

EMEAN ESITTÄMÄT PROCOMVAXIN MYYNTILUVAN MUUTTAMISEN PERUSTEET JA SIIHEN LIITTYVÄT TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

JOHDANTO

Procomvax on hyväksytty käytettäväksi 6 – 15 kuukauden ikäisillä lapsilla rokotukseen *Haemophilus influenzae* tyyppi b:n aiheuttamaa invasiivista sairautta vastaan ja kaikkien hepatiitti-B-viruksen tunnettujen alatyypin aiheuttamia infektioita vastaan. Procomvaxin vaikuttavia aineita ovat polyribosyyliiribitolifosfaatit (PRP), jotka on puhdistettu *Haemophilus influenzae* ja yhdistetty kemiallisesti *Neisseria meningitidis*en ulkokalvoproteiini-kompleksiin (OMPC), sekä B-hepatiittiviruksen B-hepatiitin pinta-antigeenista (HBsAg), joka on peräisin hiivan rekombinanttikannasta. Nämä tartuttaa aiheuttamattomat aineet suojaavat lapsia *Haemophilus influenzae* -tyyppi b:n aiheuttamaa invasiivista sairautta vastaan (aivojen ja selkäydinkudosten infektiot, veren infektio jne.) sekä hepatiitti-B-viruksen kaikkien tunnettujen alaryhmien aiheuttamia infektioita vastaan voimistamalla immuunivastetta (immunogeeninen vaikutus) näitä infektioita vastaan.

CHMP päätti 26. toukokuuta 2005, että on tarpeen kutsua koolle hepatiittia käsittelevä tilapäinen asiantuntijaryhmä keskustelemaan rekombinanttien hepatiitti B -rokotteiden antamasta lyhyt- ja pitkäaikaisesta suojasta. CHMP oli huolissaan näytöstä, joka koski hepatiitti B -viruksen vasta-aine-vasteen ennakoimatonta vaihtelua Hexavac-rokotuksen jälkeen. Tämä vaihtelu näyttää liittyvän rekombinantin HepB-rokote-komponentin valmistusprosessin tällä hetkellä kontrolloimattomiin poikkeamiin. Huolenaiheina olivat Hexavacin HepB-komponentin alhainen immunogeenisuus sekä sen mahdolliset vaikutukset pitkäaikaiseen suojaan hepatiitti B -virusinfektioita vastaan ja primaarirokotuksen jälkeiseen tehosterokotukseen tällä rokotteella.

Sen jälkeen, kun Hexavacin myyntilupa oli keskeytetty rokotteen HepB-komponentin alentuneen immunogeenisuuden vuoksi, myyntiluvan haltijaa (Sanofi Pasteur MSD) pyydettiin syyskuussa 2005 antamaan lisätietoja ja selvityksiä HBVAXPRO:n ja PROCOMVAX:n pitkäaikaisesta immunologisesta muistista ja suojasta hepatiitti B -virusinfektioita vastaan sekä lisätietojen toimittamisen ajankohdasta.

CHMP vahvisti tammikuussa 2006 pitämässään täysistunnossa olevansa huolissaan HBVAXPRO:n ja PROCOMVAX:n sisältämän rekombinantin HepB-komponentin alentuneesta immunogeenisuudesta. CHMP keskusteli siitä, ettei tulosten kliinisestä merkityksestä ja yleensä immuunimuistista ole nykyisin saatavana tietoa, ja se katsoi, että näitä kysymyksiä on tarkasteltava huolellisesti, ennen kuin päätetään lakisäätötoimenpiteistä.

Komitea pani myös merkille, että edellinen tutkimus alle vuoden ikäisillä imeväisillä tehtiin vuonna 2001. Tähän asti saatuja tietoja on siksi tulkittava varoen, sillä ne saatiin käyttämällä ennen vuotta 2001 tuotettua HepB-rokotteen lapsille tarkoitettua annosta (5 µg). On saatu viitteitä siitä, ettei nykyisin tuotettava HepB-rokote ole yhtä immunogeeninen kuin 1990-luvulla tuotettu rokote. Usean vuoden aikana tapahtuneen immunogeenisuuden alenemisen syy on vielä epäselvä.

