

EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS PATEIKTOS MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRAVIMO LIUDIJIMO KEITIMO PAGRINDAS

ĮVADAS

HBVAXPRO yra monovalentinė vakcina, skirta aktyviajai imunizacijai nuo hepatito B viruso infekcijos, kurią sukelia visi žinomi viruso potipiai, asmenims su padidėjusia hepatito B rizika visose amžiaus grupėse. Veiklioji HBVAXPRO, hepatito B (rekombinacinės) vakcinos, medžiaga yra išgrynintas hepatito B viruso paviršinis rekombinacinis antigenas (HBsAg). HBVAXPRO vakcina skatina specifinį humoralinį ir ląstelinį imuninį atsaką į HBsAg ir taip susidaro aktyvioji imunizacija nuo hepatito B viruso infekcijos. HBVAXPRO nauda yra ta, kad jis veiksmingai saugo visas rizikos žmonių grupes nuo hepatito B, o galutiniame produkte nėra tiomerzolio.

Problema, susijusi su santykinai mažu bendrovės SPMSD gaminamose vakcinose esančio hepatito B (HepB) komponento imunogeniškumu, buvo įvertinta ir aptarta Žmonėms skirtų vaistų komitete (CHMP) ir jo darbo grupėse (Biotechnologijos darbo grupėje, Vakcinų darbo grupėje).

2005 m. gegužės 26 d. CHMP pritarė būtinybei sušaukti ekspertų grupės *ad hoc* susitikimą dėl rekombinacinės hepatito B vakcinos trumpalaikės ir ilgalaikės apsaugos nuo hepatito B. CHMP išreiškė nerimą dėl esančių įrodymų apie nenusipėjimą hepatito B antikūnų atsako kintamumą po vakcinacijos Hexavac. Šis kintamumas, atrodo, susijęs su šiuo metu nekontroliuojamais rekombinacinės Hep B vakcinos sudėtinių dalių gamybos procesais. Nerimas buvo išreikštas dėl mažo Hexavac vakcinos Hep B komponento imunogeniškumo ir dėl galimos įtakos ilgalaikiai apsaugai nuo hepatito B infekcijos bei vakcinacijos veiksmingumui.

Kadangi Hexavac suspensijoje yra sumažėjęs HepB komponento imunogeniškumas, registravimo liudijimo turėtojas (Sanofi Pasteur MSD) buvo paprašytas 2005 m. rugsėjo mėn. pateikti tolesnius duomenis ir paaiškinimus apie HBVAXPRO ir PROCOMVAX sukeltą ilgalaikę imunologinę atmintį ir apsaugą nuo Hep B virusinės infekcijos bei nurodyti tolesnių duomenų pateikimo datą. Plenariniame 2006 m. sausio mėn. posėdyje CHMP išreiškė nerimą dėl HBVAXPRO ir PROCOMVAX vakcinose esančio rekombinacinio Hep B komponento imunogeniškumo sumažėjimo. CHMP aptarė žinių trūkumą apie duomenų ir apskritai apie imuninės atminties klinikinę reikšmę ir sutiko, kad ši problema turi būti atidžiai išnagrinėta, prieš nusprendžiant dėl reglamentavimo veiksmų. Komitetas taip pat pažymėjo, kad paskutinis jaunesnių nei vienerių metų vaikų tyrimas buvo baigtas 2001 m. Tokie seni duomenys turi būti interpretuojami atsargiai, kadangi jie buvo gauti, vartojant iki 2001 m. pagamintos Hep B vakcinos pediatriškas (5µg) dozes. Esama kai kurių indikacijų, kad šiuo metu gaminama Hep B vakcina yra mažiau imunogeniška nei 1990 m. gaminta vakcina. Imunogeniškumo sumažėjimo per keletą metų priežastys iki šiol neišaiškintos.

Buvo numatyta, kad sprendimas bus priimtas, remiantis atsakymais į klausimus dėl kokybės ir klinikinių problemų. Klinikinės problemos buvo diskutuojamos su registravimo liudijimo turėtoju Vakcinų darbo grupėje (VDG) 2006 m. vasario mėn. posėdyje, o kokybės problemos buvo diskutuotos Biotechnologijos darbo grupės posėdyje, vykusiame taip pat 2006 m. vasario mėn.

