

EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄLEN TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉERNA OCH BIPACKSEDLARNA

INLEDNING

EMEA publicerade sin första granskning av nytta/risikförhållandet för hexavalenta vacciner (EMEA/8519/03, EMEA/CHMP/5889/03) i april och december 2003. Resultatet var att nytta/risikförhållandet inte förändrats och att man således inte rekommenderade någon ändring av användningsvillkoren p.g.a. bl.a följande skäl:

- Vaccinationer är till nytta för enskilda barn och för den allmänna populationen. CHMP ansåg att nyttan med vaccination klart överväger eventuella risker med befintliga vacciner, inklusive hexavalentvacciner, och att vaccination skall fortsätta i enlighet med nationella vaccinationsscheman.

- Dödsorsakerna är fortfarande inte fastställda och på grundval av de uppgifter som är tillgängliga är det inte möjligt att fastställa ett orsaks- och effektsamband med hexavalenta vacciner.

- Tidssambandet som fastställts mellan 4 fall av plötslig död och hexavalent vaccination ger anledning till en eventuell signal om vaccination med Hexavac och plötslig död, men det finns en del ofrånkomliga begränsningar hos de informationskällor och metoder som använts för att beräkna de förväntade antalen. I vilket fall som helst gav signalen endast anledning till misstanke och visade inte på något orsaks- och effektsamband. Ytterligare undersökningar behövs för att fastställa om det föreligger någon risk eller inte.

Den 28 januari 2005 krävde Tyskland att godkännandet för försäljning av Hexavac (EU/1/00/147/001-8) tillfälligt återkallas med hänvisning till artikel 18 i rådets förordning 2309/93 (EG).

Därför inledde Europeiska kommissionen ett granskningsförfarande enligt artikel 18 i rådets förordning (EEG) nr 2309/93 av skäl som har samband med förekomsten av plötslig död efter administrering av Hexavac under det andra levnadsåret. CHMP uppmanades yttra sig om huruvida godkännandet för försäljning av Hexavac skall bibehållas, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

CHMP inledde granskningsförfarandet den 15 februari 2005.

Man kallade till ett expertmöte den 21 mars 2005 för att noggrant undersöka alla tillgängliga uppgifter om och analyser av förekomst av plötslig spädbarnsdöd och plötslig död efter administrering av Hexavac och för att diskutera om huruvida det kan anses vara säkert att administrera Hexavac.

Tyngdpunkten för riskbedömningen låg på epidemiologiska analyser av plötsliga dödsfall, obduktionsrapporter för enskilda fall, alla uppgifter som fanns tillgängliga från tidigare granskningar och resultaten av Prof. Von Kries observations-/beräkningsanalys publicerad i *European Journal of Paediatrics*, 2005 (Eur J Pediatr 2005 Feb;164(2):61-69, Epub 2004 Dec 16).

Säkerhet

CHMP hade tidigare dragit slutsatsen att det finns en *statistisk* signal på en excessiv förekomst av plötsliga dödsfall inom 24 h efter en boostervaccinering med Hexavac under det andra levnadsåret.

Signalen hade identifierats i observations-/beräkningsanalysen (se ovan). Undersökarna såg uppgifterna som ett bevis på "en stark risksignal för boostervaccinationer med Hexavac under det andra levnadsåret och plötslig död". De ansåg att det inte var troligt att resultatet kan bero på en slump med tanke på att den lägre konfidensintervallsgränsen för både dag 1 och dag 2 var större än 1, d.v.s. 3,8 respektive 4,8. Den absoluta risken (rapporteringsfrekvensen) låg på 1 plötsligt dödsfall bland 300 000 – 400 000 barn under det andra levnadsåret. På grundval av extensiva analyser som visade på en kvarstående excessiv risk, d.v.s. känslighetsanalyser slogs det fast att det inte vara troligt att resultaten endast berodde på begränsningar hos informationskällorna.

Men det är bekräftat att beräkningarna baseras på ett antal antaganden och att de kan påverkas av avvikelser hos uppgifterna, men resultatet som visar på en excessiv statistisk förekomst av plötsliga dödsfall verkar kvarstå efter testning av påverkan av nya och olika antaganden.

CHMP fastställde att den absoluta risken anses vara väldigt liten. Dessutom kunde inte observations-/beräkningsanalysen ge något bevis på ett orsak- och effektsamband mellan plötsliga dödsfall och vaccinering med Hexavac. Dessutom finns det än så länge ingen biologisk förklaring som stöder ett orsakssamband.

