

# EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA ALUSED HBVAXPRO MÜÜGILOA MUUTMISEKS

## SISSEJUHATUS

HBVAXPRO on monovalentne vaktsiin, mis on välja töötatud kõigi vanuserühmade aktiivseks immuniseerimiseks B-hepatiidi viiruse kõigi teadaolevate alatüüpide poolt põhjustatud infektsiooni vastu, kui on oht nakatuda B-hepatiidi viirusega. HBVAXPRO toimeaine, B-hepatiidi (rekombinantne) vaktsiin, on puhastatud B-hepatiidi viiruse rekombinantne pinnaantigeen (HBsAg). HBVAXPRO on vaktsiin, mis kutsub esile spetsiifilise HBsAg-vastase humoraalse ja rakulise immuunvastuse, mille tulemuseks on aktiivne immuniseerimine B-hepatiidi viiruse infektsiooni vastu. HBVAXPRO kaitseb B-hepatiidi vastu kõikides vanuserühmades ilma lõpptootes kasutatava tiomersaalita.

Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitees ja selle töörühmades (biotehnoloogia töörühm, vaktsiinide töörühm) on analüüsitud ja põhjalikult arutatud küsimusi, mis puudutavad SPMSD rekombinantset B-hepatiidi komponenti sisaldavate vaktsiinide B-hepatiidi komponendi suhteliselt madalat immunogeensust.

2005. aasta 26. mail otsustas inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee kokku kutsuda ajutise ekspertrühma koosoleku, arutamaks rekombinantsete B-hepatiidi vaktsiinide pakutavat lühi- ja pikaajalist hepatiidivastast kaitset. Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee väljendas muret, et on tõendeid B-hepatiidi antikehade reaktsiooni ettearvamatult varieerumise kohta pärast vaktsineerimist Hexavaciga. Varieerumine näib olevat seotud rekombinantse B-hepatiidi vaktsiini komponendi praegu kontrollimatu varieerumisega tootmisprotsessis. Väljendati muret seoses Hexavaci B-hepatiidi komponendi madala immunogeensuse ning B-hepatiidi infektsioonivastase pikaajalise kaitse võimalike tagajärgedega ning seoses võimalusega võimendada toimet pärast esimest vaktsineerimiskuuri selle vaktsiiniga.

Pärast Hexavaci kasutamise peatamist vaktsiini B-hepatiidi komponendi vähenenud immunogeensuse tõttu paluti müügiloa hoidjal (Sanofi Pasteur MSD) 2005. aasta septembris esitada täiendavaid andmeid ja selgitusi HBVAXPRO ja PROCOMVAXi pakutava pikaajalise immunoloogilise mälu ja kaitse ning täiendavate andmete kättesaadavuse tähtaegade kohta.

Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee väljendas 2006. aasta jaanuaris toimunud plenaaristungil taas muret HBVAXPRO ja PROCOMVAXi rekombinantse B-hepatiidi komponendi väheneva immunogeensuse üle. Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee arutas praegust teadmiste puudumist tulemuste kliinilise tähtsuse ning immunoloogilise mälu kohta üldiselt ning leidis, et enne regulatiivsete meetmete üle otsustamist tuleb neid küsimusi hoolikalt uurida.

Komitee märkis ka, et viimane uuring alla üheaastaste lastega viidi läbi 2001. aastal. Seetõttu tuleb seniste andmete tõlgendamisel olla ettevaatlik, sest need on saadud enne 2001. aastat toodetud B-hepatiidi vaktsiini pediaatrilise annuse (5 µg) põhjal. On mõningaid märke selle kohta, et praegu toodetav B-hepatiidi vaktsiin on väiksema immunogeensusega kui 1990-ndatel aastatel toodetud vaktsiin. Immunogeensuse aastate jooksul vähenemise põhjus ei ole veel teada.

Leiti, et otsus võetakse vastu kvaliteedi- ja kliiniliste probleemide kohta saadavate vastuste põhjal. Kliinilisi küsimusi arutati müügiloa hoidjaga vaktsiinide töörühma 2006. aasta veebruaris toimunud koosolekul ning kvaliteediküsimusi biotehnoloogia töörühma 2006. aasta veebruaris toimunud koosolekul.

