



Infanrix Hexa e morte improvvisa: una revisione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza presentati all'Agenzia Europea dei Medicinali

JACOB PULIYEL, C SATHYAMALA

Abstract

Sono state registrate numerose segnalazioni spontanee di morte improvvisa e inaspettata subito dopo la somministrazione di Infanrix hexa (vaccino combinato contro difterite, tetano, pertosse acellulare, epatite B, poliomielite inattivata e Haemophilus influenzae tipo B). Il produttore, GlaxoSmithKline (GSK), presenta rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) riservati su Infanrix hexa all'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA). L'ultimo è il PSUR 19. Ogni PSUR contiene un'analisi delle morti improvvise osservate/attese, che mostra come il numero di morti osservate subito dopo l'immunizzazione sia inferiore a quello atteso per caso.

Questo commento si concentra sull'aspetto del PSUR che ha rilevanza per le decisioni politiche. Abbiamo analizzato i dati forniti nei PSUR. È evidente che le morti riconosciute nel PSUR 16 sono state cancellate dal PSUR 19. Il numero di morti osservate subito dopo la vaccinazione tra i bambini di età superiore a un anno era significativamente più alto di quello atteso per caso, una volta ripristinate e incluse nell'analisi le morti cancellate.

Il produttore deve spiegare le cifre che sono state presentate alle autorità regolatorie. Le procedure intraprese dall'EMA per valutare le affermazioni del produttore nel PSUR devono essere riviste. Il Drugs Controller General of India accetta quasi automaticamente farmaci e vaccini approvati dall'EMA. È necessario riconsiderare l'affidamento sulla due diligence dell'EMA.

Introduzione

Il 23 ottobre 2000 è stata autorizzata nell'Unione Europea la commercializzazione di due vaccini esavalenti, Infanrix hexa® (GlaxoSmithKline plc-GSK) e Hexavac® (Sanofi Pasteur MSD, SNC), che combinano difterite, tetano, pertosse acellulare, epatite B, poliomielite inattivata e Haemophilus influenzae tipo B. Dopo l'autorizzazione, sono state registrate diverse segnalazioni spontanee di morte improvvisa e inaspettata subito dopo la somministrazione di questi vaccini esavalenti. Nel 2005, von Kries e colleghi (1) hanno effettuato un'analisi dettagliata in cui hanno confrontato le morti osservate subito dopo la vaccinazione con le morti attese per caso. Hanno riscontrato che il rapporto standardizzato di mortalità (SMR) entro due giorni dalla vaccinazione con Hexavac era significativamente aumentato tra i bambini vaccinati nel secondo anno di vita. Questo non era il caso di Infanrix hexa™. Su richiesta del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, Hexavac è stato ritirato nel 2005 e Infanrix hexa ha continuato a essere commercializzato in Europa (2).



Secondo la legge europea, l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) è responsabile della protezione della salute pubblica attraverso la valutazione dei medicinali da essa approvati in qualità di autorità regolatoria. I produttori sono responsabili dell'efficacia, della qualità e della sicurezza dei loro farmaci (3).

Il Tribunale italiano del Giudice Nicola Di Leo ha reso pubblici i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) riservati 15° e 16° di GlaxoSmithKline dal 2009 al 2011 (4). Il PSUR 19 (che incorpora i PSUR 17, 18 e 19, datato 15 gennaio 2015) è stato ottenuto dalla Dott.ssa Loretta Bolgan dall'EMA ai sensi dell'Articolo 3 delle regole dell'EMA (EMA 110196/2006 del 30 novembre 2010) (5). La Dott.ssa Bolgan ha inviato questo PSUR al primo autore (JP), chiedendogli di redigere un rapporto da presentare al Parlamento Europeo. Questo commento si basa su tutti questi PSUR. Nel contesto dell'aspetto di sicurezza precedentemente evidenziato da von Kries (1), questo commento esamina le morti improvvise successive all'uso del vaccino Infanrix hexa. Altri aspetti trattati nei PSUR non vengono esaminati.