Žmonėms skirtų vaistų komitetui (CHMP) išreiškus nuomonę dėl HBVAXPRO vakcinos HepB komponento mažo imunogeniškumo, Europos Komisija (EK) 2006 m. vasario 13 d. pradėjo procedūrą pagal Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnį. Buvo prašoma CHMP pareikšti nuomonę, ar HBVAXPRO registravimo liudijimas turėtų būti išlaikytas, pakeistas, sustabdytas, ar panaikintas, remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje nurodyta tvarka.

DISKUSIJA

Kokybės požiūriu nėra jokių techninių, analizės ar tyrimų su gyvūnais modelių, leidžiančių numatyti rekombinacinio hepatito B komponento imunogeniškumą žmogaus organizme. Analizės priemonės gali būti naudojamos kaip nuoseklumo kriterijus, o ne koreliatyvi SPMSD gaminamų vakcinų nuo hepatito B serijų saugumo ir veiksmingumo (imunogeniškumo) priemonė. Kadangi nėra *in vitro* ar *in vivo* sistemų, tinkamų numatyti priimtina vakciną imunogeniškumą žmogaus organizme, svarbu pažymėti, kad registravimo liudijimo turėtojas pasiūlė C3H pelių modelį, kurio pagalba atrodo įmanoma atskirti tinkamas ir netinkamas hepatito B vakcinų serijas. Tačiau naujai pasiūlytas modelis bus reikšmingas prognozei tik tuomet, kai bus visiškai patvirtintas ir bus įrodytas jo gebėjimas skirti HBVAXPRO serijas, kurios klinikinių tyrimų metu pasižymėjo dideliu arba mažu imuniniu atsaku.

Nors esminė per pastaruosius 5 metus sumažėjusio imunogeniškumo priežastis vis dar neaiški, buvo pateikta įrodymų apie geresnę šių dienų gamybos proceso kontrolę. Registravimo liudijimo turėtojas sukūrė patobulintą gamybos procesą produkto imunogeniškumui didinti. Preliminarūs klinikinių tyrimų, atliktų su rekombinacinio hepatito B serija, gauta patobulintu procesu, patvirtina, kad dabartinės HBVAXPRO vakciną imunogeniškumas atitinka istorinį standartą, ir pateikia įrodymų apie didesnio GMT su HBVAXPRO, pagaminto modifikavus gamybos procesą, tendenciją.

CHMP apžvalgoje pateikiami 7 HBVAXPRO ir Procomvax tyrimų (kurių vienas tebevyksta) duomenys. Šie tyrimai buvo atlikti skirtingose rizikos žmonių grupėse ir skirtingose amžiaus kategorijose, t. y. buvo tirti motinų, kurios yra hepatito B viruso nešiotijos, vaikai, kūdikiai, jauni sveiki suaugusieji ir sveiki 16–35 m. amžiaus asmenys.

Registravimo liudijimo turėtojo atliktų tyrimų, siekiant gauti duomenų apie HBVAXPRO ir Procomvax vakciną, metu daugelio vakcinuotųjų asmenų organizme buvo pasiektas seroprotekcijos lygis. Nėra įrodymų apie trumpalaikės ar ilgalaikės apsaugos pažeidimus. Nors kai kurių pastarųjų 5 metų tyrimų rezultatai rodo mažesnę hepatito B vakciną GMT nei atsakas, nustatytas 1990 m., pirmiau aprašytų tyrimų klinikiniai duomenys rodo pastovų didelį anti-HBs apsauginį dažnį serume, kuris yra pripažintas veiksmingumo koreliatu. Be to, klinikinių tyrimų apžvalgoje paremiama išvada, kad apsisaugant nuo ligos, kaip tai pažymėta V121-018 bandyme, hepatito B vakciną, silpninant hepatitą B ir jo rimtas pasekmes, yra veiksmingas.

