe (aHSCT)**  
Post-trapianto autologo<sup>2</sup>



**Neoplasie  
Ematologiche**  
Durante la  
chemioterapia  
immunosoppressiva<sup>3</sup>



**Trapianti  
Renali**  
Post-trapianto renale<sup>4</sup>



**Tumore Solido**  
Neoplasie maligne  
solide  
durante la  
chemioterapia  
immunosoppressiva<sup>5</sup>

| Sperimentazione         | Zoster-015*                              | Zoster-002       | Zoster-039                   | Zoster-041               | Zoster-028       |
|-------------------------|------------------------------------------|------------------|------------------------------|--------------------------|------------------|
| Fasi                    | Fase 1/2a (N=123)                        | Fase 3 (N=1.846) | Fase 3 (N=562)               | Fase 3 (N=264)           | Fase 2/3 (N=232) |
| Tipo di sperimentazione | Controllata con placebo, ≥18 anni di età |                  |                              |                          |                  |
| Endpoint primari        | Immunogenicità/<br>Sicurezza             | Efficacia        | Immunogenicità/<br>sicurezza | Immunogenicità/sicurezza |                  |
| Tempistiche delle dosi  | Mese 0, 2, 6<br>(3 dosi)                 | Mese 0, 1-2      |                              |                          |                  |

\*Prima del programma di fase 3, RZV è stato studiato in uno studio di fase 1/2a su pazienti affetti da HIV; l'efficacia è stata valutata in un'analisi post-hoc<sup>3</sup> aHSCT, trapianto con cellule staminali ematopoietiche autologhe; HIV, virus dell'immunodeficienza umana, IC, immunocompromesso



# RZV in soggetti con trapianto con cellule staminali ematopoietiche autologhe (aHSCT ≥18 aa di età)

a-HSCT

50 - 70 gg



1 - 2 mesi



follow-up medio 21 mesi

1<sup>a</sup> dose

2<sup>a</sup> dose

|                | Efficacia verso HZ |
|----------------|--------------------|
| <b>Overall</b> | <b>68.2%</b>       |
| 18-49 aa       | 71.8%              |
| ≥50 aa         | 67.3%              |

|                                      | Efficacia verso complicanze |
|--------------------------------------|-----------------------------|
| <b>PHN</b>                           | <b>89.3%</b>                |
| <b>Altre complicanze HZ</b>          | 77.8%                       |
| <b>Ospedalizzazioni HZ-correlate</b> | 84.7%                       |

## RZV in pazienti con tumori ematologici ≥18 aa di età

HM

Durante la chemioterapia  
10 giorni prima/dopo il trattamento

Post-chemioterapia  
1<sup>a</sup> dose 10 giorni -6 mesi dopo il  
trattamento



1<sup>a</sup> dose

1 - 2 mesi



2<sup>a</sup> dose

follow-up medio 11 mesi

**Efficacia verso HZ**  
(post-hoc analysis)

**87.2%)**

## Riepilogo: sicurezza osservata negli studi approvativi

- Le incidenze complessive di SAE, decessi e pIMD sono state simili tra RZV e placebo (nessuna differenza complessivamente e in nessun intervallo temporale)<sup>1</sup>
- Il sintomo segnalato più frequentemente è stato il dolore nel sito di iniezione; mialgia, affaticamento e cefalea sono stati i sintomi generali segnalati più frequentemente<sup>2,3</sup>
- La maggior parte delle reazioni, sia locali che sistemiche, sono state di intensità da lieve a moderata e di breve durata (1–3 giorni)<sup>2,3</sup>
- La compliance al vaccino con 2 dosi è stata elevata (>94%)<sup>2,3</sup>

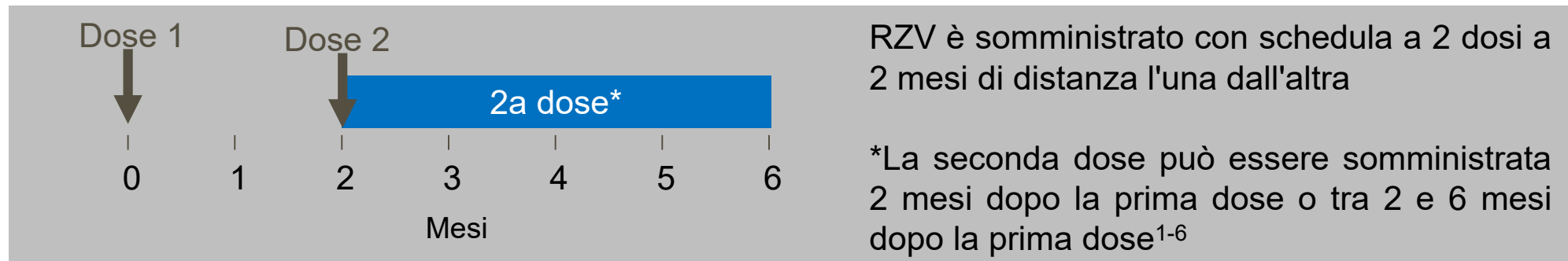
1. Lopez-Fauqued M et al. Vaccine 2019; 37(18):2482-2493