PSUR 15 – raggruppamento delle morti dopo la vaccinazione

La maggior parte delle morti che si verificano nel periodo post-neonatale sono dovute a infezioni, difetti congeniti, neoplasie o incidenti. Raramente i bambini muoiono senza alcuna causa evidente e tali morti sono classificate come (i) sindrome della morte improvvisa del lattante (SIDS), definita nel PSUR come morte che si verifica nel primo anno di vita e rimane inspiegata dopo l'autopsia, o (ii) morte improvvisa inaspettata (SUD), definita come morte che si verifica nei primi due anni di vita e rimane inspiegata dopo l'anamnesi clinica e dell'evento finale, ma senza autopsia. Insieme, queste due sono considerate morte improvvisa (SD) nel PSUR 15.

Un certo numero di vaccini viene somministrato in un dato giorno a bambini di età inferiore ai 2 anni; il numero di bambini vaccinati in tutto il mondo è molto elevato. È possibile che per caso alcuni bambini vaccinati possano morire per SIDS/SUD coincidentali, eventi che sarebbero potuti verificarsi anche se questi bambini non fossero stati vaccinati quel giorno. Per accertare se tale morte sia stata causata dalla vaccinazione o sia stata un evento coincidente, viene eseguita un'analisi osservati/attesi della SD. L'analisi stima se il numero di morti osservate dopo la vaccinazione supera quello che ci si può aspettare per caso.

Morti improvvise: osservate vs attese

Il PSUR 15 spiega come viene eseguita questa analisi (4:p 782): "L'Azienda ha valutato se il numero di morti improvvise segnalate in questa fascia d'età superasse il numero che ci si potrebbe aspettare per coincidenza. Poiché la distribuzione dell'età alla quale i soggetti vengono vaccinati è sconosciuta, l'Azienda ha assunto che la proporzione di eventi avversi per età sia rappresentativa dell'effettiva distribuzione per età alla vaccinazione. Si può quindi stimare che il 90,6% di tutti i destinatari di Infanrix hexa™ fosse nel primo anno di vita, e il 9,4% nel secondo anno di vita. Pertanto, il numero di dosi (dal lancio) è stato stimato essere rispettivamente 54.927.729 e 5.698.904. Dato che la Germania è il principale paese dove vengono distribuite le dosi di Infanrix hexa (circa il 30% solo in Germania), si è assunto che l'incidenza di morte improvvisa osservata in Germania sia rappresentativa dell'intera popolazione di destinatari di



Infanrix hexa™ (Ufficio Federale di Statistica tedesco, Statistisches Bundesamt; tasso di incidenza nel primo anno di vita: 0,454/1000 nati vivi; secondo anno: 0,062/1000 nati vivi, dati 2008)."

Il PSUR documenta le morti segnalate entro 20 giorni dalla vaccinazione.

Il numero di morti osservate era inferiore a quello atteso (Tabella 1). Tuttavia, tra i neonati, c'è stato un raggruppamento di morti immediatamente dopo la vaccinazione, con 42 morti avvenute nei primi tre giorni dopo la vaccinazione e solo 8 nei successivi 3 giorni. Tra quelli di età inferiore a un anno, 54 morti (93%) si sono verificate nei primi 10 giorni e 4 (7%) nei successivi 10 giorni. Se le morti fossero state "morti SIDS coincidentali", questa disparità nel numero di morti nei due periodi temporali non sarebbe stata osservata. Le morti SIDS sarebbero state distribuite uniformemente nel periodo di 20 giorni. Il fatto che il tasso di morte diminuisca rapidamente con il passare del tempo dall'immunizzazione suggerisce che le morti potrebbero essere correlate alla vaccinazione.

Allo stesso modo, tra i bambini di età superiore a un anno, 5 morti (83,3%) si sono verificate nei primi 10 giorni e 1 morte (17%) si è verificata nei successivi 10 giorni. Il raggruppamento delle morti segnalato nel PSUR 15 è stato notato anche nel PSUR 16, e questo è stato commentato in precedenza (6).

