

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS ZĀĻU APRAKSTA IZMAIŅĀM, KO IESNIEGUSI EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRA

IEVADS

2003. gada aprīlī un decembrī EMEA publicēja tās sākotnējo pārskatu par heksavalento vakcīnu ieguvuma/riska profilu (EMEA/8519/03, EMEA/CHMP/5889/03) ar secinājumu, ka ieguvuma/riska profilā nav izmaiņu, tāpēc, citu starpā, šādu iemeslu dēļ netika ieteiktas izmaiņas lietošanas noteikumos:

- vakcinācija dod ieguvumu individuāli katram bērnam un sabiedrībai kopumā. CHMP uzskatīja, ka ieguvums no vakcinācijas ievērojami pārsniedz iespējamos esošo vakcīnu riskus, ieskaitot heksavalentās vakcīnas, un ka vakcinācija ir jāturpina saskaņā ar nacionālajiem vakcinācijas plāniem;

- nāves cēloņi paliek neizskaidroti un no pieejamiem datiem nav iespējams noteikt cēloņsakarību ar heksavalento vakcīnu lietošanu.

- saistība laikā, kas konstatēta starp 4 pēkšņas negaidītas nāves gadījumiem un vakcināciju ar heksavalento vakcīnu dod iespējamu signālu par vakcināciju ar heksavalento vakcīnu un pēkšņu negaidītu nāvi, bet pastāv neizbēgami datu avotu un sagaidāmo gadījumu aprēķināšanas paņēmieni ierobežojumi. Jebkādā gadījumā, šis signāls tikai radīja aizdomas, bet nepierādīja cēloņsakarību. Lai noskaidrotu riska esamību, ir vajadzīgi tālāki pētījumi.

2005. gada 28. janvārī Vācija pieprasīja apturēt Hexavac reģistrācijas apliecības darbību (EU/1/00/147/001-8), pamatojoties uz Padomes Regulas 2309/93 (EK) 18. pantu.

Tāpēc 2005. gada 15. februārī Eiropas Komisija (EK) ierosināja pārskatīšanas procedūru saskaņā ar Padomes Regulas 2309/93 (EEK) 18. pantu sakarā ar pēkšņas neizskaidrotas nāves gadījumiem pēc Hexavac ievadīšanas 2. dzīvības gadā. Tika pieprasīts Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas slēdziens par to, vai Hexavac reģistrācijas apliecība ir jāatstāj spēkā, jāizmaina, jāaptur vai jāatsauc.

CHMP uzsāka pārskatīšanas procedūru 2005. gada 15. februārī.

Ekspertu tikšanās tika sasaukta 2005. gada 21. martā, lai rūpīgi pārbaudītu visus pieejamos datus un analīzes par pēkšņas zīdaiņu nāves sindromu (SIDS) un pēkšņu negaidītu nāvi pēc Hexavac ievadīšanas, kā arī, lai apspriestu jautājumu, vai Hexavac ievadīšana var tikt uzskatīta par nekaitīgu.

Riska novērtējums tika koncentrēts uz pēkšņas negaidītas nāves gadījumu epidemioloģisko analīzi, individuālu gadījumu autopsijas ziņojumiem un rezultātiem no iepriekšējā pārskata, kā arī rezultātiem no Prof. fon Kries novērotā/sagaidāmā analīzes rezultātiem, kas publicēti *European Journal of Paediatrics*, 2005 (Eur J Pediatr 2005 Feb;164(2):61-69, Epub 2004 Dec 16).

Nekaitīguma jautājums

CHMP agrāk tika secinājusi, ka pastāv *statistisks* signāls par pārāk lielu pēkšņas negaidītas nāves gadījumu skaitu 24 stundu laikā pēc pastiprinošas vakcinācijas ar Hexavac otrajā dzīvības gadā.

Signāls tika identificēts novērotā/sagaidāmā analīzē (skat. augstāk). Pētnieki uzskatīja, ka viņu dati ir pierādījums "stipram Hexavac pastiprinošo vakcināciju riskam otrajā dzīvības gadā saistībā ar pēkšņu negaidītu nāvi". Viņi konstatē, ka atrastajam gadījuma raksturs ir maz ticams, ņemot vērā faktu, ka apakšējās konfidences robežas kā 1. dienai tā arī 2. dienai bija lielākas par vienu, 3,8 un, attiecīgi, 4,8. Absolūtais risks (ziņojumu biežums) atbilstu 1 pēkšņas negaidītas nāves gadījumam uz 300,000 – 400,000 bērniem otrajā dzīvības gadā. Uz plašu analīžu pamata, kas parāda paliekošo riska pārkāpumu, t.i., jutības analīzēm, tika secināts, ka konstatējumu izskaidrojums vienīgi ar datu avotu ierobežojumu ir maz ticams.

Tomēr tiek atzīts, ka aprēķini pamatojas uz vairākiem pieņēmumiem un tos var ietekmēt datu tendenciozitāte, bet šķiet, ka pēkšņas negaidītas nāves gadījumu skaita pārkums par statistisko skaitu saglabājas arī pēc jaunu un atšķirīgu pieņēmumu ietekmes pārbaudes.

CHMP secināja, ka absolūtais risks ir uzskatāms par ļoti mazu. Bez tam novērotā/sagaidāmā analīze nespēja sniegt pierādījumus par cēloņsakarību starp pēkšņas negaidītas nāves gadījumiem un vakcināciju ar *Hexavac*. Bez tam vēl, cēloņu-seku saistības pamatošanai līdz šim nav bioloģiska skaidrojuma.

