

EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS PATEIKTOS MOKSLINĖS IŠVADOS IR PROCOMVAX REGISTRAVIMO LIUDIJIMO PAKEITIMO PAGRINDAS

IŽANGA

Procomvax patvirtinta indikacija - 6 savaičių - 15 mėnesių kūdikių vakcinacijai nuo invazinių ligų, sukiamų b tipo *Haemophilus influenzae*, ir nuo visų žinomų hepatito B potipių sukeltų infekcijų. Veikliąją Procomvax medžiagą sudaro poliribozilribitolio fosfatas (PRP), išskirtas iš *Haemophilus influenzae* ir cheminiu būdu sujungtas su kitu *Neisseria meningitidis* išorinės membranos baltymo kompleksu (OMPC), ir hepatito B paviršinis antigenas (HBsAg) iš hepatito B viruso, gautas iš rekombinacinės mielių padermės. Šios neinfekcinės medžiagos apsaugo kūdikius nuo invazinių ligų, sukiamų b tipo *Haemophilus influenzae* (galvos ir stuburo smegenų audinių infekcijos, kraujo infekcijos ir pan.) ir nuo visų žinomų hepatito B potipių sukeltų infekcijų, skatindamos imuninį atsaką (imuninį aktyvumą) šių infekcijų atžvilgiu.

2005 m. gegužės 26 d. CHMP pritarė būtinybei sušaukti ekspertų grupės ad hoc susitikimą dėl rekombinacinės hepatito B vakcinės trumpalaikės ir ilgalaikės apsaugos nuo hepatito B. CHMP išreiškė nerimą dėl esančių įrodymų apie nuspėjama hepatito B antikūnų atsako kintamumą po vakcinacijos Hexavac. Šis kintamumas, atrodo, susijęs su šiuo metu nekontroliuojamais rekombinacinės Hep B vakcinės sudėtinųjų dalių gamybos procesais. Nerimas buvo išreikštas dėl mažo Hexavac vakcinės 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 sukiamą 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. pagamintas 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) išreikšus nuomonę dėl PROCOMVAX vakcinės 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 PROCOMVAX 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 PROCOMVAX 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 PROCOMVAX vakcinų imunogeniškumas atitinka istorinį standartą, ir pateikia įrodymų apie didesnio GMT su PROCOMVAX, 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 nešiotojos, vaikai, kūdikiai, jauni sveiki suaugusieji ir sveiki 16–35 m. amžiaus asmenys.

Registravimo liudijimo turėtojo atliktų tyrimų, siekiant gauti duomenų apie HBVAXPRO ir Procomvax vakcinas, 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 vakcinų 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 apsaugant nuo ligos, kaip tai pažymėta V121-018 bandyme, hepatito B vakcinų, silpninant hepatitą B ir jo rimtas pasekmes, yra veiksmingos.

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

CHMP paprašė registravimo liudijimo turėtojo atlikti tyrimus su naujagimiais, kūdikiiais, 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 PROCOMVAX 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 PROCOMVAX peržiūrą, atsižvelgiant į procedūros metu gautus patarimus ir konsultacijas. Redaguota SPC ir PL suteikta atnaujintą informaciją, leidžiančią tinkamiausiai panaudoti produktą, atsižvelgiant į naujausius kliniskus duomenis. Šie pakeitimai iš esmės atsako į CHMP ir jos darbo grupėms nerimą keliusius klausimus.

Kadangi tyrimų išvados dar neparengtos, registravimo liudijimo turėtojas išpareigojo iš dalies pakeisti SPC 5.1 skyrių, siekdamas atnaujinti šio skyriaus klininių tyrimų informaciją, kuri susijusi su anti-HBs ir anti-PRP atsaku pacientams, kurie anksčiau skiepyti ar neskiepyti hepatito B vakcina.

IŠVADA

CHMP plačiai apžvelgė visus galimus PROCOMVAX techninius ir kliniskus duomenis. CHMP taip pat įvertino registravimo liudijimo duotus išpareigojimus, atšakant į CHMP pageidavimą nuo dabar kruopščiai kontroliuoti PROCOMVAX rezultatus klinikuose 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 priklausantiems 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 PROCOMVAX vakcinos su mažu HepB imunogeniškumu susijusias problemas ir vėlesnius registravimo liudijimo turėtojo pateiktų duomenų vertinimus, CHMP priėjo išvadą, kad PROCOMVAX registravimo liudijimas turėtų būti pakeistas pagal Reglamento (EB) Nr. 726/2004 5 straipsnio 1 dalį.

PROCOMVAX REGISTRAVIMO LIUDIJIMO PAKEITIMO PAGRINDAS

KADANGI:

CHMP nuomone, siekiant palaikyti saugų ir veiksmingą vakcinos klinikinį vartojimą, informacija apie PROCOMVAX 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 pagalbinį procesą 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, PROCOMVAX naudos / rizikos pusiausvyrą, 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 PROCOMVAX registravimo liudijimą, remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 5 straipsnio 2 dalimi.