Tabella 1 (Corretta) PSUR 15: analisi delle morti improvvise osservate/attese

Tempo dalla vaccinazione	1° anno - Morti osservate	1° anno - Morti osservate cumulative	1° anno - Morti attese cumulative	2° anno - Morti osservate	2° anno - Morti osservate cumulative	2° anno - Morti attese cumulative
Meno di 1 giorno	10	10	54,7	1	1	0,8
1 giorno	10	20	109,3	1	2	1,5
2 giorni	13	33	164,0	1	3	2,3
3 giorni	9	42	218,6	0	3	3,1
4 giorni	7	49	273,3	0	3	3,9
5 giorni	1	50	327,9	0	3	4,6
6 giorni	0	50	382,6	0	3	5,4
7 giorni	1	51	437,3	1	4	6,2
8 giorni	1	52	491,9	1	5	7,0
9 giorni	2	54	546,6	0	5	7,7
13 giorni	0	54	765,2	1	6	10,8
15 giorni	1	55	874,5	0	6	12,4
16 giorni	1	56	929,2	0	6	13,2
18 giorni	1	57	1038,5	0	6	14,7
19 giorni	1	58	1093,1	0	6	15,5



(Fonte: Adattato dalla Tabella 24, The GlaxoSmithKline Biological Clinical Safety and Pharmacovigilance Report to Regulatory Authority, PSUR 15, p.783)

Risposta di GlaxoSmithKline

Rispondendo a questa critica (7), l'Amministratore Delegato (CEO) di GlaxoSmithKline (GSK), Sir Andrew Witty, tramite il Chief Medical Officer dell'azienda, il Dott. Norman Begg, ha suggerito in una lettera che i segnalatori sono molto più propensi a pensare a una potenziale associazione causale e quindi a segnalare un evento a GSK se si verifica poco dopo la vaccinazione piuttosto che se si verifica settimane dopo. Ha inoltre scritto: "Alla luce di quanto sopra, rimaniamo fiduciosi nelle conclusioni precedentemente raggiunte da GSK e condivise con le agenzie regolatorie e le autorità di sanità pubblica di tutto il mondo, secondo cui i dati attualmente disponibili non suggeriscono un aumento del rischio di morte improvvisa del lattante in seguito alla vaccinazione con Infanrix hexa. Qualora i dati e le informazioni disponibili dovessero cambiare suggerendo l'esistenza di tale aumento del rischio, ci impegniamo a notificare prontamente le autorità e ad adottare le azioni necessarie per comunicare tali dati e informazioni agli operatori sanitari."

Questa risposta contiene un'ammissione tacita che non c'è stata sorveglianza attiva durante il periodo post-vaccinale e solo le morti segnalate spontaneamente a GSK sono state incluse sotto la voce "morti osservate". Ciò probabilmente ha comportato una sottostima delle morti successive alla vaccinazione. Va notato che per le "morti attese" viene utilizzato il numero di dosi di vaccino distribuite. Il rapporto riconosce che non tutte le dosi di vaccino distribuite devono essere state utilizzate. In questo modo, la cifra delle "morti attese" potrebbe essere stata gonfiata.

Tuttavia, in considerazione della spiegazione del CEO e dell'assicurazione che GSK si impegnava a notificare prontamente alle autorità e agli operatori sanitari qualsiasi aumento del rischio con Infanrix hexa, la questione del raggruppamento delle morti non è stata ulteriormente approfondita.

