

EMEAN TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET VALMISTEYHTEENVETOJEN JA PAKKAUSSELOSTEIDEN MUUTTAMISELLE

JOHDANTO

EMEA:n huhtikuussa ja joulukuussa 2003 julkaisemassa kuusitehorokotteiden hyöty-/haittaprofilia koskevassa alustavassa tarkastuksessa (EMEA/8519/03, EMEA/CHMP/5889/03) todettiin, että hyöty-/haittaprofilissa ei ollut muutosta, minkä vuoksi ei myöskään suositeltu muutoksia käyttöolosuhteisiin johtuen mm. seuraavista syistä:

- Rokote tarjoaa etuja yksittäiselle lapselle ja koko väestölle. CHMP katsoi, että rokotteen hyödyt olivat paljon suuremmat kuin olemassa olevien rokotteiden mahdolliset riskit, mukaan lukien kuusitehorokotteet, ja että rokottamista pitäisi jatkaa kansallisten rokotusohjelmien mukaisesti.

- Kuolemantapausten syyt jäivät selvittämättömiksi ja saatavilla olevien tietojen perusteella ei ole mahdollista todeta syy-seuraussuhdetta kuusitehorokotteiden kanssa.

- Neljän odottamattoman äkillisen kuolemantapausten (SUD) ja kuusitehorokotteen välillä havaittu ajallinen suhde viittaa mahdollisesti Hexavac-rokotteen ja näiden kuolemantapausten väliseen suhteeseen, mutta tietolähteiden ja odotettujen tapausten määrän laskentamenetelmien välillä on joitakin väistämättömiä rajoituksia. Tämä viite mahdolliseen yhteyteen nosti esiin yksinomaan epäilyksen, mutta ei osoittanut syy-seuraussuhdetta. Riskin toteamiseksi on tarpeen tehdä lisätutkimuksia.

Saksa pyysi 28. tammikuuta 2005 Hexavacin (EU/1/00/147/001-8) myyntiluvan pidättämistä neuvoston asetuksen 2309/93 (EY) 8 artiklan perusteella.

Tästä syystä Euroopan komissio käynnisti 15. helmikuuta 2005 neuvoston asetuksen (ETY) N:o 2309/93 18 artiklan mukaisen tarkastusmenettelyn niiden syiden perusteella, jotka liittyvät äkillisten odottamattomien kuolemantapausten esiintymiseen toisen elinvuoden aikana Hexavacin antamisen jälkeen. CHMP:tä pyydettiin antamaan lausunto siitä, pitäisikö Hexavacin myyntilupa pitää voimassa, muuttaa, pidättää vai peruuttaa.

CHMP aloitti tarkastusmenettelyn 15. helmikuuta 2005.

Asiantuntijaryhmä kokoontui 21. maaliskuuta 2005 tarkastelemaan kaikkia käytettävissä olevia tietoja ja analyyskejä, jotka koskevat kätkeytyksoireiden (SIDS) ja äkillisten kuolemantapausten (SUD) esiintyvyyttä Hexavacin antamisen jälkeen sekä keskustelemaan siitä, voidaanko Hexavacin käyttöä pitää turvallisena.

Riskiärvioinnissa keskityttiin SUD-tapausten epidemiologisiin analyysseihin, yksittäisten tapausten ruumiinavauskertomuksiin, kaikkeen edellisen tarkastuksen perusteella saatuun tietoon sekä professori von Kriesin julkaistuihin analyysituloksiin (*European Journal of Paediatrics*, 2005 (Eur J Pediatr 2005 Feb;164(2):61-69, Epub 2004 Dec 16).

Turvallisuusseikat

CHMP oli aikaisemmin päätenyt tulokseen, että on olemassa *tilastollinen* viite toisen elinvuoden SUD-tapausten keskimääräistä suurempaan esiintyvyyteen 24 tunnin aikana Hexavac-tehosterokotteen antamisesta lukien.

Tämä viite oli havaittu myös edellä mainitussa analyysissä. Tarkastajat katsoivat tietojen antavan näyttöä "vahan riskiäviitteen olemassaolosta toisen ikävuoden välillä annettavien Hexavac-tehosterokotteiden ja SUD-tapausten välillä". He pitivät sattumaa hyvin epätodennäköisenä

selityksenä tälle havainnolle ottaen huomioon, että alemmat luottamusrajat ensimmäisen ja toisen päivän osalta (3,8 ja 4,8) olivat kokonaisuutta suuremmat. Absoluuttisen riskin vastaavuussuhde on yksi SUD-tapaus 300 000 – 400 000 lasta kohden toisen ikävuoden aikana. Koska keskimääräistä suurempi riski oli olemassa vielä laajojen esim. sensitiviteettiä koskeneiden analyysien jälkeenkin, pääteltiin, että havainnot eivät voineet johtua yksinomaan tietolähteiden rajoittuneisuudesta.

On myönnettävä, että laskelmat perustuvat useinkin olettamuksiin, mikä saattaa vaikuttaa tietojen painottumisessa, ja SUD-tapauksia näyttääkin esiintyvän tilastollisesti keskimääräistä enemmän vielä senkin jälkeen, kun on otettu huomioon myös muunlaisten olettamusten mahdollinen vaikutus.

CHMP päätteli, että absoluuttista riskiä on pidettävä erittäin pienenä. Analyysien perusteella ei liioin voitu saada näyttöä SUD-tapausten ja Hexavac-rokotuksen välisestä syy-seuraussuhteesta. Kausaalisen yhteyden tueksi ei liioin ole löydetty biologista selitystä.

