

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DOS RESUMOS DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO E DOS FOLHETOS INFORMATIVOS APRESENTADOS PELA EMEA

INTRODUÇÃO

As conclusões da primeira reavaliação efectuada pela EMEA do perfil risco-benefício das vacinas hexavalentes (EMEA/8519/03, EMEA/CHMP/5889/03), publicadas em Abril e Dezembro de 2003, foram de que não havia alteração do perfil risco-benefício para estas vacinas; não foram, portanto, recomendadas alterações às condições de utilização, nomeadamente pelas seguintes razões:

- a vacinação representa um benefício para a criança individualmente mas também para a população em geral. O CHMP considerou que os benefícios da vacinação superam largamente os eventuais riscos das vacinas existentes, incluindo as vacinas hexavalentes, e que a vacinação deve ser mantida de acordo com os programas de vacinação nacionais;

- as causas de morte continuam por esclarecer e, à luz dos dados actualmente disponíveis, não é possível estabelecer uma associação causal entre as mortes e as vacinas hexavalentes;

- a relação temporal identificada entre 4 casos de morte súbita e inesperada e a vacinação com vacinas hexavalentes constitui um indício possível de relação entre as mortes e a vacinação com Hexavac, mas há que ter em conta as limitações inevitáveis das fontes de dados e dos métodos utilizados para calcular os números esperados. Seja como for, este indício apenas levantou uma suspeita e não provou a existência de uma relação de causa e efeito. São necessários mais estudos para determinar a existência ou não risco.

Em 28 de Janeiro de 2005, a Alemanha solicitou a suspensão da Autorização de Introdução no Mercado de Hexavac (EU/1/00/147/001-8) com base no artigo 18º do Regulamento (CE) n.º 2309/93 do Conselho.

Na sequência desse pedido, em 15 de Fevereiro de 2005, a Comissão Europeia, ao abrigo do artigo 18º do referido Regulamento, deu início ao processo de reavaliação por razões ligadas à ocorrência de mortes súbitas após administração de Hexavac a crianças no segundo ano de vida. Foi solicitado ao CHMP a emissão de um parecer sobre a questão de saber se a Autorização de Introdução no Mercado para Hexavac devia ser mantida, alterada, suspensa ou retirada.

O CHMP deu início ao processo de reavaliação em 15 de Fevereiro de 2005.

Em 21 de Março de 2005, a EMEA reuniu um painel de peritos para investigar todos os dados e análises disponíveis sobre a ocorrência do síndrome de morte súbita do lactente (SMSL) e de morte súbita e inesperada na sequência da administração de Hexavac e debater se a administração da vacina podia ser considerada segura.

A avaliação do risco incidiu sobre análises epidemiológicas de casos de morte súbita e inesperada, relatórios de autópsias dos casos individuais, todos os dados disponíveis da reavaliação anterior e os resultados da análise de observação/previsão do Prof. Von Kries publicada no *European Journal of Paediatrics*, 2005 (Eur. J. Pediatr de Fevereiro de 2005; 164(2):61-69, publicação em linha de 16 de Dezembro de 2004).

Questões relacionadas com a segurança

O CHMP concluiu anteriormente da existência de um sinal *estatístico* de ocorrência excessiva de casos de morte súbita e inesperada nas vinte e quatro horas seguintes à vacinação de reforço com Hexavac no segundo ano de vida.

O sinal foi identificado na análise de observação/previsão (ver supra). Os investigadores consideraram os seus dados como provas de “um forte indicio de risco de relação entre a vacinação de reforço com Hexavac no segundo ano de vida e a morte súbita e inesperada.” Consideram que este resultado não pode ser explicado como sendo fruto do acaso, dado os limites inferiores de confiança tanto para o dia 1 como para o dia 2 serem superiores à unidade, isto é, respectivamente 3,8 e 4,8. O risco absoluto (taxa de notificação) corresponderia a 1 morte súbita e inesperada em cada 300 000 - 400 000 crianças no segundo ano de vida. Com base em análises detalhadas demonstrando a subsistência de um risco excessivo, isto é, análises de sensibilidade, concluiu-se da improbabilidade de os resultados serem atribuídos apenas a limitações relacionadas com as fontes de dados.

Embora reconhecendo que os cálculos são baseados numa série de pressupostos e que podem ser afectados por enviesamentos nos dados, a observação do excesso estatístico de ocorrência de mortes súbitas e inesperadas parece manter-se após testes da influência de pressupostos novos e diferentes.

O CHMP concluiu que o risco absoluto era muito limitado. Para além disso, a análise de observação/previsão não forneceu provas de uma relação de causa e efeito entre as mortes súbitas e inesperadas e a exposição ao Hexavac. Acresce que, até ao momento, não existe uma explicação biológica que permita o estabelecimento de uma relação causal.

