

KOMENTARZ NAUKOWY

Infanrix hexa i przypadki nagłych śmierci: przegląd aktualizacji okresowych raportów bezpieczeństwa oddawanych do Europejskiej Agencji Leków (EMA);

JACOB PULIYEL, C SATHYAMALA

Indian Journal of Medical Ethics Online First Published September 5, 2017 (Hinduski Dziennik Etyki Medycznej; Pierwsza publikacja online z dn. 5 września 2017)

Abstrakt

Miała miejsce spora liczba spontanicznych doniesień o nagłej, nieoczekiwanej śmierci, która nastąpiła niedługo po podaniu szczepionki Infanrix hexa (połączone szczepionki przeciw błonicy, tężcowi, bezkomórkowej krztuśca, zapaleniu wątroby typu B, inaktywowanej szczepionce przeciwko poliomyelitis i Haemophilus typu B). Producent, GlaxoSmithKline (GSK), przekazuje poufne, okresowe raporty o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczące preparatu Infanrix hexa do Europejskiej Agencji Leków (EMA). Najnowszym z nich jest PSUR 19. Każdy PSUR zawiera analizę zaobserwowanych / przewidywanych nagłych zgonów, które wykazują, że liczba zaobserwowanych zgonów wkrótce po immunizacji jest niższa od przewidywanej liczby przypadkowych zgonów.

Ten komentarz skupia się na tym aspekcie raportów (PSUR), który ma decydujący wpływ na decyzje dotyczące pozwoleń na licencję. Przeanalizowaliśmy dane przedstawione w raportach. Jest oczywiste, że zgony zgłoszone i uwzględnione w PSUR 16 zostały usunięte z PSUR 19. Liczba zaobserwowanych zgonów wkrótce po szczepieniu wśród dzieci w wieku powyżej pierwszego roku była znacznie wyższa niż przewidywana przypadkowa, gdy tylko usunięte (z PSUR 16) zgony zostały przywrócone i włączone do analizy.

Producent musi wyjaśnić dane, które zostały przedłożone organom regulacyjnym. Należy również poddać przeglądowi procedury podejmowane przez EMA w celu oceny roszczeń producenta w raportach bezpieczeństwa. Kontroler ds. Leków w Indiach prawie automatycznie akceptuje leki i szczepionki zatwierdzone przez EMA. Istnieje zatem niezwłoczna potrzeba ponownej oceny materiałów pod względem rzetelności i dokładności, zatwierdzonych przez EMA.

Autorzy: dr **Jacob Puliyel** (autor korespondujący – puliyel@gmail.com), Ordynator Katedry Pediatrii, Szpitala Św. Szczepana w Delhi (St Stephens Hospital, Delhi 110054), INDIE;
C Sathyamala (csathyamala@gmail.com), Lekarz Zdrowia Publicznego oraz Epidemiolog (121, Pocket-B, SFS Flats, Sukhdev Vihar, Nowa Delhi 110 025, INDIE).

Cytowani: Puliyel J, Sathyamala C. Infanrix hexa i nagła śmierć: przegląd aktualizacji okresowych raportów bezpieczeństwa przedłożonych Europejskiej Agencji Leków (EMA). *Hinduski Dziennik Etyki Medycznej (Indian J Med Ethics)*. Opublikowany online, 5 września 2017. Korekta dn. 9 września, 2017*. DOI: 10.20529/IJME.2017.079

Redaktor tekstu źródłowego: Mala Ramanathan

© *Indian Journal of Medical Ethics* 2017, (*Hinduski Dziennik Etyki Medycznej*)

Wprowadzenie

Dn. 23 października 2000 r. została autoryzowana w EU sprzedaż dwóch sześciowalentnych szczepionek Infarix hexa® (GlaxoSmithKline plc-GSK) i Hexavac® (Sandofi Pasteur MSD, SNC), które łączą błonnicę, tężec, bezkomórkowy krztusiec, zapalenie wątroby typu B, inaktywowane poliometrylis i Heamophilus influenza typu B. Po autoryzacji miało miejsce kilka spontanicznych zgłoszeń nagłej nieoczekiwanej śmierci, które nastąpiły wkrótce po podaniu tych sześciowalentnych szczepionek. W 2005 r. von Kries i współpracownicy (1), wykonali szczegółową analizę, w której porównali zaobserwowane zgony wkrótce po szczepieniu ze zgonami oczekiwanymi, które są kwestią przypadku. Stwierdzili, że standardowy wskaźnik śmiertelności (SMR) w ciągu dwóch dni po szczepieniu Hexavac znacząco wzrósł wśród dzieci zaszczepionych w drugim roku życia. Taka sytuacja nie miała miejsca w przypadku Infarix hexa™. Na prośbę sprzedawcy, który miał pozwolenie do obrotu, Hexavac został wycofany w 2005, a Infarix hexa był nadal dopuszczony do obrotu w Europie (2).