2006. aasta 13. veebruaril käivitas Euroopa Komisjon määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 põhjal menetluse, pärast seda kui inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee oli väljendanud muret HBVAXPRO B-hepatiidi komponendi madala immunogeensuse üle. Inimtervishoius kasutatavate ravimite komiteel paluti esitada arvamus selle kohta, kas määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 käivitatud menetluse kontekstis tuleks HBVAXPRO müügiluba säilitada, muuta, peatada või tagasi võtta.

## ARUTELU

Kvaliteedi seisukohalt ei ole olemas tehnilisi, analüüsi- ega loomseid vahendeid, mis võimaldaksid ennustada rekombinantsete B-hepatiidi komponentide immunogeensust inimesel. Analüüsivahendeid võib kasutada järjekindluse kriteeriumidena, kuid mitte SPMSD poolt toodetud B-hepatiidi partiide ohutuse ja efektiivsuse (immunogeensuse) vastavusse seadmiseks. Kuna vastuvõetava immunogeensuse ennustamiseks inimesel ei ole sobivat *in vitro* ega *in vivo* süsteemi, on tähtis praegusel etapil märkida, et müügiloa hoidja pakutud C3H hiiremudeli alusel näib olevat võimalik eristada vastuvõetavaid B-hepatiidi partiisid mittevastuvõetavatest. Hoolimata sellest on uuel pakutud mudelil ennustamisväärtus pärast selle täielikku valideerimist ja tõendamist, et sellega on võimalik eristada HBVAXPRO partiisid, millega on saanud kliinilistes uuringutes tugev või nõrk immuunvastus.

Kuigi immunogeensuse vähenemisele viimase 5 aasta jooksul ei ole algpõhjult leitud, esitati tõendeid selle kohta, et tootmisprotsess näib nüüd olevat paremini kontrolli all. Müügiloa hoidja töötas immunogeensuse suurendamiseks välja uuendatud tootmisprotsessi. Uuendatud protsessiga toodetud rekombinantse B-hepatiidi partiidega läbiviidud kliinilise uuringu vahetulemused kinnitavad, et praeguse HBVAXPRO vaktsiini immunogeensus on varasemal tasemel, ning tõendavad suundumuse püsimumuudetud protsessiga toodetud HBVAXPRO tiitri kõrgemate geomeetriliste keskmiste suunas.

Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee poolt läbivaadatud andmete hulka kuulusid seitsme HBVAXPRO-ga ja Procomvaxiga läbiviidud uuringu andmed, millest üks alles kestab. Need uuringud viidi läbi erinevate riskirühmade ja vanusekategooriatega, s.t B-hepatiidi positiivsetel emadel sündinud laste, väikelaste, tervete noorte täiskasvanute ja 16-35-aastaste tervete uuringus osalejatega.

Müügiloa hoidja poolt seni HBVAXPRO-ga ja Procomvaxiga läbiviidud uuringutes on saavutatud valdaval enamikul vaktsineeritustest seroloogilise kaitse tase. Mõju kohta lühi- või pikaajalisele kaitsele tõendid puuduvad. Kuigi mõnedes viimase 5 aasta jooksul läbiviidud uuringutes olid B-hepatiidi vaktsiinide tiitrite geomeetrilised keskmised madalamad 1990-ndate aastate algul täheldatud vastustest, näitavad sponsori poolt eelkirjeldatud uuringutes saadud kliinilised andmed järjekindlaid B-hepatiidi vastaseid seroloogilise kaitse määri, mis on efektiivsuse kindlaksmääratud näitaja. Peale selle toetab kliiniliste tulemuste läbivaatamine haigusevastase kaitse hindamise teel, nagu märgitud uuringus V121-018, järeldust, et B-hepatiidi vaktsiinid vähendavad endiselt efektiivselt B-hepatiidi infektsioone ja nende tõsiseid järelhaigusi.