2. Lal H, et al. N Engl J Med 2015;372:2087–96; 3. Cunningham AL, et al. N Engl J Med 2016;75:1019–32

# Sommario EA in soggetti immunocompromessi (≥18 aa)

|                                                                                                           | auHSCT |         | HIV  |         | Tumori solidi                                                                                                                      |         | Tumori ematologici |         | Riceventi trapianto renale |         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------|------|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|--------------------|---------|----------------------------|---------|
|                                                                                                           | RZV    | Placebo | RZV  | Placebo | RZV                                                                                                                                | Placebo | RZV                | Placebo | RZV                        | Placebo |
| <b>SAE %</b>                                                                                              | 28,5   | 26,1    | 8,1  | 4,1     | 30,8                                                                                                                               | 36,5    | 23,3               | 29,4    | 19,7                       | 25,0    |
| <b>PIMD %</b>                                                                                             | 1,4    | 0,9     | 0,0  | 0,0     | 0,0                                                                                                                                | 0,9     | 1,1                | 0,7     | 3,0                        | 1,5     |
| <b>AE Fatali %</b>                                                                                        | 8,4    | 8,5     | 0,0  | 0,0     | 10,3                                                                                                                               | 9,6     | 10,2               | 13,3    | 0,8                        | 0,8     |
| <b>Peggioramento della condizione clinica %</b>                                                           | 8,8    | 8,9     | 12,2 | 10,2    | ---                                                                                                                                | ---     | 15,9               | 20,8    | 3,0                        | 5,3     |
| La reattogenicità era accettabile e come prevista sulla base di studi precedenti negli anziani (≥50 anni) |        |         |      |         | SAE, decessi e pIMD erano simili tra i gruppi (RZV e placebo)<br>Gli EA gravi erano per lo più correlati alla malattia sottostante |         |                    |         |                            |         |