Todettiin, että päätös tehdään myöhemmin laatuksymyksiin ja kliinisiin kysymyksiin saatujen vastausten perusteella. Kliinisistä kysymyksistä keskusteltiin myyntiluvan haltijan kanssa rokotetyöryhmässä (VWP) sen helmikuussa 2006 pitämässä kokouksessa, kun taas laatuksymyksistä keskusteltiin helmikuussa 2006 pidetyssä biotekniikkatyöryhmän (BWP) kokouksessa.

Euroopan komissio pani 13. helmikuuta 2006 vireille asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklassa tarkoitetun menettelyn sen jälkeen, kun CHMP oli ilmaissut huolensa PROCOMVAX:n HepB-komponentin alhaisesta immunogeenisuudesta. CHMP:tä pyydettiin antamaan lausunto siitä, olisiko PROCOMVAX:n myyntilupa pidettävä voimassa, olisiko sitä muutettava tai olisiko se keskeytettävä tai peruutettava asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklassa tarkoitetun menettelyn mukaisesti.

KESKUSTELU

Laadun osalta ei ole olemassa teknisiä, analyttisiä tai eläinperäisiä välineitä, joilla voitaisiin ennakoita rekombinanttien hepatiitti B -komponenttien immunogeenisuutta ihmisillä. Analyttisiä välineitä voidaan käyttää johdonmukaisuuden arviointiperusteena muttei SPMSD:n tuottamien hepatiitti B -erien turvallisuuden ja tehon (immunogeenisuuden) korrelaateina. Ihmisillä hyväksyttävän immunogeenisuuden ennakoitiin ei ole olemassa *in vitro*- eikä *in vivo* -järjestelmää, joten on tärkeää huomauttaa tässä vaiheessa, että myyntiluvan haltijan ehdottama C3H-hiirimalli näyttää pystyvän erottamaan toisistaan hyväksyttävät hepatiitti B -erät ja muut erät. Ehdotetulla uudella mallilla on kuitenkin vain predikttiivinen arvo sen jälkeen, kun se on täysin validoitu ja sen on osoitettu pystyvän erottamaan toisistaan PROCOMVAX-erät, joista on saatu korkea tai alhainen immuunivaste kliinisten tutkimusten aikana.

Viiden viime vuoden aikana tapahtuneen immunogeenisuuden alentumisen perimmäinen syy ei ole vielä selvä, mutta esitettiin näyttöä, jonka mukaan valmistusprosessi lienee nykyisin entistä paremmin kontrolloitu. Myyntiluvan haltija kehitti parannetun valmistusprosessin immunogeenisuuden lisäämiseksi. Parannetussa prosessissa valmistetuilla rekombinanteilla hepatiitti B -erillä tehdyn kliinisen tutkimuksen väliaikaiset tulokset vahvistavat, että nykyisen PROCOMVAX-rokotteen immunogeenisuus on alkuperäisellä tasolla, ja ne antavat näyttöä johdonmukaisesta suuntauksesta kohti entistä korkeampia geometrisia keskiarvotittereita (GMT) muutetussa prosessissa valmistetulla PROCOMVAX:lla.

CHMP:n tarkastelemat tiedot sisälsivät tietoja seitsemästä HBVAXPRO:lla ja PROCOMVAX:lla tehdystä tutkimuksesta, joista yksi on vielä kesken. Nämä tutkimukset tehtiin erilaisissa riski- ja ikäryhmissä eli hepatiitti B -positiivisille äideille syntyneillä lapsilla, imeväisillä, terveillä nuorilla aikuisilla ja terveillä 16–35-vuotiailla.

Myyntiluvan haltijan HBVAXPRO:lla ja PROCOMVAX:lla toistaiseksi tekemissä tutkimuksissa on saavutettu serosuoja valtaosalla rokotetuista. Vaikutuksista lyhyt- tai pitkäaikaiseen suojaan ei ole saatu näyttöä. Vaikka joissakin viiden viime vuoden aikana tehdyistä tutkimuksista hepatiitti B -rokotteiden GMT-arvot olivat 1990-luvun alussa havaittuja vasteita alemmat, rahoittajan edellä kuvatuista tutkimuksista saamat kliiniset tiedot osoittavat johdonmukaisen ja korkean hepatiitti B -serosuojan, joka on tehon vakiintunut korrelaatti. Lisäksi kliinisen tehon tarkastelu V121-018-tutkimuksessa todetun tautisuojaan kannalta tukee johtopäätöstä, jonka mukaan hepatiitti B -rokotteet vähentävät edelleen tehokkaasti hepatiitti B -virusinfektioita ja niiden vakavia jälkiseurauksia. Suhteellisen korkean infektioriskin vuoksi hepatiitti B -positiivisille äideille syntyneiden imeväisten ryhmä edustaa joukkoa, jolle rokotteen mahdollinen riittämätön immunogeenisuus on todennäköisesti suurin riski. CHMP ei pystynyt yksilöimään välittömiä turvallisuusriskejä, sillä hepatiitti B -tapausten lisääntymisestä PROCOMVAX-rokotuksen jälkeen ei ole toistaiseksi saatu ilmoituksia, kun otetaan huomioon alhainen esiintyvyys EU:n alueella.

