

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DE LOS RESÚMENES DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO Y LOS PROSPECTOS PRESENTADOS POR LA EMEA

INTRODUCCIÓN

La EMEA publicó su revisión inicial del perfil de riesgo/beneficio de las vacunas hexavalentes (EMEA/8519/03, EMEA/CHMP/5889/03) en abril y diciembre de 2003, concluyendo que no se había producido ningún cambio en el perfil de riesgo/beneficio y que, por lo tanto, no se recomendaba ningún cambio en las condiciones de uso, entre otras por las siguientes razones:

- La vacunación supone un beneficio para el niño y para la población general. El CHMP consideró que los beneficios de la vacunación superaban con mucho los posibles riesgos de las vacunas existentes, incluidas las vacunas hexavalentes, y que debía proseguirse la vacunación de acuerdo con los calendarios nacionales de vacunas.
- Las causas de las muertes seguían sin explicación y, basándose en los datos disponibles, no era posible establecer ninguna relación de causa a efecto con las vacunas hexavalentes.
- La relación cronológica identificada entre los 4 casos de muerte súbita inesperada (MSI) y la vacunación hexavalente emitía una posible señal de relación entre la vacunación con Hexavac y la MSI, pero las fuentes de datos y los métodos empleados para calcular las cifras esperables tenían algunas limitaciones inevitables. En cualquier caso, la señal solo suscitó sospechas y no demostró ninguna relación de causa a efecto. Había que realizar ulteriores estudios para establecer si hay riesgo o no.

El 28 de enero de 2005, Alemania solicitó la suspensión de la autorización de comercialización de Hexavac (EU/1/00/147/001-8) basándose en el artículo 18 del Reglamento del Consejo 2309/93 (CE).

Por lo tanto, el 15 de febrero de 2005, la Comisión Europea (CE) puso en marcha el procedimiento de revisión, de acuerdo con el artículo 18 del Reglamento del Consejo (CEE) nº 2309/93, por motivos relacionados con la aparición de muertes súbitas inexplicadas tras la administración de Hexavac en el segundo año de vida. Se solicitó al CHMP que emitiera su dictamen sobre si debía mantenerse, modificarse, suspenderse o retirarse la autorización de comercialización (AC) de Hexavac.

El CHMP comenzó a revisar el procedimiento el 15 de febrero de 2005.

Se convocó una reunión de expertos el 21 de marzo de 2005 para examinar todos los datos y análisis disponibles sobre la aparición del síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) y MSI tras la administración de Hexavac, y para analizar si la administración de Hexavac puede considerarse segura.

La valoración del riesgo se centró en los análisis epidemiológicos de los casos de MSI, los informes de la autopsia de cada caso, todos los datos disponibles de la anterior revisión y los resultados del análisis de casos observados/esperados del Prof. Von Kries, según se publicó en el *European Journal of Paediatrics*, 2005 (Eur J Pediatr 2005 Feb;164(2):61-69, Epub 2004 Dec 16).

Problema de seguridad

El CHMP había concluido previamente que existía una señal *estadística* de exceso de casos de MSI en las 24 horas siguientes a la vacunación de recuerdo con Hexavac durante el 2º año de vida.

La señal se había identificado en el análisis de casos observados/esperados (véase más arriba). Los investigadores consideraron que sus datos constituían la evidencia de “una fuerte señal de riesgo de MSI con las vacunas de recuerdo con Hexavac en el 2º año de vida”. Se llegó a la conclusión de que el

azar era una explicación muy improbable de este hallazgo, dado que los límites de confianza inferiores tanto del día 1 como del día 2 eran mayores que la unidad, es decir, 3,8 y 4,8, respectivamente. El riesgo absoluto (tasa de notificaciones) correspondería a 1 muerte por MSI por cada 300.000-400.000 niños en el 2º año de vida. Basándose en análisis extensos que mostraban un exceso de riesgo remanente, es decir, en análisis de sensibilidad, se concluyó que era muy improbable que los resultados pudieran atribuirse únicamente a las limitaciones de las fuentes de datos.

Sin embargo, se reconoció que los cálculos se basaban en una serie de suposiciones y que podrían verse afectados por los sesgos de los datos, aunque el hallazgo de una incidencia estadística excesiva de MSI parecía permanecer después de comprobar la influencia de suposiciones nuevas y distintas.

El CHMP concluyó que el riesgo absoluto se consideraba muy bajo. Asimismo, el análisis de casos observados/esperados no pudo aportar pruebas de que hubiera una relación de causa a efecto entre las MSI y la vacunación con Hexavac. Además, todavía no hay ninguna explicación biológica que respalde alguna relación causal.

