

La somministrazione **concomitante** del vaccino
antipneumococcico ed esavalente aumenta le
reazioni avverse neurologiche?
Risultati dall'analisi sull'anagrafe vaccinale della
Lombardia.

Giuseppe Monaco, Valentino Conti, Mauro Venegoni, Liliana Coppola,
Maria Gramegna, Carmela Santuccio, Alma Lisa Rivolta

*LA VALUTAZIONE DELL'USO E DELLA SICUREZZA DEI FARMACI:
ESPERIENZE IN ITALIA*

Istituto Superiore di Sanità, Roma, 10 dicembre 2012

PREMESSA

- In seguito alla rilevazione da parte dell'AIFA, attraverso la sorveglianza post-marketing dei vaccini, di un aumento delle segnalazioni di reazioni gravi (in particolare neurologiche) dopo co-somministrazione (somministrazione contemporanea in due sedi di inoculo diverse) di vaccini Prevenar 13[®] ed Infanrix Hexa[®], rispetto alla co-somministrazione di Prevenar 7[®], è emersa la necessità di meglio indagare e descrivere l'allerta prima di emanare specifiche raccomandazioni a riguardo.
- **Poiché il vaccino Infanrix Hexa è in grado di provocare reazioni neurologiche anche gravi è fondamentale indagare se la somministrazione concomitante è piu' rischiosa di quella effettuata separatamente in due sedute vaccinali differenti effettuate in due giornate diverse.**

Malattia invasiva pneumococcica: 301 casi notificati nel 2011 in Lombardia

| Ceppi che hanno causato nel 2011 malattia invasiva pneumococcica in Lombardia | Casi prevenibili con vaccino efficace al 100 % | Percentuale di Casi prevenibili con vaccino Antipneumococco |
|---|--|---|
| 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F CONTENUTI NEL PREVENAR | 35 | 12 % |
| 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19 A 19F, 23F , CONTENUTI NEL PREVENAR 13 | 145 | 48 % |

Il Prevenar 13 è in grado di prevenire il 36 % in più dei casi di malattia invasiva pneumococcica notificati in Lombardia nel 2011 rispetto al Prevenar 7.

SCOPO

- Per verificare quanto segnalato da AIFA, attraverso la sorveglianza post-marketing dei vaccini, di un aumento di segnalazioni di reazioni gravi (in particolare neurologiche) **dopo l'introduzione del vaccino Prevenar 13** rispetto a Prevenar, in particolare quando somministrato **contemporaneamente al vaccino Infanrix Hexa** (contenente anche le 4 vaccinazioni obbligatorie) si è proceduto ad **analizzare i relativi tassi di ADR.**

MATERIALI E METODI

Attraverso l'anagrafe vaccinale informatizzata di buona qualità della Regione Lombardia è possibile individuare la concomitanza o meno della somministrazione di Prevenar 13 e Infanrix Hexa.