# RZV è somministrato con schedula a 2 dosi

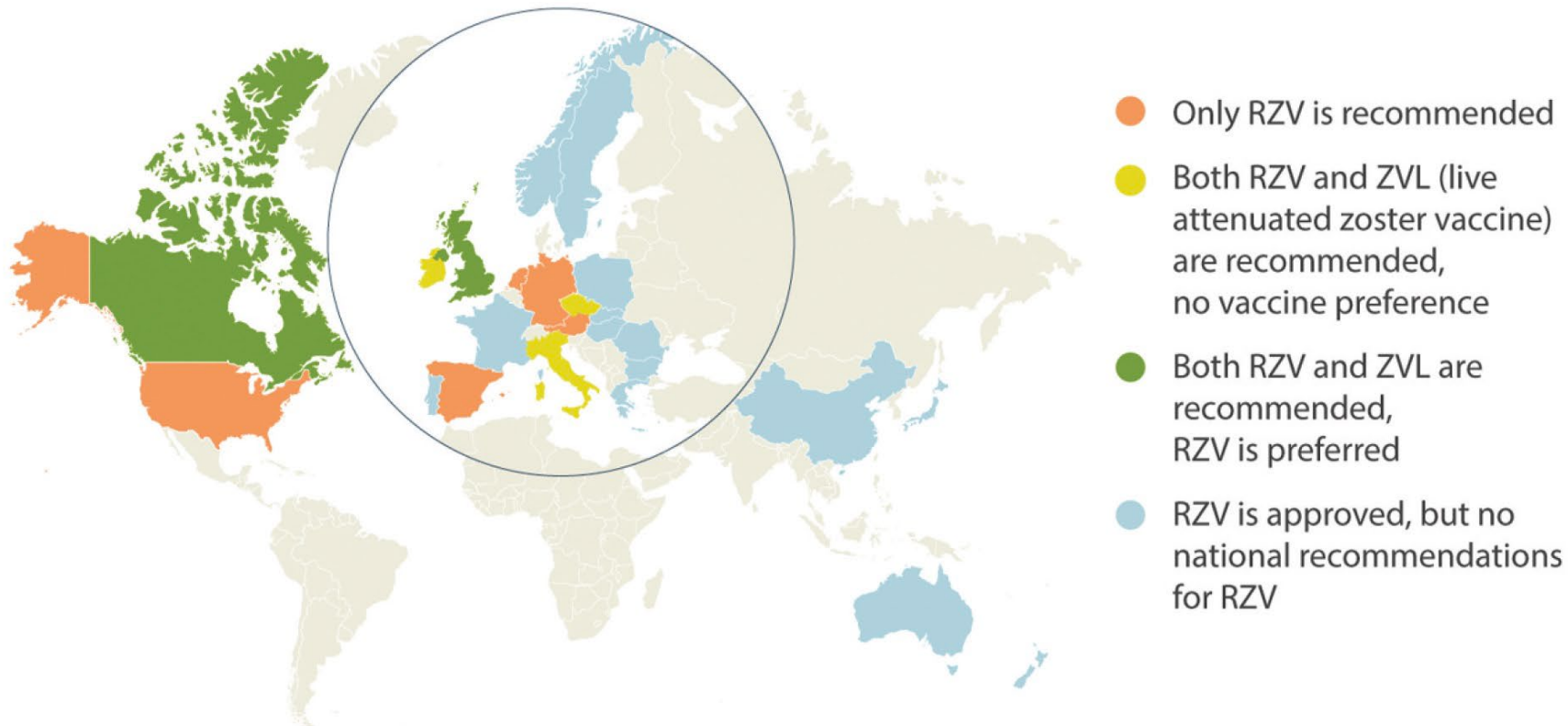


- Dopo la ricostituzione, somministrare RZV immediatamente
- **Somministrare 2 dosi** (0,5 mL ciascuna) per via intramuscolare in base alla seguente schedula:
  - Una 1a dose al Mese 0 seguita da una 2a dose somministrata al Mese 2. Se necessario, la 2a dose può essere somministrata tra 2 e 6 mesi dopo la 1a dose
- **Co-somministrabilità:**
  - con vaccino contro l'influenza stagionale inattivato quadrivalente
  - con vaccino pneumococcico polisaccaridico 23valente (PPV23)
  - con vaccino difterico, tetanico e pertossico acellulare (Tdap)
- **Controindicazioni:**
  - Ipersensibilità alle sostanze attive o a qualsiasi degli eccipienti del vaccino o dopo 1 dose precedente di RZV.

REVIEW

 OPEN ACCESS  Check for updates

## A practitioner's guide to the recombinant zoster vaccine: review of national vaccination recommendations



Herpes zoster vaccination guidelines/recommendations discussing ZVL exclusively were considered out of scope

## Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Herpes Zoster Vaccines

Kathleen L. Dooling, MD<sup>1</sup>; Angela Guo, MPH<sup>1</sup>; Manisha Patel, MD<sup>1</sup>; Grace M. Lee, MD<sup>2</sup>; Kelly Moore, MD<sup>3</sup>; Edward A. Belongia, MD<sup>4</sup>; Rafael Harpaz, MD<sup>1</sup>

US Department of Health and Human Services/Centers for Disease Control and Prevention

MMWR / January 26, 2018 / Vol. 67 / No. 3

### BOX. Recommendations for the use of herpes zoster vaccines

In October 2017, the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) made the following three recommendations:

1. Recombinant zoster vaccine (RZV) is recommended for the prevention of herpes zoster and related complications for immunocompetent adults aged  $\geq 50$  years.
2. RZV is recommended for the prevention of herpes zoster and related complications for immunocompetent adults who previously received zoster vaccine live (ZVL).
3. RZV is preferred over ZVL for the prevention of herpes zoster and related complications.

These recommendations serve as a supplement to the existing recommendations for the use of ZVL in immunocompetent adults aged  $\geq 60$  years.

# Clinical Considerations for Use of Recombinant Zoster Vaccine (RZV, Shingrix) in Immunocompromised Adults Aged $\geq 19$ Years

On July 23, 2021, the FDA expanded the indication for RZV to include adults aged  $\geq 18$  years who are or will be at increased risk for shingles because of immunodeficiency or immunosuppression caused by known disease or therapy (2). On October 20, 2021, ACIP recommended two doses of RZV for the prevention of shingles and related complications in adults aged  $\geq 19$  years who are or will be immunodeficient or immunosuppressed because of disease or therapy.

These clinical considerations are intended to supplement the MMWR policy note published in January 2022 (3) and will be updated as new information becomes available.

## Guidance for persons with selected immunocompromising conditions

### Hematopoietic cell transplant (HCT) recipients

- Autologous HCT: Administer RZV at least 3–12 months after transplantation, depending on timing of discontinuation of prophylactic antiviral therapy; vaccination prior to discontinuation of antiviral therapy is preferred (see Antiviral medications section below).
- Allogeneic HCT: Administer RZV at least 6–12 months after transplantation, depending on timing of discontinuation of prophylactic antiviral therapy; vaccination prior to discontinuation of antiviral therapy is preferred (see Antiviral medications section below).

### Solid organ transplant recipients

- When possible, administer RZV prior to transplantation.
- If vaccination prior to transplantation is not possible, administer RZV at least 6–12 months after transplantation, preferably at a time of stable graft function (no recent rejection), and on maintenance immunosuppression.

### Patients with cancer

- When possible, administer RZV prior to chemotherapy, treatment with immunosuppressive medications, radiation therapy, or splenectomy.
- If vaccination prior to chemotherapy, treatment with immunosuppressive medications, radiation therapy, or splenectomy is not possible, administer RZV:
  - When the immune system is no longer acutely suppressed, or
  - For patients receiving continuous immunosuppressive therapies when the immune response is likely to be most robust.
- For patients receiving anti-B cell therapies (e.g., rituximab), administer a dose of RZV approximately 4 weeks prior to the next scheduled therapy.