Zgodnie z prawem europejskim, Europejska Agencja Leków (EMA) jest odpowiedzialna za ochronę zdrowia publicznego poprzez dokonywanie oceny leków zatwierdzonych przez nią, jako organ regulacyjny. Po stronie producentów leży natomiast odpowiedzialność za skuteczność, jakość i bezpieczeństwo leków (3).

Sędzia przewodniczący Włoskiego Sądu, Nicola Di Leo podał do wglądu publicznego uaktualnienia okresowych raportów bezpieczeństwa (PSUR) wykonanych przez GlaxoSmithKlein, publikowanych w 2009-2011 (4). PSUR 19 (składający się z: PSUR 17, 18 i 19, z dn. 5 stycznia 2005) otrzymał dr Loretta Bolgan z EMA na podstawie art. 3 zasad EMA (EMA 110196/2006, z dn. 30 listopada 2010) (5). Dr Bolgan przesłał ten raport do głównego autora tego komentarza (*Jacob Puliyel*) z prośbą o napisanie raportu w celu przedstawienia go w Parlamencie Europejskim. Komentarz ten opiera się na wszystkich wymienionych powyżej raportach PSUR. W kontekście aspektu bezpieczeństwa wcześniej podkreślonego przez von Kiesę, ten komentarz analizuje wyłącznie nagłe zgony po użyciu szczepionki Infarix Hexa. Inne aspekty poruszone w raportach nie są rozpatrywane w tym dokumencie.

PSUR 15 – grupowanie zgonów po szczepieniu.

Większość zgonów występująca po okresie noworodkowym jest spowodowana przez infekcje, wady wrodzone, nowotwory złośliwe lub wypadki. Rzadko zdarza się, że dzieci umierają bez wyraźnej przyczyny i takie zgony są klasyfikowane jako 1) Zespół Nagłej Śmierci Łóżeczkowej (SIDS), zdefiniowane w PSUR jako śmierć, która ma miejsce w pierwszym roku życia i pozostaje niewyjaśniona po autopsji, lub 2) nagła nieoczekiwana śmierć (SUD), zdefiniowana jako śmierć, która występuje w pierwszych dwóch latach życia, a która pozostaje niewyjaśniona po klinicznej i ostatecznej historii zdarzeń, ale bez autopsji. Razem te dwie uznawane są za nagłą śmierć (SD) w PSUR 15.

Szereg szczepionek podawanych jest każdego dnia dzieciom w wieku poniżej 2 roku życia; liczba dzieci zaszczepionych na całym świecie jest bardzo duża. Jest tu oczywiście możliwa zbieżność i niektóre zaszczepione dzieci mogły umrzeć przypadkowo na SIDS / SUD, zdarzenie, które może wystąpić, nawet jeśli takie dzieci nie byłyby w tym dniu szczepione. Aby ustalić czy taka śmierć była spowodowana szczepieniem lub była przypadkowym zdarzeniem, wykonuje się analizę zaobserwowanych / oczekiwanych przypadków takiej nagłej śmierci (SD). Analiza szacuje czy liczba zgonów po szczepieniu przewyższa to, czego można się spodziewać, co następuje przez przypadek.

Nagłe zgony zaobserwowane a oczekiwane

PSUR 15 wyjaśnia w jaki sposób przeprowadzana jest ta analiza (4, s. 782): „Spółka oszacowała czy liczba nagłych zgonów zgłoszonych w tej grupie wiekowej przekroczyła ilość zgonów, które mogłyby świadczyć o tym, że nastąpił zwykły zbieg okoliczności. Ponieważ wiek osób, którym zostały podane szczepionki nie jest dokładnie znany, Spółka założyła, że odsetek zdarzeń niepożądanych według wieku jest reprezentatywny dla faktycznego wieku zakładanego dla szczepień. Można zatem oszacować, że 90,6% ze wszystkich, którzy przyjęli szczepionkę Infarix hexa™ zostało zaszczepionych w pierwszym roku życia, oraz 9,4% było zaszczepionych w drugim roku życia. Dlatego liczbę dawek (od startu) oszacowano odpowiednio na: 54,927,729 i 5,690,904. Biorąc pod uwagę, że Niemcy są głównym krajem pod względem dystrybucji dawek Infarix hexa (blisko 30% w samych Niemczech), przyjęto, że występowanie nagłej śmierci zaobserwowane w Niemczech jest reprezentatywne dla całej populacji odbiorców Infarix hexa™ (Statistisches Bundesamt, Niemieckie Federalne Biuro Statystyczne; zapadalność w pierwszym roku życia: 0,454/1000 żywych urodzeń; drugi rok: 0,062/1000 żywych urodzeń, 2008 r.).

