

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A TERMÉKJELLEGZETESSÉG ÖSSZEFOGLALÓK VALAMINT A BETEGTÁJÉKOZTATÓK EMEA ÁLTAL BETERJESZETT MÓDOSÍTÁSAINAK INDOKLÁSA

BEVEZETÉS

Az EMEA 2003. áprilisában és decemberében hozta nyilvánosságra a hatkomponensű vakcinák (EMEA/8519/03, EMEA/CHMP/5889/03) előny/kockázat profiljáról készült első vizsgálatát, melyben azt a következtetést vonta le, hogy nincs változás a készítmény előny/kockázat profiljában, következésképpen nem tesz ajánlást az alkalmazás feltételeinek megváltoztatására többek között az alábbi okok miatt:

- A vakcinálás előnyös az egyes gyermekek és az egész populáció számára. A CHMP úgy ítélte meg, hogy a vakcinálás előnyei messze meghaladják a ma létező vakcinák lehetséges kockázatait, beleértve a hatkomponensű vakcinákat, és hogy az oltásokat a nemzeti vakcinálási programok szerint tovább kell folytatni.

- A halálesetek okaira továbbra sincs magyarázat, és a rendelkezésre álló adatok alapján nem lehet ok-okozati kapcsolatot megállapítani a hatkomponensű vakcinákkal.

- A négy hirtelen váratlan haláleset (Sudden Unexpected Death, SUD) és a hatkomponensű oltóanyaggal végzett vakcinálás között azonosított időbeli kapcsolat jelzésértékű lehet a Hexavac oltást és a SUD-ot illetően, azonban az adatforrásoknak és a várható számszerű adatok kiszámítására alkalmazott módszereknek van néhány szükségszerű korlátja. A jelzés mindenesetre csak a gyanút keltette fel, és nem igazolta az ok-okozati összefüggést. További vizsgálatokra van szükség annak megállapítására, hogy létezik-e a kockázat vagy sem.

2005. január 28-án Németország a 2309/93/EK tanácsi rendelet 18. cikke alapján kérte a Hexavac forgalomba hozatali engedélyének (EU/1/00/147/001-8) felfüggesztését.

Ennek eredményeként az Európai Bizottság (EB) 2005. február 15-én megindította a 2309/93/EK tanácsi rendelet 18. cikke szerinti ellenőrzési eljárást a 2. életévben Hexavac alkalmazást követően bekövetkező hirtelen váratlan halálesetek előfordulásának okai miatt. Szakvéleményt kértek a CHMP-től arra vonatkozóan, hogy fenn kell-e tartani, meg kell-e változtatni, fel kell-e függeszteni vagy vissza kell-e vonni a Hexavac forgalomba hozatali engedélyét.

A CHMP a felülvizsgálati eljárást 2005. február 15-én kezdte meg.

2005. március 21-én egy szakértői tanácskozást hívtak össze a hirtelen gyermekhalál szindróma (*Sudden Infant Death Syndrome*, SIDS) és a SUD-nak a Hexavac alkalmazása utáni előfordulására vonatkozó valamennyi rendelkezésre álló adat és elemzés alapos vizsgálatára, valamint annak megvitatására, hogy biztonságosnak tekinthető-e a Hexavac alkalmazása.

A kockázat felmérés a SUD esetek epidemiológiai elemzésére, az egyedi esetek boncolási jegyzőkönyveire, az előző ellenőrzésből származó valamennyi adatra és Prof. Von Kriesnek az *European Journal of Paediatrics*-ban 2005-ben (Eur J Pediatr 2005 Feb;164(2):61-69, Epub 2004 Dec 16) publikált elvégzett/várható elemzéseiből származó eredményekre irányult.

A biztonságosság kérdése

A CHMP korábban azt a következtetést vonta le, hogy létezik a SUD eseteknek a Hexavac vakcinával a 2. életévben végzett emlékeztető oltásokat követő 24 órán belüli megnövekedett előfordulásának statisztikai jele.

Ez a jel azonosításra került az elvégzett/várható elemzések során (lásd fenn). A vizsgálatot végzők adataikat bizonyítéknak tekintették „a 2. életévben végzett Hexavac emlékeztető oltás és a SUD kockázatának egyértelmű jelzésére”. Úgy gondolják, hogy a lehetőség egy megállapítás nagyon valószínűtlen magyarázata, feltételezve azt a tényt, hogy az 1. és a 2. nap alsó konfidencia határértéke

egységnél nagyobb, azaz 3,8, illetve 4,8 volt. Az abszolút kockázat (a bejelentési arány) 300 000-400 000 második életévben lévő gyermek közül 1 SUD esetnek felelne meg. A maradék megnövekedett kockázatot mutató kiterjedt elemzések, vagyis az érzékenység elemzések alapján azt a következtetést vonták le, hogy megállapításaikat valószínűség nélkül tulajdonították kizárólag az adatforrások által meghatározottnak.

Elismerik azonban, hogy a számítások számos feltételezésen alapulnak, és hogy az adatokban lehet némi elfogultság, de úgy tűnik, hogy a SUD megnövekedett statisztikai előfordulásának megállapítása megmarad az új és különböző feltételezések hatásának vizsgálatát követően is.

A CHMP azt a következtetést vonta le, hogy az abszolút kockázat nagyon kicsinek tekinthető. Ezen túlmenően az elvégzett/várható elemzések nem szolgáltatott bizonyítékot a SUD esetek és a Hexavac oltások közötti ok-okozati összefüggésre. Ráadásul ez idáig nincs oki kapcsolatot alátámasztó biológiai magyarázat.

