

Limiti e vantaggi dei vaccini combinati. La problematica delle cosomministrazioni.

G. Gabutti

Dipartimento di Prevenzione

S.C. Igiene e Sanità Pubblica

ASL 4 Chiavarese – Regione Liguria

Corso

Vaccinazioni: consolidare i risultati guardando a nuove frontiere

San Salvatore di Cogorno, 13 settembre 2012

Calendario - PNPV 2012-2014

Vaccino	Nascita	3° mese	5° mese	6° mese	11° mese	13° mese	15° mese	5-6 anni	11-18 anni	>65 anni	Ogni 10 anni
DTPa		DTaP	DTaP		DTaP			DTaP ¹	dTap		dT ²
IPV		IPV	IPV		IPV			IPV			
HBV	HBV ³	HBV	HBV		HBV						
Hib		Hib	Hib		Hib						
MPR						MPR		MPR	MPR ⁴		
PCV		PCV	PCV		PCV						
Men C						Men C ⁵			Men C ⁵		
HPV									HPV ⁵ (3 dosi)		
Influenza										Flu	
Varicella									Var ⁷ (2 dosi)		



**Come somministrare tante
“componenti” nel primo
anno di vita ?**

Qualche definizione

VACCINI COMBINATI

Nella stessa fiala o nella stessa fiala-siringa sono contenuti antigeni e quindi vaccini diversi, preparati per difendere il vaccinando da infezioni e malattie diverse.

VACCINI ASSOCIATI

somministrati simultaneamente nella stessa seduta vaccinale

Per indicare un **vaccino combinato** si usano dei trattini tra le sigle dei vaccini:
DTPa-IPV-Hep B-Hib

Quando si tratta di **co-somministrazioni** si usa una barra o il segno +:

- DTPa/IPV (ovvero DTPa + IPV)
- esavalente/PCV7 (ovvero esavalente + PCV7).

Regole di base

- Non esistono controindicazioni per la somministrazione di più vaccini nella stessa seduta (nb. Vaccini vivi attenuati)
- Il sistema immunitario è in grado di gestire risposte specifiche verso un numero molto grande di antigeni
- Anche se in linea teorica sarebbe possibile, nella pratica si suggerisce di non eseguire più di **due** iniezioni intramuscolari (o sottocutanee), associate eventualmente alla somministrazione di un vaccino per via orale.

“Linee guida per gli intervalli fra le somministrazioni di antigeni vivi e inattivati”

Combinazione di antigeni	Intervallo minimo raccomandato	<i>Red book 2009</i>
> 2 inattivati*	Nessuno, possono essere somministrati assieme o a qualsiasi intervallo	
Inattivati e vivi	Nessuno, possono essere somministrati assieme o a qualsiasi intervallo	
> 2 vivi parenterali**	28 giorni minimo se non somministrati insieme	

*Se la somministrazione simultanea di MCV4 e dTaP non è possibile, l' AAP raccomanda di aspettare 28 giorni

**Alcuni vaccini orali (p. es. Ty21a, poliovirus orale) possono essere somministrati assieme o a ogni intervallo dopo vaccini inattivati o vivi parenterali

ACIP 2009: *simultaneous administration of the vaccines that are appropriate for the age and immunization status of the recipient is recommended.*

- Il numero di antigeni che vengono somministrati in una singola seduta è molto inferiore che in passato

TABLE 1. Number of Vaccines and Possible Number of Injections Over the Past 100 Years

Year	Number of Vaccines	Possible Number of Injections by 2 Years of Age	Possible Number of Injections at a Single Visit
1900*	1	1	1
1960†	5	8	2
1980‡	7	5	2
2000§	11	20	5

* In 1900, children received the smallpox vaccine.

† In 1960, children received the smallpox, diphtheria, tetanus, whole-cell pertussis, and polio vaccines. The diphtheria, tetanus, and whole-cell pertussis vaccines were given in combination (DTP), and the polio vaccine (inactivated) was given as a series of 3 injections.

‡ In 1980, children received the DTP, polio, and MMR vaccines. The DTP and MMR vaccines were given in combination and the polio vaccine (live, attenuated) was given by mouth.

§ In 2000 children received the diphtheria-tetanus-acellular-pertussis, MMR, inactivated polio, Hib, varicella, conjugate pneumococcal, and hepatitis B vaccines.

TABLE 2. Number of Immunogenic Proteins and Polysaccharides Contained in Vaccines Over the Past 100 Years

1900		1960		1980		2000	
Vaccine	Proteins	Vaccine	Proteins	Vaccine	Proteins	Vaccine	Proteins/ Polysaccharides
<u>Smallpox*</u>	~200	Smallpox	~200	Diphtheria	1	Diphtheria	1
Total	~200	Diphtheria†	1	Tetanus	1	Tetanus	1
		Tetanus‡	1	WC-Pertussis	~3000	AC-Pertussis¶¶	2-5
		WC-Pertussis§	~3000	Polio	15	Polio	15
		<u>Polio </u>	15	Measles¶	10	Measles	10
		Total	~3217	Mumps#	9	Mumps	9
				<u>Rubella**</u>	5	Rubella	5
				Total	~3041	Hib††	2
						Varicella‡‡	69
						Pneumococcus§§	8
						<u>Hepatitis B </u>	1
						Total	123-126

Paul A Offit et al. Addressing Parents' concerns: do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system? Pediatrics 2002;109(1):124-129

Vantaggi

- ✓ Riduzione del numero delle iniezioni e delle sedute vaccinali
 - ✓ Minori disagi per il bambini e per la famiglia (dolore dell'iniezione, distress e problemi organizzativi)
 - ✓ Minori costi di gestione (distribuzione e somministrazione)
- ✓ Maggiore compliance dei pazienti e delle famiglie
- ✓ Maggiore rispetto delle scadenze
- ✓ Riduzione della possibilità di errore
- ✓ Situazioni di urgenza
- ✓ **Migliore copertura vaccinale**

Svantaggi

- ✓ Necessità di trovare “un compromesso” tra le epoche più indicate per la somministrazione di vaccini diversi
- ✓ Timore di “sovraccaricare” il sistema immunitario
 - ✓ Genitori
 - ✓ Operatori sanitari
- ✓ Difficoltà a reperire i monovalenti o altre formulazioni

Hilton S et al. “Combined vaccines are like a sudden onslaught to the body’s immune system: parental concerns about vaccine “overload” and “immune-vulnerability”. Vaccine 2006;24:4321-4327.

