

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMEER OG INDLÆGGSSEDLER FREMLAGT AF EMEA

INDLEDNING

EMEA offentliggjorde den oprindelige revurdering af risk/benefit-forholdet for hexavalente vacciner (EMEA/8519/03, EMEA/CHMP/5889/03) i april og december 2003. Revurderingen konkluderede, at risk/benefit-forholdet var uændret, og det blev derfor anbefalet, at betingelserne for anvendelse ikke skulle ændres blandt andet med følgende begrundelser:

- Vaccination frembyder fordele for det enkelte barn og befolkningen i almindelighed. CHMP var af den opfattelse, at fordelene ved vaccination gennemgående opvejede mulige risici forbundet med eksisterende vacciner, herunder hexavalente vacciner, og at der fortsat bør vaccineres i overensstemmelse med de nationale vaccinationsprogrammer.

- Dødsårsagerne er fortsat uafklarede, og det er ikke muligt at etablere en årsagssammenhæng med hexavalente vacciner på grundlag af de foreliggende oplysninger

- Den tidsmæssige forbindelse, der er fastlagt mellem de 4 pludselige uventede dødsfald (SUD) og hexavalent vaccination, er et potentielt signal for Hexavac-vaccination og SUD, men datakilderne og metoderne til beregning af det uventede antal er nødvendigvis noget begrænsede. Under alle omstændigheder gav signalet kun anledning til en mistanke og beviste ikke nogen årsagsforbindelse. Det er nødvendigt at foretage yderligere undersøgelser for at fastslå, om der foreligger en risiko.

Den 28. januar 2005 anmodede Tyskland om at suspendere markedsføringstilladelsen for Hexavac (EU/1/00/147/001-8) i henhold til artikel 18 i Rådets forordning 2309/93 (EF).

Europa-Kommissionen indledte derfor den 15. februar 2005 en revisionsprocedure i henhold til artikel 18 i Rådets forordning (EØF) nr. 2309/93 vedrørende forekomsten af pludselige uventede dødsfald efter anvendelse af Hexavac i det andet leveår. CHMP blev anmodet om at afgive en udtalelse om, hvor vidt markedsføringstilladelsen for Hexavac skulle opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages.

CHMP indledte revisionsproceduren den 15. februar 2005.

Der blev indkaldt til et ekspertmøde den 21. marts 2005 for minutiøst at gennemgå alle tilgængelige oplysninger og analyser om pludselig spædbarnsdød (SIDS) og SUD efter anvendelse af Hexavac og for at drøfte, hvorvidt anvendelsen af Hexavac stadig kan anses for at være sikker.

Risikovurderingen lagde vægt på epidemiologiske analyser af tilfælde af SUD, obduktionsrapporter om de enkelte tilfælde, alle tilgængelige oplysninger fra den foregående revurdering og resultaterne af en observations-/forventningsundersøgelse foretaget af prof. Von Kries og offentliggjort i *European Journal of Paediatrics*, 2005 ((Eur J Pediatr 2005 Feb;164(2):61-69, Epub 2004 Dec 16).

Sikkerhedsspørgsmål

CHMP havde tidligere konkluderet, at der forelå et *statisk* signal om en unormal stor forekomst af tilfælde af SUD inden for 24 timer efter booster-vaccination med Hexavac i det andet leveår.

Signalet er blevet identificeret i observations-/forventningsundersøgelsen (se ovenfor). Forskerne betragtede deres oplysninger som bevis for "et stærkt risikosignal for booster-vaccination med Hexavac i det andet leveår og SUD". Efter deres opfattelse er det meget usandsynligt, at resultaterne beror på en tilfældighed, i betragtning af, at den lave konfidensgrænse for både dag 1 og dag 2 var større end 1, dvs. hhv. 3,8 og 4,8. Den absolutte risiko (indberetningsfrekvens) svarer til 1 dødsfald på grund af SUD blandt 300.000-400.000 børn i det andet leveår. På grundlag af omfattende analyser,

som viser en resterende unormal risiko, dvs. sensitivitetesanalyser, blev det konkluderet, at det ikke var sandsynligt, at resultaterne udelukkende kunne tilskrives begrænsede datakilder.

Det anerkendes dog, at beregningerne er baseret på en række antagelser, og at der kan forekomme en vis skævhed i oplysningerne, men den unormale statistiske forekomst af SUD synes stadig at forekomme, efter at indvirkningen af nye og forskellige andre antagelser er blevet afprøvet.

CHMP konkluderede, at den absolutte risiko blev anset for at være meget lille. Desuden kunne observations-/forventningsundersøgelsen ikke dokumentere en årsagssammenhæng mellem SUD og vaccination med Hexavac. Endvidere er der hidtil ingen biologisk forklaring, som underbygger en årsagssammenhæng.

