

**VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ZMIEN A DOPLNKOV V SÚHRNE
CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU A V PÍDOMNEJ INFORMÁCIÍ PRE
POUŽÍVATEĽOV PREDNESENÉ AGENTÚROU EMEA**

ÚVOD

EMEA vydala svoju počiatočnú správu týkajúcu sa pomeru prínosu a rizika hexavalentnej vakcíny (EMEA/8519/03, EMEA/CHMP/5889/03) v apríli a v decembri 2003 so záverom, že nenastala žiadna zmena pomeru prínosu a rizika, a preto nie sú odporúčané žiadne zmeny podmienok používania okrem iného z nasledovných dôvodov:

- Očkovanie je prínosom pre jednotlivé dieťa a aj pre celú populáciu. Výbor CHMP uznal, že prínos očkovania ďaleko prevyšuje možné riziko, ktoré môžu spôsobovať existujúce očkovacie látky obsahujúce hexavalentné vakcíny a že očkovanie by malo naďalej pokračovať podľa národných vakcinačných programov

- Príčiny úmrtí ostávajú nevysvetlené a na základe dostupných údajov nie je možné určiť príčinu a súvis s hexavalentnými vakcínami

- Časový súvis, zistený medzi 4 prípadmi náhlych nečakaných úmrtí (SUD) a očkovaním hexavalentnými látkami, je signálom na zvýšenie podozrenia o existencii súvislosti medzi očkovacím prípravkom Hexavac a SUD, ale na výpočet predpokladaného počtu sú nevyhnutné ohraničenia zdrojov dát a použitých metód. V každom prípade tento signál viedol len k zvýšeniu podozrenia a nepreukázal kauzálny vplyv. Na preukázanie rizika je potrebné vykonať ďalšie štúdie.

28. januára 2005 Nemecko vyžiadalo pozastavenie rozhodnutia o registrácii pre Hexavac (EU/1/00/147/001-8) na základe článku 18 nariadenia Rady 2309/93 (ES).

Preto sa 15. februára 2005 na podnet Európskej komisie (EK) dôvody súvisiace s výskytom náhlych nevysvetlených úmrtí po podaní látky Hexavac v druhom roku života stali predmetom hodnotiaceho postupu podľa článku 18 nariadenia Rady (EHS) č. 2309/93. Výbor CHMP bol požiadaný o vyslovenie názoru, či má byť rozhodnutie o registrácii pre Hexavac zachované, zmenené, pozastavené alebo odňaté.

Výbor CHMP začal hodnotiaci postup 15. februára 2005.

Stretnutie odborníkov bolo zvolané na 21. marca 2005 na preskúmanie všetkých dostupných údajov a analýz výskytu syndrómu náhleho úmrtia detí (SIDS) a SUD po podaní látky Hexavac a na diskusiu, či môže byť podávanie Hexavacu hodnotené ako bezpečné.

Hodnotenie rizika sa zameralo na epidemiologické analýzy prípadov SUD, pitevných nálezov jednotlivých prípadov, všetkých dostupných údajov z predchádzajúcich hodnotení a výsledkov analýzy pozorovania/očakávania od Prof. Von Kriesa, publikovanom v *European Journal of Paediatrics*, 2005 (Eur J Pediatr 2005 Feb;164(2):61-69, Epub 2004 Dec 16).

Bezpečnostné závery

Výbor CHMP dospel pôvodne k záveru, že existuje *štatistický* náznak zvýšeného výskytu prípadov SUD do 24 hodín po podaní boosterovej vakcíny Hexavac v druhom roku života

Signál bol zaznamenaný v analýze pozorovania/očakávania (pozri vyššie). Pozorovatelia považovali svoje údaje za dôkaz „jasného rizikového signálu pre boosterové očkovania látkou Hexavac v druhom roku života a SUD“. Na základe skutočnosti, že dolná hranica istoty pre jednotlivé dni (deň 1 a deň 2) bola väčšia ako celková hodnota, t.j. 3,8 a 4,8 pre jednotlivé dni však prehlásili, že toto riziko je veľmi nepravdepodobným vysvetlením. Absolútne riziko (hlásený pomer) by zodpovedalo jednému úmrtiu

SUD na 300 000-400 000 detí v druhom roku života. Na základe rozsiahlych analýz preukazujúcich nadmerné zostatkové riziko, t.j. analýz citlivosti, bolo zistené, že je nepravdepodobné pripisovať zistené závery len nedostatočným zdrojom údajov.

Avšak sa uznáva, že výpočty sú založené na počte predpokladov a môžu byť ovplyvnené zaujatosťou v údajoch. Napriek tomu sa zdá, že nález nadmerného štatistického výskytu SUD po testovaní vplyvu nových a rôznych predpokladov pretrváva.

Výbor CHMP dospel k záveru, že absolútne riziko je považované ako veľmi malé. Okrem toho, analýza pozorovania/očakávania nemohla poskytnúť dôkaz pre kauzálny vplyv medzi SUD a očkovaním prípravkom Hexavac. Navyše zatiaľ neexistuje biologické vysvetlenie na podporu kauzálnej príčiny.