Suhteliselt kõrge infektsiooniriski tõttu esindab B-hepatiidi positiivsetel emadel sündinud väikelaste rühm populatsiooni, mis oleks vaktsiini võimaliku ebapiisava immunogeensuse suhtes kõige haavatavam. Kuna ei ole teatatud rohkematest B-hepatiidi haigestumise juhtudest pärast HBVAXPRO-ga vaktsineerimist ja EL on väheendeemiline piirkond, ei leidnud inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee märke vahetu ohu kohta.

Uusimad andmed immunogeensuse kohta pärinevad uuringu V232-054 vaheanalüüsist; see on viimastel aastatel kolmas uuring, milles uuriti praeguse ravimi (BTMC tootmisettevõttest) kasutamist noortel täiskasvanutel, kasutades sama annustamisrežiimi (ülejäanud kaks uuringut on V501-011 ja V232-052). Nende kolme uuringu tulemused praeguses ettevõttes toodetava ravimiga kinnitavad kindlaid korratavaid tulemusi, mis tuginevad viimastele varasematele andmetele ning peaksid ennustama ka eeldatavaid tulemusi teistes populatsioonides. Varasemate kogemuste kohaselt ei ole kunagi juhtunud, et kõrged tulemused noorukitel ja noortel täiskasvanutel poleks olnud vastavuses kõrgete tulemustega väikelastel. Seepärast tõendavad selle uuringu tulemused, et praegu saadaval olev ravim annab eeldataval tasemel kaitsvaid antikehi kõikides populatsioonides, kellele see on näidustatud.

Lisaks 5 viimasel aastal HBVAXPRO ja PROCOMVAX andmetega kliinilistes uuringutes immunogeensuse kohta saadud andmetele toetavad nende vaktsiinidega saadavate tulemuste vastuvõetavust USA ja Uus-Meremaa B-hepatiidi juhtumite järelevalveandmed ning müügiloa ohutuse andmebaasis märgitud vaktsineerimise ebaõnnestumise andmete suundumuste analüüs.

Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee palus müügiloa hoidjal läbi viia uuringud vastsündinute, väikelaste, vanemate täiskasvanute ja neerudialüüsi saavate patsientidega, annusevahemiku uuringu ja võimendamise uuringu praeguse koostisega ja uuendatud protsessiga toodetud ravimiga, et vaktsiini kindlalt tagaks piisava tasemega pikaajalise kaitse B-hepatiidi vastu.

Võttes arvesse analüüsivahendite puudumist immunogeensuse ennustamiseks inimesel, kaaluti vajadust testida rekombinantse B-hepatiidi partiisid regulaarselt kliinilistes uuringutes, et tagada eriti uue uuendatud/täiustatud protsessiga toodetud HBVAXPRO püsivalt kõrge immunogeensus. Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee leppis müügiloa hoidjaga kokku, et B-hepatiidi antigeeniga pooleliolevate immunogeensuse kliiniliste uuringute puudumisel viib müügiloa hoidja 4 aasta pärast läbi vaktsiini immunogeensuse uuringu vähemalt iga nelja aasta järel, et kinnitada toodetava ravimiga omandatud kogemuste püsimine ning kliiniliste tulemuste vastavus ootustele.

Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee leppis müügiloa hoidjaga kokku kõikide HBVAXPRO esitusviiside tootekirjelduse läbivaatamises, et kajastada menetluse käigus antud nõuandeid ja soovitusi. Läbivaadatud ravimi omaduste kokkuvõtetes ja märgistustes esitatakse uuendatud teave ravimi kõige parema kasutamise kohta, arvestades uusimaid kliinilisi andmeid. Nende muudatustega lahendatakse põhimõtteliselt inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee ja selle töörühmade poolt tõstatatud mured.