El meticuloso análisis, por parte de los expertos, de los informes de todos los casos conocidos (3 casos en Alemania y 1 caso en Austria) de MSI en el 2º año de vida no reveló ninguna prueba circunstancial de que hubiera alguna relación causal entre Hexavac y la aparición de MSI. Tampoco se halló ninguna explicación hipotética en términos de posibles efectos sobre los sistemas inmunitario y nervioso autónomo o de mecanismos proconvulsivos, ni en términos de defectos de calidad durante la producción de las vacunas polivalentes.

La revisión actualizada de cada caso no detectó ningún problema de seguridad en relación con Hexavac. Tampoco pudo identificarse ningún mecanismo de base que explicara la relación causal entre Hexavac y una mayor incidencia de MSI.

Distintos expertos ya habían valorado y analizado anteriormente los aspectos relativos a la calidad de Hexavac y no habían detectado ningún respaldo mecanicista al aumento de riesgo de MSI. No había incoherencias entre lotes y no se identificaron deficiencias en cuanto a calidad.

Según los datos disponibles, no había ningún vínculo posible entre una reacción inmunológica causada por las vacunas hexavalentes y una mayor incidencia de MSI.

Se revisaron exhaustivamente los estudios con animales y los modelos animales para analizar cualquier posible relación entre la MSI y Hexavac. Sin embargo, no existe actualmente ningún modelo animal en el que poder investigar la MSI. Además, el hecho de que no se observara ningún efecto significativo en los estudios animales con telemetría indica que no había fundamento para la hipótesis de que las responsables de los casos de MSI asociados a las vacunas hexavalentes serían alteraciones del sistema nervioso vegetativo. El seguimiento de EEG tampoco mostró efectos proconvulsivos en relación con la administración de las vacunas.

Conclusión

En resumen, se concluyó que no habían aparecido nuevos datos relevantes desde los anteriores exámenes/conclusiones del CHMP.

El CHMP, al revisar la seguridad de Hexavac, reconoció que había una señal estadística de incidencia excesiva de MSI tras la vacunación de recuerdo con Hexavac en el 2º año de vida, pero también la imposibilidad de detectar ningún mecanismo biológico a pesar de las meticulosas consideraciones de los expertos y el inicio de estudios epidemiológicos.

El CHMP revisó los datos enviados por el TAC en relación con la señal de MSI en niños y bebés. Concluyó que sí existe una señal de relación estadística, que podría deberse a un artefacto en los datos, a un agrupamiento aleatorio de acontecimientos o a un verdadero efecto biológico. Sin embargo, la intensidad de esta señal es, a falta de una relación biológica causal convincente, débil, por lo que el equilibrio riesgo-beneficio de Hexavac sigue siendo positivo y no se precisa ninguna otra actuación regulatoria en este momento.

El CHMP concluyó que los acontecimientos adversos graves, sobre todo los casos de MSI, se seguirán vigilando y valorando continua y cuidadosamente. En consecuencia, los miembros del CHMP recomendaron la adopción de medidas de seguimiento para seguir investigando los casos conocidos y comenzar nuevos estudios.

Según los datos actuales, el CHMP concluyó que el perfil de seguridad de Hexavac es compatible con el actual RCP.

MOTIVOS PARA MANTENER LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN DE HEXAVAC

CONSIDERANDO que

- El CHMP ha llegado a la conclusión de que, después de la revisión de los datos disponibles, las causas de muerte siguen sin tener explicación y no es posible determinar ninguna relación causal con Hexavac.
- Los miembros del CHMP, de conformidad con las revisiones anteriores, han llegado a la conclusión de que sí existe una señal de relación estadística, que podría deberse a un artefacto en los datos, a un agrupamiento aleatorio de acontecimientos o a un verdadero efecto biológico. Sin embargo, la intensidad de esta señal es, a falta de una relación biológica causal convincente, débil.
- El CHMP ha concluido que no se ha presentado ninguna justificación científica o consideración ética convincente para llevar a cabo acciones reglamentarias. En consecuencia, el equilibrio riesgo-beneficio de Hexavac sigue siendo positivo y no se necesita ninguna otra actuación reglamentaria en este momento.
- El CHMP ha concluido que los acontecimientos adversos graves, sobre todo los casos de MSI, se seguirán vigilando y valorando continua y cuidadosamente. En consecuencia, los miembros del CHMP recomendaron la adopción de medidas de seguimiento para seguir investigando los casos conocidos y comenzar nuevos estudios.