

VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNECH ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH PŘEDLOŽENÝCH EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

ÚVOD

Evropská agentura pro léčivé přípravky zveřejnila v dubnu a v prosinci roku 2003 svoje původní posouzení profilu rizika a přínosu hexavalentních vakcín (EMEA/8519/03, EMEA/CHMP/5889/03), ve kterém dospěla k závěru, že nedošlo ke změně profilu rizika a přínosu, a proto nebyly doporučeny žádné změny podmínek, mimo jiné z těchto důvodů:

- Očkování je přínosem pro jednotlivé děti i pro celou populaci. Výbor pro humánní léčivé přípravky se domníval, že přínosy očkování dalece vyvažují možná rizika stávajících vakcín, včetně hexavalentních vakcín, a že očkování by mělo pokračovat podle národních očkovacích plánů.

- Příčiny úmrtí zůstávají nevysvětleny a na základě dostupných údajů není možné stanovit příčinnou souvislost s hexavalentními vakcínami.

- Časová souvislost zjištěná mezi 4 případy náhlého nevysvětleného úmrtí a očkováním hexavalentními vakcínami představuje možný signál ohledně očkování vakcínou Hexavac a náhlého nevysvětleného úmrtí. Existují však určitá nevyhnutelná omezení zdrojů dat a metod použitých pro výpočet očekávaných počtů. V každém případě tento signál vyvolal pouze podezření a neprokázal příčinnou souvislost. Ke stanovení toho, zda existuje, či neexistuje riziko, jsou nutné další studie.

Dne 28. ledna 2005 požádalo Německo o pozastavení rozhodnutí o registraci pro vakcínu Hexavac (EU/1/00/147/001-8) na základě článku 18 nařízení Rady 2309/93 (ES).

Z důvodů souvisejících s výskytem náhlých nevysvětlených úmrtí po podání vakcíny Hexavac ve druhém roce života proto Evropská komise dne 15. února 2005 zahájila přezkumné řízení podle článku 18 nařízení Rady (EHS) č. 2309/93. Výbor pro humánní léčivé přípravky byl požádán o stanovisko ohledně toho, zda má být rozhodnutí o registraci pro vakcínu Hexavac ponecháno, pozměněno, pozastaveno nebo staženo.

Výbor pro humánní léčivé přípravky zahájil přezkumné řízení dne 15. února 2005.

Dne 21. března 2005 byla svolána schůzka odborníků, kteří měli prozkoumat veškeré dostupné údaje a analýzy týkající se výskytu syndromu náhlého úmrtí kojenců a náhlého nevysvětleného úmrtí po podání vakcíny Hexavac a jednat o tom, zda lze podávání vakcíny Hexavac považovat za bezpečné.

Hodnocení rizik se zaměřilo na epidemiologické analýzy případů náhlého nevysvětleného úmrtí, pitevní zprávy o jednotlivých případech, veškeré dostupné údaje z předchozího přezkumu a výsledky analýzy zjištění / očekávání vypracované Prof. Von Kriesem, zveřejněné v *European Journal of Paediatrics*, 2005 (Eur J Pediatr 2005 Feb;164(2):61-69, Epub 2004 Dec 16).

Otázka bezpečnosti

Výbor pro humánní léčivé přípravky již dříve došel k názoru, že existuje *statistický* signál nadměrného výskytu případů náhlého nevysvětleného úmrtí do 24 hodin po přeočkování vakcínou Hexavac během druhého roku života.

Signál byl zjištěn v analýze zjištění / očekávání (viz výše). Výzkumní pracovníci zvažovali své údaje jako důkaz „výrazného signálu rizika u přeočkování vakcínou Hexavac během druhého roku života a náhlého nevysvětleného úmrtí“. Zjistili, že tato možnost je velmi nepravděpodobným vysvětlením zjištění, jelikož nižší limity jistoty pro den 1 i den 2 byly vyšší než celek, tj. 3,8 pro den 1 a 4,8 pro den 2. Absolutní riziko (nahlášený poměr) by odpovídalo 1 úmrtí z důvodu náhlého nevysvětleného úmrtí na 300 000–400 000 dětí ve druhém roce života. Na základě rozsáhlých analýz vykazujících

zbytkové nadměrné riziko, tj. analýz citlivosti, bylo konstatováno, že je nepravděpodobné, že zjištění lze přičítat výhradně omezení zdrojů dat.

Je však potvrzeno, že výpočty vycházejí z řady předpokladů a mohly být ovlivněny zaujatostí ohledně údajů, ale zjištění nadměrného statistického výskytu náhlého nevysvětleného úmrtí po testování vlivu nových a odlišných předpokladů zřejmě přetrvává.

Výbor pro humánní léčivé přípravky došel k závěru, že absolutní riziko bylo považováno za velmi malé. Kromě toho analýza zjištění / očekávání nemohla poskytnout důkaz o příčinné souvislosti mezi případy náhlého nevysvětleného úmrtí a očkováním vakcínou Hexavac. Dosud také neexistuje žádné biologické vysvětlení, které by příčinnou souvislost podpořilo.