Az összes ismert 2. életévben bekövetkezett SUD eset (3 németországi és 1 ausztriai eset) egyedi jelentéseinek aprólékos szakértői vizsgálata nem tárt fel semmilyen, a körülményekből adódó bizonyítékot a biológiai és oki kapcsolatra a Hexavac és a SUD előfordulás között. Nem létezik semmilyen feltételezéseken alapuló magyarázat az immunrendszerre vagy a vegetatív idegrendszerre, a görcsképződést elősegítő mechanizmusokra kifejtett lehetséges hatásra vonatkozóan, a többkomponensű vakcinák előállításában előforduló minőségi hibák révén sem.

Az egyedi esetek legújabb ellenőrzése során nem merült fel semmilyen új biztonságossági kérdés a Hexavac-kal kapcsolatban. Ezen túlmenően semmilyen specifikus mechanizmus sem volt azonosítható, ami a SUD megnövekedett előfordulási aránya és a Hexavac közötti ok-okozati kapcsolat magyarázatául szolgálhatna.

Ezt megelőzően különböző szakértők értékelték és vitatták meg a Hexavac minőségi szempontjait és semmi nem volt azonosítható, ami mechanisztikusan alátámasztaná a SUD megnövekedett kockázatát. Nincs inkonzisztencia a gyártási tételek között, és minőségi hiányosságok sem voltak megállapíthatók.

A rendelkezésre álló adatok alapján nem létezik lehetséges kapcsolat a SUD megnövekedett előfordulási aránya és a hatkomponensű vakcinák által okozott immunológiai reakciók között.

Alaposan ellenőrizték az állatokban végzett vizsgálatokat és az állat modelleket, hogy elemezzék a Hexavac és a SUD közötti lehetséges kapcsolatot. Jelenleg azonban nem áll rendelkezésre állat modell a SUD esetek tanulmányozásához. Továbbá az a tény, hogy a telemetriás állat vizsgálatokban nem volt megfigyelhető egyetlen jelentős hatás sem, azt jelzi, hogy semmi nem támasztja alá azt a hipotézist, miszerint a vegetatív idegrendszer zavarai a felelősek a hatkomponensű vakcinához társuló SUD esetek bekövetkezéséért. Ezen túlmenően az EEG vizsgálatok nem igazoltak vakcina adagolással kapcsolatos görcsokozó hatást.

Következtetés

Összefoglalásként megállapításra került, hogy egyetlen új adat sem merült fel a tárgyhoz kapcsolódóan a CHMP által kezdeményezett előző tanácskozások időpontjai és az akkor levont következtetések óta.

A Hexavac biztonságosságának ellenőrzésekor a CHMP tudomásul vette azt a megállapítást, hogy létezik statisztikai jele a 2. életévben beadott Hexavac emlékeztető oltást követő SUD esetek megnövekedett előfordulási arányának, de tudomásul vette azt is, hogy az aprólékos szakértői vizsgálatok és az epidemilógiai vizsgálatok kezdeményezése ellenére sem sikerült biológiai mechanizmust azonosítani.

A CHMP áttekintette a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai által a gyermekek és kisgyermekek SUD eseteivel kapcsolatban benyújtott adatokat. A CHMP azt a következtetést vonta le, hogy a statisztikai összefüggések alapján létezik egy olyan jelzés, amely az adatokban bekövetkezett változást, az események véletlenszerű halmazát vagy egy valós biológiai hatást fejezhet ki. Ennek a jelzésnek az intenzitása azonban a meggyőző biológiai és ok-okozati összefüggés hiányában gyenge,

ezért a Hexavac haszon-kockázat egyensúlya továbbra is pozitív, és jelenleg nincs szükség semmilyen további hatósági lépésre.

A CHMP azt a következtetést vonta le, hogy a súlyos mellékhatásokat, különösen a SUD eseteket folyamatosan és gondosan monitorozni kell, és ki kell értékelni. Ezért a CHMP tagjai követési intézkedéseket javasoltak az ismert esetek további tanulmányozása és további vizsgálatok indítása céljából.

A CHMP a jelenlegi adatok alapján azt a következtetést vonta le, hogy a Hexavac biztonságossági profilja összhangban van a jelenlegi SPC-vel.

A HEXAVAC FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY FENNTARTÁSÁNAK INDOKLÁSA

MIVEL

- A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a rendelkezésre álló adatok ellenőrzését követően a halálesetek oka magyarázat nélkül maradt, és nem lehet ok-okozati kapcsolatot megállapítani a Hexavac-kal.
- A CHMP tagjai az előző ellenőrzéssel összhangban arra a következtetésre jutottak, hogy a statisztikai összefüggések alapján létezik az a jelzés, ami az adatokban bekövetkezett változást, az események véletlenszerű halmazát vagy egy valós biológiai hatást fejezhet ki. Ennek a jelzésnek az intenzitása azonban a meggyőző biológiai és az ok-okozati összefüggések hiányában gyenge.
- A CHMP azt a következtetést vonta le, hogy nincs sem ésszerű tudományos sem pedig meggyőző etikai indoka a betérjesztett hatósági intézkedés megtételének. Ezért a Hexavac haszon-kockázat egyensúlya továbbra is pozitív, és jelenleg nincs szükség semmilyen további hatósági intézkedésre.
- A CHMP azt a következtetést vonta le, hogy a súlyos mellékhatásokat, különösen a SUD eseteket folyamatosan és gondosan monitorozni kell, és ki kell értékelni. Ezért a CHMP tagjai követési intézkedéseket javasoltak az ismert esetek további tanulmányozása és további vizsgálatok indítása céljából.