Vaccini multipli possono sopraffare o indebolire il sistema immunitario??

- ✓ Sono efficaci 10 ng/ml di anticorpi
- ✓ 1000 linfociti B producono 10 ng/ml di anticorpi
- ✓ 1 linfocita B impiega 7 gg per produrre 1000 linf B
- ✓ Nel sangue circolano circa 5-7 milioni di linf B /ml

Ogni bambino sano ha la capacità teorica di rispondere a 5.000-10.000 stimoli contemporaneamente, e si stima che 10 antigeni impegnino circa 1 millesimo del suo sistema immunitario.

Difficoltà a reperire altre formulazioni

Richiesta di parere:

La carenza di prodotto trivalente DTPa rende necessario individuare modalità alternative di somministrazione della quarta dose di vaccino anti difterite-tetano-pertosse nei bambini (nati nel 2003 e ritardatari) che, seguendo il precedente calendario vaccinale, hanno già ricevuto la quarta dose di vaccino anti-polio nel terzo anno di vita.

Esempio - Carenza DTPa

Vaccino	Nascita	3° mese ¹	4° mese	5° mese	6° mese	11° mese	13° mese	15° mese	24° mese	36° mese	5-6 anni	11-12 anni	14-15 anni
DTP		DTaP		DTaP		DTaP					DTaP	Tdap ⁸	
IPV		IPV		IPV		IPV				IPV	IPV		
Epatite B	HB ²	HB		HB		HB							
Hib		Hib		Hib		Hib							
MPR							MPR1 ⁴				MPR2 ⁴		

✓ vaccino DTPa/IPV

✓ vaccino dTPa

Difficoltà a reperire altre formulazioni: es. formulazione pediatrica monovalente

Altro esempio:

Somministrazione solo dei vaccini “obbligatori”

- Epatite B
- IPV
- T
- D (richiesta AIFA)

Vaccinazione per difterite+tetano formulazione
pediatrica non è più in commercio

Potenziali problemi dei vaccini combinati



- ✓ Ridotta immunogenicità
- ✓ Aumentata reattogenicità (di quale componente è la colpa ?)
- ✓ Produzione complessa

L'effetto della combinazione di più vaccini (proteine coniugate, adiuvanti, stabilizzatori, eccipienti) non è prevedibile e **va valutato caso per caso.**

Le domande

La co-somministrazione di più vaccini :

- ✓ Provoca variazioni dell'immunogenicità dei singoli prodotti ?
- ✓ Provoca una variazione del profilo di reattogenicità dei singoli prodotti ?



Trial clinici per valutare:

- ✓ l'**immunogenicità** della nuova combinazione
- ✓ la **sicurezza** della nuova combinazione

Non inferiorità ?

- ✓ I vaccini combinati non sono inferiori ai prodotti singoli somministrati separatamente
- ✓ Tri vs tetra -> tetra vs penta -> penta vs esa
- ✓ Percentuale di responders (5-10%)
- ✓ Titoli anticorpali (1,5-2 volte)

Problemi nell'interpretazione dei risultati

- Eterogeneità della definizione dei singoli outcome
 - Effetti collaterali, stato di responder...
- Età alla somministrazione
 - Difficile generalizzare da un gruppo di età a un altro
- Calendario
 - 2,3,4 mesi non è paragonabile a 3, 5, 11...
- Popolazione in studio
 - Spesso non vengono inclusi pazienti per i quali la vaccinazione è fortemente raccomandata (p. es. patologia cronica)
- Prodotti vaccinali
 - I risultati relativi a un prodotto non sono automaticamente generalizzabili ad altri anche se hanno la stessa formulazione antigenica
- Numerosità del campione
 - Spesso gli studi pubblicati hanno un numero di partecipanti tale da impedire un'analisi degli eventi avversi rari
- Disponibilità dei “data on file”
 - Non tutti gli studi vengono pubblicati

...e allora cosomministriamo ?



