

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΤΟΥ PROCOMVAX ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εγκεκριμένη ένδειξη για το Procomvax είναι για εμβολιασμό έναντι προσβάλλουσας νόσου που προκαλείται από τον αιμόφιλο ινφλουέντζας τύπου B και έναντι λοιμώξεων που προκαλούνται από όλους τους γνωστούς υπότυπους του ιού της ηπατίτιδας B σε βρέφη ηλικίας 6 εβδομάδων έως 15 μηνών. Οι δραστικές ουσίες του Procomvax συνίστανται στη φωσφορική πολυριβοσυλριβιτόλη (PRP) κεκαθαρμένη από τον αιμόφιλο ινφλουέντζας και χημικώς συνδεδεμένη με το σύμπλοκο πρωτεΐνης εξωτερικής μεμβράνης (OMPC) της *neisseria meningitidis*, και στο αντιγόνο επιφανείας του ιού της ηπατίτιδας B (HBsAg), παραγόμενο από ανασυνδυασμένο στέλεχος ζυμομυκήτων. Αυτές οι μη λοιμογόνες ουσίες προστατεύουν τα βρέφη από προσβάλλουσα νόσο που προκαλείται από τον αιμόφιλο ινφλουέντζας τύπου B (λοίμωξη των ιστών του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού, λοίμωξη του αίματος κλπ.) και από λοιμώξεις που προκαλούνται από όλους τους γνωστούς υπότυπους του ιού της ηπατίτιδας B, διεγείροντας το ανοσοποιητικό (ανοσογόνος δράση) κατά των εν λόγω λοιμώξεων.

Στις 26 Μαΐου 2005, η CHMP συμφώνησε ότι είναι απαραίτητη η σύγκληση συνεδρίασης των ειδικών (Ad Hoc) ομάδων εμπειρογνομόνων για θέματα βραχυχρόνιας και μακροχρόνιας προστασίας κατά της ηπατίτιδας που παρέχεται από ανασυνδυασμένα εμβόλια ηπατίτιδας B. Η CHMP εξέφρασε την ανησυχία της για την ύπαρξη αποδείξεων όσον αφορά τις απρόβλεπτες διακυμάνσεις της αντισωματικής απάντησης στην ηπατίτιδα B μετά τον εμβολιασμό με Hexavac. Η διακύμανση αυτή φαίνεται να σχετίζεται με τις μη ελεγχόμενες αποκλίσεις στη διαδικασία παρασκευής του συστατικού του ανασυνδυασμένου εμβολίου HepB που παρατηρούνται επί του παρόντος. Εκφράστηκαν ανησυχίες για τη χαμηλή ανοσογονικότητα του συστατικού HepB του Hexavac και τις πιθανές συνέπειες στη μακροχρόνια προστασία κατά της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας B καθώς και για τον αναμνηστικό εμβολιασμό μετά τον αρχικό εμβολιασμό με αυτό το εμβόλιο.

Μετά την αναστολή της κυκλοφορίας του Hexavac λόγω της μειωμένης ανοσογονικότητας του συστατικού Hep B στο εμβόλιο, ζητήθηκε από τον ΚΑΚ (Sanofi Pasteur MSD), τον Σεπτέμβριο του 2005, να παράσχει περαιτέρω στοιχεία και διευκρινήσεις σχετικά με τη μακροπρόθεσμη ανοσολογική μνήμη και την προστασία από τη λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B που παρέχουν τα HBVAXPRO και PROCOMVAX, καθώς και τις προθεσμίες διάθεσης των εν λόγω συμπληρωματικών πληροφοριών.

Στη συνεδρίαση της ολομέλειας του Ιανουαρίου 2006, η CHMP επιβεβαίωσε τις ανησυχίες της σχετικά με τη μειούμενη ανοσογονικότητα του ανασυνδυασμένου συστατικού Hep B στα HBVAXPRO και PROCOMVAX. Η CHMP συζήτησε την τρέχουσα έλλειψη γνώσεων σχετικά με την κλινική σημασία των πορισμάτων και την ανοσολογική μνήμη εν γένει και συμφώνησε ότι τα θέματα αυτά χρήζουν προσεκτικής διερεύνησης προτού να ληφθούν αποφάσεις περί ρυθμιστικών μέτρων.

