

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ
ΠΕΡΙΛΗΨΕΩΝ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΦΥΛΛΩΝ
ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ, ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ**

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ΕΜΕΑ δημοσίευσε την πρώτη του αναθεώρηση σχετικά με τη σχέση ωφέλειας/κινδύνου στα εξαδύναμα εμβόλια (ΕΜΕΑ/8519/03, ΕΜΕΑ/CHMP/5889/03) τον Απρίλιο και τον Δεκέμβριο 2003, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι δεν υπήρχε καμία αλλαγή στη σχέση ωφέλειας/κινδύνου και, συνεπώς δεν συνιστώνται αλλαγές στους όρους χρήσης, μεταξύ άλλων, για τους παρακάτω λόγους:

- Ο εμβολιασμός προσφέρει οφέλη σε κάθε παιδί και στο γενικό πληθυσμό. Η CHMP έκρινε ότι τα οφέλη του εμβολιασμού υπερτερούν σε μεγάλο βαθμό των πιθανών κινδύνων από τα υπάρχοντα εμβόλια, συμπεριλαμβανομένων των εξαδύνων εμβολίων, και ότι ο εμβολιασμός πρέπει να συνεχιστεί σύμφωνα με τα εθνικά προγράμματα εμβολιασμού.

- Οι αιτίες θανάτου παραμένουν ανεξήγητες και βάσει των διαθέσιμων στοιχείων δεν είναι δυνατός ο συσχετισμός μεταξύ αιτίας και αποτελέσματος όσον αφορά τα εξαδύναμα εμβόλια.

- Η χρονική συσχέτιση μεταξύ 4 περιπτώσεων αιφνίδιου μη αναμενόμενου θανάτου (SUD) και του εμβολιασμού με εξαδύναμα εμβόλια αποτελεί πιθανή προειδοποιητική ένδειξη για τη σχέση ανάμεσα στους εμβολιασμούς με Hexavac και στις περιπτώσεις αιφνίδιου μη αναμενόμενου θανάτου. Ωστόσο υπάρχουν ορισμένοι αναπόφευκτοι περιορισμοί στις πηγές προέλευσης των δεδομένων και τις μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό του αναμενόμενων αριθμών. Σε κάθε περίπτωση, η προειδοποιητική αυτή ένδειξη δημιουργεί απλώς υποψίες και δεν αποδεικνύει τη σχέση αιτίας και αποτελέσματος. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να αποδειχθεί εάν υπάρχει κίνδυνος.

Στις 28 Ιανουαρίου 2005, η Γερμανία ζήτησε την αναστολή της άδειας κυκλοφορίας για το Hexavac (EU/1/00/147/001-8) βάσει του άρθρου 18 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 2309/93 του Συμβουλίου.

Για το λόγο αυτό, στις 15 Φεβρουαρίου 2005, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ξεκίνησε τη διαδικασία αναθεώρησης σύμφωνα με το άρθρο 18 του κανονισμού (ΕΟΚ) αρ. 2309/93 του Συμβουλίου για λόγους που σχετίζονται με την εμφάνιση αιφνιδίων μη αναμενόμενων θανάτων μετά τη χορήγηση του εμβολίου Hexavac σε παιδιά κατά το δεύτερο έτος της ηλικίας τους. Η CHMP κλήθηκε να γνωμοδοτήσει σχετικά με τη διατήρηση, τροποποίηση, αναστολή ή απόσυρση της άδειας κυκλοφορίας για το Hexavac.

Η CHMP ξεκίνησε τη διαδικασία αναθεώρησης στις 15 Φεβρουαρίου 2005.

Συγκλήθηκε συνάντηση εμπειρογνομόνων στις 21 Μαρτίου 2005 για την προσεκτική εξέταση όλων των διαθέσιμων στοιχείων και αναλύσεων σχετικά με την εμφάνιση του Συνδρόμου Αιφνίδιου Θανάτου Βρεφών (ΣΑΒΘ) και των περιπτώσεων αιφνίδιου μη αναμενόμενου θανάτου μετά τη χορήγηση του εμβολίου Hexavac, καθώς και για την εξέταση της ασφάλειας της χορήγησης του Hexavac.

