

# CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES RÉSUMÉS DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT AINSI QUE DES NOTICES PRÉSENTÉS PAR L'EMEA

## INTRODUCTION

L'EMEA a publié une révision initiale sur le rapport bénéfice/risque des vaccins hexavalents (EMEA/8519/03, EMEA/CHMP/5889/03) en avril et décembre 2003, indiquant qu'il n'y avait pas de modification du rapport bénéfice/risque et que par conséquent il n'était pas recommandé de modifier les conditions d'usage, entre autres, pour les raisons suivantes

- la vaccination offre des avantages à l'enfant individuel ainsi qu'à la population en général. Le CHMP a considéré que les avantages de la vaccination étaient de loin supérieurs aux risques potentiels des vaccins existants, y compris les vaccins hexavalents et que la vaccination devait être maintenue conformément aux programmes nationaux de vaccination,

- les causes de décès demeurent inexplicables et sur la base des données disponibles, il n'est pas possible d'établir une association de cause à effet quant aux vaccins hexavalents,

- la relation temporelle identifiée entre les 4 cas de mort subite (SUD) et la vaccination hexavalente est en soi un signal potentiel pour la vaccination Hexavac et la mort subite, mais il existe certaines limitations inévitables aux sources de données et méthodes utilisées pour calculer les chiffres prévisibles. Quoi qu'il en soit, le signal n'a fait que soulever des doutes et n'a pas prouvé de relation de cause à effet. De nouvelles études sont nécessaires pour établir si oui ou non il existe un risque.

Le 28 janvier 2005, l'Allemagne a exigé la suspension de l'autorisation de mise sur le marché pour Hexavac (UE/1/00/147/001-8) sur la base de l'article 18 du règlement (CE) n° 2309/93 du Conseil.

Par conséquent, le 15 février 2005, la Commission européenne (CE) lançait une procédure de révision dans le cadre de l'article 18 du règlement (CEE) N° 2309/93 du Conseil pour des raisons liées à la survenue de morts subites après administration de Hexavac au cours de la deuxième année d'existence. Le CHMP a été prié d'émettre un avis sur la question de savoir si l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour Hexavac devait être maintenue, modifiée, suspendue ou retirée.

Le CHMP a débuté la procédure de révision le 15 février 2005

Une réunion d'experts a été organisée le 21 mars 2005 pour examiner toutes les données et analyses disponibles sur la survenue du syndrome de la mort subite du nourrisson (SIDS) et de la mort subite (SUD) après administration de Hexavac et pour discuter de la sécurité de ce produit.

L'évaluation du risque a porté essentiellement sur les analyses épidémiologiques des cas de mort subite, les rapports d'autopsie relatifs aux cas individuels, toutes les données disponibles à partir de la révision précédente et les résultats de l'analyse d'observation/de prévision du Prof. Von Kries, telle que publiée dans le *European Journal of Paediatrics*, 2005 (Eur J Pediatr 2005 févr ; 164(2) : 61-69, Epub 2004 Déc 16).

### ***Question relative à la sécurité***

Le CHMP avait conclu précédemment qu'il existe un signal *statistique* de survenue excessive de cas de mort subite dans les 24 heures suivant une primovaccination par Hexavac durant la deuxième année d'existence.

Le signal avait été identifié dans l'analyse d'observation/de prévision (voir ci-dessus). Les chercheurs ont considéré leurs données comme les preuves «d'un signal de risque important pour les

primovaccinations par Hexavac durant la deuxième année d'existence et la mort subite». Ils estiment que le hasard est une explication peu vraisemblable en ce qui concerne ce résultat, étant donné que les limites de confiance inférieures tant pour le jour 1 que pour le jour 2 étaient supérieures à l'unité, à savoir respectivement 3,8 et 4,8. Le risque absolu (taux signalé) correspondrait à 1 décès de type mort subite sur 300 000 – 400 000 enfants durant la deuxième année d'existence. Sur la base d'analyses détaillées indiquant un risque excessif subsistant, c'est-à-dire analyses de sensibilité, il est apparu que les résultats n'étaient pas attribuables uniquement aux limitations des sources de données.

Toutefois, il est reconnu que les calculs sont basés sur un certain nombre d'hypothèses et peuvent être affectés par des erreurs dans les données, mais l'observation de la survenue statistique excessive de morts subites semble demeurer après avoir testé l'influence de nouvelles et différentes hypothèses.

Le CHMP a conclu que le risque absolu était considéré comme étant très limité. De plus, l'analyse d'observation/de prévision n'a pas pu prouver l'existence d'une relation de cause à effet entre les morts subites et la vaccination par Hexavac. En outre, il n'existe toujours pas d'explication biologique permettant d'envisager un lien causal.