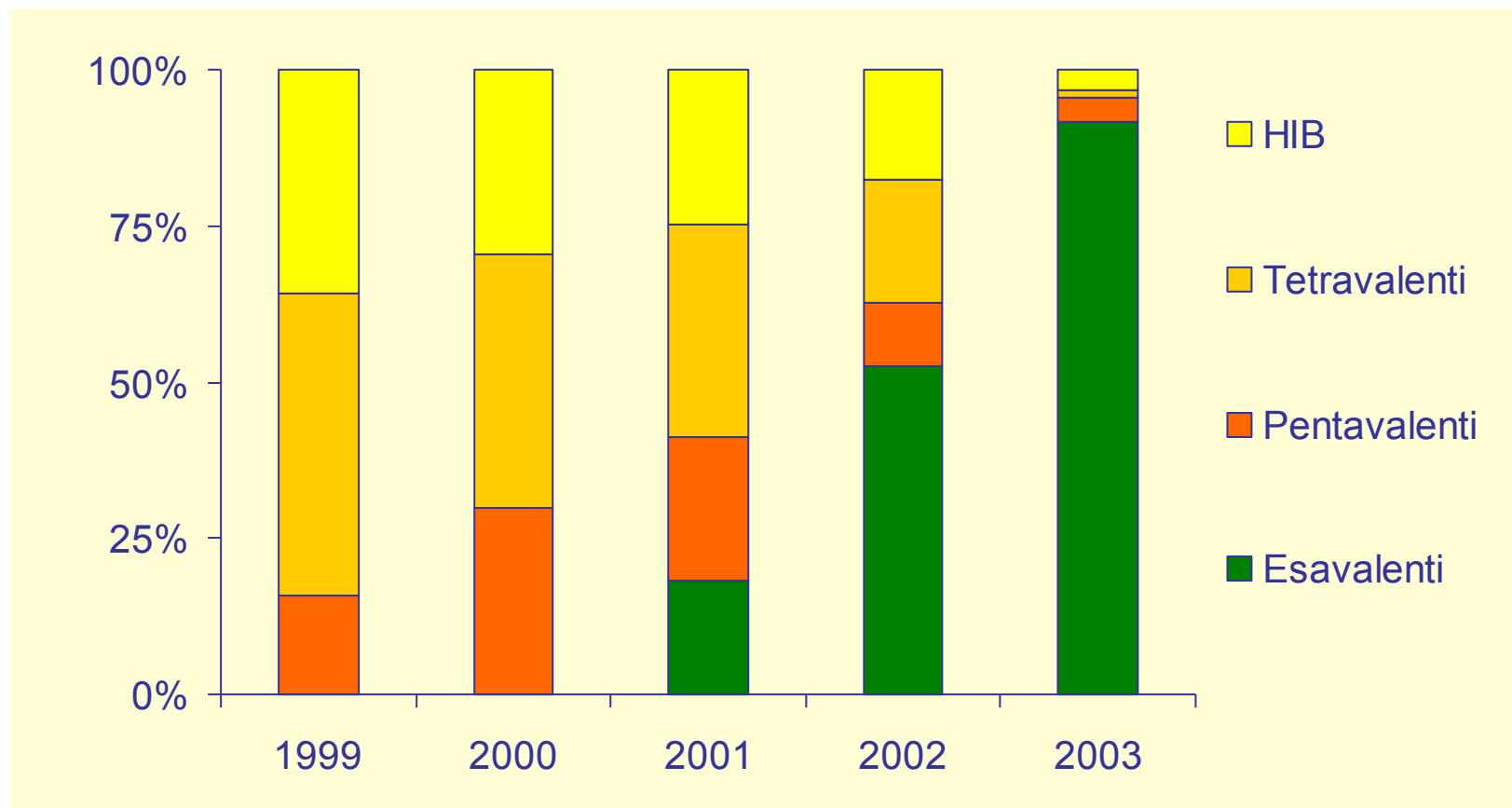
VACCINI ESAVALENTI

- ✓ DTaP
- ✓ HBV
- ✓ Hib
- ✓ IPV

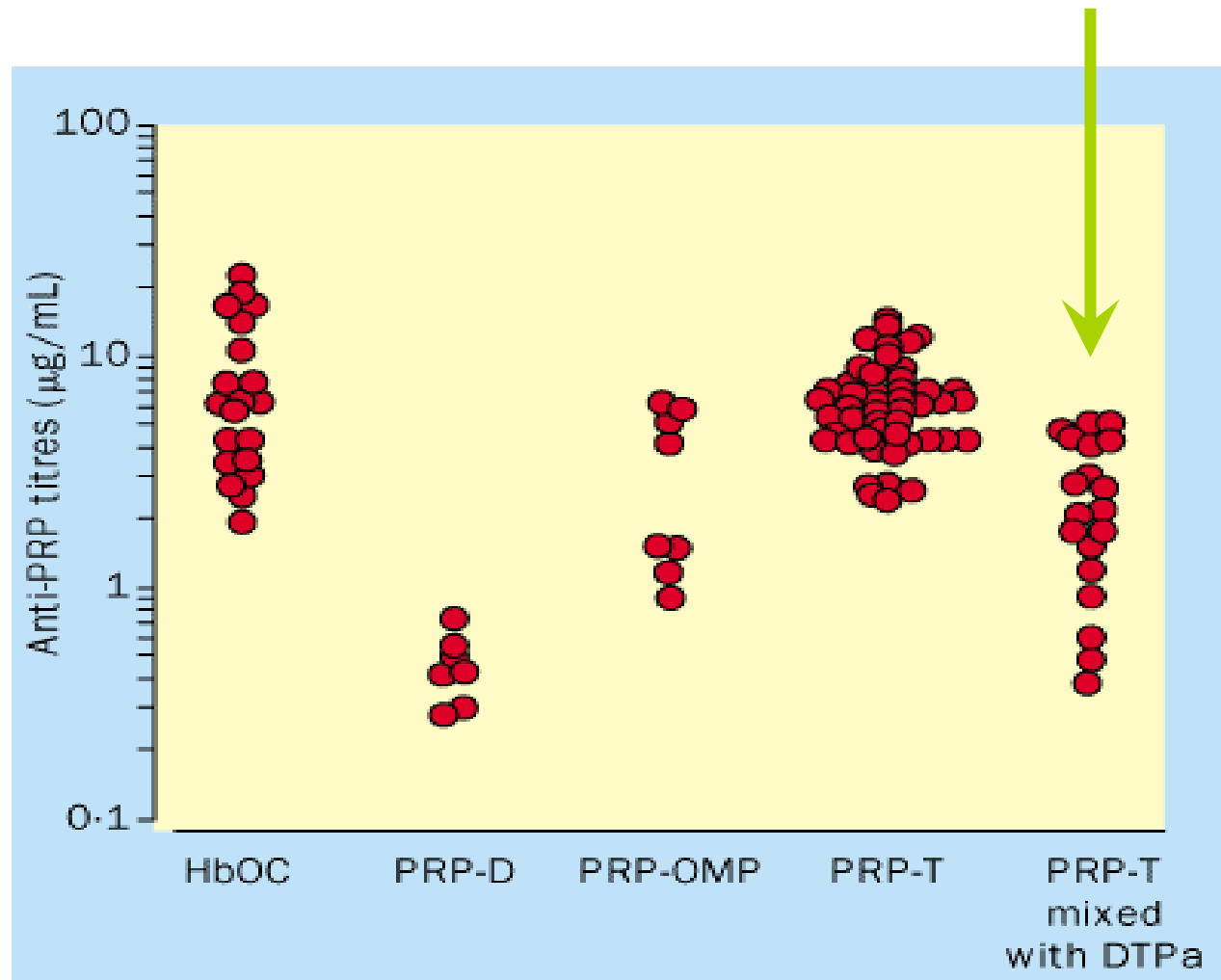
Esavalente (GSK)