Η αξιολόγηση του κινδύνου επικεντρώθηκε σε επιδημιολογικές αναλύσεις των περιπτώσεων αιφνίδιου μη αναμενόμενου θανάτου, εκθέσεις αυτοψίας των μεμονωμένων περιπτώσεων, όλα τα διαθέσιμα στοιχεία προηγούμενων αναθεωρήσεων καθώς και στα αποτελέσματα από την παρατηρούμενη/αναμενόμενη ανάλυση του καθ. Von Kries που δημοσιεύτηκε στο *European Journal of Paediatrics* 2005 (Eur J Pediatr 2005 Φεβρ., 164(2):61-69, Epub 2004 Δεκ. 16).

Θέματα ασφάλειας

Η CHMP είχε καταλήξει παλαιότερα στο συμπέρασμα ότι υπάρχει *στατιστική ένδειξη* για ένα σημαντικά μεγάλο αριθμό περιπτώσεων αιφνίδιου μη αναμενόμενου θανάτου εντός 24 ωρών από τον αναμνηστικό εμβολιασμό με Hexavac σε παιδιά που βρίσκονταν στο δεύτερο έτος της ηλικίας τους.

Η ένδειξη προσδιορίστηκε στην παρατηρούμενη/αναμενόμενη ανάλυση (βλ. παραπάνω). Οι ερευνητές έκριναν ότι τα δεδομένα τους αποτελούσαν αποδεικτικά στοιχεία «ισχυρής ένδειξης κινδύνου για αναμνηστικούς εμβολιασμούς με Hexavac σε παιδιά κατά το δεύτερο έτος της ηλικίας τους και περιπτώσεις αιφνίδιου μη αναμενόμενου θανάτου». Θεωρούν ότι ο παράγοντας τύχη δεν αποτελεί πιθανή εξήγηση των ευρημάτων τους, δεδομένου ότι τα χαμηλότερα όρια εμπιστοσύνης για την ημέρα 1 και 2 ήταν μεγαλύτερα της μονάδας, ήτοι 3,8 και 4,8 αντίστοιχα. Ο απόλυτος κίνδυνος (ποσοστό αναφοράς) θα αντιστοιχούσε σε 1 θάνατο λόγω αιφνίδιου μη αναμενόμενου θανάτου στα 300.000-400.000 παιδιά κατά το δεύτερο έτος της ηλικίας τους. Βάσει διεξοδικών αναλύσεων που καταδεικνύουν ότι εξακολουθεί να υπάρχει υπερβολικός κίνδυνος, δηλ. αναλύσεις ευαισθησίας, εξήχθη το συμπέρασμα ότι τα ευρήματα δεν μπορούν να αποδοθούν αποκλειστικά στους περιορισμούς των πηγών προέλευσης των δεδομένων.

Ωστόσο, αναγνωρίζεται ότι οι υπολογισμοί βασίζονται σε διάφορες υποθέσεις και ενδέχεται να επηρεαστούν από έλλειψη αντικειμενικότητας στα δεδομένα, όμως η διαπίστωση υπερβολικά μεγάλου στατιστικού αριθμού περιπτώσεων αιφνίδιου μη αναμενόμενου θανάτου φαίνεται να ισχύει ακόμη και μετά την εξέταση της επίδρασης νέων και διαφορετικών υποθέσεων.

Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο απόλυτος κίνδυνος θεωρείται πολύ μικρός. Επίσης, η παρατηρούμενη/αναμενόμενη ανάλυση δεν παρείχε αποδείξεις σχετικά με τη σχέση αιτίας και αποτελέσματος μεταξύ των αιφνίδιων μη αναμενόμενων θανάτων και του εμβολιασμού με Hexavac. Επιπροσθέτως, δεν υπάρχει βιολογική εξήγηση έως σήμερα που να υποστηρίζει την αιτιώδη σχέση.

