

# **WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTINGEN VAN DE PRODUCTKENMERKEN EN DE BIJSLUITERS, OPGESTELD DOOR HET EMEA**

## **INLEIDING**

In april en december 2003 publiceerde het EMEA zijn eerste herbeoordeling van de baten/risicoverhouding van hexavalente vaccins (EMEA/8519/03, EMEA/CHMP/5889/03). Hierin werd geconcludeerd dat de baten/risicoverhouding onveranderd was en dat derhalve geen wijzigingen in de gebruiksvoorwaarden werden aanbevolen. Dit om onder meer de volgende redenen:

- Vaccinatie biedt voordelen voor het individuele kind en de bevolking in haar geheel. Het CHMP was van oordeel dat de voordelen van vaccinatie veel zwaarder wegen dan de mogelijke risico's van de huidige vaccins, waaronder hexavalente vaccins, en dat de vaccinatie moet worden voortgezet in overeenstemming met de nationale vaccinatieprogramma's.

- Er is geen duidelijkheid verkregen over de doodsoorzaken en op grond van de beschikbare gegevens is het niet mogelijk een verband tussen oorzaak en gevolg te leggen.

- Het temporeel verband dat is vastgesteld tussen 4 gevallen van plotseling onverwacht overlijden (Sudden Unexpected Death - SUD) en hexavalente vaccins kan weliswaar een signaal zijn voor een verband tussen Hexavac en SUD, maar er zijn wat betreft de gegevensbronnen en de methoden die zijn gebruikt om de verwachte aantallen te berekenen enkele onvermijdelijke beperkingen. Het signaal riep overigens slechts verdenking op en was geen bewijs voor een causaal verband. Er zijn aanvullende studies nodig om vast te stellen of er al dan niet een risico is.

Op 28 januari 2005 vroeg Duitsland om schorsing van de vergunning voor het in de handel brengen van Hexavac (EU/1/00/147/001-8), waarbij het zich baseerde op artikel 18 van Verordening (EEG) 2309/93 van de Raad.

Op 15 februari 2005 zette de Europese Commissie (EC) derhalve de herbeoordelingsprocedure uit hoofde van artikel 18 van Verordening (EEG) nr. 2309/93 van de Raad in gang, op grond van het feit dat zich na toediening van Hexavac in het tweede levensjaar een aantal onverwachte sterfgevallen had voorgedaan. Het CHMP werd verzocht om een advies over de vraag of de vergunning voor het in de handel brengen van Hexavac moest worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst dan wel ingetrokken.

Op 15 februari 2005 startte het CHMP de herbeoordelingsprocedure.

Op 21 maart 2005 werd een deskundigenvergadering belegd om alle beschikbare gegevens en analyses over het optreden van wiegendood (Sudden Infant Death Syndrome - SIDS) en SUD na toediening van Hexavac aan een uitvoerig onderzoek te onderwerpen en om te bespreken of toediening van Hexavac veilig geacht kan worden.

Bij de risicobeoordeling concentreerde men zich vooral op epidemiologische analyses van de SUD-gevallen, de autopsierapporten van de individuele gevallen, alle beschikbare gegevens uit de vorige herbeoordeling en de resultaten van de analyse van het aantal verwachte gevallen versus het aantal geobserveerde gevallen van Prof. Von Kries, als gepubliceerd in het *European Journal of Paediatrics*, 2005 (Eur J Pediatr 2005 Feb;164(2):61-69, Epub 2004 Dec 16).

## ***Veiligheidsaspecten***

Het CHMP had in een eerder stadium geconcludeerd dat er een *statistisch* signaal is voor verhoogd optreden van SUD-gevallen binnen 24 uur na een boostervaccinatie met Hexavac tijdens het tweede levensjaar.

Dit signaal was vastgesteld tijdens de analyse van het aantal verwachte versus het aantal geobserveerde gevallen (zie boven). De onderzoekers beschouwden hun gegevens als bewijs voor *een sterk risicosignaal voor boostervaccinaties met Hexavac in het tweede levensjaar en SUD*. Volgens hen is toeval een erg onwaarschijnlijke verklaring voor de bevinding, daar de ondergrenzen van de betrouwbaarheidsintervallen voor dag 1 en dag 2 hoger lager dan een, namelijk respectievelijk 3,8 en 4,8. Het absolute risico (aantal meldingen) zou overeenkomen met 1 SUD-geval op 300 000 – 400 000 kinderen in het tweede levensjaar. Op grond van uitvoerige analyses (gevoeligheidsanalyses) waaruit bleek dat er een verhoogd risico bleef bestaan, werd geconcludeerd dat de bevindingen waarschijnlijk niet uitsluitend en alleen kunnen worden toegeschreven aan beperkingen van de gegevensbronnen. Er wordt echter erkend dat de berekeningen uitgaan van een aantal veronderstellingen en dat ze kunnen zijn beïnvloed door vertekeningen in de gegevens, maar de bevinding van een verhoogde statistische incidentie van SUD lijkt ook nadat de invloed van nieuwe en andere veronderstellingen hierop is getest, te blijven staan.

Het CHMP kwam tot de conclusie dat het absolute risico als uitermate klein kan worden beschouwd. Bovendien kon de analyse van de verwachte gevallen versus de geobserveerde gevallen geen bewijs leveren voor een causaal verband tussen gevallen van SUD en vaccinatie met Hexavac. Bovendien is er tot dusverre geen biologische verklaring voor onderbouwing van een causaal verband.