### Persons living with human immunodeficiency virus (HIV)

- Antiretroviral treatment for HIV may improve immune response to vaccination.
- While greater immunogenicity has been seen in the setting of viral suppression or higher CD4 cell counts with some vaccines, administration of inactivated or recombinant vaccines does not have to be delayed if these criteria have not been met, especially if that would lead to a significant delay of vaccine administration.
- Patients with advanced HIV should receive RZV, because the risk of shingles is further increased in the setting of such immune compromise.

### Patients with autoimmune and inflammatory conditions

- Vaccination should optimally occur in the setting of well-controlled autoimmune and inflammatory diseases (i.e., not during acute disease or flares).
- When possible, administer RZV prior to initiation of immunosuppressive medications.
- If vaccination prior to initiation of immunosuppressive medications is not possible, administer RZV when immunosuppression is anticipated to be low.
- For patients receiving anti-B cell therapies (e.g., rituximab), administer a dose of RZV approximately 4 weeks prior to the next scheduled therapy.

**Table 2** Recommended Adult Immunization Schedule by Medical Condition or Other Indication, United States, 2022

| Vaccine                             | Pregnancy                  | Immuno-compromised (excluding HIV infection)                | HIV infection CD4 percentage and count                         |                               | Asplenia, complement deficiencies                                                      | End-stage renal disease, or on hemodialysis | Heart or lung disease; alcoholism <sup>1</sup> | Chronic liver disease | Diabetes              | Health care personnel <sup>2</sup> | Men who have sex with men |  |
|-------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------------------|---------------------------|--|
|                                     |                            |                                                             | <15% or <200 mm <sup>3</sup>                                   | ≥15% and ≥200 mm <sup>3</sup> |                                                                                        |                                             |                                                |                       |                       |                                    |                           |  |
| IIV4 or RIV4                        | 1 dose annually            |                                                             |                                                                |                               |                                                                                        |                                             |                                                |                       |                       |                                    |                           |  |
| or<br>LAIV4                         | Contraindicated            |                                                             |                                                                |                               |                                                                                        | Precaution                                  |                                                |                       | or<br>1 dose annually |                                    |                           |  |
| Tdap or Td                          | 1 dose Tdap each pregnancy | 1 dose Tdap, then Td or Tdap booster every 10 years         |                                                                |                               |                                                                                        |                                             |                                                |                       |                       |                                    |                           |  |
| MMR                                 | Contraindicated*           | Contraindicated                                             | 1 or 2 doses depending on indication                           |                               |                                                                                        |                                             |                                                |                       |                       |                                    |                           |  |
| VAR                                 | Contraindicated*           | Contraindicated                                             |                                                                | 2 doses                       |                                                                                        |                                             |                                                |                       |                       |                                    |                           |  |
| RZV                                 |                            | 2 doses at age ≥19 years                                    |                                                                |                               | 2 doses at age ≥50 years                                                               |                                             |                                                |                       |                       |                                    |                           |  |
| HPV                                 | Not Recommended*           | 3 doses through age 26 years                                |                                                                |                               | 2 or 3 doses through age 26 years depending on age at initial vaccination or condition |                                             |                                                |                       |                       |                                    |                           |  |
| Pneumococcal (PCV15, PCV20, PPSV23) |                            | 1 dose PCV15 followed by PPSV23 OR 1 dose PCV20 (see notes) |                                                                |                               |                                                                                        |                                             |                                                |                       |                       |                                    |                           |  |
| HepA                                |                            |                                                             |                                                                |                               | 2 or 3 doses depending on vaccine                                                      |                                             |                                                |                       |                       |                                    |                           |  |
| HepB                                | 3 doses (see notes)        | 2, 3, or 4 doses depending on vaccine or condition          |                                                                |                               |                                                                                        |                                             |                                                |                       |                       |                                    |                           |  |
| MenACWY                             | 1 or 2 doses               |                                                             | depending on indication, see notes for booster recommendations |                               |                                                                                        |                                             |                                                |                       |                       |                                    |                           |  |
| MenB                                | Precaution                 | 2 or 3 doses depending on vaccine                           |                                                                |                               | and indication, see notes for booster recommendations                                  |                                             |                                                |                       |                       |                                    |                           |  |
| Hib                                 |                            | 3 doses HSCT <sup>3</sup> recipients only                   |                                                                |                               | 1 dose                                                                                 |                                             |                                                |                       |                       |                                    |                           |  |

Recommended vaccination for adults who meet age requirement, lack documentation of vaccination, or lack evidence of past infection
  Recommended vaccination for adults with an additional risk factor or another indication
  Recommended vaccination based on shared clinical decision-making
  Precaution—vaccination might be indicated if benefit of protection outweighs risk of adverse reaction
  Contraindicated or not recommended—vaccine should not be administered.
  No recommendation/Not applicable

\*Vaccinate after pregnancy.