A meticulosa análise, efectuada por peritos, dos relatórios individuais de todos os casos conhecidos (3 na Alemanha e 1 na Áustria) de morte súbita e inesperada no segundo ano de vida não revelou quaisquer provas circunstanciais de uma relação biológica e de causa-efeito entre a vacinação com Hexavac e a morte súbita e inesperada. Tão pouco foi encontrada uma explicação hipotética para eventuais efeitos sobre o sistema imunitário e o sistema nervoso autónomo, os mecanismos pro-convulsivos ou defeitos de qualidade na produção das vacinas multivalentes.

A reavaliação actualizada dos casos individuais não identificou quaisquer questões de segurança para o Hexavac. Além disso, não foram identificados mecanismos subjacentes para explicar uma associação causal entre o Hexavac e a ocorrência acrescida de mortes súbitas e inesperadas.

Vários peritos haviam anteriormente avaliado e debatido as questões relacionadas com a qualidade de Hexavac, não tendo identificado qualquer base mecanística de risco acrescido de morte súbita e inesperada. Os lotes não apresentam diferenças entre si e não foram identificadas quaisquer defeitos de qualidade.

Com base nos dados disponíveis, não existe ligação possível entre uma reacção imunológica causada pelas vacinas hexavalentes e um aumento da ocorrência de mortes súbitas e inesperadas.

Os estudos em animais e os modelos animais foram exaustivamente revistos para analisar uma possível relação entre morte súbita e inesperada e o Hexavac. Não foi todavia possível obter um modelo animal para investigar a morte súbita e inesperada. Para além disso, o facto de não terem sido observados efeitos significativos nos estudos com telemetria em animais indica que não é sustentável a hipótese de que perturbações no sistema nervoso autónomo sejam responsáveis pela ocorrência de mortes súbitas e inesperadas associadas às vacinas hexavalentes. Para além disso, a monitorização por electroencefalograma não revelou efeitos pro-convulsivos associados à administração das vacinas.

Conclusão

Em resumo, O CHMP considerou que não surgiram novas informações relevantes desde as suas discussões/conclusões precedentes.

O CHMP, na sequência da reavaliação da segurança de Hexavac reconhece a existência de um sinal estatístico de ocorrência excessiva de mortes súbitas e inesperadas após vacinação de reforço com Hexavac no segundo ano de vida, mas também a impossibilidade de identificar um mecanismo biológico apesar do meticuloso trabalho dos peritos e do lançamento de estudos epidemiológicos.

O CHMP reviu os dados apresentados pelos titulares de autorizações de introdução no mercado relativamente ao sinal de morte súbita e inesperada de crianças e lactentes, tendo concluído que o

indício existe com base numa relação estatística que pode representar um falseamento a nível dos dados, uma conjunção aleatória de eventos ou um efeito biológico real. No entanto, na falta de uma relação biológica e causal convincentes, este indício é fraco, pelo que o perfil risco-benefício de Hexavac se mantém favorável, não sendo necessárias, nesta fase, novas medidas regulamentares.

O CHMP concluiu que os eventos adversos graves, em particular os casos de morte súbita e inesperada, serão continuamente e cuidadosamente monitorizados e avaliados. Por conseguinte, os membros do CHMP recomendaram a adopção de medidas de acompanhamento para prosseguir a investigação dos casos conhecidos ou lançar novos estudos.

Com base nos dados presentemente disponíveis, o CHMP concluiu que o perfil de segurança de Hexavac é consentâneo com o actual RCM.

FUNDAMENTOS DA MANUTENÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

CONSIDERANDO QUE:

- o CHMP, tendo analisado os dados disponíveis, chegou à conclusão de que as causas de morte continuam por esclarecer e que não é possível estabelecer uma associação causal com o Hexavac;
- os membros do CHMP concluíram, tal como nas reavaliações precedentes, que existe um indício com base numa relação estatística que pode representar um falseamento nos dados, uma conjunção aleatória de eventos ou um efeito biológico real; contudo, na falta de uma relação biológica e causal convincentes, este indício é fraco;
- o CHMP concluiu não existirem fundamentos científicos ou considerações éticas convincentes que justifiquem a tomada de medidas regulamentares, pelo que considera que o perfil risco-benefício de Hexavac se mantém favorável e que não há necessidade de tomar tais medidas de momento;
- o CHMP concluiu que os eventos adversos graves, em particular os casos de morte súbita e inesperada, serão continuamente e cuidadosamente monitorizados e avaliados. Por conseguinte, os membros do CHMP recomendaram a adopção de medidas de acompanhamento para prosseguir a investigação dos casos conhecidos ou lançar novos estudos.