Uusimmat immunogeenisuustiedot ovat peräisin V232-054-tutkimuksen väliaikaisesta analyysistä. Kyseessä on kolmas viime vuosina tehty tutkimus, jossa tutkittiin nykyistä lääkevalmistetta (BTMC:n tuotantolaitoksesta) nuorilla aikuisilla käyttämällä samaa annostusta (kaksi muuta tutkimusta ovat V501-011 ja V232-052). Nykyisessä laitoksessa tuotetulla valmisteella tehtyjen kolmen tutkimuksen tulokset vahvistavat luotettavan ja toistettavissa olevan tehon näiden viimeaikaisten historiatietojen perusteella, ja niiden pitäisi lisäksi ennakoita muistakin ryhmistä odotettua tehoa. Aiempien kokemusten mukaan ei ole ilmennyt yhtään tapausta, jossa suuri teho murrosikäisillä ja nuorilla aikuisilla ei olisi vastannut suurta tehoa imeväisillä. Tämän tutkimuksen tuloksista saadaan siten näyttöä siitä, että nykyisin saatavana olevasta valmisteesta saadaan odotettu suojaavien vasta-aineiden taso kaikissa ryhmissä, joille se on tarkoitettu.

Viiden viime vuoden aikana HBVAXPRO:lla ja PROCOMVAX:lla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista saatujen immunogeenisuustietojen lisäksi näiden rokotteen hyväksyttävää tehoa voidaan tukea Yhdysvalloista ja Uudesta-Seelannista saaduilla hepatiitti B -tapausten seurantatiedoilla sekä myyntiluvan haltijan turvallisuustietokantaan ilmoitettujen rokotuksen epäonnistumisten suuntausten analyysillä.

CHMP pyysi myyntiluvan haltijaa tekemään tutkimuksia vastasyntyneistä, imeväisistä, vanhemmista aikuisista, munuaisdialyysipotilaista ja annosväleistä sekä tehosterokotetutkimuksen nykyisellä valmisteella ja parannetussa prosessissa tuotetulla valmisteella, jotta voidaan varmistaa, että rokote antaa riittävän tason pitkäaikaisen suojan hepatiitti B -virusta vastaan.

Immunogeenisuuden ennakoitua ihmisillä koskevien analyttisten välineiden puuttuessa käsiteltiin rekombinanttien HepB-erien säännöllisen testauksen tarvetta kliinisissä tutkimuksissa, jotta voidaan varmistaa erityisesti uuden päivitetyn/parannetun prosessin mukaan tuotetun PROCOMVAX:n johdonmukaisen korkea immunogeenisuus. CHMP sopi myyntiluvan haltijan kanssa, että neljän vuoden kuluessa – myyntiluvan haltijan hepatiitti B -viruksen antigeenilla tehtävien immunogeenisuutta koskevien jatkuvien kliinisten tutkimusten puuttuessa – myyntiluvan haltija tekee tutkimuksen rokotteen immunogeenisuudesta vähintään joka neljäs vuosi, jotta voidaan vahvistaa, että lääkevalmisteesta saadut kokemukset ovat edelleen yleisiä ja että kliininen teho vastaa odotuksia.

CHMP sopi myyntiluvan haltijan kanssa PROCOMVAX:n kaikkien pakkausmuotojen valmistetietojen muuttamisesta menettelyn aikana annettujen neuvon ja ehdotusten mukaisesti. Muutetuissa valmisteyhteenvedoissa ja pakkausselosteissa on ajantasaista tietoa uusimpiin kliinisiin tietoihin perustuvasta valmisteen asianmukaisesta käytöstä. Näissä muutoksissa otetaan periaatteessa huomioon CHMP:n ja sen työryhmien esille tuomat huolenaiheet.