Kaikista tunnetuista toisen ikävuoden SUD-tapauksista (kolme tapausta Saksasta ja yksi tapaus Itävaltasta) laadittujen raporttien perusteellinen asiantuntijatarkastus ei tuottanut aiheellisenä pidettävää näyttöä biologisesta tai kausaalisesta yhteydestä Hexavacin käytön ja SUD-tapausten esiintyvyyden välillä. Liioin ei ole olemassa selitysmallia mahdollisille vaikutuksille immuunijärjestelmään, autonomisiin hermostojärjestelmiin ja kouristusmekanismeihin tai laatuvaluuttien monitehorokotteiden valmistamisen yhteydessä.

Yksittäisten tapausten uusintatarkastuksessa ei havaittu Hexavaciin liittyviä uusia turvallisuuskysymyksiä.

Ei myöskään löydetty mitään erityistä taustamekanismia, joka osoittaisi kausaalisen yhteyden Hexavacin ja SUD-tapausten lisääntyneen esiintyvyyden välillä.

Asiantuntijat ovat jo aikaisemmin arvioineet ja keskustelleet Hexavaciin liittyvistä laatuvaluuttakohdista voimatta kuitenkaan löytää mekaaniseen tekijään perustuvaa tukea lisääntyneelle SUD-riskille. Erien välillä ei ole eroavaisuuksia eikä myöskään laatuvaluutteita ole voitu havaita.

Käytettävissä olevien tietojen perusteella ei ole olemassa yhteyttä kuusitehorokotteiden aiheuttamien immunologisten oireiden ja SUD-tapausten lisääntyneen esiintyvyyden välillä.

Eläintutkimukset ja eläinmallit tarkastettiin perusteellisesti mahdollisen yhteyden selvittämiseksi SUD-tapausten esiintyvyyden ja Hexavacin välillä. Tällä kerralla ei kuitenkaan ollut käytettävissä eläinmalleja SUD-tapausten tutkimiseksi. Koska myöskään telemetrisissä eläintutkimuksissa ei havaittu merkittäviä vaikutuksia, tukea ei näytä löytyvän hypoteesille, jonka mukaan autonomisen hermojärjestelmän häiriöt olisivat syynä Hexavalent-rokotteisiin yhdistetylle SUD-tapausten esiintyvyydelle. Myöskään EEG-seurannassa ei havaittu rokotteen antamiseen liittyviä konvulsiivisia vaikutuksia.

Päätelmä

Yhteenvedossa voidaan todeta, että CHMP:n edellisten keskustelujen tai päätelmien jälkeen tietoon ei ole tullut mitään huomioon otettavia uusia seikkoja.

Hexavacin turvallisuutta koskeneen tarkastuksen perusteella CHMP havaitsi, että on olemassa tilastollinen merkki Hexavac-tehosterokotuksen jälkeisestä toisen ikävuoden SUD-tapausten keskimääräistä suuremmasta esiintyvyydestä, mutta perusteellisista asiantuntijaselvityksistä ja epidemiologisista tutkimuksista huolimatta ei ole voitu löytää mahdollista biologista mekanismia.

CHMP tarkasti myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot lasten ja vauvojen SUD-tapauksia koskevan viitteen osalta. CHMP:n päätelmän mukaisesti tämä viite on olemassa tilastollisin perustein, joihin ovat kuitenkin saattaneet vaikuttaa inhimilliset tekijät, yhteensattumat tai jokin todellinen biologinen tekijä. Vakuuttavien biologisten ja kausaalisten yhteyksien puuttumisesta johtuen tämä viite on kuitenkin

painoarvoltaan vähäinen, minkä vuoksi Hexavacin hyöty-/riskisuhde on edelleen myönteinen ja muihin sääntelytoimiin ei tällä hetkellä ole aihetta ryhtyä.

CHMP esittääkin, että vakavia haittatapahtumia, erityisesti SUD-tapauksia on seurattava jatkuvasti ja huolellisesti. Tästä johtuen CHMPn jäsenet suosittelivat tiedossa olevia tapauksia koskevia seurantatoimia ja lisätutkimuksia.

Tällä hetkellä käytössä olevien tietojen perusteella CHMP esitti päätelmänään, että Hexavacin turvallisuusprofiili on nykyisen tuoteyhteenvedon mukainen.

PERUSTEET HEXAVACIN MYYNTILUVAN VOIMASSA PITÄMISELLE

OTTAEN HUOMIOON, ETTÄ

- CHMP esittää päätelmänään, että käytettävissä olevien tietojen perusteella kuolemansyyt jäävät selvittämättä ja että ei ole mahdollista esittää kausaalista yhteyttä Hexavaciin;
- CHMPn jäsenet toteavat aikaisempien tarkastusten perusteella, että viite on olemassa tilastollisin perustein, joihin ovat kuitenkin saattaneet vaikuttaa inhimilliset tekijät, yhteensattumat tai jokin todellinen biologinen tekijä; vakuuttavien biologisten ja kausaalisten yhteyksien puuttumisesta johtuen tämä viite on kuitenkin painoarvoltaan vähäinen;
- CHMP esittää päätelmänään, että sääntelytoimiin ryhtymistä ajatellen esiin ei ole tuotu tieteelliseltä kannalta varteenotettavia tai eettisesti painavia näkökohtia; sen vuoksi johtuen Hexavacin hyöty-/riskisuhde on edelleen myönteinen ja muihin sääntelytoimiin ei tällä hetkellä ole aihetta ryhtyä;
- CHMP esittää päätelmänään, että vakavia haittatapahtumia, erityisesti SUD-tapauksia on seurattava jatkuvasti ja huolellisesti; sen vuoksi CHMPn jäsenet suosittelivat tiedossa olevia tapauksia koskevia seurantatoimia sekä lisätutkimuksia.