

# VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ODŮVODNĚNÍ ZMĚN V REGISTRACI PŘÍPRAVKU HBVAXPRO PŘEDLOŽENÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY (EMEA)

## ÚVOD

HBVAXPRO je monovalentní vakcína vyvinutá za účelem aktivní imunizace proti infekcím vyvolaným všemi známými podtypy viru hepatitidy typu B u všech věkových kategorií, u nichž se předpokládá riziko expozice viru hepatitidy typu B. Účinnou látkou vakcíny HBVAXPRO (rekombinantní) proti hepatitidě typu B je purifikovaný rekombinantní povrchový antigen hepatitidy typu B (HBsAg). HBVAXPRO je vakcína vyvolávající tvorbu specifických humorálních a buněčných protilátek proti HBsAg, což vede k aktivní imunizaci proti infekci vyvolané virem hepatitidy typu B. Přínosem HBVAXPRO vakcíny je její ochranný účinek proti hepatitidě typu B u všech věkových skupin při současné nepřítomnosti tiomersalu v konečném výrobku.

Problémy týkající se relativně nízké imunogenicity složky proti hepatitidě B, obsažené ve vakcínách obsahujících rekombinantní složku proti hepatitidě B od Sanofi Pasteur MSD (SPMSD), byly zhodnoceny a diskutovány Výborem pro humánní léčivé přípravky (CHMP) a jeho pracovními skupinami (Pracovní skupina pro biotechnologii, Pracovní skupina pro vakcíny).

Výbor CHMP souhlasil dne 26. května 2005 s potřebou svolat k této problematice setkání ad hoc expertní skupiny na krátkodobou a dlouhodobou ochranu proti hepatitidě B navozenou rekombinantní vakcínou proti hepatitidě B. Výbor CHMP vyjádřil obavy, že existují důkazy o nepředvídatelné variabilitě v tvorbě protilátek proti hepatitidě B po vakcinaci vakcínou Hexavac. Zdá se, že tato variabilita je způsobena současnými nekontrolovatelnými odchylkami ve výrobním procesu rekombinantní složky proti hepatitidě B obsažené ve vakcíně. Byly vyjádřeny obavy týkající se nízké imunogenicity složky proti hepatitidě B vakcíny Hexavac a možných důsledků na dlouhodobou ochranu proti infekci virem hepatitidy B a na schopnost posílení účinku po základním očkování touto vakcínou.

Po pozastavení registrace vakcíny Hexavac kvůli snížené imunogenicitě složky proti hepatitidě B byl držitel rozhodnutí o registraci (Sanofi Pasteur MSD) požádán v září 2005, aby poskytl další údaje a objasnění týkající se dlouhodobé imunologické paměti a ochrany před infekcí virem hepatitidy B navozenou vakcínou HBVAXPRO a PROCOMVAX a aby též poskytl časové plány dostupnosti dalších údajů.

Výbor CHMP potvrdil na svém plenárním zasedání v lednu 2006 své obavy týkající se snižující se imunogenicity rekombinantní složky proti hepatitidě B obsažené ve vakcíně HBVAXPRO a PROCOMVAX. Výbor CHMP diskutoval současný nedostatek poznatků o klinickém významu těchto nálezů a o imunologické paměti všeobecně a souhlasil, že tyto problémy vyžadují pečlivé prozkoumání předtím, než bude rozhodnuto o dalších regulačních krocích.

Výbor CHMP též upozornil na to, že poslední studie u dětí mladších jednoho roku byla ukončena v roce 2001. V důsledku toho je nutné doposud získané údaje interpretovat s ohledem na to, že byly získány použitím pediatrické (5 $\mu$ g) dávky vakcíny proti hepatitidě B vyrobené před rokem 2001. Jsou zde jisté náznaky, že vakcína proti hepatitidě B vyráběná v současné době je méně imunogenní než vakcína vyráběná v devadesátých letech. Příčina po několik let se snižující imunogenicity zůstává stále neobjasněna. Výbor se usnesl, že rozhodnutí bude učiněno na základě dodaných odpovědí týkajících se kvality a na základě míry uspokojivosti klinických výsledků. Klinická problematika byla diskutována s držitelem rozhodnutí o registraci na setkání Pracovní skupiny pro vakcíny (VWP) v únoru 2006, zatímco problematika kvality byla diskutována v únoru 2006 na setkání Pracovní skupiny pro biotechnologii (BWP).