Dėl santykinai didelės infekcijos rizikos hepatito B viruso nešiotjų motinų pagimdyti kūdikiai sudaro populiaciją, kuri būtų labiausiai pažeidžiama dėl galimo vakciną imunogeniškumo nepakankamumo. Kadangi šiuo metu nėra duomenų apie padidėjusį hepatito B protrūkių po HBVAXPRO vakcinacijos skaičių, ir ES yra mažo endemiškumo regionas, CHMP nemato prasmės skelbti neatidėliotinus išpėjimus dėl saugumo.

Naujausius duomenis apie imunogeniškumą pateikia preliminarus V232-054 tyrimas. Tai yra trečiasis tyrimas per pastaruosius keletą metų, tiriantis šiuo metu esamą produktą (taikant BTMC gamybos įrangą), jauniems suaugusiems asmenims skiriant vienodą dozių kursą (du kiti tyrimai yra V501-011 ir V232-052). Šių trijų tyrimų, atliktų su dabartine įranga gamintu produktu, rezultatai patvirtina rimtą, atkuriamą istoriniais duomenimis grįstą produkto veiksmingumą ir taip pat turėtų numatyti veiksmingumą kitose populiacijose. Ankstesnė patirtis niekada nerodė pavyzdžių, atspindinčių, kaip didelis produkto veiksmingumas paaugliams ir jauniems suaugusiems neatitiko didelio veiksmingumo kūdikiams. Todėl šio tyrimo rezultatai pateikia įrodymų, kad šiuo metu esamas produktas užtikrina laukiamą apsauginių antikūnų kiekį visose populiacijose, kurioms jis indikuojamas.

Atsižvelgiant į paskutiniųjų 5 metų klinikinių tyrimų duomenis apie HBVAXPRO ir PROCOMVAX imunogeniškumą, priimtina šių vakcinų veiksmingumą remia Jungtinių Valstijų ir Naujosios Zelandijos hepatito B priežiūros tyrimų duomenys ir registravimo liudijimo turėtojo saugumo duomenų bazėje pateikta vakciną nepakankamumo tendencijos analizė.

CHMP paprašė registravimo liudijimo turėtojo atlikti tyrimus su naujagimiais, kūdikiais, vyresniais suaugusiais asmenimis, dializuojamais pacientais bei dozavimo ir produkto pastiprinimo, naudojant

esamą ir gamybos procese patobulintą produktą, tyrimus, siekiant užtikrinti pakankamą ilgalaikę apsaugą nuo hepatito B.

Dėl analizės priemonių, leidžiančių numatyti vakcinos imunogeniškumą žmogaus organizme, stokos, buvo pritarta poreikiui klinikiniais tyrimais reguliariai tirti rekombinacinio HepB partijų imunogeniškumą, siekiant užtikrinti pastovų didelį naujai įdiegtu patobulintu būdu gautos HBVAXPRO vakcinos imunogeniškumą. CHMP susitarė su registravimo liudijimo turėtoju, kad po 4 metų, kadangi dabar klinikiniai hepatito B antigeno imunogeniškumo tyrimai nevyksta, registravimo liudijimo turėtojas pradės vykdyti vakcinos imunogeniškumo tyrimus ne rečiau kaip kas ketveri metai, taip patvirtindamas, kad produkto gaminimo patirtis lieka tokia pat, o klinikinis veiksmingumas atitinka lūkesčius

CHMP susitarė su registravimo liudijimo turėtoju dėl informacijos apie HBVAXPRO peržiūrą, atsižvelgiant į procedūros metu gautus patarimus ir konsultacijas. Redaguota SPC ir PL suteikia atnaujintą informaciją, leidžiančią tinkamiausiai panaudoti produktą, atsižvelgiant į naujausius klinikinius duomenis. Šie pakeitimai iš esmės atsako į CHMP ir jos darbo grupėms nerimą kėlusius klausimus.