Η επιτροπή έλαβε επίσης υπόψη ότι η τελευταία μελέτη που διενεργήθηκε σε βρέφη ηλικίας κάτω του ενός έτους ολοκληρώθηκε το 2001. Κατά συνέπεια, τα δεδομένα που έχουν συγκεντρωθεί μέχρι τώρα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή διότι προέρχονται από περιπτώσεις όπου χρησιμοποιούταν η παιδιατρική δόση (5μg) του εμβολίου της ηπατίτιδας B που παραγόταν πριν από το 2001. Υπάρχουν ενδείξεις ότι το εμβόλιο κατά της ηπατίτιδας B που παράγεται επί του παρόντος είναι λιγότερο ανοσογονικό σε σχέση με εκείνο που παραγόταν κατά τη δεκαετία του 1990. Ο λόγος της μειούμενης αυτής ανοσογονικότητας επί διάστημα ετών παραμένει απροσδιόριστος.

Ορίστηκε ότι η σχετική απόφαση θα ληφθεί βάσει των απαντήσεων που θα δοθούν στα εκκρεμή ζητήματα ποιότητας, όπως και στα κλινικά ζητήματα. Τα κλινικά ζητήματα συζητήθηκαν με τον ΚΑΚ στην ομάδα εργασίας για θέματα εμβολιασμού (VWP) κατά τη συνεδρίαση του Φεβρουαρίου 2006, ενώ τα ζητήματα ποιότητας συζητήθηκαν κατά τη συνεδρίαση του Φεβρουαρίου 2006 της ομάδας εργασίας για τη βιοτεχνολογία (BWP).

Στις 13 Φεβρουαρίου 2006, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή εκκίνησε τη διαδικασία βάσει του άρθρου 20 του

κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, αφότου η CHMP εξέφρασε ανησυχίες σχετικά με τη χαμηλή ανοσογονικότητα του συστατικού HepB του PROCOMVAX. Η CHMP εκλήθη να γνωμοδοτήσει σχετικά με το αν η άδεια κυκλοφορίας του PROCOMVAX πρέπει να διατηρηθεί, να τροποποιηθεί, να ανασταλεί ή να αποσυρθεί στο πλαίσιο της διαδικασίας βάσει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από την άποψη της ποιότητας, δεν υπάρχουν εργαλεία, είτε τεχνικά είτε αναλυτικά είτε από χρήση σε ζώα, με τα οποία να μπορεί να προβλεφθεί η ανοσογονικότητα των ανασυνδυασμένων συστατικών της ηπατίτιδας Β στον άνθρωπο. Τα αναλυτικά εργαλεία μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως κριτήρια συνέπειας, όχι όμως ως στοιχεία ενδεικτικά της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας (ανοσογονικότητα) των παρτίδων εμβολίων ηπατίτιδας Β που παράγονται από την SPMSD. Καθώς δεν υπάρχει σύστημα *in vitro* ή *in vivo* κατάλληλο να προβλέπει την αποδεκτή ανοσογονικότητα στον άνθρωπο, είναι σημαντικό να σημειωθεί στην παρούσα φάση ότι το μοντέλο ποντικών C3H που προτείνεται από τον ΚΑΚ φαίνεται να μπορεί να διακρίνει μεταξύ παρτίδων εμβολίων ηπατίτιδας Β που είναι αποδεκτές και άλλων που δεν είναι. Παρά ταύτα, το νέο προτεινόμενο μοντέλο θα μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εργαλείο πρόβλεψης μόνο όταν θα έχει επικυρωθεί πλήρως και θα έχει αποδειχθεί ικανό να διακρίνει μεταξύ παρτίδων του PROCOMVAX που έχουν επιδείξει υψηλή ανοσολογική απάντηση και παρτίδων με αντίστοιχη χαμηλή κατά τις κλινικές δοκιμές.

Παρότι η βασική αιτία της μειωμένης ανοσογονικότητας κατά τη διάρκεια των 5 τελευταίων χρόνων δεν έχει ακόμα επιβεβαιωθεί, έχουν παρασχεθεί αποδείξεις ότι η διαδικασία παραγωγής υφίσταται πλέον περισσότερους ελέγχους. Ο ΚΑΚ έχει αναβαθμίσει τη διαδικασία παραγωγής ώστε να ενισχυθεί η ανοσογονικότητα. Το ενδιαμέσο αποτέλεσμα κλινικής δοκιμής με παρτίδες ανασυνδυασμένων εμβολίων ηπατίτιδας Β της «αναβαθμισμένης διαδικασίας» επιβεβαιώνει ότι η ανοσογονικότητα της παρούσας μορφής του εμβολίου PROCOMVAX είναι υψηλότερη από ποτέ, και καταμαρτυρεί μια σταθερή τάση για υψηλότερα επίπεδα GMT στην παραγωγή του PROCOMVAX με τη νέα τροποποιημένη διαδικασία.