Poté, co výbor CHMP vyjádřil obavy z nízké imunogenicity složky proti hepatitidě B obsažené ve vakcíně HBVAXPRO, zahájila Evropská komise (EK) dne 13. února 2006 řízení na základě článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004. Výbor CHMP byl požádán, aby vyjádřil své stanovisko, zda-li rozhodnutí o registraci pro HBVAXPRO má být zachováno, pozměněno, pozastaveno nebo odejmuto v souladu s postupem na základě článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004.

## DISKUSE

Z hlediska kvality neexistují žádné technické nebo analytické nástroje či nástroje využívající zvířat, které by umožnily předpovědět imunogenicitu rekombinantní složky proti hepatitidě B u lidí. Analytické nástroje mohou být použity jako kritéria konzistence, ale nikoliv jako koreláty pro bezpečnost a účinnost (imunogenicitu) šarží vakcín proti hepatitidě B vyráběných v SPMSD. Jelikož neexistují žádné *in vitro* nebo *in vivo* systémy schopné předem určit přijatelnou imunogenicitu u lidí, musíme na tomto místě poznamenat, že myší model C3H, navržený držitelem rozhodnutí o registraci, se zdá být schopný rozlišit vhodné šarže vakcíny proti hepatitidě B od těch nevhodných. Nicméně nový navržený model bude mít pouze predikční hodnotu, a to jakmile bude úplně zkontrolovaný a ukáže se být schopný rozlišit šarže HBVAXPRO, které vyvolají vysokou nebo nízkou imunitní odpověď během klinických zkoušek.

Přestože hlavní příčina snížené imunogenicity během posledních 5 let není stále zjištěna, byly předloženy důkazy, že výrobní proces se zdá být v současné době lépe kontrolovaný. Držitel rozhodnutí o registraci vyvinul vylepšený výrobní proces, který má imunogenicitu zvýšit. Předběžné výsledky klinické studie s šaržemi vakcíny proti hepatitidě B vyrobenými vylepšeným výrobním postupem potvrdily, že imunogenita současné HBVAXPRO vakcíny je srovnatelná s historickým standardem, a poskytly důkazy o trvalém trendu zvyšování geometrických průměrných titrů (GMT) vakcíny HBVAXPRO vyrobené pozměněným výrobním postupem.

Údaje, jež výbor CHMP hodnotil, zahrnovaly podklady ze 7 studií provedených s vakcínou HBVAXPRO a PROCOMVAX. Jedna z nich v současné době ještě probíhá. Tyto studie proběhly u různých rizikových skupin a věkových kategorií, to jest u dětí, které se narodily matkám pozitivním na hepatitidu B, u dětí, u zdravých mladých jedinců a u zdravých jedinců ve věku 16–35 let.

Ve studiích s vakcínou HBVAXPRO a PROCOMVAX provedených držitelem rozhodnutí o registraci do současné doby bylo u velké většiny vakcín dosaženo séroprotektivních hladin protilátek. Nejsou známy žádné důkazy o tom, že by byla ovlivněna krátkodobá nebo dlouhodobá ochrana. Ačkoliv v některých studiích provedených během posledních 5 let byly GMT vakcín proti hepatitidě B nižší než ty získané na počátku 90. let, klinické údaje získané sponzorem v klinických studiích uvedených výše ukazují konzistentní, vysoké séroprotektivní hladiny protilátek proti hepatitidě B, což je uznávaný korelát účinnosti. Kromě toho souhrn klinické účinnosti zjištěný vyhodnocením ochrany proti tomuto onemocnění v klinických studiích V121-018 podporuje závěr, že vakcíny proti hepatitidě B zůstávají účinné v potlačování infekce virem hepatitidy B a jejích vážných následků.