PSUR 16: raddoppio delle morti attese

Se tutti i bambini che hanno ricevuto la prima dose del vaccino procedono a ricevere quattro dosi e l'ultima dose è nel secondo anno di vita, allora si può stimare che un quarto (25%) delle dosi viene somministrato a bambini di età superiore a un anno. Questo è il calendario vaccinale raccomandato in Germania. Tuttavia, alcuni paesi, come l'Italia, consigliano solo tre dosi, tutte nel primo anno e nessuna nel secondo. Inoltre, non tutti i bambini ricevono tutte le dosi raccomandate. Quindi è improbabile che il 20%-25% delle dosi venga utilizzato nel secondo anno. Nel PSUR 15, si stimava che il 90,6% delle dosi vendute fosse utilizzato per i neonati sotto un anno di età e il 9,4% per quelli sopra un anno di età. Nel PSUR 16, la stima delle dosi ricevute nel secondo anno è più che raddoppiata (dal 9,4% al 20%), e quindi la stima delle morti attese è raddoppiata. Nonostante il raddoppio delle morti attese, il numero di morti osservate nel secondo anno era superiore a quello atteso nei primi 3 giorni dopo la vaccinazione (Tabella 36, p249). Se la stima del PSUR 15 secondo cui il 9,4% delle dosi viene utilizzato nel secondo anno è



corretta e vale per il PSUR 16, le morti osservate sono superiori alle morti attese nei primi 7 giorni.

Tabella 2 PSUR 16: morti osservate/attese nel 2° anno

Tempo dalla vaccinazione (giorni)	Morti osservate (2° anno) PSUR 16	Morti attese cumulative riportate nel PSUR 16 dopo raddoppio del numero di riceventi (20% dosi nel 2° anno)	Morti attese cumulative se il 9,4% delle dosi fosse usato nel 2° anno (come nel PSUR 15)*
0	2	1,98	0,93
1	5	3,96	1,86
2	6	5,94	2,79
3	6	7,92	3,72
4	6	9,9	4,65
5	7	11,88	5,58
6	7	13,86	6,51
7	7	15,84	7,44

(Fonte: Adattato dal PSUR 16, Tabella 36, p249; Calcolato dagli autori)*

PSUR 19: morti attese ponderate per paese e proporzione annuale di dosi

Nel PSUR 19, è stata calcolata una media ponderata delle morti improvvise per tempo di calendario dei tassi di incidenza tedeschi, francesi e olandesi per arrivare all'incidenza attesa di morti improvvise. In termini molto semplici, questo significa che se il 60% delle dosi fosse stato distribuito in Germania in un dato anno, il tasso di SD in Germania aveva un peso del 60% nel calcolare il tasso complessivo di SD per quell'anno; se il 30% fosse stato distribuito in Francia, il tasso di SD in Francia aveva un peso del 30% e il 10% di peso era dato al tasso di SD olandese. Infine, il tasso complessivo di SD è stato calcolato per tutti gli anni insieme. Il tasso complessivo di SD è stato calcolato come 0,0102/1000 nati vivi per il secondo anno. Questa cifra è un sesto del tasso atteso utilizzato nei PSUR 15 e 16 (che calcolavano le morti improvvise attese a 0,062/1000 nati vivi, utilizzando i dati tedeschi).

L'intervallo di confidenza al 95% di Poisson delle morti osservate nel secondo anno è riportato nella Tabella 8 a p 447 del PSUR 19. Si riporta che per il secondo anno di vita, il numero di morti osservate era più alto, sebbene non significativamente, di quello delle morti attese entro un periodo di rischio di 1-4 giorni dopo la vaccinazione.

Morti mancanti nel PSUR 19

Dal PSUR 16 al PSUR 19, le dosi totali del vaccino sono passate da 69 milioni a 112 milioni. Secondo il PSUR 19, si presumeva che il 20,2% delle dosi distribuite fosse stato somministrato a



bambini nel secondo anno di vita (PSUR 19, pp 436-448). Sono stati esclusi i casi di morte in cui l'età della vaccinazione non era nota, il tempo alla morte non era registrato, o il tempo alla morte superava i 19 giorni.