Raport (PSUR) dokumentuje zgony zgłoszone w ciągu 20 dni od szczepienia.

Tabela 1 (*Skorygowana)						
PSUR 15: analiza obserwowanych / oczekiwanych nagłych śmierci						
Czas od szczepienia	1 rok życia			2 rok życia		
	Zobserwowane zgony	Skumulowane zaobserwowane zgony	Skumulowane zgony oczekiwane	Zaobserwowane zgony	Skumulowane zgony zaobserwowane	Skumulowane zgony oczekiwane
Mniej niż 1 dzień	10	10	54.7	1	1	0.8
1 dzień	10	20	109.3	1	2	1.5
2 dni	13	33	164.0	1	3	2.3
3 dni	9	42	218.6	0	3	3.1
4 dni	7	49	273.3	0	3	3.9
5 dni	1	50	327.9	0	3	4.6
6 dni	0	50	382.6	0	3	5.4
7 dni	1	51	437.3	1	4	6.2
8 dni	1	52	491.9	1	5	7.0
9 dni	2	54	546.6	0	5	7.7
13 dni	0	54	765.2	1	6	10.8
15 dni	1	55	874.5	0	6	12.4
16 dni	1	56	929.2	0	6	13.2
18 dni	1	57	1038.5	0	6	14.7
19 dni	1	58	1093.1	0	6	15.5

(Źródło: Zaadaptowane na podstawie Tabeli 24, Biologiczno-Kliniczny Raport Bezpieczeństwa i Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii / GlaxoSmithKline, do Organu Regulacyjnego, PSUR 15, p.783)

Liczba zaobserwowanych zgonów była mniejsza niż oczekiwano (tabela 1). Jednak wśród niemowląt było nagromadzenie zgonów bezpośrednio po szczepieniu, 42 zgony, które miały miejsce w ciągu pierwszych trzech dni po szczepieniu, oraz tylko 8 w ciągu kolejnych 3 dni. Wśród osób poniżej pierwszego roku życia 54 zgony (93%) wystąpiły w ciągu pierwszych 10 dni, a 4 (7%) w ciągu kolejnych 10 dni. Gdyby śmierć była "przypadkową śmiercią z powodu SIDS", to różnica w liczbie zgonów w dwóch okresach czasu nie zostałaby zaobserwowana. Śmierć SIDS byłaby rozłożona równomiernie w ciągu 20 dni. Fakt, że wskaźnik zgonów zmniejsza się gwałtownie wraz z upływem czasu szczepienia sugeruje, że zgony mogą być powiązane z immunizacją. Podobnie było wśród dzieci starszych niż rok, 5 zgonów (83,3%) wystąpiło w pierwszych 10 dniach i 1 zgon (17%) wystąpił w ciągu następnych 10 dni.

Nagromadzenie zgonów zgłoszonych w PSUR 15 zostało również zauważone w PSUR 16, i to zostało omówione poprzednio (6).

Odpowiedź GlaxoSmithKline

W odpowiedzi na krytykę (7), prezes firmy GlaxoSmithKline (GSK), sir Andrew Witty, za pośrednictwem dyrektora ds. medycznych firmy, doktora Normana Begga, zasugerował w piśmie, że osoby zgłaszające te przypadki, mogą być skłonne zakładać potencjalny związek przyczynowy ze szczepieniem, i z tego powodu zgłaszają to wydarzenie do GSK, wówczas gdy wystąpi ono w krótkim czasie po szczepieniu, natomiast są już mniej skłonne go zgłaszać - gdy wystąpi ono kilka tygodni później.

Napisał dalej: „W świetle tych faktów, nadal jesteśmy przekonani o poprawności wniosków wyciągniętych uprzednio przez GSK, a które przesłaliśmy do agencji nadzorujących, i ekspertów zdrowia publicznego na całym świecie: że obecnie dostępne dane nie wskazują na zwiększone ryzyko nagłego zgonu niemowląt (SIDS) po szczepieniu Infanrix hexa. Co do kwestii - czy dostępne dane i informacje powinny ulec zmianie i czy powinna pojawić się wzmianka, że istnieje zwiększone ryzyko (śmierci) – zobowiązujemy się, że będziemy niezwłocznie powiadamiać odpowiednie instytucje (gdyby taka sytuacja faktycznie zaistniała) i podejmiemy niezbędne działania aby udostępnić takie dane i informacje ekspertom służby zdrowia”.

