

**WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY WNIESIENIA POPRAWEK DO
CHARAKTERYSTYK PRODUKTU LECZNICZEGO I ULOTEK DLA PACJENTA
PRZEDSTAWIONE PRZEZ EMEA**

WSTĘP

W kwietniu i grudniu 2003 r. (EMEA/8519/03, EMEA/CHMP/5889/03) EMEA opublikowała pierwszą ocenę stosunku ryzyka do korzyści dotyczącą szczepionek poliwalentnych. W ocenie stwierdzono, że - ponieważ w tym zakresie nie nastąpiły zmiany - nie zaleca się wprowadzenia zmian warunków stosowania. Przyczyny powyższej decyzji obejmują między innymi powody wymienione poniżej:

- Szczepienia przynoszą dzieciom korzyści, zarówno w pojedynczych przypadkach, jak i dla całości populacji. CHMP uznał, że korzyści ze szczepień znacznie przewyższają ewentualne ryzyko związane ze stosowaniem istniejących szczepionek, w tym szczepionek poliwalentnych, zaś szczepienia powinny być kontynuowane zgodnie z krajowymi programami szczepień.

- Przyczyny przypadków śmiertelnych pozostają niewyjaśnione, a na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe ustalenie związku przyczynowo skutkowego ze szczepionkami poliwalentnymi.

- Związek czasowy zidentyfikowany pomiędzy 4 przypadkami zespołu nagłej śmierci (SUD) oraz szczepieniami z zastosowaniem szczepionki poliwalentnej sygnalizuje istnienie ewentualnego powiązania pomiędzy preparatem Hexavac a SUD, istnieją jednak pewne nieuniknione ograniczenia źródeł danych i metod wykorzystanych do obliczenia liczby spodziewanych przypadków. Niemniej jednak sygnał ten przyczynił się wyłącznie do powstania podejrzenia, nie stanowił zaś dowodu na istnienie związku przyczynowo-skutkowego. Istnienie ryzyka lub jego brak musi zostać potwierdzone dalszymi badaniami.

W dniu 28 lutego 2005 r., w oparciu o art. 18 Rozporządzenia Rady 2309/93 (WE) Niemcy wystąpiły o zawieszenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu preparatu Hexavac (EU/1/00/147/001-8).

Z tego względu, w dniu 15 lutego 2005 r. Komisja Europejska (KE) wszczęła procedurę przeglądu na mocy art. 18 Rozporządzenia Rady (EWG) nr 2309/93 z przyczyn związanych z wystąpieniem przypadków zespołu nagłej śmierci po podaniu Hexavac w drugim roku życia. Do CHMP zwrócono się z wnioskiem o wydanie opinii czy pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (MA) preparatu Hexavac powinno zostać utrzymane, zmienione, zawieszone czy cofnięte.

CHMP wszczął procedurę przeglądu w dniu 15 lutego 2005 r.

Spotkanie ekspertów zwołane na dzień 21 marca 2005 r. miało na celu dokonanie przeglądu wszystkich dostępnych danych i analiz w związku z wystąpieniem zespołu nagłej śmierci niemowląt (SIDS) oraz SUD po podaniu Hexavac oraz omówienie kwestii czy podawanie preparatu Hexavac można uznać za bezpieczne.

Ocena ryzyka przeprowadzona została głównie oparciu o: analizy epidemiologiczne przypadków SUD, protokoły z sekcji zwłok przeprowadzonych w poszczególnych przypadkach, wszelkie dostępne dane z poprzedniego przeglądu oraz wyniki przeprowadzonych/spodziewanych analiz Prof. Von Kriesa, opublikowane w *European Journal of Paediatrics* 2005 (Eur J Pediatr luty 2005 r.;164(2):61-69, Epub 16 grudnia 2004 r.).

Kwestie bezpieczeństwa

CHMP doszedł uprzednio do wniosku, że istnieje *statystyczny* sygnał odnośnie występowania nadmiernej liczby przypadków SUD w okresie 24 godzin po podaniu szczepionki wspomagającej Hexavac w trakcie 2. roku życia.