Il PSUR 19 (morti fino al 22 ottobre 2014) non riporta le morti improvvise menzionate nel PSUR 16 (casi di morte verificatisi fino al 22 ottobre 2011). È da notare che nel PSUR 16 l'età del bambino deceduto dopo la vaccinazione e il tempo alla morte (entro 14 giorni dalla vaccinazione) erano entrambi registrati. Le morti cumulative riportate sono inferiori nel PSUR 19 rispetto al PSUR 16. Per quanto riguarda i bambini di età superiore a un anno, il PSUR 19 registra l'occorrenza di solo 5 morti nei primi 19 giorni dopo la vaccinazione, mentre il PSUR 16 ne riporta 8. I numeri non sono coerenti tra loro. Ci chiediamo perché.

Dieci anni dopo la pubblicazione di un articolo del Center for Disease Control che esaminava la relazione tra il vaccino morbillo, parotite e rosolia (MMR) e l'autismo (8), uno degli autori, William Thompson, ha ammesso che lui e i suoi coautori hanno omesso informazioni statisticamente significative che mostravano che i maschi afroamericani che avevano ricevuto l'MMR prima dei 36 mesi erano a maggior rischio di autismo (9). Gli autori hanno cancellato i dati dei bambini che non avevano certificati di nascita della Georgia (10), squalificando così un numero sproporzionato di bambini neri, e hanno presentato i loro dati in modo da mostrare che non vi era un aumento del rischio. Non è chiaro se gli autori del PSUR 19 abbiano analogamente squalificato i bambini documentati come deceduti nel PSUR 16.

La Tabella 3 presenta le morti osservate e attese riportate nel PSUR 19 e le morti osservate dopo aver ripristinato le morti riportate nel PSUR 16.

Tabella 3: PSUR 19: Morti osservate e attese nel 2° anno

Tempo dalla vaccinazione (giorni)	Morti osservate cumulative secondo PSUR 19	Morti osservate cumulative nel PSUR 16 (IC 95% Poisson)†	Morti attese cumulative secondo PSUR 19
0	0	2 (0,24-7,22)	0,54
1	2	5 (1,62-11,67)	1,08
2	3	6 (2,20-13,05)	1,62
3	3	6 (2,20-13,05)	2,16
4	3	6 (2,20-13,05)	2,70
5	3	7 (2,81-14,42)	3,24
6	3	7 (2,81-14,42)	3,77
7	3	7 (2,81-14,42)	4,31
8	4	7 (2,81-14,42)	4,85
9	4	7 (2,81-14,42)	5,39
10	4	7 (2,81-14,42)	5,93
11	4	7 (2,81-14,42)	6,47
12	4	7 (2,81-14,42)	7,01
13	5	8 (3,45-15,76)	7,55



Tempo dalla vaccinazione (giorni)	Morti osservate cumulative secondo PSUR 19	Morti osservate cumulative nel PSUR 16 (IC 95% Poisson)†	Morti attese cumulative secondo PSUR 19
14	5	8 (3,45-15,76)	8,09
15	5	8 (3,45-15,76)	8,63
16	5	8 (3,45-15,76)	9,17
17	5	8 (3,45-15,76)	9,71
18	5	8 (3,45-15,76)	10,24
19	5	8 (3,45-15,76)	10,78

(Fonte: Dati adattati dalla Tabella 8, PSUR 19, p 447; †Dati sulle morti dal PSUR 16 dalla Tabella 36, p 249, con IC 95% Poisson aggiunto)

Quando vengono utilizzate le cifre delle morti osservate dal PSUR 16, il numero di morti osservate è significativamente più alto di quello atteso per i primi quattro giorni dopo la vaccinazione. Va tenuto presente, come spiegato in precedenza, che poiché il numero di morti osservate viene raccolto passivamente, è probabile che sia sottostimato. Le morti attese, d'altra parte, sono probabilmente sovrastimate poiché sono calcolate con l'assunzione che tutte le dosi distribuite siano state utilizzate senza alcuno spreco e nessun vaccino sia stato scartato per superamento della data di scadenza. GSK avrebbe dovuto segnalare il rischio statisticamente significativo di aumento della morte nel periodo di quattro giorni dopo la vaccinazione all'autorità regolatoria e ai medici.