Ta odpowiedź zawiera milczące przyznanie, że nie było aktywnego nadzoru w okresie po podaniu szczepienia i tylko zgony spontanicznie zgłaszane do GSK były uwzględniane na pozycji: "zaobserwowane zgony". Zaskutkowało to prawdopodobnie niedoszacowaniem ilości śmierci po szczepieniu.

Należy zauważyć, że w przypadku pozycji: „oczekiwane zgony”, podano liczbę dawek rozproszonych i wykorzystanych szczepionek. Zarazem jednak w raporcie stwierdzono, że nie wszystkie dawki rozproszanej szczepionki musiały być koniecznie wykorzystane. W ten sposób liczba na pozycji: "oczekiwane zgony" mogła zostać zawyżona.

Jednak z uwagi na wyjaśnienia prezesa i zapewnienie – że GSK zobowiązało się do niezwłocznego powiadamiania władz i pracowników służby zdrowia o każdym zwiększonym ryzyku dotyczącym się szczepionki Infanrix hexa – kwestia faktycznego, zwiększonego nagromadzenia zgonów, (niż podane w PSUR 19), nie była już dalej podejmowana.

PSUR 16: podwojenie przewidywanych zgonów

Jeśli wszystkie dzieci, które otrzymały pierwszą dawkę szczepionki otrzymują cztery dawki, a ostatnia dawka jest w drugim roku życia, można oszacować, że 1/4 (25%) dawek podawana jest dzieciom powyżej pierwszego roku życia. Taki kalendarz szczepień zalecany jest

Niemczech. Jednak niektóre kraje, takie jak Włochy, doradzają tylko trzy dawki, wszystkie w pierwszym roku i żadnej w drugim. Również nie wszystkie dzieci otrzymują wszystkie zalecane dawki. Jest więc mało prawdopodobne, że w drugim roku użyto 20% -25% dawek. W PSUR 15 oszacowano, że 90,6% sprzedawanych dawek było wykorzystywane u niemowląt w wieku poniżej pierwszego roku życia i 9,4% u osób powyżej pierwszego roku życia. W PSUR 16 oszacowanie dawek otrzymanych w drugim roku życia wzrosło ponad dwukrotnie (z 9,4% do 20%), a tym samym zdwojona została liczba oczekiwanych zgonów. Pomimo podwojenia liczby oczekiwanych zgonów, liczba zaobserwowanych zgonów w drugim roku była wyższa niż przewidywano w ciągu pierwszych 3 dni po szczepieniu (Tabela 36, str. 249). Jeśli PSUR 15 szacujący, że 9,4% dawek jest stosowanych w drugim roku jest prawidłowy wówczas obowiązuje PSUR 16, liczba zaobserwowanych zgonów jest wyższa niż liczba przewidywanych zgonów w ciągu pierwszych 7 dni.

Tabela 2			
PSUR 16: zaobserwowane / oczekiwane zgony w 2 roku życia			
Czas od szczepienia (dni)	Skumulowane zaobserwowane (2 r.ż.) PSUR 16	Skumulowane zgony zgłoszone w PSUR 16 po podwojeniu liczby osób (20% dawek w 2 r. ż.)	Skumulowane oczekiwane zgony, jeśli w 2 r.ż. użyto 9,4% dawki (jak w PSUR 15) *
0	2	1.98	0.93
1	5	3.96	1.86
2	6	5.94	2.79
3	6	7.92	3.72
4	6	9.9	4.65
5	7	11.88	5.58
6	7	13.86	6.51
7	7	15.84	7.44

Źródło: Na podstawie PSUR 16, tabela 36, str. 249. / * Obliczone przez autorów

PSUR 19: oczekiwane zgony ważone według kraju i rocznej proporcji dawek

W PSUR 19 obliczono średnią ważoną nagłych zgonów na podstawie współczynnika zachorowalności wg czasu kalendarzowego w Niemczech, Francji i Holandii, aby dojść do oczekiwanej częstości występowania nagłych zgonów. W uproszczeniu oznacza to, że jeśli 60% dawek zostało rozdysponowanych w Niemczech w danym roku, wskaźnik nagłej śmierci

(SD) w Niemczech wyniósł 60% przy obliczaniu całkowitej wartości wskaźnika nagłych śmierci w tym roku; jeśli we Francji rozprowadzono 30%, wskaźnik SD we Francji wynosił 30%, a wskaźnik holenderski SD wynosił 10%. Na koniec całkowity współczynnik SD obliczono ze wszystkich lat razem. Całkowity wskaźnik SD został obliczony jako 0,0102 / 1000 żywych urodzeń dla drugiego roku. Jest to jedna szóstą oczekiwanej liczby z PSUR 15 i 16 (która szacowała odsetek nagłych zgonów na 0.062 / 1000 żywych urodzeń, używając danych niemieckich).