Sospensione nel 2005 **Esavalente (APMSD)**

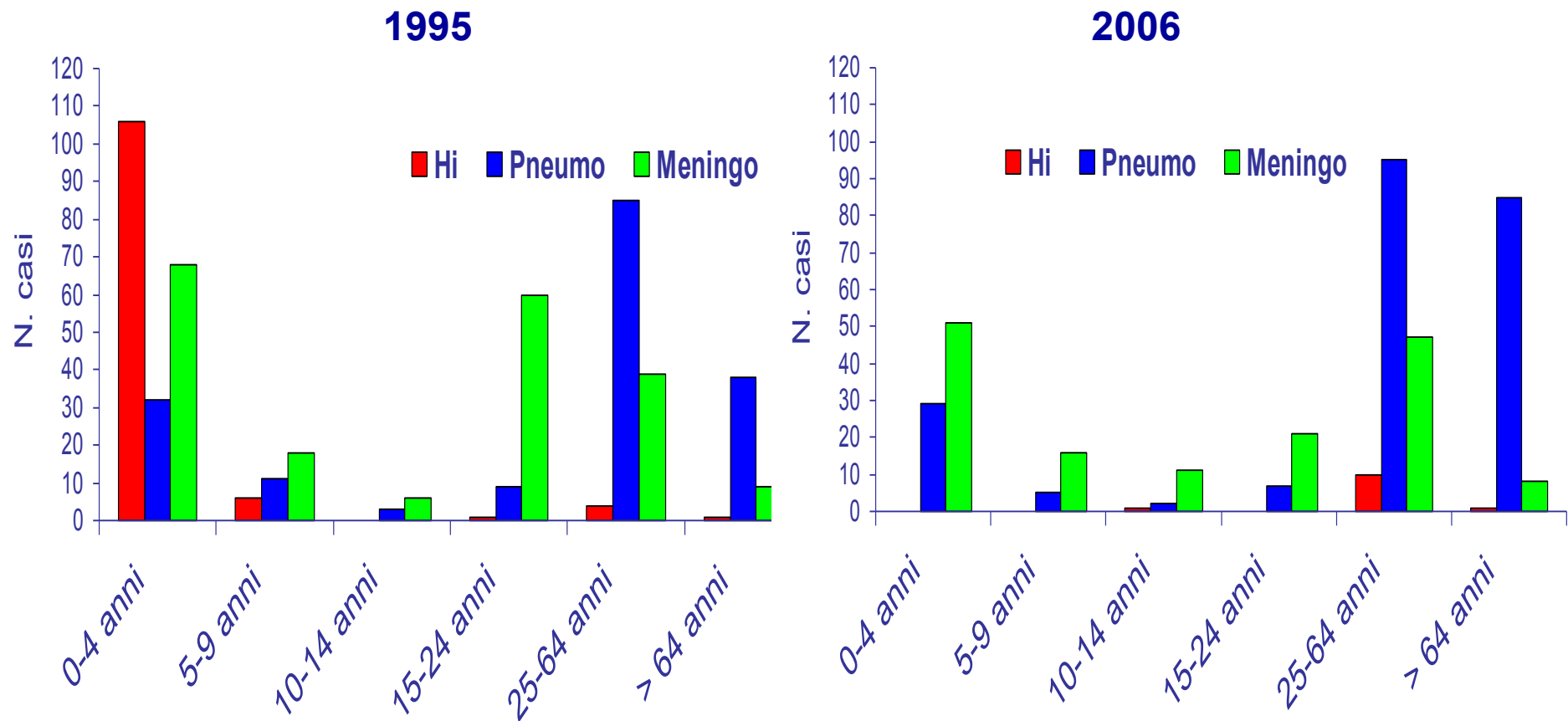
Distribuzione percentuale di uso dei vaccini, per anno in Italia. 1999-2003