Laukdamas tyrimų rezultatų, registravimo liudijimo turėtojas įsipareigojo redaguoti SPC 4.2, 4.4, 4.5 (kur reikia) ir 5.1 skyrius taip:

- Buvo sustiprintas didesnis ketvirtosios dozės 12-tą mėnesį poreikis, taikant glaustesnę dozavimo schemą 0, 1, 2 ir 12 mėnesį.
- Buvo sugriežtintos rekomendacijos atlikti serologijos tyrimus ir pagal poreikį skirti papildomas vakcinos dozes imunokompromisiniams pacientams, kitoms didelės rizikos žmonių, kuriems nėra atsako, grupėms, ir numanomo hepatito B protrūkio atveju.
- Nerekomenduojama kartu vartoti pneumokokų konjugato vakcinos, kadangi jos veikimas kartu su HBVAXPRO nebuvo pakankamai ištirtas.
- Dializuojamiems pacientams, kurių nepakankamas antikūnų titras susidaro po pakartotinės vakcinos, turėtų būti vartojamos alternatyvios hepatito B vakcinos.

IŠVADA

CHMP plačiai apžvelgė visus galimus HBVAXPRO techninius ir klinikinius duomenis. CHMP taip pat įvertino registravimo liudijimo duotus įsipareigojimus, atsakant į CHMP pageidavimą nuo dabar kruopščiai kontroliuoti HBVAXPRO rezultatus klinikiniuose tyrimuose, įskaitant visas amžiaus ir rizikos kategorijas. CHMP priėjo išvadą, kad vartojant šią vakciną staigi rizika nekils jokiai grupei, kuriai yra indikuojama vakcina. Likusi galima rizika bus minimaliai sumažinta priimtinu lygiu, iš esmės peržiūrint SPC.

Informacija bus pateikta sveikatos apsaugos darbuotojams ir bus užtikrinamas tinkamas įvairioms amžiaus ir rizikos kategorijoms priklausančių asmenų vakcinos vartojimas. CHMP patvirtino naują informaciją apie preparatą ir sutiko užbaigti 20 straipsnio procedūrą be jokių tolesnių reguliacinių veiksmų.

Atsižvelgiant į visus kilusius klausimus, įskaitant laikotarpį, kurio reikia visiškai ištirti visas HBVAXPRO vakcinos su mažu HepB imunogeniškumu susijusias problemas ir vėlesnius registravimo liudijimo turėtojo pateiktų duomenų vertinimus, CHMP priėjo išvadą, kad HBVAXPRO registravimo liudijimas turėtų būti pakeistas pagal Reglamento (EB) Nr. 726/2004 5 straipsnio 1 dalį.

HBVAXPRO REGISTRAVIMO LIUDIJIMO PAKEITIMO PAGRINDAS

KADANGI:

CHMP nuomone, siekiant palaikyti saugų ir veiksmingą vakcinos klinikinį vartojimą, informacija apie HBVAXPRO produktą turi būti pakeista, dėl šių priežasčių:

- Atsižvelgdamas į šiandien turimus duomenis, rodančius mažą imunogeniškumą, CHMP nustatė tolesnių tyrimų poreikį, kurie ateityje užtikrintų ilgalaikę apsaugą dabartine vakcina nuo hepatito B.
- CHMP nustatė, kad registravimo liudijimo turėtojo išleisto HepB komponento sumažėjęs imunogeniškumas, atrodo, susijęs su šio komponento gamybos procesu. Toliau išsamiai apžvelgdamas gamybos procesą, registravimo liudijimo turėtojas nustatė esamą pagalbinių procesų kaip galimą esminę sumažėjusio HepB vakcinos komponento imunogeniškumo priežastį.
- Vartojant šią vakciną, nekils staigi rizika jokioms grupėms asmenų, kuriems indikuojama vakcina. Likusi galima rizika bus minimaliai sumažinta priimtinu lygiu, iš esmės peržiūrint SPC.
- CHMP nuomone, HBVAXPRO naudos / rizikos pusiaulyra, apsaugant nuo hepatito B viruso (visų žinomų jo potipių) infekcijos visų amžiaus kategorijų asmenis, atsižvelgiant į rizikingą hepatito B viruso poveikį, išlieka palanki.

CHMP rekomendavo keisti HBVAXPRO registravimo liudijimą, remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 5 straipsnio 2 dalimi.