Współczynnik Poisson na poziomie 95% zaobserwowanych zgonów, w drugim roku przedstawiono w Tabeli 8 na str. 447 PSUR 19. Raport podaje, że w drugim roku życia liczba zaobserwowanych zgonów była wyższa (choć nie znacząco w porównaniu do przewidywanych zgonów) w okresie ryzyka - 1-4 dni po szczepieniu.

Brakujące zapisy zgonów w PSUR 19

Od PSUR 16 do PSUR 19 całkowita ilość dawek szczepionek wzrosła z 69 milionów do 112 milionów. Zgodnie z PSUR 19, 20,2% z rozprowadzonych dawek zostało przypuszczalnie podanych dzieciom w drugim roku życia (PSUR 19, str. 436-448). Przypadki śmierci, w których wiek szczepienia nie był znany, nie rejestrowano czasu nastąpienia zgonu, albo czas ten przekraczał 19 dni, zostały pominięte.

PSUR 19 (zgony do dnia 22 października 2014 r.) nie posiada zgłoszonych nagłych zgonów wymienionych w PSUR 16 (przypadki śmierci, które miały miejsce do 22 października 2011 r.). Warto zauważyć, że w PSUR 16 został odnotowany zarówno wiek dziecka, które zmarło po szczepieniu jak i czas do śmierci (w ciągu 14 dni od szczepienia). Skumulowane zgony są niższe w PSUR 19 niż w PSUR 16. Jeśli chodzi o dzieci powyżej pierwszego roku życia, PSUR 19 odnotowuje występowanie tylko 5 zgonów w ciągu pierwszych 19 dni po szczepieniu, podczas gdy PSUR 16 odnotowuje ich 8. Liczby te nie są ze sobą zgodne. Zastanawiamy się, dlaczego tak jest.

Dziesięć lat po publikacji dokumentu Centrum Kontroli Chorób (CDC) badającego związek między szczepionką przeciwko odrze, śwince i różyczce (MMR) oraz autyzmem (8), jeden z autorów, William Thompson, przyznał, że on i jego współautorzy pominieli statystycznie znaczące informacje wskazujące, że Afroamerykańscy chłopcy, którzy otrzymali szczepionkę MMR przed 36. miesiącem życia, mieli zwiększone ryzyko autyzmu (9). Autorzy usunęli dane dzieci, które nie miały aktów urodzenia ze stanu Georgia (10), a tym samym dyskwalifikując nieproporcjonalną liczbę czarnoskórych dzieci. Następnie przedstawili swoje dane, tak by wykazały, że nie było podwyższonego ryzyka. Nie jest jasne, czy autorzy PSUR 19 podobnie nie zdyskwalifikowali dzieci, których zgony odnotowano w PSUR 16.

W Tabeli 3. przedstawiono zaobserwowane i oczekiwane zgony opisane w PSUR 19 oraz zaobserwowane zgony po przywróceniu zgonów opisanych w PSUR 16.

Tabela 3
PSUR 19: zaobserwowane i oczekiwane zgony w drugim roku

Czas od szczepienia (dni)	Skumulowane zaobserwowane zgony według PSUR 19	Skumulowane zaobserwowane zgony w PSUR 16 * (Poisson 95% CI)	Skumulowane zgony według PSUR 19
0	0	2 (0.24-7.22)	0.54
1	2	5 (1.62-11.67)	1.08
2	3	6 (2.20-13.05)	1.62
3	3	6 (2.20-13.05)	2.16
4	3	6 (2.20-13.05)	2.70
5	3	7 (2.81-14.42)	3.24
6	3	7 (2.81-14.42)	3.77
7	3	7 (2.81-14.42)	4.31
8	4	7 (2.81-14.42)	4.85
9	4	7 (2.81-14.42)	5.39
10	4	7 (2.81-14.42)	5.93
11	4	7 (2.81-14.42)	6.47
12	4	7 (2.81-14.42)	7.01
13	5	8 (3.34-15.76)	7.55
14	5	8 (3.34-15.76)	8.09
15	5	8 (3.34-15.76)	8.63
16	5	8 (3.34-15.76)	9.17
17	5	8 (3.34-15.76)	9.71
18	5	8 (3.34-15.76)	10.24
19	5	8 (3.34-15.76)	10.78

Źródło: Dane dostosowane z tabeli 8, PSUR 19, str. 447 (* Dane dotyczące zgonów z PSUR 16 z Tabeli 36, str. 249, z dodanym przedziałem ufności Poissona 95%).

