

EUROOPA RAVIMIAMETI TEADUSLIKUD JÄRELDUSED NING RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÖTTE JA PAKENDI INFOLEHE MUUTMISE ALUSED

SISSEJUHATUS

2003. aasta aprillis ja detsembris avaldas Euroopa Raviamet (EMA) oma esialgse ülevaate kuuevalentsete vaktsiinide riski/kasulikkuse suhte kohta (EMA/8519/03, EMA/CHMP/5889/03), tehes kokkuvõtte, et riski/kasulikkuse vahekord ei ole muutunud ning seetõttu ei ole ka tarvis muuta kasutustingimusi, tuginedes oma otsuses muu hulgas alljärgnevatele põhjustele.

- Vaktsineerimine on kasulik nii igale üksikule lapsele kui ka üldisele populatsioonile. Inimtervis-hoius kasutatavate ravimite komitee otsustas, et vaktsineerimise soodsad toimed ületavad olemas-olevate vaktsiinide, sealhulgas ka kuuevalentsete vaktsiinide kasutamise riskid, ning et vaktsineerimist tuleb jätkata vastavalt riiklikele vaktsineerimiskalendritele.

- Surmajuhtumite põhjused jäävad ebaselgeks ning olemasolevate andmete põhjal ei ole võimalik tuvastada põhjuslikku seost surmajuhtumite ja kuuevalentsete vaktsiinide kasutamise vahel.

- Ajutiselt leitud seos nelja ootamatu äkksurmajuhtumi ja kuuevalentse vaktsiini kasutamise vahel viitab võimalikule seosele Hexavaci kasutamise ja nende ootamatute surmajuhtumite vahel, kuid andmete allikatesse ja oodatavate arvude kalkuleerimise meetoditesse tuleb paratamatult suhtuda reservatsiooniga. Sellesisuline teave tõstatas üksnes kahtluse, kuid ei tõestanud põhjusliku seose olemasolu mainitud kahe sündmuse vahel. Riski olemasolu selgitamiseks on vaja läbi viia täiendavaid uuringuid.

28. jaanuaril 2005. aastal soovis Saksamaa peatada Hexavaci müügiloo (EU/1/00/147/001-8), tugine-des nõukogu määruse (EÜ) nr 2309/93 artiklile 18.

15. veebruaril 2005. aastal algatas Euroopa Komisjon läbivaatamise menetluse nõukogu määruse (EMÜ) nr 2309/93 artikli 18 alusel ootamatute surmajuhtumite esinemise tõttu Hexavaci vaktsiini manustamise järel teisel eluaastal. Inimtervishoiuse kasutatavate ravimite komiteel paluti anda hinnang, kas Hexavaci müügiluba tuleks säilitada, muuta seda, peatada see või võtta see tagasi.

Läbivaatamise menetlus algas inimtervishoiuse kasutatavate ravimite komitees 15. veebruaril 2005.

21. märtsil 2005. aastal kogunes ekspertkomisjon, kes vaagis kogu kättesaadavat teavet ning analüüsis imikute äkksurma sündroomi ja ootamatute surmajuhtumite esinemist Hexavaci manustamise järel ning arutas Hexavaci ohutu kasutamise küsimusi.

Riski hindamine keskendus ootamatute surmajuhtumite epidemioloogilisele analüüsile, üksikujuhtude lahanguprotokollidele, kõigile kättesaadavatele eelmise läbivaatamise andmetele ning prof Von Kriesi täheldatu/oodatava analüüsi tulemustele, mis avaldati ajakirjas *European Journal of Paediatrics*, 2005 (Eur J Pediatr veebr 2005; 163(2):61.69, Epub 16 dets 2004).

Ohutusküsimused

Inimtervishoiuse kasutatavate ravimite komitee oli eelnevalt järeldanud, et on olemas *statistiline* signaal ootamatute äkksurmajuhtumite liigsest esinemisest 24 tunni jooksul pärast laste kordusvaktsineerimist Hexavaci vaktsiiniga nende teisel eluaastal.

Signaal identifitseeriti täheldatu/oodatava analüüsis (vaata ülal). Uurijad hindasid leitud tõendusmaterjali kui „tugevat ohusignaali teisel eluaastal Hexavaciga kordusvaktsineerimise ja ootamatute surma-juhtumite esinemise vahel”. Nende arvates on nende kahe sündmuse vahelise seose juhuslikkus väga ebatõenäoline, arvestades fakti, et nii esimese kui ka teise päeva kohta käivate usalduspiiride madalaimad väärtused olid ühikust suuremad, vastavalt 3,8 ja 4,8. Absoluutne risk (teavitamise määr)

oleks 1 ootamatu surmajuhtum teisel eluaastal 300 000–400 000 lapse kohta. Täiendavat liigset riski näitavate ulatuslike analüüside ehk sensitiivsusanalüüside andmete põhjal järeldati, et leitud tulemusi ei saa siiski põhjendada üksnes andmete algallika kvaliteedi puudulikkusega.

Siiski teadvustatakse, et kõik arvutused tuginesid mitmetele oletustele ning et neid võib mõjutada andmete tendentslikkus, kuid täiendav ootamatute surmajuhtumite esinemissageduse statistiline tõus jääb siiski alles ka pärast uute ja täiendavate oletuste mõju kontrollimist.

Inimervishoius kasutatavate ravimite komitee järeldas, et absoluutne risk on väga väike. Lisaks ei leidnud täheldatu/oodatava analüüs tõendusmaterjali põhjusliku seose kohta ootamatute surmajuhtumite ja Hexavaci vaktsineerimise vahel. Samuti puudub sellise põhjusliku seose kohta seni ka bioloogiline selgitus.