Sygnal zidentyfikowano w przeprowadzonej/spodziewanej analizie (patrz powyżej). Badacze uznali otrzymane dane za dowód istnienia „silnego sygnału ryzyka w przypadku szczepienia wspomagającego preparatem Hexavac w drugim roku życia oraz SUD”. Ich zdaniem, mało prawdopodobne jest, że ustalenia badawcze dadzą się wytłumaczyć wyłącznie dziełem przypadku, biorąc pod uwagę, że przedziały ufności zarówno dla dnia 1, jak i dnia 2, były większe niż ich suma, tj., odpowiednio, 3,8 i 4,8. Ryzyko absolutne (poziom raportowany) odpowiadałoby 1 przypadkowi zgonu z powodu SUD na 300-400 tysięcy dzieci w drugim roku życia. Na podstawie szeroko zakrojonych analiz w zakresie pozostałego ryzyka dodatkowego, tzw. analiz wrażliwości, wyciągnięto wniosek, że ustaleń badawczych nie można przypisać wyłącznie ograniczeniom źródeł danych. Jednakże uznaje się, że obliczenia bazują na znacznej liczbie hipotez i mogą być obciążone subiektywizmem danych. Mimo to, ustalenie dotyczące zbyt dużej statystycznie liczby przypadków SUD pozostaje niezmiennie nawet po przeprowadzeniu testów po kątem wpływu nowych i różnych hipotez.

CHMP doszedł do wniosku, że absolutne ryzyko należy uznać za bardzo niewielkie. Ponadto przeprowadzona/spodziewana analiza nie jest w stanie dostarczyć dowodów na istnienie związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy przypadkami SUD a szczepieniem preparatem Hexavac. Ponadto nie istnieje dotąd wyjaśnienie biologiczne, potwierdzające istnienie związku przyczynowego.

Drobiazgowa ekspercka analiza poszczególnie zgłaszanych, wszystkich znanych przypadków SUD (3 przypadki w Niemczech i 1 przypadek w Austrii) w 2. roku życia nie przyniosła jakichkolwiek poszlak odnośnie związku biologicznego i przyczynowego pomiędzy stosowaniem preparatu Hexavac i występowaniem przypadków SUD. Nie istnieje również hipotetyczne wyjaśnienie odnośnie możliwych skutków dla układu immunologicznego lub wegetatywnego układu nerwowego, lub też dla występowania mechanizmów sprzyjających pojawieniu się drgawek. Nie dają się one również wytłumaczyć wadami jakościowymi w procesie produkcji szczepionek poliwalentnych.

Zaktualizowanie przeglądu pojedynczych przypadków nie przyczyniło się do zidentyfikowania jakichkolwiek nowych kwestii bezpieczeństwa w związku z preparatem Hexavac. Ponadto nie udało się zidentyfikować specyficznego mechanizmu bazowego, który pozwoliłby wyjaśnić związek przyczynowy pomiędzy podawaniem preparatu Hexavac a zwiększeniem liczby przypadków SUD.

Różni eksperci ocenili i omówili poprzednio kwestie jakości w związku z preparatem Hexavac, nie znajdując potwierdzenia mechanicznego dla zwiększonego ryzyka wystąpienia SUD. Nie istnieje niespójność pomiędzy poszczególnymi partiami preparatu, nie wykryto również żadnych wad jakościowych.

W oparciu o dostępne dane, nie można stwierdzić istnienia ewentualnego powiązania pomiędzy reakcją immunologiczną wywołaną przez szczepionki poliwalentne, a wzrostem liczby przypadków SUD.