Kvůli relativně vysokému riziku infekce reprezentuje skupina dětí narozených matkám pozitivním na hepatitidu B populaci, která by byla nejvíce citlivá na možnou nedostatečnou imunogenicitu vakcíny. Jelikož nemáme v současné době žádné zprávy o zvyšujícím se počtu propuknutí hepatitidy B po vakcinaci vakcínou HBVAXPRO a zvážíme-li, že EU je region s nízkou endemií, nebylo výborem CHMP identifikováno žádné bezprostřední bezpečnostní riziko.

Nejnovější údaje o imunogenicitě pocházejí z prozatímní analýzy studie V232-054. Jedná se o třetí studii v posledních několika letech, která sledovala současnou verzi přípravku (vyrobeného v Biotechnological Manufacturing Center, BTMC) u mladých jedinců s použitím stejného očkovacího schématu (ostatní dvě studie jsou označeny jako V501-011 a V232-052). Výsledky těchto tří studií s přípravkem vyrobeným v současném výrobním zařízení potvrdily stálou a reprodukovatelnou účinnost založenou na nedávných údajích z minulého období a měly by též předpovědět účinnost, kterou je možné očekávat u zbytku populace. V minulosti nebyl nikdy zaznamenán případ, kde by vysoká účinnost u adolescentů a mladistvých neodpovídala vysoké účinnosti u dětí. Proto jsou výsledky této studie důkazem toho, že přípravek dostupný v současné době je schopen vyvolat tvorbu očekávaných hladin ochranných protilátek v celé populaci, pro kterou je indikován.

K údajům o imunogenicitě získaným v posledních 5 letech z klinických studií s vakcínou HBVAXPRO a PROCOMVAX můžeme navíc přidat i přijatelnou účinnost těchto vakcín podpořenou výsledky ze sledování případů s hepatitidou B v USA a na Novém Zélandu a z analýz trendu selhání vakcín nahlášených do databáze bezpečnosti vakcín držitele rozhodnutí o registraci.

Výbor CHMP požádal držitele rozhodnutí o registraci, aby provedl studie u novorozenců, dětí, starších dospělých jedinců a dialyzovaných pacientů, a dále pak studii s použitím různých dávek a studií s posilující dávkou (booster), a to s použitím současného preparátu a preparátu vyrobeného vylepšeným výrobním procesem. Držitel rozhodnutí o registraci tím má zaručit, že vakcína je schopna vyvolat tvorbu dostatečných hladin ochranných protilátek pro dlouhodobou ochranu proti hepatitidě B.

Vzhledem k tomu, že je nedostatek analytických prostředků k odhadu imunogenicity u lidí, byla zvážena potřeba pravidelného testování rekombinantních šarží vakcíny proti hepatitidě B v klinických studiích, aby byla zajištěna konsistentní vysoká imunogenita jednotlivých šarží vakcíny HBVAXPRO vyrobených podle nového aktualizovaného/vylepšeného výrobního procesu. Výbor CHMP se dohodl s držitelem rozhodnutí o registraci, že za 4 roky, pokud zrovna nebude probíhat klinická studie imunogenicity antigenu hepatitidy B od držitele rozhodnutí o registraci, držitel rozhodnutí o registraci provede studii imunogenicity vakcíny, a bude tak poté činit vždy nejméně jednou za čtyři roky, aby tím potvrdil, že zkušenosti s přípravkem jsou stále čerstvé a že klinická účinnost přípravku splňuje očekávání.

Výbor CHMP se dohodl s držitelem rozhodnutí o registraci na změnách informací pro všechny povolené úpravy (balení) přípravku HBVAXPRO s tím, že tyto informace zohlední všechny rady a doporučení udělené během řízení. Upravený Souhrn údajů o přípravku a Příbalové informace poskytují nejnovější informace s ohledem na nejlepší využití přípravku a na poslední klinické výsledky. Tyto změny v podstatě odrážejí obavy vznesené výborem CHMP a jeho pracovními skupinami.