Στα στοιχεία που εξετάστηκαν από την CHMP περιλαμβάνονται δεδομένα από 7 μελέτες με HBVAXPRO και PROCOMVAX, μία εκ των οποίων βρίσκεται τώρα σε εξέλιξη. Οι δοκιμές αυτές διενεργήθηκαν επί διαφορετικών ομάδων κινδύνου και ηλικιακών κατηγοριών, ήτοι παιδιά που γεννήθηκαν από μητέρες φορείς της ηπατίτιδας Β, βρέφη, υγιείς νεαροί ενήλικες και υγιή άτομα ηλικίας 16-35 ετών.

Στις μελέτες που διενήργησε ο ΚΑΚ μέχρι σήμερα με HBVAXPRO και PROCOMVAX, τα επίπεδα οροπροστασίας επιτεύχθηκαν στη μεγάλη πλειονότητα των εμβολιαζόμενων. Δεν υπάρχουν ενδείξεις περί αντίκτυπου ούτε επί της βραχυπρόθεσμης ούτε επί της μακροπρόθεσμης προστασίας. Παρότι σε ορισμένες από τις δοκιμές που διενεργήθηκαν τα τελευταία 5 χρόνια τα επίπεδα GMT των εμβολίων της ηπατίτιδας Β ήταν χαμηλότερα από τις απαντήσεις που παρατηρήθηκαν στις αρχές της δεκαετίας του 1990, τα κλινικά δεδομένα που προέκυψαν από τον χορηγό στις ανωτέρω δοκιμές καταμαρτυρούν σταθερά και υψηλά ποσοστά οροπροστασίας anti-HBs, τα οποία αποτελούν και το καθιερωμένο ενδεικτικό στοιχείο της αποτελεσματικότητας. Επιπλέον, η ανασκόπηση των κλινικών επιδόσεων, όπως αξιολογείται ως προς την προστασία από την ασθένεια και σημειώνεται στη δοκιμή V121-018, υποστηρίζει το συμπέρασμα ότι τα εμβόλια της ηπατίτιδας Β παραμένουν αποτελεσματικά στον περιορισμό της μόλυνσης από τον ιό της ηπατίτιδας Β και των σοβαρών συνεπειών της. Λόγω του σχετικά υψηλού κινδύνου μόλυνσης, η ομάδα των παιδιών που γεννιούνται από μητέρες φορείς του ιού της ηπατίτιδας Β αντιπροσωπεύει τον πληθυσμό ο οποίος θα ήταν ο περισσότερο ευάλωτος σε πιθανή ανεπαρκή ανοσογονικότητα του εμβολίου. Καθώς δεν καταγράφονται επί του παρόντος αυξημένοι αριθμοί κρουσμάτων ηπατίτιδας Β μετά από εμβολιασμό με PROCOMVAX, δεδομένου ότι η ασθένεια παρουσιάζει χαμηλή ενδημικότητα στην ΕΕ, δεν διαπιστώθηκε κανένας λόγος ανησυχίας ως προς την ασφάλεια από την CHMP.

Τα πιο πρόσφατα δεδομένα περί ανοσογονικότητας προέρχονται από την ενδιάμεση ανάλυση της δοκιμής V232-054, της τρίτης δομικής κατά τη διάρκεια των τελευταίων χρόνων για τη μελέτη του

προϊόντος υπό την υφιστάμενη μορφή του (από τις εγκαταστάσεις παραγωγής BTMC) σε νέους ενήλικες στους οποίους εφαρμόζεται το ίδιο δοσολογικό σχήμα (οι άλλες δύο δοκιμές είναι οι V501-011 και V232-052). Τα αποτελέσματα από τις τρεις αυτές δοκιμές, με το προϊόν όπως παράγεται στις υφιστάμενες εγκαταστάσεις, επιβεβαιώνουν τις σταθερές και επαναλήψιμες επιδόσεις βάσει των συγκεκριμένων πρόσφατων ιστορικών στοιχείων και πρέπει να θεωρούνται ως ενδεικτικά των επιδόσεων όπως αυτές θα αναμένονταν και σε άλλους πληθυσμούς. Στη μέχρι τώρα εμπειρία δεν υπήρξε περίπτωση όπου οι υψηλές επιδόσεις στους εφήβους και στους νέους ενήλικες να μην ήταν αντίστοιχες των υψηλών επιδόσεων στα βρέφη. Επομένως, τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης αποτελούν απόδειξη ότι το προϊόν που διατίθεται επί του παρόντος παρέχει το αναμενόμενο επίπεδο προστατευτικών αντισωμάτων σε όλους τους πληθυσμούς για τους οποίους ενδείκνυται.