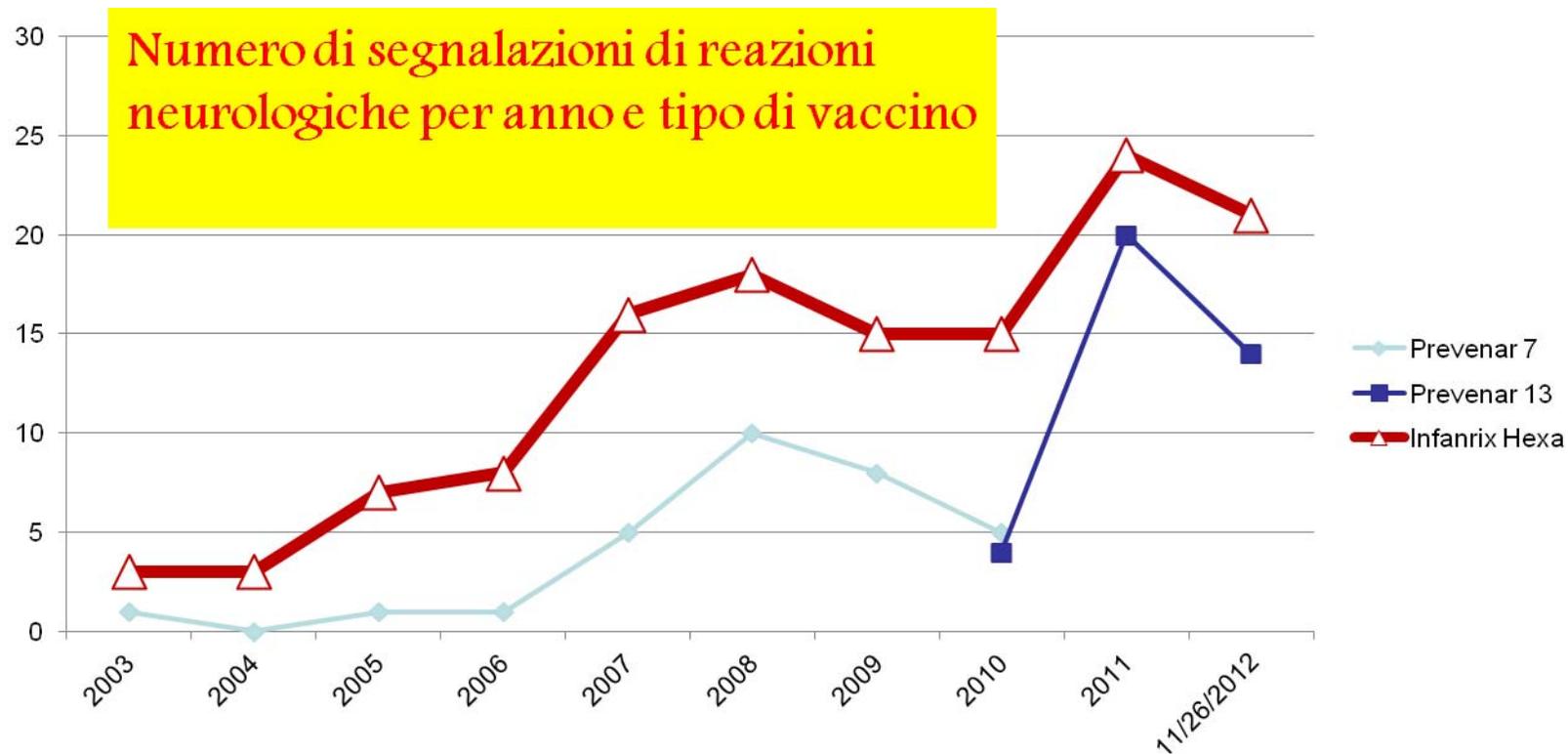
Sono state prese in considerazione solo le reazioni con SOC Patologie del Sistema Nervoso in cui il sospetto era attribuito a *Prevenar, Prevenar 13 e Infanrix Hexa*.

I tassi riportati per il confronto sono per 100.000 dosi somministrate a bambini di età inferiore ai 2 anni in Regione Lombardia.

E' stato possibile , grazie alla disponibilità di record individuali, ricostruire le somministrazioni concomitanti di Vaccino Pneumococcico polisaccaridico coniugato con 7 oppure 13 sierotipi ed Esavalente .

L'aumento delle segnalazioni di eventi avversi neurologici in bambini di età inferiore ai 2 anni in Lombardia è dovuto a una maggiore reattogenicità del nuovo vaccino Prevenar 13 ?

I dati mostrati nel grafico non permettono di trarre questa conclusione: Infanrix Hexa vaccino in uso da oltre un decennio mostra un andamento crescente di notifiche di tali eventi avversi che depone per **una maggiore sensibilità degli operatori sanitari alla segnalazione.**



QUESITI

- L'incidenza di ADR neurologiche (totali e gravi) da somministrazione concomitante di Prevenar e Infanrix Hexa è superiore rispetto alla somministrazione separata in due diverse sedute vaccinali?
- L'incidenza di ADR neurologiche (totali e gravi) da somministrazione concomitante di Prevenar 13 ed Infanrix Hexa è superiore rispetto alla somministrazione separata in due diverse sedute vaccinali?