Až do obdržení výsledků studií se držitel rozhodnutí o registraci zavázal pozměnit části 4.2, 4.4, 4.5 (tam, kde je to relevantní) a 5.1 v Souhrnu údajů o přípravku, a to tímto způsobem:

- Byla opět zdůrazněna potřeba 4. dávky ve 12 měsících v případě, že je použito zkrácené očkovací schéma: 0, 1, 2 a 12 měsíců
- Bylo posíleno doporučení pro sérologické testování a podání dalších dávek v případě potřeby u imunokompromitovaných jedinců, u jedinců z vysoce rizikových skupin nereagujících na základní očkování a v případě předpokládané expozice viru hepatitidy B.
- Současné podání pneumokokové konjugované vakcíny s vakcínou HBVAXPRO se nedoporučuje, jelikož nebylo dostatečně prostudováno.
- U dialyzovaných pacientů, u kterých se po posilovací dávce zjistí nedostatečný titer protilátek, by mělo být zváženo použití alternativní vakcíny proti hepatitidě B.

## **ZÁVĚR**

Výbor CHMP důkladně vyhodnotil všechny dostupné technické a klinické údaje o vakcíně HBVAXPRO. Výbor CHMP rovněž zvážil závazky přijaté držitelem rozhodnutí o registraci jako odpověď na požadavky výboru, aby od této doby držitel rozhodnutí o registraci úzkostlivě kontroloval účinnost vakcíny HBVAXPRO v široké řadě vhodných klinických studií u všech věkových a rizikových kategorií. Výbor CHMP dospěl k závěru, že použití této vakcíny nevystaví žádnou cílovou skupinu, pro kterou je vakcína indikována, bezprostřednímu riziku. Zbývající možná rizika budou minimalizována na přijatelnou úroveň prostřednictvím zásadní revize Souhrnu údajů o přípravku.

Zdravotnickým pracovníkům budou poskytnuty příslušné informace a bude zajištěno, aby vakcína byla správně používána u různých věkových a rizikových kategorií. Výbor CHMP schválil nové informace o přípravku a souhlasil s ukončením řízení podle článku 20 bez jakýchkoli dalších regulačních opatření.

Po zvážení všech vznesených námitek, včetně času potřebného k plnému prozkoumání všech problémů souvisejících s nízkou imunogenitou hepatitidy B po vakcinaci vakcínou HBVAXPRO a po zhodnocení údajů poskytnutých držitelem rozhodnutí o registraci, výbor CHMP dospěl k závěru, že

rozhodnutí o registraci platné pro přípravek HBVAXPRO by mělo být změněno v souladu s čl. 5 odst. 1 nařízení (ES) č. 726/2004.

## ODŮVODNĚNÍ ZMĚN V REGISTRACI PŘÍPRAVKU HBVAXPRO

VZHLEDEM K TOMU, ŽE

Výbor CHMP zastává stanovisko, že informace o přípravku HBVAXPRO by měly být pozměněny, aby bylo zachováno bezpečné a účinné klinické použití, a to z následujících důvodů:

- Po zvážení údajů o nízké imunogenicitě, které jsou v současné době k dispozici, shledal výbor CHMP nutnost provedení dalších studií k zajištění dlouhodobé ochrany proti hepatitidě B stávající vakcínou v budoucnosti.
- Výbor CHMP zjistil, že snížená imunogenicitu složky proti hepatitidě B, vyrobené držitelem rozhodnutí o registraci, se zdá být způsobena nestálostí výrobního postupu při výrobě této složky a že následné rozsáhlé přehodnocení výrobního procesu na straně držitele rozhodnutí o registraci poukázalo na stávající postup související s pomocnými látkami jako na možnou hlavní příčinu snížené imunogenicity složky proti hepatitidě B obsažené ve vakcíně.
- Použití této vakcíny nevystaví žádnou cílovou skupinu, pro kterou je vakcína indikována, bezprostřednímu riziku. Zbývající možná rizika budou minimalizována na přijatelnou úroveň prostřednictvím zásadní revize Souhrnu údajů o přípravku.
- Výbor CHMP zhodnotil poměr přínosů/rizik přípravku HBVAXPRO v oblasti ochrany proti infekci virem hepatitidy typu B vyvolané všemi známými podtypy u všech věkových kategorií považovaných za rizikové pro nákazu virem hepatitidy B jako příznivý.

Výbor CHMP doporučil změnit rozhodnutí o registraci platné pro přípravek HBVAXPRO v souladu s čl. 5 odst. 1 nařízení (ES) č. 726/2004.