

# **CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEI RIASSUNTI DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO E DEI FOGLIETTI ILLUSTRATIVI PRESENTATI DALL'EMEA**

## **INTRODUZIONE**

L'EMEA ha pubblicato, nell'aprile e nel dicembre 2003, la revisione iniziale del profilo benefici/rischi dei vaccini esavalenti (EMEA/8519/03, EMEA/CHMP/5889/03), concludendo che il suddetto profilo non era cambiato e che pertanto non era raccomandata alcuna variazione alle condizioni d'uso, tra l'altro, per i seguenti motivi:

- La vaccinazione offre benefici ai singoli bambini e alla popolazione generale. Il CHMP ritiene che i benefici della vaccinazione superino di gran lunga gli eventuali rischi dei vaccini esistenti, compresi i vaccini esavalenti, e che la vaccinazione debba sempre essere svolta secondo programmi di vaccinazione nazionali.

- Le cause di decesso restano inspiegate e, in base ai dati disponibili, non è possibile stabilire una relazione causa-effetto per i vaccini esavalenti.

- La relazione temporale identificata tra 4 casi di morte improvvisa inattesa (SUD, Sudden Unexpected Death) e la vaccinazione esavalente indica un possibile segnale che collega la vaccinazione Hexavac con la SUD, nonostante le inevitabili limitazioni delle fonti dei dati e dei metodi usati per calcolare i "numeri attesi". In ogni caso, il segnale ha soltanto destato un sospetto, senza dimostrare una relazione causa-effetto. Per stabilire se esista o meno un rischio sono necessari ulteriori studi.

Il 28 gennaio 2005 la Germania ha richiesto la sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Hexavac (EU/1/00/147/001-8) in virtù dell'articolo 18 del regolamento (CEE) n. 2309/93 del Consiglio.

Il 15 febbraio 2005, pertanto, la Commissione europea (CE) ha avviato la procedura di esame di cui all'articolo 18 del regolamento (CEE) n. 2309/93 del Consiglio per motivi connessi con l'insorgenza di casi di morte improvvisa inattesa (SUD, Sudden Unexpected Death) a seguito della somministrazione di Hexavac nel secondo anno di vita. Il CHMP è stato incaricato di formulare un parere sulla necessità o meno di mantenere, variare, sospendere o ritirare l'autorizzazione all'immissione in commercio di Hexavac.

Il CHMP ha avviato la procedura di esame il 15 febbraio 2005.

Il 21 marzo 2005 si è svolta una riunione di esperti per esaminare tutti i dati disponibili e le analisi sull'insorgenza della sindrome della morte improvvisa del lattante (Sudden Infant Death Syndrome - SIDS) e della SUD a seguito della somministrazione di Hexavac e per discutere se la somministrazione di Hexavac possa essere considerata sicura.

La valutazione del rischio si è concentrata sulle analisi epidemiologiche dei casi di SUD, sui rapporti di autopsia dei singoli casi, su tutti i dati disponibili del precedente esame e sui risultati dell'analisi osservazionale-previsionale del prof. von Kries pubblicata nel *European Journal of Paediatrics*, 2005 (Eur J Pediatr febb. 2005;164(2):61-69, Epub 16 dic. 2004).

### ***Problema della sicurezza***

Il CHMP aveva in precedenza concluso che vi era un segnale *statistico* di un'eccessiva comparsa di casi di SUD entro 24 ore dalla vaccinazione di richiamo con Hexavac durante il secondo anno di vita.

Il segnale è stato identificato nell'analisi osservazionale-previsionale di cui sopra. I ricercatori ritengono che i loro dati siano la prova di un "forte segnale di rischio di SUD per le vaccinazioni di richiamo (booster) di Hexavac nel secondo anno di vita". Secondo loro è molto improbabile che il risultato sia casuale, poiché i limiti inferiori di confidenza tanto per il primo che per il secondo giorno sono maggiori di 1, ossia rispettivamente 3,8 e 4,8. Il rischio assoluto (tasso di segnalazione) corrisponderebbe a 1 decesso dovuto a SUD su 300.000-400.000 bambini nel secondo anno di vita. In base ad analisi dettagliate indicanti la sussistenza di un rischio eccessivo, ossia analisi di sensibilità, è risultato che i risultati non erano da attribuirsi unicamente alla limitazione delle fonti dei dati. Si sa che i calcoli si basano su un certo numero di ipotesi e possono essere affetti da errori dei dati, ma il risultato di una comparsa statisticamente eccessiva di SUD sembra persistere dopo la prova dell'influenza di nuove e diverse ipotesi.

Il CHMP ha concluso che il rischio assoluto è considerato molto piccolo. Inoltre, l'analisi osservazionale-previsionale non ha fornito la prova di una relazione causa-effetto tra SUD e vaccinazione con Hexavac, senza contare che non esiste ancora una spiegazione biologica a favore di un legame causale.