Odoteltaessa tutkimusten tuloksia myyntiluvan haltija on sitoutunut muuttamaan valmisteyhteenvedon kohtaa 5.1 sen ajantasaistamiseksi kliinisten tutkimusten uusilla tuloksilla, jotka koskevat anti-HBs-vastetta henkilöillä, jotka on aikaisemmin rokotettu hepatiitti B-rokotteella, ja niillä, joita ei ole sillä rokotettu, sekä anti-PRP-vastetta.

JOHTOPÄÄTÖS

CHMP tarkasteli perusteellisesti kaikkia PROCOMVAX:sta saatavana olevia teknisiä ja kliinisiä tietoja. CHMP käsitteli myös sitoumuksia, jotka myyntiluvan haltija oli antanut vastauksena CHMP:n pyyntöihin, joiden mukaan sen on tästä lähtien valvottava tarkkaan PROCOMVAX:n tehoa kaikki ikä- ja riskiryhmät käsittävässä asianmukaisten kliinisten tutkimusten sarjassa. CHMP päätteli, ettei tämän rokotteen käyttö aiheuta välitöntä riskiä yhdellekään kohderyhmälle, jolle rokote on tarkoitettu. Mahdolliset jäljellä olevat riskit minimoidaan hyväksyttävälle tasolle perusteellisesti muutetussa valmisteyhteenvedossa.

Hoitoalan ammattilaisille annetaan tietoa, ja rokotteen asianmukainen käyttö varmistetaan erilaisissa ikä- ja riskiryhmissä. CHMP hyväksyi uudet valmistetiedot ja suostui päättämään 20 artiklassa tarkoitetun menettelyn ilman muita lakisäätöisiä toimenpiteitä.

Kun otetaan huomioon kaikki esille tuodut seikat, mukaan luettuina kaikkien HepB:n alhaiseen immunogeenisuuteen PROCOMVAX-rokotuksen jälkeen liittyvien kysymysten selvittämiseen ja myyntiluvan haltijan toimittamien tietojen arviointiin kuluva aika, CHMP päätteli, että PROCOMVAX:n myyntilupaa on muutettava asetuksen (EY) N:o 726/2004 5 artiklan 1 kohdan mukaisesti.

PROCOMVAXN MYYNTILUVAN MUUTTAMISEN PERUSTEET

Sen johdosta, että

CHMP on sitä mieltä, että PROCOMVAX:n valmistetietoja on muutettava turvallisen ja tehokkaan kliinisen käytön varmistamiseksi seuraavista syistä:

- kun otetaan huomioon alhaisesta immunogeenisuudesta nykyisin saatavana olevat tiedot, CHMP totesi, että tarvitaan lisätutkimuksia, jotta voidaan tulevaisuudessa varmistaa pitkäaikainen suoja hepatiitti B -virusta vastaan nykyisellä rokotteella,
- CHMP totesi, että myyntiluvan haltijan HepB-komponentin alentunut immunogeenisuus näyttää johtuvan vaihtelusta tämän komponentin tuotantoprosessissa ja että valmistusprosessin perusteellisen tarkastelun jälkeen myyntiluvan haltija on yksilöinyt nykyisen adjuvantointiprosessin HepB-rokotekomponentin alentuneen immunogeenisuuden mahdolliseksi syyksi,
- tämän rokotteen käyttö ei aiheuta välitöntä riskiä yhdellekään kohderyhmälle, jolle rokote on tarkoitettu. Mahdolliset jäljellä olevat riskit minimoidaan hyväksyttävälle tasolle perusteellisesti muutetussa valmisteyhteenvedossa,
- CHMP katsoi, että PROCOMVAX:n hyöty-riskisuhde on edelleen myönteinen, kun kyseessä on sen tarjoama suoja kaikkien tunnettujen hepatiitti B -viruksen alatyypin aiheuttamaa infektiota vastaan kaikissa ikäryhmissä, joilla hepatiitti B -altistuksen vaara on olemassa,

CHMP suosittelee PROCOMVAX:n myyntilupien muuttamista asetuksen (EY) N:o 726/2004 5 artiklan 2 kohdan mukaisesti.