Πέραν των στοιχείων περί ανοσογονικότητας που προέκυψαν τα 5 τελευταία χρόνια από κλινικές δοκιμές με HBVAXPRO και PROCOMVAX, οι αποδεκτές επιδόσεις των εν λόγω εμβολίων υποστηρίζονται και από τα πορίσματα παρακολούθησης κρουσμάτων ηπατίτιδας Β στις Ηνωμένες Πολιτείες και τη Νέα Ζηλανδία και από την ανάλυση της τάσης των περιπτώσεων αστοχίας των εμβολίων που καταγράφονται στη βάση δεδομένων ασφαλείας του ΚΑΚ.

Η CHMP ζήτησε από τον ΚΑΚ να διεξάγει μελέτες που αφορούν νεογνά, βρέφη, ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας, νεφροπαθείς, προσδιορισμό του εύρους των δόσεων, καθώς και μελέτη επί των αναμνηστικών δόσεων με την τρέχουσα σύνθεση και το προϊόν της αναβαθμισμένης διαδικασίας ώστε να διασφαλιστεί περαιτέρω το ότι το εμβόλιο παρέχει επαρκές επίπεδο μακροπρόθεσμης προστασίας από τον ιό της ηπατίτιδας Β.

Δεδομένης της έλλειψης αναλυτικών εργαλείων για την πρόβλεψη της ανοσογονικότητας στον άνθρωπο, εξετάστηκε η ανάγκη διεξαγωγής τακτικών ελέγχων επί παρτίδων του ανασυνδυασμένου εμβολίου HepB σε κλινικές δοκιμές, ώστε να διασφαλίζεται η σταθερά υψηλή ανοσογονικότητα του PROCOMVAX που παράγεται ιδιαίτερα βάσει της νέας αναβαθμισμένης/βελτιωμένης μεθόδου. Η CHMP συμφώνησε με τον ΚΑΚ ότι σε 4 χρόνια, και απουσία τρεχουσών κλινικών δοκιμών ανοσογονικότητας για το αντιγόνο της ηπατίτιδας Β του ΚΑΚ, ο ΚΑΚ θα διεξάγει μελέτη ανοσογονικότητας του εμβολίου τουλάχιστον κάθε τέσσερα χρόνια ώστε να επιβεβαιώνεται η εγκυρότητα της εμπειρίας από το παραγόμενο προϊόν καθώς και ότι οι κλινικές επιδόσεις ανταποκρίνονται στις προσδοκίες.

Η CHMP συμφώνησε με τον ΚΑΚ για την αναθεώρηση των πληροφοριών του προϊόντος σε όλες τις παρουσιάσεις του PROCOMVAX, προκειμένου να περιλαμβάνουν τις συμβουλές και τις προτάσεις που διατυπώθηκαν κατά τη διάρκεια της διαδικασίας. Τα αναθεωρημένα ΠΧΠ και ΦΟΧ παρέχουν επικαιροποιημένες πληροφορίες σχετικά με τη βέλτιστη χρήση του προϊόντος λαμβάνοντας υπόψη τα πιο πρόσφατα κλινικά δεδομένα. Οι αλλαγές αυτές αφορούν καταρχήν τις ανησυχίες που εκφράστηκαν από την CHMP και τις ομάδες εργασίας της.

Εν αναμονή των αποτελεσμάτων των μελετών, ο ΚΑΚ ανέλαβε την υποχρέωση να τροποποιήσει το τμήμα 5.1 της ΠΧΠ προκειμένου να το εναρμονίσει σύμφωνα με τα πλέον πρόσφατα αποτελέσματα των κλινικών μελετών σχετικά με τις αντι-HBs απαντήσεις σε ασθενείς που είχαν και που δεν είχαν εμβολιασθεί προηγουμένως με εμβόλιο ηπατίτιδας Β καθώς και με τις αντι-PRP απαντήσεις.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η CHMP επανεξέτασε εκτενώς όλα τα τεχνικά και κλινικά δεδομένα που διατίθενται για το PROCOMVAX. Η CHMP έλαβε επίσης υπόψη τις δεσμεύσεις του ΚΑΚ απέναντι στα αιτήματα της CHMP για σχολαστικό έλεγχο των επιδόσεων του PROCOMVAX από τούδε και στο εξής μέσω των κατάλληλων κλινικών δοκιμών, συμπεριλαμβανομένων όλων των ηλικιακών κατηγοριών και ομάδων κινδύνου. Η CHMP αποφάσισε ότι η χρήση του εν λόγω εμβολίου δεν θέτει σε άμεσο κίνδυνο καμία από τις ομάδες στόχους για τις οποίες ενδείκνυται. Οι πιθανοί υπολειπόμενοι κίνδυνοι θα ελαχιστοποιηθούν σε αποδεκτό επίπεδο από την εξ ολοκλήρου αναθεωρημένη ΠΧΠ.