**Reazioni avverse neurologiche dal 2009 al 2011: Prevenar e
 Prevenar 13 da soli e in associazione con Infanrix Hexa
 (copertura vaccinale coorte nati 2010 del 61% (59.067 di **96.602**))**

| VACCINO | Prevenar | | Prevenar 13 | | Infanrix Hexa da solo |
|--|----------------------------|----------------------------|---------------------|----------------------|--------------------------|
| | da solo | con Infanrix Hexa | da solo | con Infanrix Hexa | |
| n° reazioni (gravi) | 2 (1) | 9 (4) | 3 (2) | 21 (14) | 22 (9) |
| Dosi somministrate | 139.238 | 239.412 | 117.462 | 310.482 | 211.319 |
| tasso x 100.000 dosi (IC 95%) | 1,44 (1,16~5,19) | 3,76 (1,72~7,14) | 2,55 (0,51~7,46) | 6,76 (4,19~10,34) | 10,41 (6,52~15,76) |
| tasso <u>gravi</u> x 100.000 dosi (IC 95%) | 0,72 (0,01~4,00) | 1,67 (0,45~4,28) | 1,70 (0,19~6,15) | 4,51 (2,46~7,57) | 4,26 (1,94~8,09) |

Reazioni avverse **neurologiche** dal **2009 al 2011**: Prevenar e
Prevenar 13 da soli e in associazione con Infanrix Hexa

| VACCINO | tasso x 100.000 dosi (IC 95%) | VACCINO | tasso x 100.000 dosi (IC 95%) |
|------------------------------------|----------------------------------|--|----------------------------------|
| Prevenar da solo | 1,44 (1,16~5,19) | Prevenar 13 da solo | 2,55 (0,51~7,46) |
| Infanrix Hexa da solo | 10,41 (6,52~15,76) | Infanrix Hexa da solo | 10,41 (6,52~15,76) |
| Prevenar associato a Infanrix Hexa | 3,76 (1,72~7,14) | Prevenar 13 associato a Infanrix Hexa | 6,76 (4,19~10,34) |

Reazioni avverse neurologiche **gravi** dal 2009 al 2011: Prevenar e Prevenar 13 da soli e in associazione con Infanrix Hexa

| VACCINO | tasso x 100.000 dosi (IC 95%) | VACCINO | tasso x 100.000 dosi (IC 95%) |
|------------------------------------|----------------------------------|--|----------------------------------|
| Prevenar da solo | 0,72 (0,01-4,00) | Prevenar 13 da solo | 1,70 (0.19-6.15) |
| Infanrix Hexa da solo | 4,26 (1,94-8,09) | Infanrix Hexa da solo | 4,26 (1,94-8,09) |
| Prevenar associato a Infanrix Hexa | 1,67 (0,45-4,28) | Prevenar 13 associato a Infanrix Hexa | 4,51 (2,46-7,57) |

ADR **neurologiche**: rapporto tra tassi (**RR**) e intervalli di confidenza (**IC 95%**)

| Confronto | RR (IC 95%) |
|---|--|
| Prevenar + Infanrix Hexa co-somministrati vs. Prevenar + Infanrix Hexa separatamente | 0,55 (0,24-1,16) <i>p=0,12</i> |
| Prevenar 13 + Infanrix Hexa co-somministrati vs. Prevenar 13 + Infanrix Hexa separatamente | 0,89 (0,49-1,60) <i>P=0,70</i> |

ADR neurologiche **gravi**: rapporto tra tassi (**RR**)
e intervalli di confidenza (**IC 95%**)

| Confronto | RR (IC 95%) |
|--|--|
| Prevenar + Infanrix Hexa co-somministrati vs. Prevenar + Infanrix Hexa separatamente | 0,59 (0,16-1,82) <i>p=0,38</i> |
| Prevenar 13 + Infanrix Hexa co-somministrati vs. Prevenar 13 + Infanrix Hexa separatamente | 1,35 (0,61-3,06) <i>P=0,47</i> |

CONCLUSIONI (1)

I dati dell'anagrafe informatizzata dei vaccinati in Lombardia e delle reazioni neurologiche in seguito a somministrazione di vaccino pneumococcico polisaccaridico coniugato mostrano :

- L'**assenza di un incremento** del **tasso** di reazioni **neurologiche** quando il vaccino Prevenar 13 viene somministrato contemporaneamente ad Infanrix Hexa rispetto alla somministrazione in due sedute vaccinali diverse.
- Un **lieve incremento del tasso** di segnalazione di reazioni neurologiche **gravi** della somministrazione contemporanea nella stessa seduta vaccinale di Prevenar 13 e Infanrix Hexa rispetto alla somministrazione in due momenti diversi a distanza di tempo, comunque non statisticamente significativo.

CONCLUSIONI (2)

- La condivisione dei dati con **Veneto**, **Toscana** e **Emilia Romagna**, attraverso una maggiore numerosità e relativa potenza statistica, potrà meglio chiarire questo segnale che attualmente non pare suggerire come necessario un cambiamento dell'attuale calendario vigente.