

## EMEA POOLT ESITATUD HEXAVACI MÜÜGILOA PEATAMISE TEADUSLIKUD PÕHJENDUSED NING ALUSED

### SISSEJUHATUS

Hexavac on kuuevalentne vaktsiin, mis sisaldab *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, hepatiit B viiruse, lastehalvatuse viiruse ja *Haemophilus influenzae* tüüp b anti-geenide kombinatsiooni. Nimetatud kombineeritud vaktsiin on näidustatud laste esmaseks ja korduvaks vaktsineerimiseks loetletud viiruste ja bakterite poolt põhjustatud haiguste vastu.

Inimtervishoius Kasutatavate Ravimite Komitee ja selle töögrupid (biotehnoloogia töögrupp, vaktsiinide töögrupp) hindas ja arutas põhjalikult Hexavac vaktsiinis sisalduva hepatiit B (HepB) komponendi suhteliselt madala immunogeensusega seotud küsimusi.

26. mail 2005. aastal otsustas Inimtervishoius Kasutatavate Ravimite Komitee, et on vajalik kokku kutsuda sihtekspertgrupi koosolek rekombinantsete hepatiit B vaktsiinide poolt esile kutsutud hepatiidi lühi- ja pikaajalise kaitse teemal. Inimtervishoius Kasutatavate Ravimite Komitee väljendas muret tõendusmaterjali suhtes, mis näitab hepatiit B vastaste antikehade tekke ennustamatut varieeruvust organismist pärast Hexavac vaktsiiniga vaktsineerimist. Nimetatud varieeruvuse põhjuseks on ilmselt hetkel kontrollimatud variatsioonid rekombinantse HepB vaktsiinikomponendi tootmisprotsessis. Väljendati muret Hexavaci HepB komponendi madala immunogeensuse ja võimalike tagajärgede eest, mida põhjustab pikaajaline kaitse hepatiit B infektsiooni vastu ning korduvvaktsineerimine nimetatud vaktsiiniga.

2005. aasta juulist kuni septembrini esitas müügiloa hoidja Inimtervishoius Kasutatavate Ravimite Komiteele ja selle töögruppidele suulisi selgitusi HepB komponendi madala immunogeensuse kohta Hexavac vaktsiini poolt esile kutsutud pikaajalises hepatiit B profülaktikas.

14. septembril 2005. aastal algatas Euroopa Komisjon läbivaatamismenetluse nõukogu määruse (EMÜ) nr 2309/93 artikli 18 muudetud versiooni alusel pärast seda, kui Inimtervishoius Kasutatavate Ravimite Komitee avaldas muret Hexavaci HepB komponendi madala immunogeensuse kohta. Inimtervishoius Kasutatavate Ravimite Komiteel paluti anda hinnang, kas vastavalt nõukogu määruse (EMÜ) nr 2309/93 artikli 18 muudetud versioonile tuleb Hexavaci müügiluba säilitada, muuta, peatada või tagasi võtta.

### ARUTELU

Huvi HepB komponendi immunogeensuse vastu suurenes, kui pärast Hexavaci ja teiste meningokokiliste ja pneumokokiliste vaktsiinide samaaegset kasutamist täheldati oodatust madalamaid serokonversiooni määrasid. Nende tähelepanekute alusel algatas müügiloa hoidja ulatusliku uurimisprogrammi, mille eesmärgiks oli madalama immuunvastuse põhjuse väljaselgitamine.

Müügiloa hoidja uuris HepB komponendi immunogeensuse ennustamatuid variatsioone. Müügiloa hoidja esitas arengustrateegiad probleemi põhjuse selgitamiseks ja immunogeensema valemi välja-töötamiseks. Müügiloa hoidja uuris tootmisprotsessi kriitilisi etappe ja kõige tõenäolisema HepB komponendi immunogeensuse suurendamise strateegiana pakuti välja vaktsiini modifitseerimise etapp.

Hiljutine tähelepanek, et esmalt Hexavac vaktsiiniga immuniseeritud lastel tekkinud vastusreaktsioon korduvvaktsineerimisele monovalentse hepatiit B vaktsiiniga on esmase immunisatsiooni järgselt saavutatud geomeetriliste keskmiste tiitrite funktsioon, suurendas muret veelgi. Lastel, kelle algne immuunvastus jäi vahemikku 10 kuni 100 anti-HbsAg antikeha mIU/ml, tekkis 7–9 aasta vanustele lastele manustatud monovalentse hepatiit B vaktsiini üksikannuse järgselt nõrgem vastusreaktsioon või

vastusreaktsioon puudus täielikult võrreldes nende lastega, kellel määratud algtiitrid jäid vahemikku 100 kuni 1000 mIU/ml. Selline tulemus saadi üsna piiratud arvu imikute uurimisel, kuid see suurendas muret, sest tulemused, mis on esimesest vaktsineerimisest nõrgemad, kas siis kordusannusega või ilma selleta, on ootamatud.

Teisest küljest ei ole senini olnud teateid hepatiit B haigestumise juhtudest pärast Hexavaciga immuniseerimist, kuid tuleb arvesse võtta, et Euroopa Liit on madala endeemilise riskiga piirkond ja et individuaalsed riskid suurenevad ilmselt hilisemates eluperioodides.

