

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS A PROCOMVAXRA VONATKOZÓ FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY MÓDOSÍTÁSÁNAK AZ EMEA ÁLATAL ELŐTERJESZTETT INDOKLÁSA

BEVEZETÉS

A Procomvax a b-típusú *Haemophilus influenzae* által okozott invazív betegség, valamint a hepatitis B vírus összes ismert altípusa által okozott fertőzések elleni immunizálásra javasolt, 6 hetes –15 hónapos életkorú kisgyermek számára. A Procomvax hatóanyaga a *Neisseria meningitidis* külső membrán protein-komplexéhez (OMPC) kémiai kapcsolódó, *Haemophilus influenzae*-ből származó poliribozil-ribitol-foszfát (PRP) és egy rekombináns élesztősejtekben termelt hepatitis B vírus hepatitis B felületi antigénje (HBsAg). Ezek a nem fertőző anyagok védik meg a gyermeket a b típusú *Haemophilus influenzae* által okozott invazív betegségektől (az agy és a gerincvelő szöveteinek fertőzése, a vér fertőzése, stb.), valamint a hepatitisz B vírus minden ismert altípusa által okozott fertőzésektől, az ezen fertőzésekre adott immunválasz (immunaktivitás) stimulálásával.

2005. május 26-án a CHMP egyetértett azzal, hogy a rekombináns Hepatitis B vakcina által nyújtott rövid távú és hosszú távú védelem megvitatására egy ad hoc szakértői csoport megbeszélést kell összehívni. A CHMP aggodalmának adott hangot azzal kapcsolatban, hogy a bizonyíték van a Hepatitis B antitest válasz előre nem látható változékonyságára a Hexavac-kal történt vakcinálást követően. Úgy tűnik, hogy ez a változékonyság összefüggésben van a rekombináns HepB komponens gyártási eljárásának jelenleg szabályozhatatlan módosításával. Az aggodalmak a Hexavac HepB komponensének alacsony immunogenitásával, annak a Hepatitis B fertőzés elleni hosszú távú védelemre vonatkozó következményeivel, valamint az ezzel a vakcinával végzett primer oltási sorozatot követő immunológiai memóriával kapcsolatban jelentkeztek.

A Hexavac vakcinának a vakcina HepB komponensének csökkent immunogenitása miatt történt felfüggesztését követően a forgalomba hozatali engedély jogosultját (Sanofi Pasteur MSD) 2005 szeptemberében felkérték arra, hogy szolgáltatson további tisztázó adatokat a HBVAXPRO és PROCOMAX által nyújtott hosszú távú immunológiai memóriára és a HepB vírus fertőzés elleni védelemre, valamint a rendelkezésre álló adatok idővonalára vonatkozóan.

A 2006. januári plenáris ülésén a CHMP megerősítette aggodalmát a rekombináns HepB komponens tartalmazó HBVAXPRO és PROCOMVAX csökkenő immunogenitását illetően. A CHMP általánosságban megtárgyalta a megállapítások klinikai szignifikanciájára és az immunmemóriára vonatkozó ismeretek jelenlegi hiányát és egyetértett azzal, hogy ezeket a kérdéseket gondosan meg kell vizsgálni, mielőtt a szabályozásügyi lépésekről döntenek.

A bizottság azt is megjegyezte, hogy az egy éven aluli csecsemőkkel végzett utolsó vizsgálat 2001-ben fejeződött be. Ennek következtében az eddig nyert adatokat körültekintéssel kell értelmezni, mivel azokat a 2001. előtt gyártott HepB vakcina gyermekgyógyászati adagjának (5 µg) alkalmazásával kapták. Van néhány olyan jelzés, miszerint a jelenleg gyártott HepB vakcina kevésbé immunogén, mint az 1990-es években gyártott oltóanyagok. Az évek óta csökkenő immunogenitás oka még mindig feltáratlan.

Úgy ítélték meg, hogy a döntést a minőségi és klinikai aggályokra adott válasznak megfelelően kell meghozni. A klinikai kérdéseket a forgalomba hozatali engedély jogosultjával a vakcina munkabizottság 2006. februári ülésén, míg a minőségi kérdéseket a biotechnológiai munkabizottság 2006. februári ülésén vitatták meg.

2006. február 13-án az Európai Bizottság (EB) megindította a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerinti eljárást azt követően, hogy a CHMP kifejezte aggodalmát a PROCOMVAX HepB komponensének alacsony immunogenitása miatt. A CHMP-t felkérték, hogy adjon szakvéleményt arra vonatkozóan, hogy tekintettel a 726/2004/EK rendelet 20. cikkére a PROCOMVAX forgalomba hozatali engedélyét fenn kell-e tartani, módosítani kell-e, fel kell-e függeszteni vagy vissza kell-e vonni.