Dosi utilizzate nel secondo anno

Il PSUR 19 assume che il 20,2% delle dosi sia stato utilizzato nel secondo anno. Afferma che poiché la distribuzione dell'età alla quale i soggetti vengono vaccinati è sconosciuta, l'azienda ha assunto che la proporzione di eventi avversi (inclusa la morte) per età sia rappresentativa dell'effettiva distribuzione per età alla vaccinazione. Quindi, poiché il 20,2% degli eventi avversi si è verificato tra i bambini di età superiore a un anno, l'azienda ha assunto che il 20,2% delle dosi fosse utilizzato per questa fascia d'età.

È semplicistico stimare il numero di dosi utilizzate nel secondo anno sulla base degli eventi avversi osservati (inclusa la morte), e poi utilizzare questa stima delle dosi per calcolare il numero di morti attese, e infine confrontare questo numero con quello delle morti osservate – dato che la stima delle morti attese è calcolata dagli eventi avversi osservati (inclusa la morte) in primo luogo.

Assumendo che tutte le morti successive alla vaccinazione siano morti SIDS/SUD coincidentali e non causalmente correlate al vaccino, e dato che (secondo il PSUR 19) la frequenza naturale delle morti improvvise nel primo anno è 44 volte superiore a quella nel secondo anno (0,441/1000 nel primo anno e 0,0102/1000 nel secondo anno), 44 volte tanti bambini devono essere vaccinati nel secondo anno per raggiungere lo stesso numero di morti del primo anno. In una coorte di 100 morti, se il 20% delle morti improvvise si verifica nel secondo anno e l'80% nel primo anno, 880



bambini devono essere vaccinati nel secondo anno per ogni 80 vaccinati nel primo anno. In tal caso, si deve assumere che il 91% di tutte le dosi di Infanrix hexa siano utilizzate nel secondo anno e solo il 9% nel primo anno (invece del contrario). Questo riflette l'assurdità di calcolare la distribuzione delle dosi per età, sulla base della distribuzione per età degli eventi avversi, come fatto nel documento GSK.

L'unico modo per stimare il numero di dosi utilizzate nel secondo anno è esaminare i calendari vaccinali nei diversi paesi – guardando ai paesi che consigliano la quarta dose nel secondo anno e quelli che non consigliano alcuna dose nel secondo anno. Si può dare un peso al numero di dosi distribuite in questi paesi. Anche il tasso di abbandono (bambini che abbandonano il programma vaccinale dopo aver ricevuto le prime dosi) deve essere considerato nel calcolo finale della proporzione di dosi utilizzate nel secondo anno. Sembrerebbe che una stima ragionevole delle dosi utilizzate nel secondo anno sia probabilmente il 9,4% del totale delle dosi, e questa è la cifra utilizzata nel PSUR 15.

Il dilemma etico – il problema del carrello

Questo commento non tenta di esaminare se queste morti in eccesso dopo la vaccinazione (presunte causate dal vaccino) possano essere compensate dalle vite salvate attraverso la prevenzione delle malattie grazie al vaccino. Nel suo classico esperimento mentale, chiamato il "Dilemma del carrello", Philippa Foot chiede se sia etico reindirizzare un carrello fuori controllo da un binario sul quale ucciderebbe cinque persone a un altro binario dove ne morirebbe solo una (11). In una variante del dilemma del carrello, la singola persona sul binario alternativo è il figlio della persona che può azionare lo scambio. Judith Thomson assume che cinque vite possano essere salvate con trapianti di organi da un donatore sano, e chiede se sarebbe etico uccidere surrettiziamente una persona per salvarne altre cinque (12). Gli eticisti sostengono che il fine non può giustificare i mezzi. Se si sorvola sulle morti dopo la vaccinazione, si può prevenire/ritardare la valutazione del profilo di sicurezza del vaccino e questo ha il potenziale di risultare in più morti non necessarie, il che è difficile da giustificare eticamente.