Mycket noggranna granskningar utförda av experter av enskilda rapporter om alla kända plötsliga dödsfall (3 fall i Tyskland och 1 fall i Österrike) under det andra levnadsåret visade inte på några indicier på något biologiskt samband och orsakssamband mellan Hexavac och förekomst av plötsliga dödsfall. Inte heller finns det någon hypotetisk förklaring till eventuella effekter på immunsystemet eller det autonoma nervsystemet, på prokonvulsiva mekanismer eller i form av kvalitetsdefekter vid produktion av multivalenta vacciner.

Den senaste granskningen av de enskilda fallen visade inte på någon ny säkerhetsrisk för Hexavac. Dessutom kunde man inte heller fastställa någon specifik bakomliggande mekanism som förklarar ett orsakssamband mellan Hexavac och ett ökat antal plötsliga dödsfall.

Olika experter hade tidigare bedömt och diskuterat kvalitetsaspekterna för Hexavac och man kunde inte finna något mekanistiskt underlag för en ökad risk för plötslig död. Tillverkningssatserna skilde sig inte åt och man fann inga brister i kvaliteten.

Med hänsyn tagen till de uppgifter som finns tillgängliga finns det inget möjligt samband mellan en immunreaktion som orsakats av hexavalenta vacciner och en ökad frekvens av plötslig död.

Man granskade noggrant djurförsök och djurmodeller för att analysera ett eventuellt samband mellan plötslig död och Hexavac. Det fanns dock för närvarande inte någon tillgänglig djurmodell för att undersöka plötsliga dödsfall. Vidare visar det faktum att man inte observerat några signifikanta effekter vid djurstudier med telemetri att det inte finns något underlag för en hypotes om att störningar i det autonoma nervsystemet är orsaken till förekomsten av plötslig död i samband med hexavalenta vacciner. Vidare visade inte EEG-övervakningen några prokonvulsiva effekter i samband med administreringen av vacciner.

Slutsats

Sammanfattningsvis fastställdes det att det inte finns några nya relevanta uppgifter tillgängliga sedan CHMP:s senaste diskussioner/slutsatser.

Efter att ha granskat säkerheten för Hexavac bekräftade CHMP att en statistisk signal föreligger om en excessiv förekomst av plötsliga dödsfall efter boostervaccineringar med Hexavac under det andra levnadsåret, men även att det är omöjligt att fastställa en biologisk mekanism trots noggranna överväganden av experter samt inledandet av epidemiologiska studier.

CHMP granskade de uppgifter som innehavarna av godkännande för försäljning lämnat in och som har samband med signalen om plötslig död hos barn och småbarn. CHMP drog slutsatsen att en signal föreligger som är baserad på ett statistiskt samband som kan motsvara en artefaktisk förändring av uppgifterna, ett slumpmässigt antal incidenter eller en verklig biologisk effekt. Men signalen är svag då det inte finns något övertygande biologiskt samband och ett orsakssamband. Därför förblir nytta/risikförhållandet för Hexavac positivt och det behövs för närvarande inte några ytterligare reglerande åtgärder.

CHMP drog slutsatsen att allvarliga biverkningar, i synnerhet plötsliga dödsfall, skall övervakas och bedömas noggrant och kontinuerligt. Ledamöterna i CHMP rekommenderade därför uppföljningsåtgärder så att man fortsätter undersöka de kända fallen och inleder nya studier.

På grundval av de uppgifter som nu ligger för handen drog CHMP slutsatsen att säkerheten för Hexavac överensstämmer med den aktuella produktresumén.

SKÄL FÖR ATT BIBEHÅLLA GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING OF HEXAVAC

- CHMP drog slutsatsen att efter granskningen av de uppgifter som finns tillgängliga förblir dödsfallen oförklarliga och att det inte är möjligt att fastställa ett orsakssamband med Hexavac.
- I enlighet med tidigare granskningar drog ledamöterna i CHMP slutsatsen att en signal föreligger som är baserad på ett statistiskt samband som kan motsvara en artefaktisk förändring av uppgifterna, ett slumpmässigt antal incidenter eller en verklig biologisk effekt. Men signalen är svag eftersom det inte finns något övertygande biologiskt samband och ett orsakssamband.
- CHMP drog slutsatsen att det inte lagts fram några vetenskapliga skäl för eller några övertygande etiska överväganden att vidta reglerande åtgärder. Således förblir nytta/risikoförhållandet för Hexavac positivt och för närvarande finns det inget behov av ytterligare reglerande åtgärder.
- CHMP drog slutsatsen att allvarliga biverkningar i synnerhet plötsliga dödsfall, skall övervakas och bedömas noggrant och kontinuerligt. Ledamöterna i CHMP rekommenderade därför uppföljningsåtgärder så att man fortsätter undersöka de kända fallen och inleder nya studier.