En minutøs ekspertundersøgelse af individuelle rapporter om alle kendte tilfælde (3 tilfælde fra Tyskland og 1 tilfælde fra Australien) af SUD i det andet leveår viste ingen indicier for en biologisk forbindelse eller årsagssammenhæng mellem Hexavac og forekomsten af SUD. Der er heller ingen hypotetisk forklaring for så vidt angår mulige virkninger på immune eller autonome nervesystemer og pro-convulsive mekanismer eller kvalitetsfejl ved fremstillingen af de multivalente vacciner.

Den opdaterede revurdering af de enkelte tilfælde påviste ingen nye sikkerhedsspørgsmål vedrørende Hexavac. Endvidere kunne der ingen underliggende mekanisme identificeres som forklaring på en årsagssammenhæng mellem Hexavac og den øgede forekomst af SUD.

Forskellige eksperter har tidligere vurderet og drøftet kvalitetsmæssige aspekter af Hexavac, og der kunne ingen mekanistisk begrundelse for en øget risiko for SUD identificeres. Der forligger ingen uoverensstemmelse mellem batcher, og der blev ingen kvalitetsfejl identificeret.

På grundlag af de tilgængelige oplysninger kan der ingen mulig forbindelse konstateres mellem en immunologisk reaktion forårsaget af hexavalente vacciner og en forøgelse af forekomsten af SUD.

Undersøgelser af dyr og dyremodeller blev grundigt revurderet for at analysere, om der var en sammenhæng mellem SUD og Hexavac. Der er imidlertid på nuværende tidspunkt ingen dyremodel til rådighed med henblik på en undersøgelse af SUD. Endvidere tyder det faktum, at der ingen signifikant effekt er observeret i telemetriske undersøgelser af dyr på, at der ingen dokumentation er for en hypotese om, at forstyrrelser i det autonome nervesystem er ansvarlige for forekomsten af SUD i tilknytning til Hexavalente vacciner. Endvidere viste EEG-overvågning ingen proconvulsive virkninger vedrørende anvendelse af vacciner.

Konklusion

Kort sagt blev det fastslået, at der ingen nye relevante oplysninger forelå siden CHMP's tidligere drøftelser/konklusioner.

Efter revurdering af sikkerheden for Hexavac bekræftede CHMP tilstedeværelsen af et statistisk signal om unormal forekomst af SUD efter Hexavac booster-vaccination i det andet leveår, men også at det ikke var muligt at identificere en biologisk mekanisme på trods af grundige ekspertundersøgelser og iværksættelse af epidemiologiske undersøgelser.

CHMP har gennemgået de data, der er fremlagt af indehaverne af markedsføringstilladelse vedrørende signalet om SUD hos børn og småbørn. CHMP konkluderede, at der foreligger et signal på grundlag af et statistik forhold, hvilket kan være forbundet med en fejl i oplysningerne, en tilfældig gruppe af begivenheder eller en ægte biologisk effekt. Dette signal er dog svagt set i lyset af den manglende overbevisende biologiske forklaring og årsagssammenhæng. Benefit-risk –forholdet for Hexavac er derfor stadig positivt, og det er ikke nødvendigt at træffe yderligere forskriftsmæssige foranstaltninger på dette tidspunkt.

CHMP konkluderede, at alvorlige bivirkninger, navnlig tilfælde af SUD, løbende skal overvåges nøje og vurderes. CHMP-medlemmerne anbefalede derfor opfølgende foranstaltninger for nærmere at undersøge de kendte tilfælde og iværksætte yderligere undersøgelser.

CHMP konkluderede på grundlag af de aktuelle oplysninger, at sikkerhedsprofilen for Hexavac er i overensstemmelse med det aktuelle produktresumé.

BEGRUNDELSER FOR OPRETHOLDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN FOR HEXAVAC

- CHMP nåede efter revurdering af de foreliggende oplysninger frem til den konklusion, at årsagerne til dødsfaldene fortsat var uafklarede, og at det ikke er muligt at etablere en årsagssammenhæng med Hexavac.
- CHMP-medlemmerne er i overensstemmelse med tidligere revurderinger nået frem til den konklusion, at der eksisterer et signal på grundlag af et statistisk forhold, hvilket kan være forbundet med en fejl i oplysningerne, en tilfældig gruppe af begivenheder eller en ægte biologisk forklaring. Dette signal er imidlertid svagt, eftersom der ingen overbevisende biologisk forklaring og årsagssammenhæng foreligger.
- CHMP konkluderede, at der ingen faglig begrundelse eller overbevisende etiske betragtninger er fremlagt, som kræver forskriftsmæssige foranstaltninger. Benefit-risk-forholdet for Hexavac er derfor positivt, og det er ikke nødvendigt at træffe forskriftsmæssige foranstaltninger på dette tidspunkt.
- CHMP konkluderede, at de alvorlige bivirkninger, navnlig tilfælde af SUD, løbende skal overvåges nøje og vurderes. CHMP-medlemmerne anbefalede opfølgende foranstaltninger for nærmere at undersøge de kendte tilfælde og iværksætte yderligere undersøgelser.