Jeśli dane dotyczące ilości zaobserwowanych zgonów z PSUR 16 zostaną użyte, wówczas liczba zaobserwowanych zgonów w pierwszych czterech dniach po szczepieniu jest znacznie wyższa niż przewidywano. Należy przypomnieć, jak wyjaśniono wcześniej, że ponieważ liczba zaobserwowanych zgonów jest zbierana pasywnie, może być niedoszacowana. Oczekiwane zgony z drugiej strony mogą być przecenione, ponieważ są obliczane przy założeniu, że wszystkie dawki były rozprowadzone bez jakiegokolwiek marnotrawstwa, a szczepionka nie została wyrzucona ze względu na przekroczenie okresu przechowywania. GSK powinien był poinformować organ regulacyjny i lekarzy o statystycznie istotnym zwiększonym ryzyku zgonu w okresie czterech dni po szczepieniu.

Dawki stosowane w drugim roku

PSUR 19 zakłada, że w drugim roku stosowano 20,2% dawki. Stwierdza się, że ponieważ w dystrybucji nie jest znany wiek, w którym szczepiono dzieci, firma założyła, że proporcja zdarzeń niepożądanych (w tym śmierci) według wieku jest reprezentatywna dla rzeczywistego rozkładu wieku przy szczepieniu. Tak więc, jeśli 20,2% zdarzeń niepożądanych wystąpiło u dzieci powyżej pierwszego roku życia, firma założyła, że w tej grupie wiekowej zastosowano 20,2% dawki.

Jest możliwe oszacowanie liczby dawek stosowanych w drugim roku życia na podstawie zaobserwowanych zdarzeń niepożądanych (w tym zgonu), a następnie użycie tego oszacowania dawek do obliczenia liczby oczekiwanych zgonów, a na koniec, aby porównać tę liczbę z liczbą zaobserwowanych zgonów - zważywszy, że szacunek oczekiwanych zgonów jest obliczany na podstawie zaobserwowanych zdarzeń niepożądanych (w tym zgonu) w pierwszej kolejności.

Zakładając, że wszystkie zgony występujące po szczepieniu są przypadkowe, tj, SIDS / SUD, a nie związane ze szczepionką, a biorąc pod uwagę, że (zgodnie z PSUR 19) naturalna częstotliwość nagłych zgonów w pierwszym roku jest 44 razy większa niż w drugim roku (0,441 / 1000 w pierwszym roku i 0,0102 / 1000 w drugim roku), 44 razy aż tyle dzieci musiałoby zostać zaszczepionych w drugim roku, aby osiągnąć taką samą liczbę zgonów, jak w pierwszym roku. W grupie 100 zgonów, w przypadku 20% nagłych zgonów w drugim roku i 80% w pierwszym roku, 880 dzieci musiałoby zostać zaszczepionych w drugim roku na każde 80 zaszczepionych w pierwszym roku. W tym przypadku należy wnioskować, że w drugim roku zostało zastosowanych aż 91% wszystkich dawek Infanrix hexa i tylko 9% w pierwszym roku (zamiast na odwrót).

To odzwierciedla absurdalność obliczania rozkładu dawki na podstawie wieku - na przykładzie rozkładu wiekowego zdarzeń niepożądanych, co zostało zrobione w dokumencie GSK.

Jedynym sposobem oszacowania liczby dawek stosowanych w drugim roku jest zbadanie harmonogramu szczepień w różnych krajach - patrząc na kraje, które doradzają czwartą

dawkę w drugim roku i tych, które nie doradzają dawek w drugim roku. Można podać średnią ważną dla każdej liczby dawek rozprowadzonych w tych krajach. W ostatnim obliczeniu proporcji dawek stosowanych w drugim roku należy wziąć pod uwagę wskaźnik dzieci, które nie kontynuowały szczepień po otrzymaniu pierwszych dawek. Wydawałoby się, że rozsądnym oszacowaniem dawek stosowanych w drugim roku to prawdopodobnie 9,4% całkowitej dawki, co z resztą jest zgodne z danymi z PSUR 15.

Dylemat etyczny – dylemat wagonika

Ten komentarz nie ma na celu sprawdzić, czy nadmierna ilość zgonów po szczepieniu (przypuszczalnie spowodowane przez szczepionkę) może zostać zrównoważona przez życie uratowane dzięki zapobieganiu chorobom przez szczepionki. W swoim klasycznym eksperymencie nazywanym „dylematem wagonika”, Philippa Foot pyta, czy etyczne jest przekierowanie wagonika z toru, na którym zabija pięć osób, na inny tor, gdzie tylko jeden umrze (11). W wariacji dylematu wagonika jedną osobą na alternatywnym torze to dziecko kogoś, kto może przełączyć zwrotnicę. Judith Thomson zakłada, że życie pięciorga osób, można by uratować, dzięki przeszczepom narządów od jednego zdrowego dawcy i pyta, czy byłoby to etyczne czy zabijać jedną osobę, aby uratować pozostałych pięć (12). Etycy twierdzą, że rezultat nie może usprawiedliwiać środków. Jeśli ktoś ukrywa fakt istnienia śmierci po szczepieniu, może również przeszkodzić / opóźnić ocenę bezpieczeństwa szczepionek, co może prowadzić do dodatkowych, niepotrzebnych zgonów, co jest trudne do usprawiedliwienia w sposób etyczny.