Kõikide teisel eluaastal aset leidnud ootamatute surmajuhtumite (3 juhtu Saksamaal ja 1 juht Austrias) kirjelduste hoolikas ekspertuuring ei leidnud Hexavaci vaktsiiniga immuniseerimise ja ootamatute surmajuhtumite esinemise bioloogilisele või põhjuslikule seosele viitavaid kaudseid tõendeid. Polüvalentsete vaktsiinide võimalikke toimeid immuunsüsteemile, autonoomsele närvisüsteemile või krambivalmidust suurendavatele mehhanismidele, näiteks multivalentsete vaktsiinide tootmise kvaliteedivigade tõttu, ei toeta ükski hüpoteetiline selgitus.

Üksikujuhtude täiendaval ülevaatomisel ei leitud uusi Hexavaci kasutamisega seotud ohutusprobleeme. Lisaks ei suudetud leida ühtegi konkreetset mehhanismi, mis võiks selgitada Hexavaci kasutamise ja ootamatute surmajuhtumite esinemissageduse suurenemise vahelist põhjuslikku seost.

Hexavaci kvaliteedi erinevaid aspekte on varem hinnanud ja arutanud erinevad eksperdid ning ootamatute surmajuhtumite suurenenud riskile mehhanistlikku tõestust leitud ei ole. Partiidevahelisi erinevusi ega kvaliteediprobleeme vaktsiinil ei tuvastatud.

Olemasolevate andmete alusel ei ole kuuevalentse vaktsiini kasutamisest põhjustatud immunoloogilist reaktsiooni võimalik seostada suurenenud ootamatute surmajuhtumite sagedusega.

Võimaliku ootamatute surmajuhtumite ja Hexavaci vaktsiini seose otsimise käigus analüüsiti põhjalikult ka loomkatsete ja loomudelite tulemusi. Ootamatute surmajuhtumite uurimiseks puuduvad praegu loomudelid. Fakt, et seni ei ole telemeetrilistes loomuringutes nähtud loomadel märkimisväärsed muutusi, viitab hüpoteesi, et kuuevalentsete vaktsiinide kasutamisega seostatavate ootamatute surmajuhtumite põhjuseks on häired autonoomse närvisüsteemi talitluses, tõestusmaterjalide puudumisele. Ka EEG monitooringul ei leitud märke vaktsiinide manustamisega seotud prokonvulsivsetest toimetest.

Järeldus

Kokkuvõttes leiti, et eelmise inimervishoius kasutatavate ravimite komitee arutelu ja otsuse järgselt ei ole täiendavaid olulisi andmeid laekunud.

Inimervishoius kasutatavate ravimite komitee võttis Hexavaci vaktsiini ohutuse analüüsimise käigus teadmiseks, et esineb statistiline signaal täiendava ootamatute surmajuhtumite esinemissageduse tõusu kohta teisel eluaastal läbi viidava Hexavaci kordusvaktsineerimise järel, ning samas tunnistati asjaolu, et hoolimata tähelepanelikest ekspertuuringutest ei ole tuvastatud probleemi bioloogilisi aluseid, ning tervitati epidemioloogiliste uuringute alustamist.

Inimervishoius kasutatavate ravimite komitee kontrollis müügiloa hoidjate poolt esitatud andmetes sisalduvaid viiteid ootamatute surmajuhtumite esinemisele lastel ja väikelastel. Inimervishoius kasutatavate ravimite komitee järeldas, et eksisteerib signaal statistilise seose olemasolu kohta, mis võib olla kas andmete artefakt, juhuslik sündmuste kokkulangemine või tõeline bioloogiline efekt. Signaali tugevus on veenva bioloogilise ja põhjusliku seose puudumise tõttu nõrk, mistõttu Hexavaci vaktsiini riski ja kasulikkuse tasakaal on endiselt soodne ning edasised regulatiivsed meetmed praegu vajalikud ei ole.

Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee järeldas, et raskete kõrvaltoimete, eriti ootamatute surmajuhtumite esinemist jälgitakse ja hinnatakse pidevalt. Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee liikmed soovitasid rakendada jälgimismeetmeid, et põhjalikumalt tegelda tuvastatud juhtumite uurimisega ja algatada edasisi uuringuid.

Olemasolevate andmete põhjal otsustas inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee, et Hexavaci ohutusprofiil vastab kehtivas ravimiomaduste kokkuvõttes kirjeldatule.

HEXAVACI MÜÜGILOA SÄILITAMISE ALUSED

ARVESTADES, ET

- inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee jõudis pärast olemasolevate andmete läbivaatamist järeldusele, et surmajuhtumite põhjused jäävad ebaselgeks ning et põhjuslikku seost surmajuhtumite ja Hexavaci kasutamise vahel ei ole võimalik tuvastada;
- inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee liikmed järeldasid sarnaselt antud küsimuse varasemate analüüsidega, et eksisteerib signaal statistilise seose olemasolu kohta, mis võib olla kas andmete artefakt, juhuslik sündmuste kokkulangemine või tõeline bioloogiline efekt. Samas on see signaal veenvate bioloogiliste ja põhjuslike seoste puudumise tõttu nõrk;
- inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee otsustas, et regulatiivsete meetmete võtmiseks puudub teaduslik põhjendus ja veenvad eetilised kaalutlused. Hexavaci riski ja kasulikkuse tasakaal on endiselt soodne, mistõttu edasisi regulatiivseid meetmeid praegusel hetkel vaja ei ole;
- otsustas inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee, et raskete kõrvaltoimete, eriti ootamatute surmajuhtumite esinemist jälgitakse ja hinnatakse pidevalt. Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee liikmed soovitasid rakendada jälgimismeetmeid, et põhjalikumalt tegelda tuvastatud juhtumite uurimisega ja algatada edasisi uuringuid.