Odborníci pri dôkladnom preskúmaní jednotlivých hlásení o všetkých známych prípadoch SUD v druhom roku života (3 prípady z Nemecka a jeden prípad z Rakúska) neodhalil jasnú príčinu biologického a kauzálneho prepojenia medzi očkovacou látkou Hexavac a výskytom SUD. Neexistuje ani žiadne hypotetické vysvetlenie týkajúce sa možného vplyvu na imunitný a autonómny nervový systém, na prokonvulzívne mechanizmy alebo na zdroje kvalitatívnych porúch v produkcii multivalentných vakcín.

V aktualizovanej správe o individuálnych prípadoch neboli zistené žiadne nové bezpečnostné otázky pre Hexavac. Navyše nebol zistený žiadny osobitný podporný mechanizmus na vysvetlenie kauzálneho spojenia medzi prípravkom Hexavac a zvýšeným výskytom SUD.

Rôzni odborníci už predtým diskutovali o aspektoch kvality prípravku Hexavac a vyhodnotili ich, pričom nebola zistená žiadna mechanická opora pre zvýšené riziko SUD. Neexistuje žiadny rozpor medzi dávkovaním a ani nedostatky v oblasti kvality.

Na základe dostupných údajov nie je možné stanoviť spojenie medzi imunologickou reakciou spôsobenou hexavalentnou vakcínou a zvýšeným výskytom SUD.

Štúdie na zvieratách a modelovanie na zvieratách boli dôkladne prehodené na analýzu možného spojenia medzi SUD a prípravkom Hexavac. Avšak nebol dostupný žiadny model na preskúmanie SUD. Navyše údaj, že nebol pozorovaný žiadny zjavný účinok v telemetrických štúdiách na zvieratách signalizuje, že neexistuje žiadna podpora pre hypotézu, že poruchy autonómneho nervového systému sú príčinou výskytu SUD asociovaného s hexavalentnými vakcínami. Monitorovanie EEG okrem toho nepreukázalo prokonvulzívny účinok odpovedajúci spôsobu podávania očkovacích látok.

Záver

Ako výsledok neboli nájdené žiadne nové relevantné údaje od poslednej diskusie/záverov výboru CHMP.

Výbor CHMP na základe správy o bezpečnosti prípravku Hexavac, potvrdil prítomnosť štatistického signálu zvýšeného výskytu SUD po boosterovej vakcinácii látkou Hexavac v druhom roku života, ale tiež neschopnosť zistenia biologického mechanizmu napriek dôkladným úvahám odborníkov a iniciácii epidemiologických štúdií.

Výbor CHMP preskúmal údaje predložené držiteľmi rozhodnutia o registrácii v súvislosti so signálom náhlych nečakaných úmrtí u detí a dospievajúcich. Výbor CHMP došiel k záveru, že výskyt je založený na základe štatistického vzťahu, ktorý môže predstavovať zlomok v údajoch, náhodné zoskupenie udalostí alebo skutočný biologický efekt. Keďže je intenzita signálu pri chýbaní presvedčivého biologického a kauzálneho prepojenia slabá, ostáva pomer prínosu a rizika prípravku Hexavac pozitívny a momentálne sa nevyžadujú ďalšie regulačné opatrenia.

Výbor CHMP dospel k záveru, že závažné nežiaduce účinky, predovšetkým prípady náhleho nečakaného úmrtia, by mali byť ďalej stále a pozorne monitorované a hodnotené. Preto členovia

výboru CHMP odporúčajú prijať opatrenia na pokračovanie sledovania a pozorovania známych prípadov a začatia ďalších štúdií.

Na základe existujúcich údajov výbor CHMP dospel k záveru, že bezpečnostný profil prípravku Hexavac je v súlade s aktuálnym súhrnom charakteristických vlastností lieku.

DÔVODY PRE ZACHOVANIE ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII PRÍPRAVKU HEXAVAC

KEDŽE

- Výbor CHMP dospel k záveru, že po preskúmaní dostupných údajov, príčiny úmrtí ostávajú nevysvetlené a nie je možné ustanoviť kauzálne prepojenie s prípravkom Hexavac.
- Členovia Výboru CHMP dospeli k názoru, v súlade s predchádzajúcimi hodnoteniami, že existuje signál založený na štatistickej príbuznosti, ktorá môže predstavovať zlomok v údajoch, náhodné zoskupenie udalostí, alebo skutočný biologický efekt. Avšak je intenzita signálu pri chýbaní presvedčivého biologického a kauzálneho prepojenia slabá.
- Výbor CHMP sa zhodol, že nie je žiadne vedecké opodstatnenie alebo presvedčivé etické hľadisko na uskutočnenie navrhovaných regulačných opatrení. Preto pomer prínosu a rizika prípravku Hexavac ostáva pozitívny a momentálne sa nevyžadujú ďalšie regulačné opatrenia.
- Výbor CHMP dospel k záveru, že závažné nežiaduce účinky, predovšetkým prípady náhleho nečakaného úmrtia, by mali byť ďalej stále a pozorne monitorované a hodnotené. Preto členovia výboru CHMP odporúčajú prijať opatrenia na pokračovanie sledovania a pozorovania známych prípadov a začatia ďalších štúdií.