



**CENTRO NAZIONALE DI EPIDEMIOLOGIA
SORVEGLIANZA E PROMOZIONE DELLA SALUTE**
EPIDEMIOLOGIA DELLE MALATTIE INFETTIVE
VIALE REGINA ELENA, 299 - 00161 ROMA
TEL. 0649904260/4261 - FAX 0644232444

14 luglio 2005

Protocollo n. 29842/CNE 06

- 1) Somministrazione contemporanea del vaccino antipneumococco coniugato 7 valente e del vaccino coniugato contro il meningococco C.

Il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) dei vaccini riflette l'attuale stato dell'arte delle conoscenze in materia di co-somministrabilità, e, ad oggi, gli unici RCP che riportano dati sulla co-somministrazione in oggetto sono quelli del Prevenar e del Meningitec (entrambi prodotti della Wyeth).

Entrambi gli RCP di questi prodotti riportano i dati relativi alla co-somministrazione di Meningitec con un vaccino sperimentale antipneumococcico coniugato non in commercio contenente i 7 sierotipi del Prevenar con altri due (per un totale di 9 sierotipi).

Le evidenze che hanno portato l'EMA ad approvare questa versione della scheda tecnica derivavano da due studi clinici condotti rispettivamente in Cile e negli USA, sottomessi in via confidenziale all'EMA durante la procedura di registrazione dei prodotti.

Entrambi gli studi hanno valutato la somministrazione di un vaccino sperimentale coniugato contro 9 sierotipi di pneumococco (vaccino 9-valente) sia da solo che combinato con il vaccino coniugato contro il meningococco C, a 2,4 e 6 mesi di età.

I risultati mostravano che dopo la somministrazione della terza dose la percentuale di bambini con titoli anticorpali considerati protettivi era $\geq 95\%$, sia per i 9 sierogruppi dello pneumococco che per il meningococco C. Per il meningococco C, tuttavia, le medie geometriche anticorpali (GMT) erano inferiori a quanto osservato nei bambini che avevano ricevuto solo il vaccino contro il meningococco C.

D'altra parte, fino ad ora la rilevanza clinica di una diminuzione delle GMT è considerata meno significativa rispetto alla percentuale di individui con titoli anticorpali considerati protettivi. Per questo, il RCP riporta che i dati disponibili, sia pure non conclusivi, suggerivano che non vi fosse una rilevante interferenza clinica tra Prevenar e vaccini anti meningococco C coniugati con proteina difterica CRM₁₉₇.

Tuttavia, dal 2002 ad oggi sono stati condotti ulteriori studi clinici, di cui uno solo è stato pubblicato in letteratura (2). I risultati di questo studio mostrano che combinare il vaccino 9-valente sperimentale contro lo pneumococco con quello anti meningococco C coniugato con CRM₁₉₇ può deprimere la risposta immune contro quest'ultimo non solo in termini di GMT, ma anche per quanto riguarda la proporzione di individui con titoli anticorpali considerati protettivi. Va sottolineato, tuttavia, che in questo studio è stato adottato il calendario "accelerato" inglese (2,3, 4 mesi di età) che ha mostrato una diminuita efficacia di campo anche per i vaccini coniugati contro l'Hib ed il meningococco C (3, 4).

I dati degli altri studi sono stati sottomessi come documentazione confidenziale all'EMA, ma non sono stati pubblicati. Si tratta comunque di risultati non univoci, sia per quanto riguarda la risposta allo pneumococco che per il meningococco C.

I RCP dei vaccini coniugati contro il meningococco C sono attualmente in fase di revisione, e durante la discussione scientifica si sta tenendo conto anche di questi studi.

E' presumibile che in breve verrà rivisto anche il RCP del Prevenar.

Per il momento, quindi, non è possibile formulare una raccomandazione generale sulla co-somministrabilità del Prevenar con qualsiasi vaccino coniugato contro il meningococco C.