Kuni uuringute tulemuste saamiseni kohustus müügiloa hoidja muutma ravimi omaduste kokkuvõtte lõike 4.2, 4.4, 4.5 (kus see on asjakohane) ja 5.1 järgmiselt:

- kinnitati 4. annuse vajalikkust 12. kuul, kui kasutatakse kiirendatud vaksineerimiskuuri – 0, 1, 2 ja 12 kuud;
- kinnitati soovitusi viia läbi vähenenud immuunsusega patsientide, teistesse kõrge riskiga rühmadesse kuuluvate isikute, kellel ei kujunenud välja immuunvastust, ja oletatava kokkupuutumise korral B-hepatiidiga seroloogiline testimine ja vajadusel täiendavate vaktsiiniannuste manustamine;
- konjugeeritud pneumokokkvaktsiini samaaegne manustamine ei ole soovitatav, sest seda ei ole HBVAXPRO-ga seoses piisavalt uuritud;
- neerudialüüsi saavatel patsientidel, kellel ei ole pärast annuse võimendamist saavutatud piisavalt kõrget antikehade tiitrit, tuleks kaaluda alternatiivsete B-hepatiidi vaktsiinide kasutamist.

## **KOKKUVÕTE**

Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee vaatas põhjalikult läbi kõik HBVAXPRO kohta kättesaadavad tehnilised ja kliinilised andmed. Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee kaalus ka müügiloa hoidja võetud kohustusi vastavalt inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee soovidele kontrollida hoolikalt nüüdsest peale HBVAXPRO-ga saadavaid tulemusi mitmesugustes sobivates kliinilistes uuringutes, mis hõlmavad kõiki vanuse- ja riskikategooriaid. Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee jõudis järeldusele, et selle vaktsiini kasutamine ei tekita vahetut riski ühelegi sihtrühmale, kellele see vaktsiin on näidustatud. Põhjalikult läbivaadatud ravimi omaduste kokkuvõtte minimeerib potentsiaalseid allesjäänud riske vastuvõetava tasemeni.

Tervishoiutöötajatele esitatakse teavet, mis tagab vaktsiini õige kasutamise erinevates vanuse- ja riskikategooriates. Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee kinnitas uue tootekirjelduse ja nõustus lõpetama artikli 20 kohaselt läbiviidud menetluse edasiste regulatiivsete meetmeteta.

Kõiki tõstatatud küsimusi arvesse võttes, sealhulgas HBVAXPRO-ga vaksineerimise järel tekkiva B-hepatiidi madala immunogeensusega seotud probleemide täielikuks uurimiseks vajalik ajagraafik, ning pärast müügiloa hoidja poolt esitatud andmete hindamist jõudis inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee järeldusele, et HBVAXPRO müügiluba tuleks vastavalt määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 5 lõikele 1 muuta.

## HBVAXPRO MÜÜGILOA MUUTMISE ALUSED

### ARVESTADES JÄRGMIST:

Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee on seisukohal, et järgmistel põhjustel tuleks HBVAXPRO tootekirjeldust muuta, et tagada selle jätkuvalt ohutu ja efektiivne kliiniline kasutamine:

- Võttes arvesse vähese immunogeensuse kohta praegu kättesaadavaid andmeid, pidas inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee vajalikuks edasiste uuringute läbiviimist pikaajalise kaitse tagamiseks B-hepatiidi vastu tulevikus praeguse vaktsiiniga.
- Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee leidis, et müügiloa hoidja poolt müügile lastava B-hepatiidi komponendi vähenenud immunogeensus näib tulenevat selle komponendi tootmisprotsessi varieerumisest ning et müügiloa hoidja on tootmisprotsessi põhjaliku läbivaatamise tulemusena määranud kindlaks, et B-hepatiidi vaktsiini komponendi vähenenud immunogeensuse võimalik algpõhjus on praegune adjuvanteerimisprotsess.
- Selle vaktsiini kasutamine ei tekita vahetut riski ühelegi sihtrühmale, kellele see vaktsiin on näidustatud. Põhjalikult läbivaadatud ravimi omaduste kokkuvõte minimeerib potentsiaalseid allesjäänud riske vastuvõetava tasemeni.
- Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee leidis, et HBVAXPRO kasulikkuse ja riski suhe on soodne kõigi B-hepatiidi viirusega nakatuda võivate vanuserühmade kaitsmiseks B-hepatiidi viiruse kõigi teadaolevate alatüüpide põhjustatud infektsiooni vastu.

Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee soovitas muuta HBVAXPRO müügiluba vastavalt määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 5 lõikele 2.