Arvestades hetkel olemasolevat teavet, arwab Inimtervishoius Kasutatavate Ravimite Komitee, et lastel kasutatavate hepatiit B vaktsiinide immunogeensus peaks olema võimalikult suur ja et pärast nende vaktsiinide kasutamist oleks kaitsva toime tagamiseks teismeliseas, kus vaktsineeritud patsiendid puutuvad kokku kõrgema infektsiooniriskiga kui imiku- ja lapseas, vaja teha maksimaalselt üks korduvvaktsineerimine.

Müügiloa hoidja kordas oma pühendumust testi leidmiseks, mis eristaks Hexavaci need partiid, mis kliiniliste katsete ajal on andnud hea vs ebapiisava immuunvastuse. Lisaks tegi müügiloa hoidja ettepaneku teha ravimi omaduste loetellu muudatusi – nimelt pneumokokkide ja meningokokkide vastaste konjugeeritud vaktsiinide eraldi manustamise kohta. Hexavaci HepB komponendi immunogeensusse parandamise osas tehakse pidevaid jõupingutusi. Müügiloa hoidja tegi ettepaneku teha täiendavaid uuringuid ning lisaks töötada välja hepatiit B jälgimisprogramm.

Hoolimata müügiloa hoidja ettepanekutest arvas Inimtervishoius Kasutatavate Ravimite Komitee, et müügiloa hoidja ettepanekute rakendatavust on vaja tõestada andmetega, mille sobivus tuleb kindlaks määrata. Lisaks olid ka ravimi omaduste loetelus välja pakutud muudatuste sõnastused ebapiisavad, et anda adekvaatselt edasi HepB tootmisprotsessi märkimisväärtetest varieeruvustest põhjustatud efektiivsuse probleemide negatiivseid tagajärgi.

## JÄRELDUS

Kokkuvõttes arutas Inimtervishoius Kasutatavate Ravimite Komitee Hexavaci HepB komponendi madala immunogeensusse multifaktoriaalset olemust. Viidati Hexavac vaktsiinis sisalduva HepB komponendi väga muutuvalle kvaliteedile, mis on tingitud tootmisprotsessist, kuid mille madala immunogeensusse täpset põhjust ei ole siiski senini tuvastatud.

Loetletud asjaolusid kaaluti koos seni täheldatud kliiniliste tagajärgedega ja seoses väikese kasu ning ebamäärasusega, mis ilmnes sihtpopulatsioonil Hexavac'iga vaktsineerimisel hepatiit B vastu.

Arvestades hetkel kättesaadavaid madalale immunogeensussele viitavaid andmeid, leidis Inimtervishoius Kasutatavate Ravimite Komitee, et jätkuv immuniseerimine Hexavac vaktsiiniga on seotud võimalike ohtudega hepatiit B nakkuse vastase pikaajalise kaitse ja Hexavac vaktsiiniga immuniseeritute kordusvaktsineerimise tõhususe osas. Inimtervishoius Kasutatavate Ravimite Komitee leidis, et müügiloa hoidja poolt väljastatava HepB komponendi vähenenud immunogeensusse põhjus näib olevat selle osise tootmisprotsessi muutlikkus.

Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee otsustas, et kliinilised alternatiivid eksisteerivad ehk et on olemas teisi kuuevalentseid vaktsiine või Hexavaciga samu komponente sisaldavaid ekvivalentseid vaktsiinide kombinatsioone.

Arvestades kõiki tõstatatud küsimusi, sealhulgas ka aega, mis kulub kõikide Hexavaciga immuniseerimise järgsete HepB madala immunogeensusse küsimuste täielikuks uurimiseks, soovitas Inimtervishoius kasutatavate ravimite komitee peatada Hexavaci müügiloa.

## HEXAVACI MÜÜGILOA PEATAMISE ALUSED

### OTSUSTATI JÄRGMIST

Inimtervishoius Kasutatavate Ravimite Komitee on arvamusel, et Hexavac vaktsiini kasutamist tavapärasel kliinilises meditsiinis ei ole võimalik jätkata, sest:

- Arvestades hetkel kättesaadavaid madalale immunogeensusele viitavaid andmeid, leidis Inimtervishoius Kasutatavate Ravimite Komitee, et jätkuv immuniseerimine Hexavac vaktsiiniga on seotud võimalike ohtudega hepatiit B nakkuse vastase pikaajalise kaitse ja Hexavac vaktsiiniga immuniseeritute kordusvaktsineerimise tõhususe osas.
- Inimtervishoius Kasutatavate Ravimite Komitee leidis, et müügiloa hoidja poolt väljastatava HepB komponendi vähenenud immunogeensuse põhjus näib olevat selle osise tootmisprotsessi muutlikkus.
- Inimtervishoius Kasutatavate Ravimite Komitee otsustas, et Hexavac vaktsiini kasulikkuse/riski tasakaal laste esmasel ja korduval vaktsineerimisel difteeria, teetanuse, läkakõha, kõigi tuntud viiruse alatüüpide poolt põhjustatud hepatiit B, lastehalvatuse ja *Haemophilus influenzae* tüüp b poolt põhjustatud invasiivsete infektsioonide vastu, ei ole soodne.

Inimtervishoius Kasutatavate Ravimite Komitee soovitas peatada Hexavac vaktsiini müügiloa.

Ravimil on müügiluba lõpetatud