Σύμφωνα με τη λεπτομερή εξέταση από εμπειρογνώμονες των μεμονωμένων αναφορών όλων των γνωστών περιπτώσεων αιφνίδιου μη αναμενόμενου θανάτου (3 περιπτώσεις από τη Γερμανία και 1 περίπτωση από την Αυστρία) σε παιδιά κατά το δεύτερο έτος της ηλικίας, δεν υπάρχουν έμμεσες αποδείξεις για τη βιολογική και αιτιώδη σχέση μεταξύ Hexavac και αιφνίδιων μη αναμενόμενων θανάτων. Επίσης, δεν υπάρχει καμία υποθετική εξήγηση όσον αφορά τις πιθανές επιδράσεις στο ανοσοποιητικό ή αυτόνομο νευρικό σύστημα, στους μηχανισμούς μείωσης των σπασμών ή μέσω ποιοτικών ελαττωμάτων στην παραγωγή πολυδύναμων εμβολίων.

Η ενημερωμένη αναθεώρηση των μεμονωμένων περιπτώσεων δεν υπέδειξε κανένα νέο θέμα ασφάλειας για το εμβόλιο Hexavac. Επίσης, δεν ήταν δυνατός ο καθορισμός ενός ειδικού υποκείμενου μηχανισμού που να επεξηγεί την αιτιώδη σχέση μεταξύ των εμβολιασμών με Hexavac και της μεγαλύτερης συχνότητας εμφάνισης περιπτώσεων αιφνίδιων μη αναμενόμενων θανάτων. Διάφοροι εμπειρογνώμονες αξιολόγησαν και ανέλυσαν παλαιότερα τις ποιοτικές παραμέτρους του Hexavac και δεν βρέθηκε κανένας μηχανισμός υποστήριξης του αυξημένου κινδύνου αιφνίδιων μη αναμενόμενων θανάτων. Δεν διαπιστώθηκε ασυνέπεια μεταξύ των παρτίδων ούτε και ποιοτικά ελαττώματα.

Βάσει των διαθέσιμων στοιχείων, δεν υπάρχει πιθανή σχέση μεταξύ της ανοσολογικής αντίδρασης που προκαλείται από τα εξαδύναμα εμβόλια και της αυξημένης συχνότητας εμφάνισης αιφνίδιων μη αναμενόμενων θανάτων.

Μελέτες σε ζώα και ζωικά πρότυπα αναθεωρήθηκαν διεξοδικά με στόχο την ανάλυση της πιθανής σχέσης μεταξύ των αιφνίδιων μη αναμενόμενων θανάτων και των εμβολιασμών με Hexavac. Ωστόσο, για τη διερεύνηση των αιφνίδιων μη αναμενόμενων θανάτων δεν υπήρχε διαθέσιμο τη στιγμή εκείνη ένα ζωικό πρότυπο. Επίσης, το γεγονός ότι δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές επιδράσεις στις ζωικές μελέτες μέσω τηλεμετρίας υποδεικνύει ότι δεν υπάρχουν στοιχεία που να συνηγορούν στο ότι οι διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος ευθύνονται για τις περιπτώσεις αιφνίδιων μη αναμενόμενων θανάτων που σχετίζονται με εξαδύναμα εμβόλια. Επιπρόσθετα, η παρακολούθηση με ΗΚΓ δεν παρουσίασε μείωση των σπασμών σε σχέση με τη χορήγηση εμβολίων.

Συμπέρασμα

Συνοπτικά, διαπιστώθηκε ότι δεν προέκυψαν νέα σχετικά στοιχεία μετά τις τελευταίες συζητήσεις/πορίσματα της CHMP.