Velmi pečlivé odborné zkoumání jednotlivých zpráv o všech známých případech náhlého nevysvětleného úmrtí (3 případy z Německa a 1 případ z Rakouska) ve druhém roce života neodhalilo žádný nepřímý důkaz biologické a příčinné souvislosti mezi vakcínou Hexavac a výskytem náhlého nevysvětleného úmrtí. Neexistuje ani hypotetické vysvětlení možných vlivů na imunitní systém nebo autonomní nervovou soustavu, vlivů na mechanismy způsobující křeče nebo vlivů jakostních vad ve výrobě multivalentních vakcín.

Aktualizovaný přezkum jednotlivých případů nezjistil žádný nový problém týkající se bezpečnosti vakcíny Hexavac. Kromě toho nebylo možné zjistit žádný specifický základní mechanismus pro vysvětlení příčinné souvislosti mezi vakcínou Hexavac a zvýšeným výskytem náhlého nevysvětleného úmrtí.

Různí odborníci již dříve posuzovali a projednávali aspekty jakosti vakcíny Hexavac a nebyl zjištěn žádný mechanistický prvek podporující zvýšené riziko náhlého nevysvětleného úmrtí. Mezi šaržemi nebyly žádné rozdíly a nebyly zjištěny žádné jakostní nedostatky.

Na základě dostupných údajů neexistuje žádná možná souvislost mezi imunologickou reakcí způsobenou hexavalentními vakcínami a nárůstem případů náhlého nevysvětleného úmrtí.

S cílem analyzovat možný vztah mezi náhlým nevysvětleným úmrtím a vakcínou Hexavac byly pečlivě přezkoumány studie na zvířatech a modelování na zvířatech. Nebyl však k dispozici žádný na zvířatech provedený model, který by zkoumal případy náhlého nevysvětleného úmrtí. Kromě toho skutečnost, že při telemetrických studiích na zvířatech nebyly zjištěny žádné významné účinky, naznačuje, že neexistují důkazy podporující hypotézu, podle které rušivé podněty v autonomní nervové soustavě odpovídají za výskyt náhlého nevysvětleného úmrtí spojený s hexavalentními vakcínami. Navíc sledování EEG neprokázalo křeče způsobující vlivy spojené s podáním vakcín.

Závěr

Souhrnně řečeno, bylo zjištěno, že od předešlých diskusí / závěrů Výboru pro humánní léčivé přípravky se neobjevily žádné nové příslušné údaje.

Po přezkumu bezpečnosti vakcíny Hexavac Výbor pro humánní léčivé přípravky potvrdil zjištění statistického signálu nadměrného výskytu náhlého nevysvětleného úmrtí po přeočkování vakcínou Hexavac ve druhém roce života, ale rovněž i nemožnost zjistit biologický mechanismus, i přes pečlivé odborné zkoumání a zahájení epidemiologických studií.

Výbor pro humánní léčivé přípravky přezkoumal data, které přeložili držitelé rozhodnutí o registraci ohledně signálů náhlého nevysvětleného úmrtí u dětí a batolat. Výbor došel k závěru, že skutečně existuje signál na základě statistického vztahu, který může představovat umělý produkt dat, náhodný shluk událostí nebo skutečný biologický účinek. Tento signál je však při neexistenci přesvědčivé biologické a příčinné souvislosti nevýrazný, a proto výsledný poměr přínosu a rizika u vakcíny Hexavac zůstává příznivý a v daný okamžik není žádné další regulační opatření nutné.

Výbor pro humánní léčivé přípravky došel k závěru, že závažné nežádoucí události, zejména případy náhlého nevysvětleného úmrtí, budou průběžně a pečlivě sledovány a vyhodnocovány. Členové Výboru pro humánní léčivé přípravky proto doporučili následná opatření pro další šetření známých případů a zahájení dalších studií.

Na základě současných údajů Výbor pro humánní léčivé přípravky konstatoval, že bezpečnostní profil vakcíny Hexavac je v souladu se současným souhrnem údajů o přípravku.

ZDŮVODNĚNÍ ZACHOVÁNÍ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI PRO PŘÍPRAVEK HEXAVAC

VZHLEDEM K TOMU, ŽE

- Výbor pro humánní léčivé přípravky došel k závěru, že po přezkumu všech dostupných údajů jsou příčiny úmrtí nadále nevysvětlené a není možné stanovit příčinnou souvislost s vakcínou Hexavac.
- Členové Výboru pro humánní léčivé přípravky v souladu s předchozími přezkumy došli k závěru, že existuje signál na základě statistického vztahu, který může představovat umělý produkt dat, náhodný shluk událostí nebo skutečný biologický účinek. Tento signál je však při neexistenci přesvědčivé biologické a příčinné souvislosti nevýrazný.
- Výbor pro humánní léčivé přípravky konstatoval, že nebyly předloženy žádné vědecké důvody nebo přesvědčivé etické úvahy pro přijetí regulačního opatření. Poměr přínosu a rizika u vakcíny Hexavac je tedy nadále příznivý a v daný okamžik není žádné další regulační opatření nutné.
- Výbor pro humánní léčivé přípravky došel k závěru, že závažné nežádoucí události, zejména případy náhlého nevysvětleného úmrtí, budou průběžně a pečlivě sledovány a vyhodnocovány, a proto členové Výboru pro humánní léčivé přípravky doporučili následná opatření pro další šetření známých případů a zahájení dalších studií.