L'esame minuzioso, svolto da esperti, dei rapporti di tutti i casi noti (3 casi in Germania e 1 caso in Austria) di SUD nel secondo anno di vita non ha rivelato alcuna prova circostanziale di un legame biologico e causale tra Hexavac e comparsa di SUD. Non vi è neppure alcuna spiegazione ipotetica in merito ai possibili effetti sul sistema immunitario o sul sistema nervoso autonomo, sui meccanismi proconvulsivi o i difetti di qualità nella produzione dei vaccini polivalenti.

L'esame aggiornato dei singoli casi non ha rivelato nuovi problemi di sicurezza per Hexavac. Inoltre, non è stato individuato alcun meccanismo specifico che possa spiegare un legame causale tra Hexavac e un aumento della comparsa di SUD.

Diversi esperti avevano in precedenza valutato e discusso gli aspetti qualitativi di Hexavac senza giungere alla scoperta di alcun elemento meccanicistico a favore di un maggiore rischio di SUD. Non vi sono differenze tra lotti e non sono stati trovati difetti di qualità.

In base ai dati disponibili, non vi è alcun legame plausibile tra reazione immunologica causata dai vaccini esavalenti e aumento di casi di SUD.

Sono stati riesaminati in modo approfondito gli studi su animali ed i modelli animali, al fine di analizzare un'eventuale relazione tra SUD e Hexavac. Non è stato però possibile procurarsi alcun modello animale per studiare questi fenomeni. Inoltre, il fatto che non sia stato osservato alcun effetto significativo negli studi telemetrici sugli animali indica che non vi sono elementi a sostegno dell'ipotesi che disturbi del sistema nervoso autonomo siano responsabili della comparsa di SUD associata ai vaccini esavalenti, senza contare che il monitoraggio EEG non ha mostrato effetti proconvulsivi connessi con la somministrazione dei vaccini.

### **Conclusioni**

In sintesi, è stato stabilito che non è apparsa nessuna informazione rilevante dopo le discussioni/conclusioni precedenti del CHMP.

Il CHMP, dopo avere esaminato la sicurezza di Hexavac, ha riconosciuto l'esistenza di un segnale statistico di insorgenza eccessiva di casi di SUD a seguito della vaccinazione di richiamo (booster) di Hexavac nel secondo anno di vita, ma anche l'incapacità di individuare un meccanismo biologico, nonostante approfondite analisi di esperti, e l'avvio di studi epidemiologici.

Il CHMP ha riesaminato i dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per quanto concerne il segnale di SUD in bambini e infanti. Il CHMP ha concluso che esiste un

segnale basato su una relazione statistica, che potrebbe rappresentare un difetto a livello di dati, un gruppo aleatorio di eventi oppure un reale effetto biologico. Tuttavia, l'intensità di questo segnale è debole in assenza di un convincente legame biologico e causale e di conseguenza il rapporto beneficio-rischio di Hexavac rimane positivo e per il momento non è necessaria alcuna ulteriore misura regolamentare.

Il CHMP ha concluso che gli eventi avversi gravi, in particolare i casi di SUD, devono essere monitorati continuamente e valutati attentamente. Pertanto i membri del CHMP hanno raccomandato misure di follow-up per analizzare ulteriormente i casi noti e per avviare altri studi.

Sulla base dei dati attuali, il CHMP ha concluso che il profilo di sicurezza di Hexavac è conforme all'attuale riassunto delle caratteristiche del prodotto.

#### **MOTIVI DEL MANTENIMENTO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO DI HEXAVAC**

##### **CONSIDERATO CHE**

- il CHMP è giunto alla conclusione che, previo esame dei dati disponibili, le cause di morte restano inspiegate e non è possibile stabilire un'associazione causale con Hexavac,
- i membri del CHMP, in linea con i precedenti studi, sono giunti alla conclusione che esiste un segnale basato su una relazione statistica, che potrebbe rappresentare un difetto a livello di dati, un gruppo aleatorio di eventi oppure un reale effetto biologico; che tuttavia l'intensità di questo segnale è debole in assenza di un convincente legame biologico e causale,
- il CHMP ha concluso che non sono state esposte ragioni scientifiche o considerazioni etiche convincenti per avviare misure regolamentari; che pertanto il rapporto beneficio-rischio rimane positivo e, per il momento, non è necessaria alcuna ulteriore azione regolamentare,
- il CHMP ha concluso che gli eventi avversi gravi, in particolare i casi di SUD, devono essere monitorati continuamente e valutati attentamente. Pertanto i membri del CHMP hanno raccomandato misure di follow-up per analizzare ulteriormente i casi noti e per avviare altri studi.