1. Precaution for LAIV4 does not apply to alcoholism. 2. See notes for influenza; hepatitis B; measles, mumps, and rubella; and varicella vaccinations. 3. Hematopoietic stem cell transplant.

REVIEW



## Recommendations of the Italian society for infectious and tropical diseases (SIMIT) for adult vaccinations

Massimo Andreoni<sup>a</sup>, Laura Sticchi<sup>b,c</sup>, Silvia Nozza<sup>d</sup>, Loredana Sarmati<sup>a</sup>, Andrea Gori<sup>e</sup>, Marcello Tavio<sup>f</sup>, and Society for Infectious and Tropical Diseases (SIMIT)

**Table 13.** Risks associated with immunocompromising conditions and recommended vaccinations.

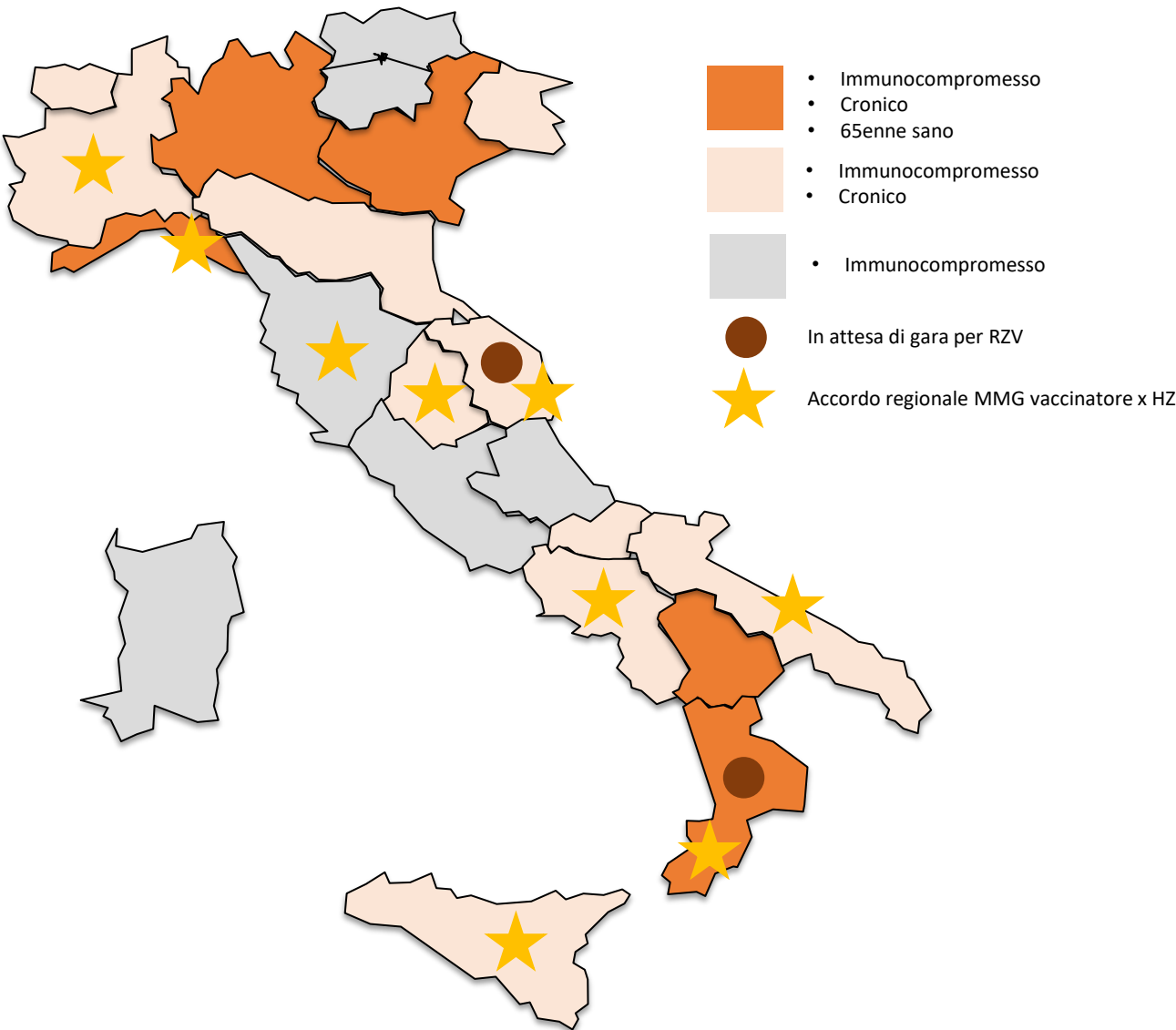
| Immunocompromising conditions | Associated risk                                                                                                                                                                                                                                                               | Vaccination                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>HIV infection</b>          | -Increased risk and severity of vaccine-preventable infections <sup>149</sup><br>-Higher risk of invasive pneumococcal disease <sup>150</sup><br>-Infection with the hepatitis B virus (HBV) is more likely to progress to cirrhosis and hepatocellular cancer <sup>149</sup> | <b>YES</b> , if CD4 $\geq$ 200/mm <sup>3</sup><br>The following vaccines:<br>- <b>MMR, varicella, inactivated Influenza, Hepatitis B, meningococcal</b> (Men ACWY and Men B), <b>PVC/PPV23, Hib, HPV, Rotavirus, HAV</b> (co-presence of other risk factor), <b>Tdap</b><br>CDC <sup>47</sup> INHS <sup>50</sup> SIMIT <sup>151</sup><br>- <b>Zoster</b> (recombinant, adjuvanted) <br>STIKO <sup>17</sup><br>-All inactivated vaccines can be administered safely to immunocompromised persons <sup>47</sup><br>- <b>COVID-19</b><br>CDC, <sup>28</sup> ECDC, <sup>29</sup><br><b>NO</b> , if CD4 < 200/mm <sup>3</sup><br>The following live attenuated vaccines:<br>-MMR, varicella, live attenuated influenza vaccine, yellow fever, Ty21a oral typhoid, rotavirus, zoster live attenuated<br>CDC, <sup>47</sup> INHS, <sup>50</sup><br><b>NO</b><br>Any live vaccine during chemotherapy and after cancer chemotherapy but some of them are possible respecting a delay after the end of chemotherapy<br>CDC <sup>144</sup><br><b>YES</b><br>- <b>Influenza</b> inactivated vaccine<br>CDC, <sup>144</sup> INHS, <sup>50</sup><br>- <b>Pneumococcal PCV13</b> followed by a single dose of PPSV23 at least 8 weeks later<br>CDC <sup>144</sup> INHS, <sup>50</sup> HSE, <sup>146</sup><br>- <b>Td or Tdap</b> booster<br>HSE <sup>146</sup><br>- <b>HBV</b> vaccine titer evaluation and boosting if necessary (co-presence of other risk factor)<br>- <b>Hib</b><br>INHS <sup>50</sup><br>- <b>HPV</b><br>CDC <sup>144</sup><br>- <b>Zoster*</b> <br>STIKO <sup>17</sup><br>- <b>Meningococcal vaccine</b> (Men ACWY and Men B, for all immunocompromised patients) <b>and HAV</b> , if traveling abroad<br>INHS <sup>50</sup><br>- <b>COVID-19</b><br>CDC, <sup>28,152</sup> NHS, <sup>22</sup> ECDC, <sup>29</sup> |
| <b>Malignancies</b>           | Solid or hematological tumors:<br>• long-lasting altered immune response following radio and/or chemotherapy <sup>116</sup><br>COVID-19:<br>• increased risk of developing severe clinical disease <sup>152</sup>                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