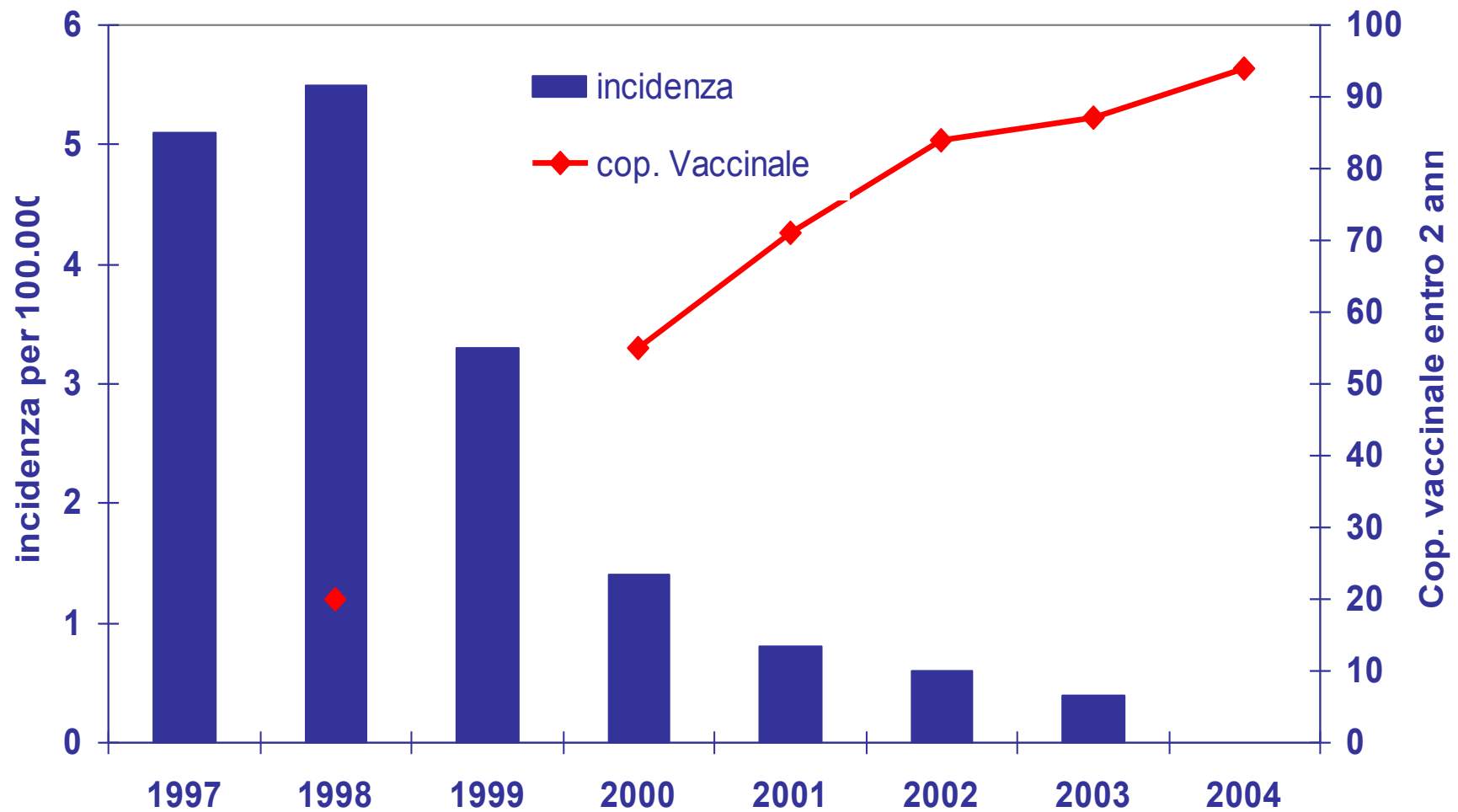
Risposta anticorpale ai vaccini Hib



Distribuzione delle meningiti batteriche per agente eziologico e fascia di età. Italia, 1995 e 2006



Incidenza delle infezioni invasive da Hib < 5 anni e copertura vaccinale; 1997-2004



Possibili associazioni

- ✓ Esavalenti + MPR
- ✓ Esavalenti + pneumococco
- ✓ Esavalenti + meningococco

Esavalenti + MPR

- 3 dicembre 2003: documentazione in merito richiesta dall' AIFA alle aziende produttrici
- Entrambe le ditte hanno fornito dati, che per l'esavalente GSK non sono pubblicati
- Associazione non prevista dal Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di esavalente GSK

Esavalenti + MPR

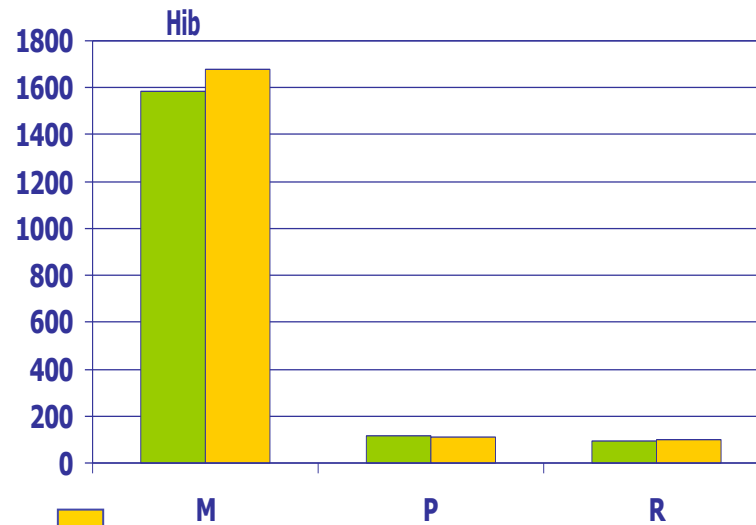
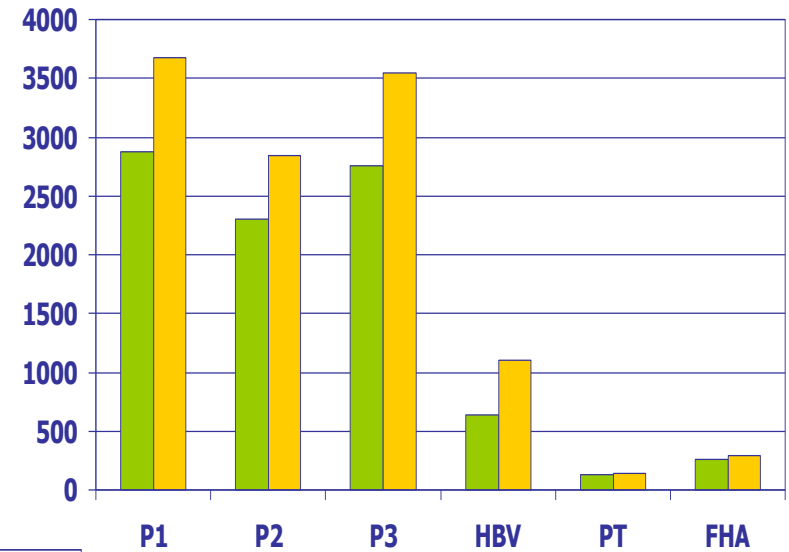
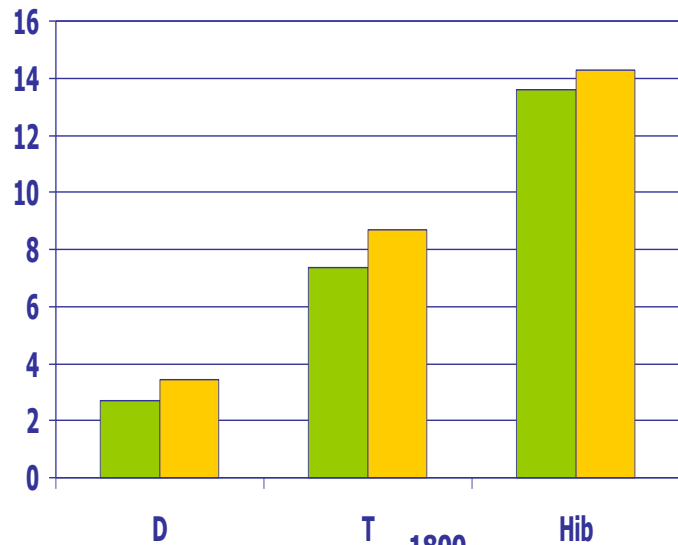
- **Co-somministrazione prevista dal calendario nazionale**
- Il calendario per le vaccinazioni in età evolutiva emanato nel **1999** ha previsto la possibilità di anticipare la somministrazione della prima dose a 12 mesi insieme alla terza dose del ciclo esavalente previsto nel primo anno di vita (comunque non oltre il 15° mese)