L'examen minutieux, effectué par des experts, des rapports individuels de tous les cas connus (3 cas en Allemagne et 1 cas en Autriche) de morts subites durant la deuxième année d'existence n'a révélé aucune preuve circonstancielle d'un lien biologique et causal entre Hexavac et la survenue des morts subites. Il n'existe pas non plus d'explication hypothétique concernant les effets potentiels sur les systèmes nerveux immunitaires ou autonomes, sur les mécanismes proconvulsants ou les défauts de qualité dans la production de vaccins multivalents.

La révision mise à jour des cas individuels n'a pas identifié de nouvelles questions relatives à la sécurité de Hexavac. De plus, aucun mécanisme spécifique sous-jacent n'a pu être identifié pour expliquer un lien causal entre Hexavac et une survenue accrue de morts subites.

Divers experts avaient examiné et évalué précédemment les aspects de la qualité de Hexavac et aucun élément mécanistique soutenant un risque accru de morts subites n'avait été identifié. Il n'y a pas de manque de consistance entre les lots et aucun défaut de qualité n'a été décelé.

Sur la base des données disponibles, il n'existe pas de lien possible entre une réaction immunologique causée par les vaccins hexavalents et l'augmentation de la survenue de morts subites.

Des études conduites sur des animaux et modèles animaux ont été révisées en profondeur de manière à analyser une relation possible entre la mort subite et Hexavac. Il n'a cependant pas été possible de se procurer de modèle animal pour tester ce phénomène de la mort subite. En outre, le fait qu'aucun effet important n'ait été observé dans les études animales par télémétrie indique qu'il n'existe pas d'élément qui soutienne l'hypothèse que des dérangements dans le système nerveux autonome soient responsables de la survenue de la mort subite en association avec les vaccins Hexavalent. En outre, l'examen par EEG n'a pas révélé d'effets proconvulsants liés à l'administration des vaccins.

### **Conclusion**

En résumé, il a été établi qu'aucune nouvelle donnée pertinente n'est apparue depuis les discussions/conclusions précédentes émanant du CHMP.

Le CHMP, suite à la révision de la sécurité de Hexavac, a reconnu l'existence d'un signal statistique d'une survenue excessive de cas de morts subites après la primovaccination par Hexavac durant la deuxième année d'existence, mais également l'incapacité à identifier un mécanisme biologique en dépit des considérations minutieuses des experts, ainsi que le lancement d'études épidémiologiques.

Le CHMP a révisé les données soumises par les TAMM en relation avec le signal de la mort subite chez les enfants et les nourrissons. Le CHMP a conclu qu'il existe un signal basé sur une relation statistique, qui pourrait représenter un défaut au niveau des données, un groupe aléatoire d'événements

ou un effet biologique véritable. Toutefois, l'intensité de ce signal est faible en l'absence d'un lien causal et biologique convaincant, par conséquent, le rapport bénéfice-risque pour Hexavac demeure positif et aucune nouvelle mesure réglementaire n'est nécessaire à ce stade.

Le CHMP a conclu que des effets indésirables graves, en particulier les cas de mort subite, feront l'objet d'un suivi et d'une évaluation continue et minutieuse. Par conséquent, les membres du CHMP ont recommandé des mesures de suivi pour poursuivre les recherches dans les cas connus et lancer, par ailleurs, de nouvelles études.

Sur la base des données disponibles, le CHMP a conclu que le profil de sécurité de Hexavac correspond au RCP actuel.

## **MOTIFS DU MAINTIEN DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DE HEXAVAC**

### **CONSIDÉRANT QUE**

- Le CHMP est arrivé à la conclusion qu'après révision des données disponibles, les causes de décès demeurent inexplicables et qu'il n'est pas possible d'établir d'association causale avec Hexavac.
- Les membres du CHMP sont arrivés à la conclusion, suite aux révisions précédentes, que le signal existe sur la base d'une relation statistique et qu'il pourrait représenter un défaut au niveau des données, un groupe aléatoire d'événements ou un effet biologique véritable. Toutefois, l'intensité de ce signal est faible en l'absence d'un lien biologique et causal convaincant.
- Le CHMP a conclu qu'il n'y a pas eu de justification scientifique ou de considérations éthiques convaincantes qui nécessitent la prise de mesures réglementaires. Par conséquent, le rapport bénéfice-risque pour Hexavac demeure positif et aucune nouvelle mesure réglementaire ne doit être prise à ce stade.
- Le CHMP a conclu que des effets indésirables graves, en particulier les cas de mort subite, feront l'objet d'un suivi et d'une évaluation continue et minutieuse. Par conséquent, les membres du CHMP ont recommandé des mesures de suivi pour poursuivre les recherches dans les cas connus et lancer, par ailleurs, de nouvelles études.