Per mettere a punto in sede regionale un calendario che includa sia il vaccino contro lo pneumococco che quello contro il meningococco C è indispensabile considerare la totalità delle

evidenze disponibili circa lo co-somministrazione dei vaccini per i nuovi nati, che vi riassumiamo di seguito:

- Prevenar+vaccini esavalenti: la possibilità di co-somministrare il Prevenar con uno dei due vaccini esavalenti (Infanrix Hexa) è prevista dall'attuale RCP del Prevenar.
- Prevenar+vaccini MPR: la possibilità di co-somministrazione è prevista dall'attuale RCP del Prevenar.
- Vaccini coniugati contro il meningococco+vaccini esavalenti: in letteratura è disponibile uno studio che mostra immunogenicità e sicurezza della co-somministrazione di due prodotti (Meningitec ed Infanrix Hexa) (5). Esistono inoltre studi non pubblicati che hanno valutato co-somministrazioni di diversi prodotti. Questi studi sono in corso di valutazione da parte dell'EMEA per la corrente revisione dei RCP dei vaccini contro il meningococco C.
- Vaccini coniugati contro il meningococco+vaccini MPR. La co-somministrazione è già prevista dal RCP di tutti i vaccini contro il meningococco C.

In alternativa alla co-somministrazione di Prevenar e vaccini contro il meningococco C coniugati con CRM₁₉₇ è quindi possibile considerare combinazioni con i vaccini esavalenti ed MPR, tenendo conto delle specifiche indicazioni per prodotto riportate sui diversi RCP.

2) Calendario a 3 dosi (3, 5, 11-12 mesi) del vaccino antipneumococcico coniugato 7 valente.

Come da voi segnalato, il RCP del Prevenar riporta le informazioni sul calendario 3, 5, 11-12 mesi nella sezione "proprietà farmacodinamiche".

La possibilità di utilizzare questo calendario è supportata dai risultati dei due studi condotti rispettivamente in Italia ed in Svezia. Dopo la somministrazione della seconda dose, entrambi gli studi hanno evidenziato una buona risposta immune per cinque dei sette sierogruppi inclusi nel vaccino. Per due sierogruppi (6B e 23F) il titolo anticorpale è minore, tuttavia il significato clinico di questa osservazione non è noto e la risposta anticorpale diviene comunque sovrapponibile dopo la terza dose. Inoltre, i dati post-marketing degli USA suggeriscono che due dosi conferiscano una protezione sufficiente (6), analogamente a quanto osservato per i vaccini coniugati per l'Hib ed il meningococco C.

E' comunque essenziale che l'adozione di un calendario 3, 5, 11-12 mesi proceda di pari passo con l'avvio di una sorveglianza di laboratorio delle infezioni invasive da pneumococco che preveda la tipizzazione dei ceppi isolati. Solo in questo modo, infatti, sarà possibile valutare la rilevanza clinica della ridotta risposta anticorpale verso questi sierogruppi.

1) G. Faldella et al. Abstract Book ESPID 2005

2) Buttery et al. Immunogenicity and safety of a combination Pneumococcal-Meningococcal vaccine in infants, JAMA 2005;293 :1751-58

3) Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. Lancet 2004; 364: 365-67

4) Ramsay ME, McVernon J, Anrews NJ, Heath PT, Slack MP. Estimating Hib vaccine effectiveness in England and Wales by use of screening method. J Infect Dis 2003, 188: 481-85

5) Tejedor J, Omenaça F, Garcia-Sicilia J, et al. Immunogenicity and reactogenicity of three-Dose Primary Vaccination Course With a Combined Diphtheria-Tetanus-Acellular Pertussis-Hepatitis B-Inactivated Polio-*Haemophilus influenzae* Type b Vaccine Coadministered With a Meningococcal C Conjugate Vaccine. PIDJ, 2004 (23): 1109-1115

6) Pilishivi T, Farley M, Vazquez M, et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. In 43rd ICAAC, 2003 Chicago. Abstract G-1079

Un [aggiornamento sul tema della cosomministrazione](#) è stato pubblicato il 14 settembre 2006 su EpiCentro.