Esavalente + MPR GSK

- Uno studio clinico multicentrico di fase III, condotto in Germania negli anni 1999-2000
- Tre gruppi randomizzati:
 - 1) Esavalente
 - 2) MPR
 - 3) Esavalente + MPR
- Immunogenicità e reattogenicità sovrapponibili

Esavalente + MPR

Titoli anticorpali (GMT)



 Singolo

 Associato

Esavalenti + pneumococco

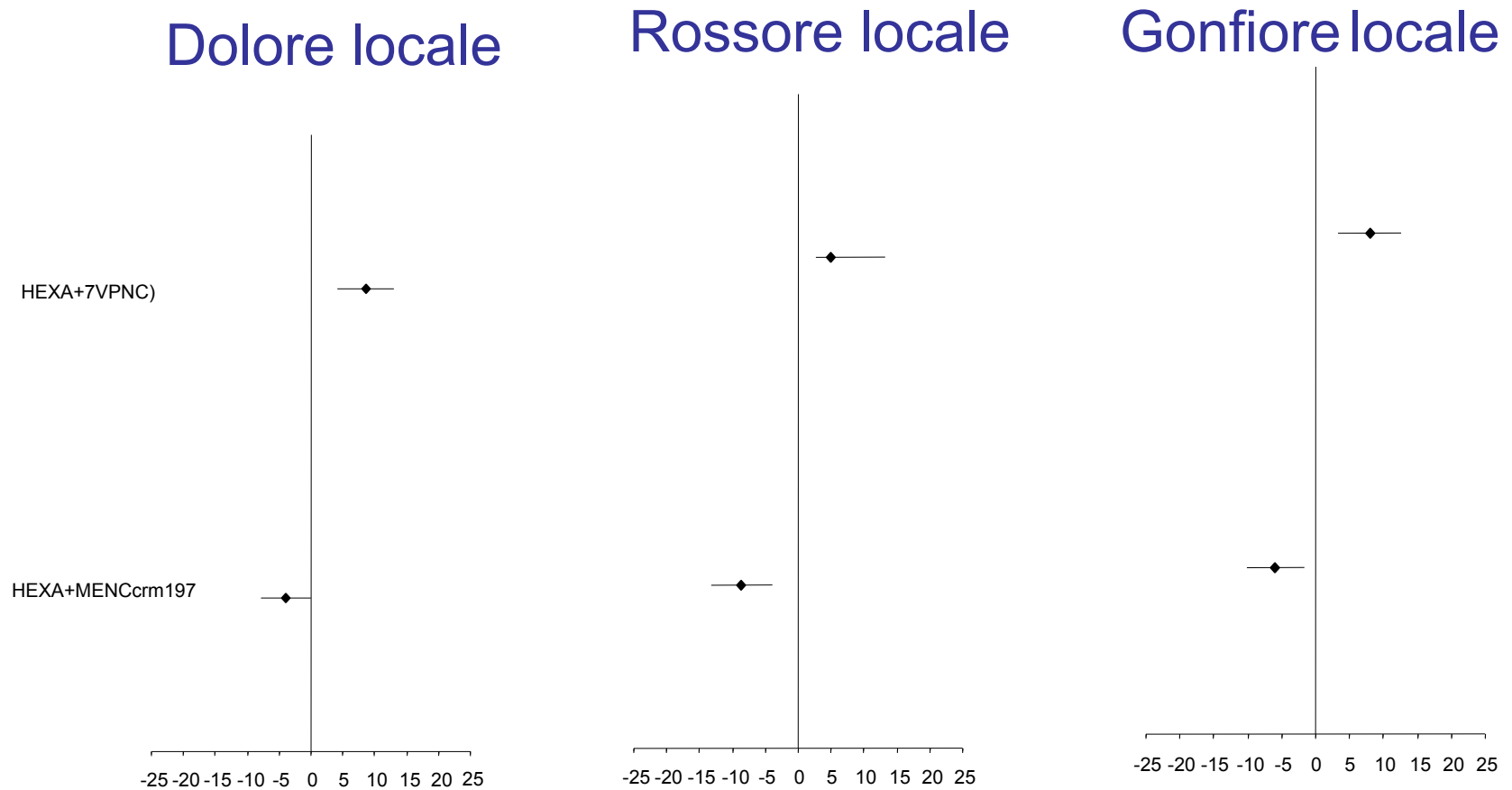
- ✓ Esavalente GSK + PCV: cosomministrazione prevista dal RCP
- ✓ Maggior incidenza di **reazioni febbrili** nella cosomministrazione (moderate e transitorie) (RCP Esavalente GSK)
- ✓ In corso di aggiornamento anche il RCP del PCV13