W celu przeanalizowania ewentualnego związku pomiędzy SUD a preparatem Hexavac przeprowadzono dokładny przegląd wyników badań na zwierzętach i modelach zwierzęcych. W chwili obecnej nie istnieje jednak model zwierzęcy pozwalający na zbadanie SUD. Ponadto fakt, że nie zaobserwowano znaczących skutków w badaniach telemetrycznych na zwierzętach wskazuje, że hipoteza mówiąca, że zaburzenia ze strony wegetatywnego układu nerwowego odpowiadają za wystąpienie SUD związane z podawaniem szczepionek poliwalentnych, nie znajduje potwierdzenia. Ponadto monitorowanie EEG nie potwierdziło, że podawanie szczepionek sprzyja występowaniu drgawek.

Wnioski

Reasumując, ustalono, że od momentu ostatniego przedyskutowania kwestii/ wydania wniosków przez CHMP nie pojawiły się żadne istotne nowe dane.

Po dokonaniu przeglądu bezpieczeństwa stosowania preparatu Hexavac CHMP potwierdził, że istnieje *statystyczny* sygnał odnośnie występowania nadmiernej liczby przypadków SUD po podaniu szczepionki wspomagającej Hexavac w 2. roku życia, jednocześnie jednak uznał niemożność zidentyfikowania mechanizmu biologicznego, pomimo przeprowadzenia drobiazgowych analiz eksperckich oraz wszczęcia badań epidemiologicznych.

CHMP dokonał przeglądu danych przedłożonych przez podmiot odpowiedzialny, dotyczących sygnałów odnośnie występowania SUD u dzieci i maluchów. W oparciu o związek statystyczny, który może stanowić artefakt w danych, przypadkowy zbiór zdarzeń lub prawdziwy skutek biologiczny, CHMP doszedł do wniosku, że sygnał faktycznie istnieje, jednakże jego siła, w braku przekonującego związku biologicznego i przyczynowego, jest niewielka. Z tego względu, stosunek korzyści i ryzyka w przypadku preparatu Hexavac pozostaje pozytywny, i obecnie nie jest konieczne podejmowanie żadnych dalszych działań regulacyjnych.

CHMP doszedł do wniosku, że poważne działania niepożądane, szczególnie zaś przypadki SUD, powinny być bezustannie i dokładnie monitorowane i oceniane. Z tego względu członkowie CHMP zalecili zastosowanie środków uzupełniających, mających na celu dalszą analizę znanych przypadków i zainicjowanie dalszych badań.

Na podstawie dostępnych obecnie danych, CHMP doszedł do wniosku, że profil bezpieczeństwa preparatu Hexavac zgodny jest z treścią obecnej ChPL.

PODSTAWY UTRZYMANIA POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU PREPARATU HEXAVAC

MAJĄC NA UWADZE, CO NASTĘPUJE:

- Po dokonaniu przeglądu dostępnych danych, CHMP doszedł do wniosku, że przyczyny śmierci pozostają niewyjaśnione, a ustalenie powiązania przyczynowego z preparatem Hexavac nie jest możliwe.
- W oparciu o związek statystyczny, który może stanowić artefakt w danych, przypadkowy zbiór zdarzeń lub prawdziwy skutek biologiczny, a także zgodnie z wynikami poprzednich przeglądów CHMP doszedł do wniosku, że sygnał faktycznie istnieje. Jednakże siła sygnału, w braku przekonującego związku biologicznego i przyczynowego, jest niewielka.
- CHMP doszedł do wniosku, że nie przedstawiono przesłanek naukowych lub przekonujących względów etycznych, które usprawiedliwiłyby podjęcie działań regulacyjnych. Z tego względu stosunek korzyści i ryzyka w przypadku preparatu Hexavac pozostaje pozytywny, i obecnie nie jest konieczne podejmowanie żadnych dalszych działań regulacyjnych.
- CHMP doszedł do wniosku, że poważne działania niepożądane, szczególnie zaś przypadki SUD, powinny być bezustannie i dokładnie monitorowane i oceniane. Z tego względu członkowie CHMP zalecili zastosowanie środków uzupełniających, mających na celu dalszą analizę znanych przypadków i zainicjowanie dalszych badań.