Odniesienie do Indii

Organem regulacyjnym Rządu Indii jest Generalny Kontroler ds. Leków w Indiach (DCGI, Drug Controller General of India). Zgodnie z zasadami DCGI leki zatwierdzone w jednym lub kilku krajach, takich jak USA, Wielka Brytania, Kanada, Japonia, Australia i kraje Unii Europejskiej, będą rozpatrywane w Indiach (13). Wymagane są jedynie badania pomostowe w celu oceny wpływu czynników etnicznych na skuteczność, bezpieczeństwo, dawkowanie i dawki leków (14).

Ostatnio opublikowane zostały badania z Indii, dotyczące immunogenności i bezpieczeństwa kombinacji sześciowalentnej w małych odstępach (15, 16). Także *Indyjska Pediatria* opublikowała artykuł zatytułowany „Szczepienia sześciowalentne: przyszłość rutynowej immunizacji?” (17), która sugerowała, że ta wielowalentna szczepionka była promowana w Indiach. Ważne jest, aby organ regulacyjny w Indiach mógł zdawać sobie sprawę z obaw, które pojawiły się w tym komentarzu do sprawozdań PSUR. Jest to szczególnie ważne, z uwagi na słabe systemy nadzoru w Indiach.

Podsumowanie i wnioski

von Kries (1) odnotował statystycznie istotny wzrost SMR u dzieci w drugim roku życia, w ciągu dwóch dni od szczepienia preparatem Hexavac® (jednym z dwóch licencjonowanych szczepionek sześciowalentnych, obecnie wycofanych).

W swoich okresowych raportach o bezpieczeństwie GSK, firma produkująca Infanrix hexa, ocenia, czy liczba nagłych zgonów zgłoszonych po szczepieniu ich produktem przekroczyła liczbę zgonów, której można oczekiwać przypadkowo. Podsumowanie ilości zgonów występujących tuż po immunizacji sugeruje, że śmierć mogła być spowodowana przez szczepionkę.

Ponadto nasza analiza pokazuje, że zgony wymienione w PSUR 16 zostały usunięte z PSUR 19. Zaobserwowane zgony spontanicznie zgłaszane są do GSK i mogą być niedoszacowane. W przypadku śmierci usuniętych z PSUR 16, w ciągu pierwszych czterech dni po szczepieniu istnieje statystycznie istotne ryzyko zgonu, w porównaniu do przewidywanych zgonów. Producenci powinni wyjaśnić, dlaczego te zgony nie zostały uwzględnione w PSUR 19. Zwiększenie ryzyka zgonu nie zostało przekazane organom regulacyjnym ani personelowi medycznemu podającemu tę szczepionkę.

Biorąc pod uwagę powyższe, trudno jest zrozumieć, w jaki sposób EMA przyjęła PSUR 19 w wartości nominalnej. Można argumentować, że nie wykonywano badania w należytej staranności, rzetelnie, w wyniku czego wiele dzieci niepotrzebnie narażano na ryzyko śmierci.

DCGI powinno być poinformowane o tych niedoskonałościach w PSUR dot. Infanrix hexa.

Źródła:

References:

1. von Kries R, Toschke AM, Strassburger K, Kundi M, Kalies H, Nennstiel U, Jorch G, Rosenbauer J, Giani G. Sudden and unexpected deaths after the administration of hexavalent vaccines (diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, hepatitis B, Haemophilus influenzae type b): is there a signal? Eur J Pediatr. 2005 Feb;164(2):61–9. Epub 2004 Dec 16.
2. European Medicines Agency (EMA). Press Release. EMA recommends suspension of Hexavac. London, September 20, 2005. Doc. Ref. EMEA/297369/2005 [cited 2017 May 12]. Available from: <https://lakemedelsverket.se/upload/nyheter/2005/PressmedEMEA%5B1%5D.pdf>
3. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of November 6, 2001 on the community code relating to medicinal products for human use. Official Journal L–311, 28/11/2004, p. 67– 128 [cited 2017 May 3]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004481.pdf