Rilevanza per l'India

L'autorità regolatoria del Governo dell'India è il Drug Controller General of India (DCGI). Secondo le regole del DCGI, i farmaci approvati in uno o più paesi, come USA, Regno Unito, Canada, Giappone, Australia e i paesi dell'Unione Europea, saranno considerati per l'approvazione in India (13). Sono richiesti solo studi ponte per la valutazione dell'impatto dei fattori etnici sull'efficacia, sicurezza, dosaggio e regimi posologici dei farmaci (14).

Recentemente, sono stati pubblicati studi dall'India che esaminano l'immunogenicità e la sicurezza della combinazione esavalente in piccoli trial (15, 16). Inoltre, Indian Pediatrics ha pubblicato un editoriale intitolato "Vaccinazioni esavalenti: il futuro dell'immunizzazione di routine?" (17), che suggeriva che questo vaccino combinato veniva promosso per l'India. È cruciale che l'autorità regolatoria in India sia consapevole delle preoccupazioni sollevate in



questo commento sui rapporti PSUR. Questo è particolarmente importante perché i sistemi di sorveglianza in India sono deboli.

Sintesi e conclusioni

von Kries (1) ha riportato un aumento statisticamente significativo dell'SMR nei bambini nel loro secondo anno di vita, entro due giorni dalla vaccinazione con Hexavac® (uno dei due vaccini esavalenti autorizzati, ora ritirato).

Nei suoi rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza, GSK, l'azienda che produce Infanrix hexa, valuta se il numero di morti improvvise segnalate dopo la vaccinazione con il loro prodotto superi il numero che ci si potrebbe aspettare per caso. Il raggruppamento delle morti subito dopo l'immunizzazione suggerisce che le morti potrebbero essere state causate dal vaccino.

Inoltre, la nostra analisi mostra che le morti riconosciute nel PSUR 16 sono state cancellate dal PSUR 19. Le morti osservate sono segnalate spontaneamente a GSK e sono probabilmente sottostimate. Aggiungendo le morti cancellate dal PSUR 16, c'è un rischio statisticamente significativo di aumento della morte nei primi quattro giorni dopo la vaccinazione, rispetto alle morti attese. I produttori dovranno spiegare perché queste morti non sono state incluse nel PSUR 19. L'aumento del rischio di morte non è stato comunicato alle autorità regolatorie o al personale sanitario che somministra questo vaccino.

Dato quanto sopra, è difficile capire come l'EMA abbia accettato il PSUR 19 per buono. Si potrebbe sostenere che la due diligence non sia stata esercitata, con il risultato che numerosi bambini sono stati inutilmente esposti al rischio di morte.

Il DCGI deve essere informato di queste debolezze nel PSUR su Infanrix hexa™.

Correzioni

Questo articolo è stato pubblicato online il 5 settembre 2017 ed è stato rimosso dal sito web per correzioni da parte degli autori il 6 settembre 2017. Queste correzioni erano:

- 1) Tabella 1, Colonna 7: l'intera colonna è stata sostituita poiché le cifre erano state prese dal documento sbagliato. Le modifiche corrispondenti sono state apportate alla Colonna 1.
- 2) Nelle pagine successive, sono state apportate correzioni riguardo a due numeri, alle intestazioni delle colonne in entrambe le Tabelle 2 e 3; e ai Riferimenti da 8 a 14 che sono stati rinumerati.

Riferimenti bibliografici

1. von Kries R, Toschke AM, Strassburger K, Kundi M, Kalies H, Nennstiel U, Jorch G, Rosenbauer J, Giani G. Sudden and unexpected deaths after the administration of