Rūpīga ekspertu veiktā visu zināmo pēkšņas negaidītas nāves gadījumu otrajā dzīvības gadā individuālo atskaišu analīze (3 gadījumi Vācijā un 1 gadījums Austrijā) nespēja atklāt nekādas netiešus pierādījumus par bioloģisku un cēlonisku saistību starp *Hexavac* un pēkšņas negaidītas nāves gadījumiem. Nav arī hipotētiski izskaidrojumi attiecībā uz iespējamiem efektiem uz imūnsistēmu vai autonomo nervu sistēmu, uz prekonvulsīviem mehānismiem vai ar kvalitātes defektiem multivalento vakcīnu ražošanas procesā.

No jauna papildinātais individuālo gadījumu pārskats neatklāja jaunas *Hexavac* nekaitīguma problēmas. Bez tam, nebija iespējams identificēt specifisku mehānismu, lai izskaidrotu cēlonisko saistību starp *Hexavac* un palielināto pēkšņas negaidītas nāves gadījumu skaitu. Dažādi eksperti jau agrāk bija novērtējuši un apsprieduši *Hexavac* kvalitātes jautājumus un netika identificēts mehāniskais pamatojums paaugstinātam pēkšņas negaidītas nāves riskam. Starp sērijām nebija atšķirības un netika identificēti trūkumi kvalitātē.

Pamatojoties uz pieejamiem datiem, nevar atrast saistību starp imunoloģisko reakciju, ko izsauc heksavalentās vakcīnas un paaugstinātu pēkšņas negaidītas nāves gadījumu skaitu.

Lai izanalizētu iespējamo saistību starp pēkšņas negaidītas nāves gadījumiem un *Hexavac*, tika rūpīgi pārskatīti pētījumi ar dzīvniekiem un dzīvnieku modeli. Taču pašlaik nav pieejams dzīvnieku modelis pēkšņas negaidītas nāves parādību pētīšanai. Bez tam, fakts, ka dzīvnieku telemetrijas pētījumos nav tikuši novēroti nozīmīgi efekti, norāda, ka nav pamatojuma hipotēzei, ka par pēkšņas negaidītas nāves gadījumiem saistībā ar heksavalentām vakcīnām ir atbildīgi autonomās nervu sistēmas traucējumi. Bez tam, elektroencefalogrammu monitorings neuzrādīja ar vakcīnu ievadīšanu saistītus prekonvulsīvus efektus.

Secinājumi

Kopumā tika noskaidrots, ka pēc iepriekšējām CHMP diskusijām un slēdzieniem nav kļuvuši pieejami jauni nozīmīgi dati.

CHMP, pārskatījusi *Hexavac* nekaitīgumu, apstiprina kā statistiskā signāla atrašanu par pārāk augsto pēkšņas negaidītas nāves gadījumu skaitu pēc *Hexavac* pastiprinošās vakcīnas ievadīšanas otrajā mūža gadā, tā arī nespēja identificēt bioloģisko mehānismu, neskatoties uz rūpīgu ekspertu analīzi un epidemioloģisku pētījumu uzsākšanu.

CHMP pārskatīja datus, ko attiecībā uz dažāda vecuma bērnu pēkšņas negaidītas nāves gadījumu signālu bija iesnieguši reģistrācijas apliecību īpašnieki. CHMP secināja, ka, pamatojoties uz statistikas sakarībām, pastāv signāls, kas var būt datu artefakts, nejaušu notikumu kopa vai patiesi bioloģisks efekts. Taču, pārliecinošu bioloģisku un cēlonisku saišu trūkuma dēļ, šī signāla līmenis ir vājš, tāpēc saglabājas pozitīva *Hexavac* ieguvuma/riska attiecība un šajā brīdī nav nepieciešami tālāki regulējoši pasākumi.

CHMP secināja, ka nopietnas nevēlamās blakusparādības, sevišķi pēkšņas negaidītas nāves gadījumi, nepieciešams nepārtraukti un rūpīgi monitorēt un izvērtēt. Tāpēc CHMP locekļi ieteica atkārtotas apsekošanas pasākumus, lai tālāk izpētītu zināmos gadījumus un uzsāktu jaunus pētījumus.

Pamatojoties uz pašlaik pieejamiem datiem, *CHMP* secināja, ka *Hexavac* nekaitīguma profils atbilst pašreizējam zāļu aprakstam.

PAMATOJUMS *HEXAVAC* REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ATSTĀŠANAI SPĒKĀ

ŅEMOT VĒRĀ TO, KA

- *CHMP* nonāca pie slēdziena, ka pēc pieejamo datu pārskatīšanas, nāves gadījumu cēloņi ir palikuši neizskaidroti un nav iespējams konstatēt cēlonisku saistību ar *Hexavac*;
- *CHMP* locekļi, ka, tāpat, kā iepriekšējo pārskatu gadījumā, secināja, ka, pamatojoties uz statistikas sakarībām, pastāv signāls, kas var būt datu artefakts, nejaušu notikumu kopa vai patiesi bioloģisks efekts. Taču, pastāvot pārliecinošu bioloģisku un cēlonisku sakarību trūķumam, šī signāla līmenis ir vājš;
- *CHMP* secināja, ka nav piedāvāts loģisks zinātnisks pamatojums vai pārliecinoši ētiski apsvērumi, lai veiktu regulējošus pasākumus. Tāpēc *Hexavac* ieguvuma/riska attiecība saglabājas pozitīva un šajā brīdī nav nepieciešami regulējoši pasākumi;
- *CHMP* secināja, ka nopietnas nevēlamās blakusparādības, sevišķi pēķšņas negaidītas nāves gadījumi, nepieciešams nepārtraukti un rūpīgi monitorēt un izvērtēt. Tāpēc *CHMP* locekļi ieteica atkārtotas apsekošanas pasākumus, lai tālāk izpētītu zināmos gadījumus un uzsāktu jaunus pētījumus.