Η CHMP, κατά την αναθεώρηση των θεμάτων ασφαλείας του Hexavac, αναγνώρισε την ύπαρξη στατιστικής ένδειξης για ένα υπερβολικά μεγάλο αριθμό περιπτώσεων αιφνίδιου μη αναμενόμενου θανάτου μετά τον αναμνηστικό εμβολιασμό με Hexavac κατά το 2^ο έτος της ηλικίας, αλλά και την αδυναμία καθορισμού ενός βιολογικού μηχανισμού, παρά τη λεπτομερή εξέταση των εμπειρογνομόνων, και την έναρξη επιδημιολογικών μελετών.

Η CHMP αναθεώρησε τα στοιχεία που υπέβαλλαν οι ΚΑΚ σε σχέση με την ένδειξη αιφνίδιων μη αναμενόμενων θανάτων σε παιδιά και βρέφη. Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι βάσει στατιστικής σχέσης η ένδειξη υφίσταται και ενδέχεται να προκαλείται από αλλοίωση των δεδομένων, τυχαία γεγονότα ή πραγματικό βιολογικό αποτέλεσμα. Ωστόσο, η ισχύς της ένδειξης αυτής, απουσία πειστικής βιολογικής και αιτιώδους σχέσης, αποδυναμώνεται και η σχέση ωφέλειας/κινδύνου για το Hexavac παραμένει θετική χωρίς να κρίνεται αναγκαία επί του παρόντος περαιτέρω ρυθμιστική δράση.

Η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδιαίτερα οι περιπτώσεις αιφνίδιου μη αναμενόμενου θανάτου, πρέπει να παρακολουθούνται και να αξιολογούνται προσεκτικά και σε συνεχή βάση. Συνεπώς, τα μέλη της CHMP συνέστησαν τη λήψη μέτρων παρακολούθησης για την περαιτέρω διερεύνηση των γνωστών περιπτώσεων καθώς και για την έναρξη περαιτέρω μελετών.

Με βάση τα τρέχοντα στοιχεία, η CHMP έκρινε ότι το προφίλ ασφαλείας του Hexavac συμφωνεί με την τρέχουσα ΠΧΠ.

ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΤΟΥ HEXAVAC

Εκτιμώντας τα ακόλουθα

- Η CHMP έκρινε ότι μετά την αναθεώρηση των διαθέσιμων στοιχείων, οι αιτίες θανάτου παραμένουν ανεξήγητες και δεν είναι εφικτός ο καθορισμός αιτιώδους σχέσης με το Hexavac.
- Τα μέλη της CHMP, σύμφωνα και με τις προηγούμενες αναθεωρήσεις, έκριναν ότι η ένδειξη υφίσταται βάσει στατιστικής σχέσης και ενδέχεται να προκαλείται από αλλοίωση των δεδομένων, τυχαία γεγονότα ή πραγματικό βιολογικό αποτέλεσμα. Ωστόσο, η ισχύς της ένδειξης αυτής, απουσία πειστικής βιολογικής και αιτιώδους σχέσης, αποδυναμώνεται.
- Η CHMP έκρινε ότι δεν παρουσιάστηκαν επιστημονικές αιτιολογήσεις ή πειστικοί ηθικοί προβληματισμοί για τη λήψη ρυθμιστικής δράσης. Συνεπώς, η σχέση ωφέλειας/κινδύνου για το Hexavac παραμένει θετική και δεν κρίνεται αναγκαία επί του παρόντος περαιτέρω ρυθμιστική δράση.
- Η CHMP έκρινε ότι οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδιαίτερα οι περιπτώσεις αιφνίδιου μη αναμενόμενου θανάτου, πρέπει να παρακολουθούνται και να αξιολογούνται προσεκτικά και σε συνεχή βάση. Συνεπώς, τα μέλη της CHMP συνέστησαν τη λήψη μέτρων παρακολούθησης για την περαιτέρω διερεύνηση των γνωστών περιπτώσεων καθώς και για την έναρξη περαιτέρω μελετών.