**Table 13.** (Continued).

| Immunocompromising conditions                                                                                                                                                                                                                                                          | Associated risk                                                       | Vaccination                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Use of corticosteroids and other immunosuppressive medications<br>• Interleukins<br>• Colony-stimulating factors<br>• Immune modulators (Disease-Modifying Antirheumatic Drugs -DMARDs)<br>• Tumor necrosis factor-alpha inhibitors (TNFi)<br>• Anti-B cell antibodies (rituximab RTX) | -Reduced immune response to vaccines<br>-Increased risk of infections | <b>Influenza inactivated</b> (annual)<br>NHS, <sup>22</sup> INHS <sup>50</sup><br><b>Pneumococcal</b> vaccination<br>NHS, <sup>22</sup> CDC <sup>153,154</sup><br>-PCV13 followed by a single dose of PPSV23 at least 8 weeks later<br><b>Td or Tdap</b> booster<br><b>HBV vaccine</b> (for patients at risk for other causes) titer evaluation and boosting if necessary<br>INHS <sup>50</sup><br><b>Zoster*</b> <br>STIKO <sup>17</sup><br><b>HPV</b><br>CDC <sup>144</sup><br><b>Men ACWY and Men B</b><br>INHS <sup>50</sup><br><b>Hib</b><br>INHS <sup>50</sup><br><b>COVID-19</b><br>CDC, <sup>28</sup> NHS, <sup>52</sup> ECDC, <sup>29</sup> |