Esavalenti + men C

- ✓ Esavalente + MenC coniugato: prevista dal RCP

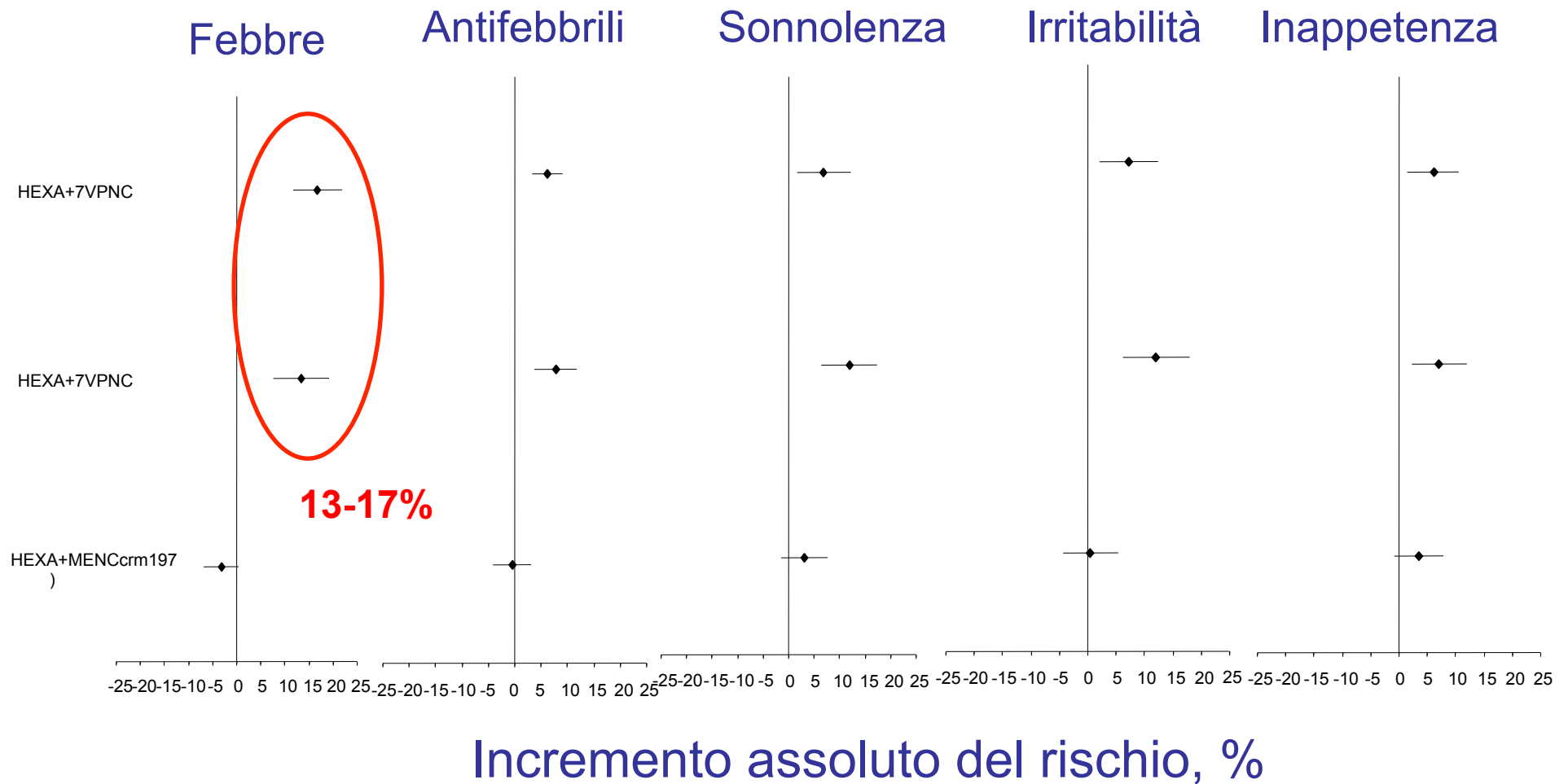
Review : cosomministrazione hexa + 7PNC o MenC

Effetti collaterali locali



Incremento assoluto del rischio, %

Effetti collaterali sistemici



Pneumococco + Meningococco C

Aggiornamento (Agosto 2006) RCP di:

MenC coniugato (Novartis-Chiron)

MenC coniugato (Sanofi-Pasteur)

Aggiornamento (Ottobre 2009) RCP di:

PCV

MenC coniugato (Pfizer)

con **possibilità di co-somministrazione**

PVC13 (1)

- Co-somministrazione prevista dal RCP del PCV con vaccini esavalenti, MPR, V e Men C

PCV13 can be given with any of the following vaccine antigens, either as monovalent or combination vaccines: diphtheria, tetanus, acellular or whole cell pertussis, *Haemophilus influenzae* type b, inactivated poliomyelitis, hepatitis B, meningococcal serogroup C, measles, mumps, rubella and varicella. Clinical studies demonstrated that the immune responses and the safety profiles of the administered vaccines were unaffected.