Οι σχετικές πληροφορίες θα παρασχεθούν στους επαγγελματίες του τομέα της υγείας ώστε να διασφαλίζεται η σωστή χρήση του εμβολίου στις διαφορετικές ηλικιακές κατηγορίες και ομάδες κινδύνου. Η CHMP ενέκρινε τις νέες πληροφορίες του προϊόντος και συμφώνησε να ολοκληρώσει τη διαδικασία του άρθρου 20 χωρίς τη λήψη περαιτέρω ρυθμιστικών μέτρων.

Έχοντας λάβει υπόψη όλα τα παραπάνω σημεία, στα οποία συμπεριλαμβάνονται τα χρονικά περιθώρια για τη διεξοδική διερεύνηση όλων των θεμάτων που αφορούν τη χαμηλή ανοσογονικότητα ως προς την ηπατίτιδα Β μετά από εμβολιασμό με PROCOMVAX, και μετά από την αξιολόγηση των δεδομένων που παρασχέθηκαν από τον ΚΑΚ, η CHMP αποφάσισε ότι η άδεια κυκλοφορίας του PROCOMVAX πρέπει να τροποποιηθεί σύμφωνα με το άρθρο 5 παράγραφος 1 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004.

ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ της ΑΔΕΙΑΣ κυκλοφορίας του PROCOMVAX

ΕΚΤΙΜΩΝΤΑΣ ΤΑ ΑΚΟΛΟΥΘΑ

Η CHMP εκτιμά ότι οι πληροφορίες προϊόντος του PROCOMVAX πρέπει να τροποποιηθούν προκειμένου να συνεχιστεί η ασφαλής και αποτελεσματική κλινική χρήση του προϊόντος για τους ακόλουθους λόγους:

- Λαμβανομένων υπόψη των δεδομένων περί χαμηλής ανοσογονικότητας που διατίθενται επί του παρόντος, η CHMP διαπίστωσε την ανάγκη διεξαγωγής περαιτέρω μελετών ώστε να διασφαλιστεί η μακροπρόθεσμη προστασία από την ηπατίτιδα Β με το υφιστάμενο εμβόλιο στο μέλλον.
- Η CHMP διαπίστωσε ότι η μειωμένη ανοσογονικότητα του συστατικού HepB που διατίθεται από τον ΚΑΚ φαίνεται να οφείλεται στη μεταβλητότητα της μεθόδου παραγωγής για το συγκεκριμένο συστατικό και ότι, μετά από εκτενή επανεξέταση της μεθόδου παραγωγής, ο ΚΑΚ εντόπισε τη μέθοδο ανοσοενίσχυσης ως πιθανή βασική αιτία της μειωμένης ανοσογονικότητας του συστατικού HepB του εμβολίου.
- Η χρήση του εμβολίου δεν θα θέσει σε άμεσο κίνδυνο καμία από τις ομάδες στόχους για τις οποίες ενδείκνυται. Οι πιθανοί υπολειπόμενοι κίνδυνοι θα ελαχιστοποιηθούν σε αποδεκτό επίπεδο από την εξ ολοκλήρου αναθεωρημένη ΠΧΠ.
- Η CHMP έκρινε ότι η σχέση ωφέλειας/κινδύνου του PROCOMVAX, όσον αφορά την προστασία από τον ιό της ηπατίτιδας Β, η οποία προκαλείται από όλους τους γνωστούς υποτύπους σε όλες τις ηλικιακές ομάδες που θεωρούνται ότι βρίσκονται σε κίνδυνο από την έκθεση στον ιό της ηπατίτιδας Β, παραμένει θετική.

Η CHMP εισηγήθηκε την τροποποίηση των αδειών κυκλοφορίας του PROCOMVAX σύμφωνα με το άρθρο 5 παράγραφος 2 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004.