# Offerta vaccinale regionale del vaccino ricombinante adiuvato per la prevenzione dell’HZ

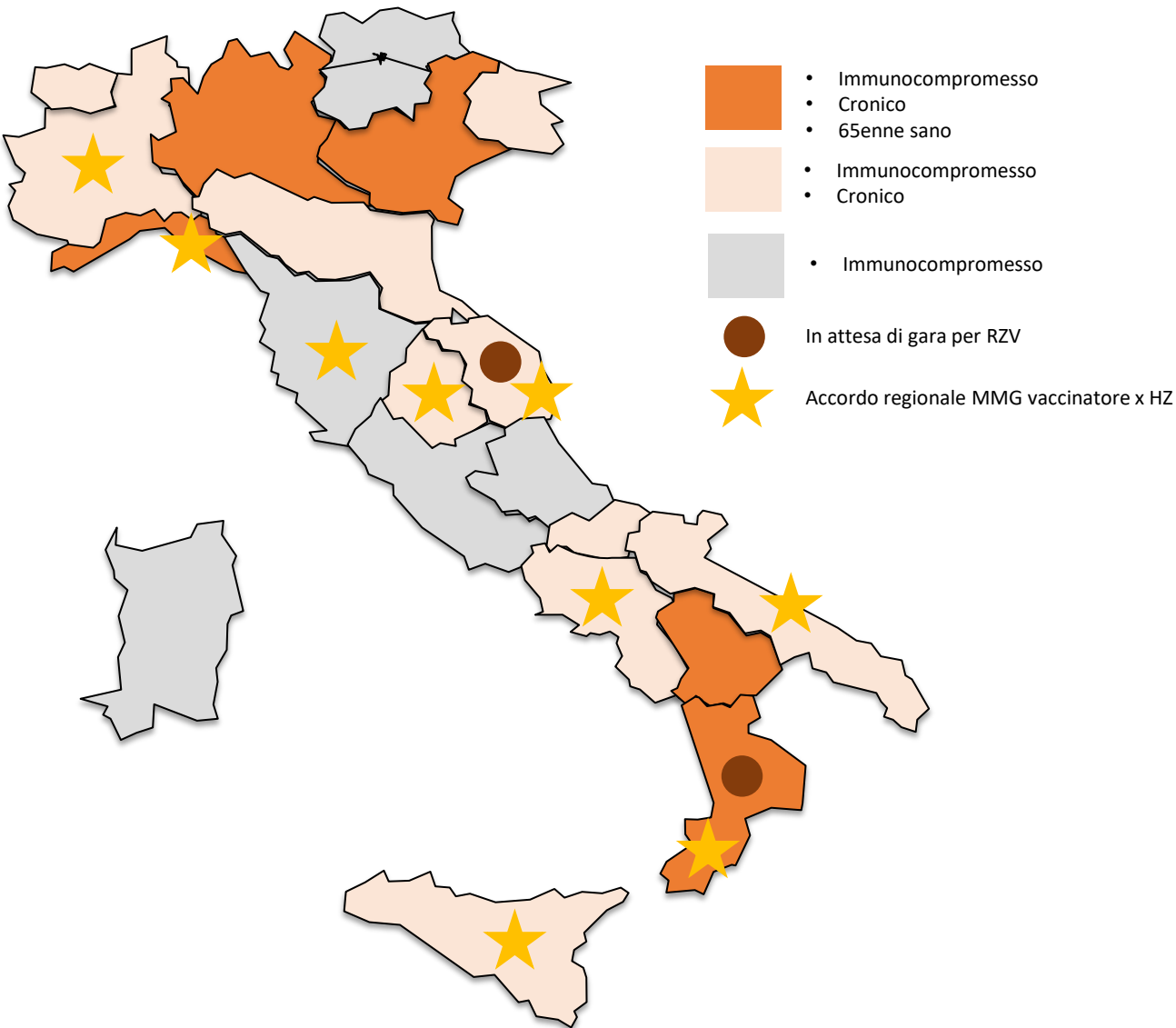
- Indicazione omogenea per il paziente 18 + immunocompromesso
- Etereogenicità per il paziente cronico in termini di: indicazioni, sotto-categorie e età
- Per la coorte del 65 enne sano indicazione di utilizzo prevalente per ZVL