PCV13 (2)

- Estensione dell' autorizzazione a soggetti con età \geq 50 anni
- Co-somministrazione con vaccino inattivato trivalente per l' influenza prevista dal RCP del PCV

Higher frequency in some solicited systemic reactions was observed when PCV13 was administered concomitantly with trivalent inactivated influenza vaccine (TIV) compared to TIV given alone (headache, chills, rash, decreased appetite, arthralgia, and myalgia) or PCV13 given alone (headache, fatigue, chills, decreased appetite, and arthralgia).

Vaccino quadrivalente coniugato

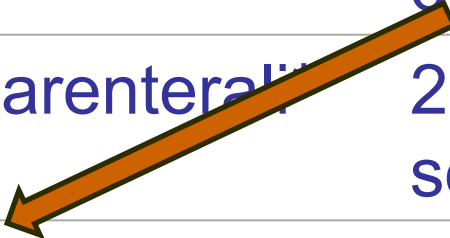
- MenACWY coniugato con CRM197
 - A,C,W135,Y
 - approvato in Europa e negli USA nel 2010 dagli 11 ai 55 anni
 - Data approvazione EMEA: 15/03/2010
 - Data approvazione AIFA : 9/07/2010

Al momento RCP indica non cosomministrazione se non necessario, eccetto che per DTPa e HPV

MenACWY-TT+MMVR (*Vesikari et al. ESPID 2010*)

“Linee guida per gli intervalli fra le somministrazioni di antigeni vivi e inattivati”

Combinazione di antigeni	Intervallo minimo raccomandato
> 2 inattivati*	Nessuno, possono essere somministrati assieme o a qualsiasi intervallo
Inattivati e vivi	Nessuno, possono essere somministrati assieme o a qualsiasi intervallo
> 2 vivi parenterali**	28 giorni minimo se non somministrati insieme



**Se la somministrazione simultanea di MCV4 e dTaP non è possibile, l' AAP raccomanda di aspettare 28 giorni

*Alcuni vaccini orali (p. es. Ty21a, poliovirus orale) possono essere somministrati assieme o a qualsiasi intervallo dopo vaccini inattivati o vivi parenterali

AAP, Red book 2009

Circolare Emilia-Romagna 26/03/2012

“Aggiornamento delle indicazioni sulle vaccinazioni per la prevenzione delle Malattie Batteriche Invasive nelle persone con condizioni di rischio”

Cosomministrabilità dei vaccini coniugati

Per quanto riguarda la possibilità di somministrare i vaccini contemporaneamente, le schede tecniche ad oggi disponibili riportano la possibilità di cosomministrazione di PCV13 con antiemofilo e antimeningococco C. Per quanto riguarda il vaccino antimeningococco tetravalente coniugato, attualmente la scheda riporta: “La somministrazione concomitante di **Men4** e di altri vaccini diversi da quelli elencati sopra non è stata studiata. Si consiglia di non somministrare **Men4** in concomitanza con altri vaccini, in particolare vaccini vivi, esclusi i casi di assoluta necessità.” Due recenti studi dimostrano la possibilità di cosomministrare tale vaccino con vaccini contenenti l'emofilo b e con PCV7. Tali evidenze saranno recepite nella nuova scheda tecnica, in attesa della quale, si ritiene già possibile la cosomministrazione dei 3 vaccini, ove necessario.

MMR-V

Increasing Coverage and Efficiency of Measles, Mumps, and Rubella Vaccine and Introducing Universal Varicella Vaccination in Europe

A Role for the Combined Vaccine

Timo Vesikari, MD, Catherine Sadzot-Delvaux, PhD,† Bernard Rentier, PhD, DSc,†
and Anne Gershon, MD‡*

MMRV

Co-somministrazione con:

- MMVR GSK:

DTPa-HBV-IPV/Hib monovalenti e combinati
(inclusi esavalenti) (RCP e studi clinici)

Zepp et al. Eur J Pediatr. 2007 Aug;166(8):857-64. Epub 2007 May 31.

MenACWY-TT coniugato (*Vesikari et al. ESPID 2010*)

- MMVR Merck: PVC (RCP)

- Al momento per l'unico vaccino disponibile in Italia (GSK) **non è indicata la co-somministrazione** se non necessario

Rotavirus

Co-somministrazione con:

- ✓ Esavalenti
- ✓ Pneumococco
- ✓ Men C

prevista dai RCP

HPV

Co-somministrazione con

- ✓ HBV e dTaP e/o IPV (Merck)
- ✓ dTaP e/o IPV (GSK)

prevista da RCP

Vesikari T, ESPID 2009. Concomitant vaccination of Gardasil with either Repevax or Menactra/Adacel in healthy adolescents 10-17 ys.

Medicina del turismo

(GSK): Hep A + Hep B

Co-somministrazione :

- ✓ Epatite A
- ✓ Febbre gialla
- ✓ Tifo
- ✓ Tetano

prevista dai RCP

Bock LH, et al. J Travel Med 2000, 7:74-8.

Bovier PA, et al. J Travel Med 1999, 6:228-33.

Jong EC, et al. J Travel Med 2000, 9:66-70.

Conclusioni

- ✓ Non sono evidenti variazioni di rilievo dell'immunogenicità dei singoli prodotti
- ✓ Le variazioni della reattogenicità riguardano eventi modesti e transitori (febbre)
- ✓ E' necessario che vengano condotti studi ad hoc per le associazioni per le quali non esistono dati
- ✓ Lo studio delle interazioni tra diversi prodotti è una premessa indispensabile per disegnare nuovi calendari e per fornire adeguate informazioni al pubblico
- ✓ L'uso di vaccini combinati e la cosomministrazione sono mezzi importanti per raggiungere elevate coperture vaccinali

GRAZIE

per l'attenzione!