- hexavalent vaccines (diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, hepatitis B, Haemophilus influenzae type b): is there a signal? *Eur J Pediatr*. 2005 Feb;164(2):61–9. Epub 2004 Dec 16.
2. European Medicines Agency (EMA). Press Release. EMA recommends suspension of Hexavac. London, September 20, 2005. Doc. Ref. EMA/297369/2005. Disponibile su: <https://lakemedelsverket.se/upload/nyheter/2005/PressmedEMA%5B1%5D.pdf>
 3. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of November 6, 2001 on the community code relating to medicinal products for human use. Official Journal L-311, 28/11/2004, p. 67–128. Disponibile su: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004481.pdf
 4. GlaxoSmithKline Biological clinical safety and pharmacovigilance's confidential report to the EMA: PSUR 15 and PSUR 16. Disponibile su: <http://autismoevaccini.files.wordpress.com/2012/12/vaccin-dc3a9cc3a8s.pdf>
 5. GlaxoSmithKline Biological clinical safety and pharmacovigilance's confidential report to the EMA: PSUR 19. Disponibile su: <http://ijme.in/wp-content/uploads/2017/09/infanrix-pusr.pdf>
 6. Puliyel J. PubMed Commons comment on Baldo V, Bonanni P, Castro M, Gabutti G, Franco E, Marchetti F, Prato R, Vitale F. Combined hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type B vaccine; Infanrix™ hexa: twelve years of experience in Italy. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(1):129–37. doi: 10.4161/hv.26269. Epub 2013 Sep 4. Disponibile su: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24004825cm24004825_8656
 7. Sir Andrew Witty, CEO GlaxoSmithKline, responds through Norman Begg, Chief Medical Officer, GSK Vaccines, to Infanrix controversy related to PSUR 16. Disponibile su: <http://ijme.in/wp-content/uploads/2017/09/infanrix-gsk-cmo-response.pdf>
 8. De Stefano F, Bhasin TK, Thompson WW, Yeargin-Allsopp M, Boyle C. Age at first measles-mumps-rubella vaccination in children with autism and school-matched control subjects: a population-based study in metropolitan Atlanta. *Pediatrics*. 2004 Feb;113(2):259–66.
 9. Morgan FM. Statement of William W Thompson, PhD, regarding the 2004 article examining the possibility of a relationship between MMR and autism dated August 27, 2015. Disponibile su: <https://leftbrainrightbrain.co.uk/2014/08/28/statement-of-william-w-thompson-ph-d-regarding-the-2004-article-examining-the-possibility-of-a-relationship-between-mmr-vaccine-and-autism/>
 10. Center for Disease Control and Prevention. CDC Statement Regarding 2004 Pediatrics Article, “Age at first measles-mumps-rubella vaccination in children with autism and school-matched control subjects: a population-based study in metropolitan Atlanta”. Disponibile su: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/autism/cdc2004pediatrics.html>



11. Foot PR. The problem of abortion and the doctrine of the double effect. In: *Virtues and vices*. Oxford: Basil Blackwell; 1978.
12. Thomson JJ. The trolley problem. *The Yale Law Journal*. 1985 May;94(6):1395–415.
13. Central Drugs Standard Control Organisation Delhi. Guidelines on approval of clinical trial and new drugs. Disponibile su:
http://www.cdsco.nic.in/writereaddata/Guidance_for_New_Drug_Approval-23.07.2011.pdf
14. Liu JP, Chow SC. Bridging studies in clinical development. *J Biopharm Stat*. 2002;12:359-67.
15. Chhatwal J, Lalwani S, Vidor E. Immunogenicity and safety of a liquid hexavalent vaccine in Indian infants. *Indian Pediatr*. 2017 Jan 15;54(1):15–20. Epub 2016 Nov 5.
16. Lalwani SK, Agarkhedkar S, Sundaram B, Mahantashetti NS, Malshe N, Agarkhedkar S, Van Der Meeren O, Mehta S, Karkada N, Han HH, Mesaros N. Immunogenicity and safety of 3-dose primary vaccination with combined DTPa-HBV-IPV/Hib in Indian infants. *Hum Vaccin Immunother*. 2017 Jan 2;13(1):120–7. doi: 10.1080/21645515.2016.1225639. Epub 2016 Sep 15.
17. Shashidhar A. Hexavalent vaccinations: the future of routine immunization? *Indian Pediatr*. 2017 Jan 15;54(1):11–13.