Zorgvuldig en gedetailleerd deskundigenonderzoek van de afzonderlijke verslagen van alle bekende gevallen van SUD in het tweede levensjaar (drie in Duitsland en één in Oostenrijk) leverde geen indirect bewijsmateriaal op voor een biologisch en causaal verband tussen Hexavac en het optreden van SUD. Er is ook geen enkele hypothetische verklaring voor de mogelijke effecten op het immuunsysteem of het autonome zenuwstelsel, proconvulsieve mechanismen of op grond van kwaliteitsgebreken bij de productie van de multivalente vaccins.

Bij de laatste herbeoordeling van de afzonderlijke gevallen werd voor Hexavac geen enkel nieuw veiligheidsprobleem gevonden. Daar komt bij dat er geen specifiek onderliggend mechanisme kon worden vastgesteld ter verklaring van een causaal verband tussen Hexavac en een verhoogd optreden van SUD.

Verschillende deskundigen hadden in een eerder stadium de kwaliteitsaspecten van Hexavac beoordeeld en besproken en bij die gelegenheid was geen mechanistische onderbouwing voor een verhoogd risico op SUD gevonden. Er werden geen verschillen tussen charges gevonden net zo min als kwaliteitsgebreken.

Op grond van de beschikbare gegevens is er geen mogelijke correlatie tussen een door de hexavalente vaccins veroorzaakte immunologische reactie en verhoogde incidentie van SUD.

Voor de analyse van een mogelijk verband tussen SUD en Hexavac werden dierstudies en diermodellen grondig doorgenomen. Er waren echter geen diermodellen beschikbaar aan de hand waarvan de SUD-gevallen konden worden onderzocht. Bovendien wijst het feit dat er geen significante effecten zijn waargenomen in de telemetrische dierstudies erop dat er geen ondersteuning is voor de hypothese dat verstoringen in het autonome zenuwstelsel de oorzaak zijn van het met hexavalente vaccins geassocieerde optreden van SUD. Voorts toonde de EEG-bewaking geen proconvulsieve effecten in verband met de toediening van vaccins aan.

## **Conclusie**

Samengevat werd geconcludeerd dat er sinds eerdere CHMP-discussies/conclusies geen nieuwe belangrijke gegevens beschikbaar zijn gekomen.

Het CHMP erkende na de herbeoordeling van de veiligheid van Hexavac niet alleen de bevinding van een statistisch signaal voor verhoogd optreden van SUD na een boostervaccinatie met Hexavac in het tweede levensjaar, maar ook dat ondanks nauwkeurige analyses van deskundigen geen biologisch mechanisme kon worden vastgesteld en dat epidemiologische studies in gang moeten worden gezet.

Het CHMP onderzocht de door de vergunninghouders ingediende gegevens in verband met het signaal voor SUD bij kinderen en peuters. Het CHMP concludeerde dat er op grond van een statistisch verband inderdaad een signaal bestaat en dat dit een vertekening in de gegevens, een toevallige reeks gebeurtenissen dan wel een echt biologisch effect kan weerspiegelen. Dit signaal is echter wegens de afwezigheid van een overtuigend biologisch en causaal verband zwak, zodat de baten/risicoverhouding voor Hexavac gunstig blijft en er op dit tijdstip geen verdere maatregelen op het gebied van regelgeving hoeven te worden getroffen.

Het CPMP kwam tot de slotsom dat ernstige bijwerkingen, met name gevallen van SUD, voortdurend en zorgvuldig moeten worden gevolgd en beoordeeld. De leden van het CHMP adviseerden derhalve vervolgmaatregelen om de bekende gevallen nader te onderzoeken en om aanvullende studies in gang te zetten.

Op grond van de bestaande gegevens concludeerde het CHMP dat het veiligheidsprofiel van Hexavac in overeenstemming is met de huidige SPC.

## **REDENEN VOOR HANDHAVING VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

### **OVERWEGENDE HET VOLGENDE:**

- Het CHMP kwam na herbeoordeling van de beschikbare gegevens tot de slotsom dat er geen duidelijkheid is verkregen over de doodsoorzaken en dat het niet mogelijk is een causaal verband met Hexavac vast te stellen.
- De CHMP-leden concludeerden, in overeenstemming met de eerdere herbeoordelingen, dat er inderdaad een signaal bestaat op grond van een statistisch verband en dat dit een vertekening in de gegevens, een toevallige reeks gebeurtenissen dan wel een echt biologisch effect kan weerspiegelen. Dit signaal is echter wegens de afwezigheid van een overtuigend biologisch en causaal verband zwak.
- Het CHMP concludeerde dat er geen wetenschappelijke gronden dan wel overtuigende ethische overwegingen zijn gepresenteerd om maatregelen op het gebied van regelgeving te rechtvaardigen. De baten/risicoverhouding voor Hexavac blijft derhalve gunstig en het is op dit tijdstip niet nodig verdere maatregelen op het gebied van regelgeving te treffen.
- Het CPMP kwam tot de slotsom dat ernstige bijwerkingen, met name gevallen van SUD voortdurend en zorgvuldig moeten worden gevolgd en beoordeeld. De leden van het CHMP adviseerden dan ook vervolgmaatregelen te nemen om de bekende gevallen nader te onderzoeken en om aanvullende studies in gang te zetten.