4. GlaxoSmithKline Biological clinical safety and pharmacovigilance's confidential report to the EMA: PSUR 15 and PSUR 16 [cited 2017 Aug 1]. Available from:<http://autismoevaccini.files.wordpress.com/2012/12/vaccin-dc3a9cc3a8s.pdf>
5. GlaxoSmithKline Biological clinical safety and pharmacovigilance's confidential report to the EMA: PSUR 19 [cited 2017 Aug 1]. Available from: <http://ijme.in/wp-content/uploads/2017/09/infanrix-pusr.pdf>
6. Puliye J. PubMed Commons comment on Baldo V, Bonanni P, Castro M, Gabutti G, Franco E, Marchetti F, Prato R, Vitale F. Combined hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type B vaccine; Infanrix™ hexa: twelve years of experience in Italy. *Hum Vaccin Immunother.* 2014 [cited 2017 Aug 1];10(1):129–37. doi: 10.4161/hv.26269. Epub 2013 Sep 4. Available from:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24004825#_cm24004825_8656.
7. Sir Andrew Witty, CEO GlaxoSmithKline, responds through Norman Begg, Chief Medical Officer, GSK Vaccines, to Infanrix controversy related to PSUR 16 [cited 2017 Aug 1]. Available from: <http://ijme.in/wpcontent/uploads/2017/09/infanrix-gsk-cmo-response.pdf>
8. De Stefano F, Bhasin TK, Thompson WW, Yeargin-Allsopp M, Boyle C. Age at first measles-mumps-rubella vaccination in children with autism and school-matched control subjects: a population-based study in metropolitan Atlanta. *Pediatrics.* 2004 Feb;113(2):259–66.
9. Morgan FM. Statement of William W Thompson, PhD, regarding the 2004 article examining the possibility of a relationship between MMR and autism dated August 27, 2015 [cited 2017 Aug 3]. Available from: <https://leftbrainrightbrain.co.uk/2014/08/28/statement-of-william-wthompson-ph-d-regarding-the-2004-article-examining-the-possibility-of-a-relationship-between-mmr-vaccine-and-autism/>
10. Center for Disease Control and Prevention. CDC Statement Regarding 2004 Pediatrics Article, “Age at first measles-mumps-rubella vaccination in children with autism and school-matched control subjects: a population-based study in metropolitan Atlanta”[cited 2017 Aug 2]. Available from: <https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/autism/cdc2004pediatrics.html>
11. Foot PR. The problem of abortion and the doctrine of the double effect. In: *Virtues and vices*. Oxford: Basil Blackwell; 1978.
12. Thomson JJ. The trolley problem. *The Yale Law Journal.* 1985 May;94(6):1395–415.
13. Central Drugs Standard Control Organisation Delhi. Guidelines on approval of clinical trial and new drugs. Available at [http://www.cdsc.org.in/Indian_Journal_of_Medical_Ethics_Online_First_Published_September_5,_2017_\[6\].pdf](http://www.cdsc.org.in/Indian_Journal_of_Medical_Ethics_Online_First_Published_September_5,_2017_[6].pdf) Accessed on 2 August 2017
14. Liu JP, Chow SC. Bridging studies in clinical development. *J Biopharm Stat.* 2002;12:359-67.
15. Chhatwal J, Lalwani S, Vidor E. Immunogenicity and safety of a liquid hexavalent vaccine in Indian infants. *Indian Pediatr.* 2017 Jan 15;54(1):15–20. Epub 2016 Nov 5.
16. Lalwani SK, Agarkhedkar S, Sundaram B, Mahantashetti NS, Malshe N, Agarkhedkar S, Van Der Meeren O, Mehta S, Karkada N, Han HH, Mesaros N. Immunogenicity and safety of 3-dose primary vaccination with combined DTPa-HBV-IPV/Hib in Indian infants. *Hum Vaccin Immunother.* 2017 Jan 2;13(1):120–7. doi: 10.1080/21645515.2016.1225639. Epub 2016 Sep 15.
17. Shashidhar A. Hexavalent vaccinations: the future of routine immunization? *Indian Pediatr.* 2017 Jan 15;54(1):11–13.

Komentarz oryginalny w języku angielskim można przeczytać na: (z dn. 19.11.2017), http://ijme.in/wp-content/uploads/2017/09/20170909_infanrixhexa_and_sudden.pdf

Korekty:

*Corrections: This paper was published online on September 5, 2017 and taken off the website for corrections by the authors on September 6, 2017. These corrections were: 1) Table 1, Column 7: the entire column was replaced as figures had been taken from the wrong document. Corresponding changes were made in Column 1. 2) On the subsequent pages, corrections were made with regard to two numbers, column heads in both Tables 2 and 3; and References 8 to 14 which have been re-numbered.