|                       |                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ABRUZZO               | <ul style="list-style-type: none"><li>Soggetti 18 +</li></ul>                                                                                                                                                                                                                 |
| BASILICATA            | <ul style="list-style-type: none"><li>Adulti di età pari a 65 anni</li><li>Individui ad aumentato rischio a partire dai 18 anni di età</li></ul>                                                                                                                              |
| CALABRIA              | <ul style="list-style-type: none"><li>Per adulti di età uguale o superiore a 50 e per adulti di età uguale o superiore 18 anni ad aumentato rischio di Herpes Zoster. Coorte 65° anno e 70° anno di età</li></ul>                                                             |
| CAMPANIA              | <ul style="list-style-type: none"><li>Soggetti 18+ cronici e immunocompromessi</li><li>Soggetti 50+ altamente fragili e ad aumentato rischio</li></ul>                                                                                                                        |
| EMILIA-ROMAGNA        | <ul style="list-style-type: none"><li>Soggetti 18+ cronici e immunocompromessi</li><li>Soggetti 50+ ad aumentato rischio</li></ul>                                                                                                                                            |
| FRIULI VENEZIA GIULIA | <ul style="list-style-type: none"><li>Soggetti 18+ cronici</li><li>Soggetti 18+ immunocompromessi</li><li>Soggetti 18 + con recidive o forme particolarmente gravi di HZ</li></ul>                                                                                            |
| LAZIO                 | <ul style="list-style-type: none"><li>Soggetti 18+ immunocompromessi</li><li>Soggetti 18 + con recidive o forme particolarmente gravi di HZ</li></ul>                                                                                                                         |
| LIGURIA               | <ul style="list-style-type: none"><li>Soggetti di 65 anni di età</li><li>Soggetti 50 + cronici da PNPV</li><li>Soggetti 18+ immunocompromessi</li></ul>                                                                                                                       |
| LOMBARDIA             | <ul style="list-style-type: none"><li>Soggetti 18 + cronici complicati</li><li>Soggetti 18 + immunocompromessi</li><li>Ospiti RSA (65 enni e 50- + cronici/immunocompromessi)</li><li>Soggetti 18 + con recidive o con forme particolarmente gravi di Herpes Zoster</li></ul> |
| MARCHE                | <ul style="list-style-type: none"><li>Soggetti 18+ ad aumentato rischio</li></ul>                                                                                                                                                                                             |

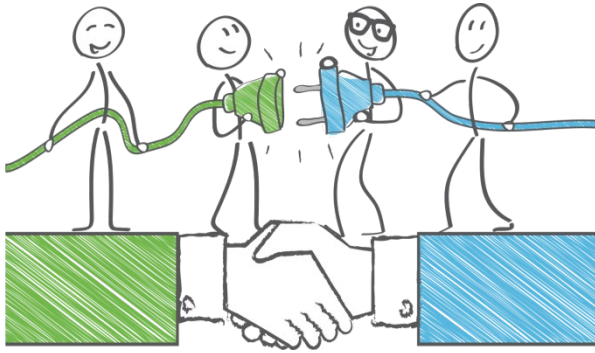
# Offerta vaccinale regionale del vaccino ricombinante adiuvato per la prevenzione dell’HZ

- Indicazione omogenea per il paziente 18 + immunocompromesso
- Etereogenicità per il paziente cronico in termini di: indicazioni, sotto-categorie e età
- Per la coorte del 65 enne sano indicazione di utilizzo prevalente per ZVL



|            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MOLISE     | <ul style="list-style-type: none"><li>• Soggetti 18+ cronici e immunocompromessi</li><li>• Soggetti 50+ ad aumentato rischio</li></ul>                                                                                                                                                              |
| PA BOLZANO | <ul style="list-style-type: none"><li>• Soggetti 18 + immunocompromessi</li><li>• Soggetti con insufficienza renale cronica in dialisi</li><li>• Soggetti 18+ con recidive o con forme particolarmente gravi di Herpes Zoster</li></ul>                                                             |
| PA TRENTO  | <ul style="list-style-type: none"><li>• soggetti immunocompromessi</li></ul>                                                                                                                                                                                                                        |
| PIEMONTE   | <ul style="list-style-type: none"><li>• Soggetti 18+ cronici e immunocompromessi</li><li>• Soggetti 18+ con recidive o con forme particolarmente gravi di Herpes Zoste</li></ul>                                                                                                                    |
| PUGLIA     | <ul style="list-style-type: none"><li>• Soggetti 18+ ad aumentato rischio</li></ul>                                                                                                                                                                                                                 |
| SARDEGNA   | <ul style="list-style-type: none"><li>• Soggetti 18+</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                      |
| SICILIA    | <ul style="list-style-type: none"><li>• Soggetti 50+</li><li>• Soggetti 18+ immunocompromessi</li></ul>                                                                                                                                                                                             |
| TOSCANA    | <ul style="list-style-type: none"><li>• No specifica su dettaglio popolazione</li></ul>                                                                                                                                                                                                             |
| UMBRIA     | <ul style="list-style-type: none"><li>• Soggetti 18 + immunocompromessi</li><li>• Soggetti 18-49 cronici da PNPV</li></ul>                                                                                                                                                                          |
| VENETO     | <ul style="list-style-type: none"><li>• Soggetti 18-64 cronici e immunocompromessi</li><li>• Soggetti 18+ con recidive o con forme particolarmente gravi di Herpes Zoster</li><li>• Soggetti di età pari a 65 anni di età (chiamata per coorte)</li><li>• Soggetti di età &gt; di 65 anni</li></ul> |
| VDA        | <ul style="list-style-type: none"><li>• Soggetti 18+ cronici e immunocompromessi</li><li>• Soggetti 50+ ad aumentato rischio</li></ul>                                                                                                                                                              |

# Quali strategie adottare per aumentare le coperture?



**Servizi  
Specialisti  
MMG**

- ✓ **Partnership**
- ✓ **Piani e protocolli condivisi**
- ✓ **Formazione congiunta**

**Grazie per l'attenzione!**