MEGBESZÉLÉS

Nincs olyan technikai, analitikai vagy állatkísérletes eszköz, melynek segítségével előre ki lehet számítani a rekombináns hepatitis B komponens immunogenitását emberben. Az analitikai eszközök konzisztencia kritériumként használhatók, nem pedig az SPMSD-nél gyártott Hepatitis B gyártási tételek biztonságossága és hatásossága (immunogenitása) közötti összefüggésként. Mivel az elfogadható immunogenitás előre történő kiszámítására emberben nem létezik sem *in vitro* sem *in vivo* alkalmas rendszer, fontos megjegyezni ebben a szakaszban, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja által javasolt C3H egér modell alkalmasnak tűnik arra, hogy különbséget lehessen tenni az elfogadható és nem elfogadható Hepatitis B gyártási tételek között. Mindemellett a javasolt új modell csak előzetesen számított értéket fog eredményezni, ha már megtörtént a teljes validációja és alkalmasnak bizonyult arra, hogy különbséget tegyen a klinikai vizsgálatok során magas vagy alacsony immunválaszt adó PROCOMVAX gyártási tételek között.

Jóllehet még nem derült fény az utóbbi 5 év során megfigyelt csökkent immunogenitás gyöker okára, bizonyíték van arra vonatkozóan, hogy a gyártási eljárás most már sokkal inkább szabályozottnak tűnik. A forgalomba hozatali engedély jogosultja magasabb technikai színvonalú gyártási eljárást fejlesztett ki az immunogenitás növelésére. A „magasabb technikai színvonalú eljárással” előállított rekombináns Hepatitis B gyártási tételekkel végzett klinikai vizsgálatok időközi eredményei megerősítik, hogy a jelenlegi PROCOMVAX vakcina immunogenitása a korábban alkalmazott standard szerinti, valamint bizonyítékul szolgálnak a magasabb GMT felé mutató konzisztencia trendre a módosított eljárással előállított PROCOMVAX-nál.

A CHMP által áttekintett adatok hét HBVAXPRO-val és Procomvax-szal végzett vizsgálatból származnak, melyek közül egy jelenleg is folyamatban van. Ezeket a vizsgálatokat különböző kockázati csoportokkal és életkor kategóriákban, pl. Hepatitis B pozitív anya által szült gyermekeken, csecsemőkön, egészséges fiatal felnőtteken, valamint 16 és 35 év közötti egészséges vizsgálati személyeken végezték.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja által a HBVAXPRO-val és a Procomvax-szal a mai napig végzett klinikai vizsgálatokban szeroprotektív szinteket értek el a vakcinált személyek túlnyomó többségénél. Nincs bizonyíték arra vonatkozóan, hogy akár a rövid távú, akár a hosszú távú védettség sérült volna. Jóllehet az elmúlt 5 évben végzett vizsgálatok közül néhányban a Hepatitis B vakcina GMT-je alacsonyabb volt, mint az 1990-es évek elején megfigyelt válaszok, a fent leírt vizsgálatokban a szponzor által generált klinikai adatok konzisztens, olyan magas anti-HBs szeropozitív arányokat mutatnak, melyek megállapítottan korrelálnak a hatásossággal. Ezen túlmenően a betegség elleni védettséggel mért klinikai teljesítmény, mint az a V121-018 vizsgálatban is szerepel, igazolja azt a következtetést, hogy a hepatitis B vakcinák a hepatitis B fertőzés és annak súlyos következményes betegségeinek visszaszorításában is megőrzik hatásosságukat.

A fertőzés viszonylag magas kockázata miatt a Hepatitis B pozitív anyák által szült csecsemők egy olyan populációt képviselnek, melyek leginkább sebezhetőek a vakcina lehetséges elégtelen immunogenitása által. Mivel PROCOMVAX oltást követően mostanában nem jelentettek megnövekedett számú Hepatitis B fertőzést, és figyelembe véve azt, hogy az EU kevésbé járványos terület, a CHMP nem tudott közvetlen biztonságossági jeleket megállapítani.

A legutóbbi immunogenitási adatok a V232-054 vizsgálat köztes elemzéséből származnak. Ez az elmúlt néhány évben végzett harmadik olyan vizsgálat, melynek során a jelenlegi (a BTMC gyártó üzeméből származó) készítményt fiatal felnőttekben ugyanazt az adagolási rendet alkalmazva vizsgálták (a másik két vizsgálat a V501-011 és a V232-052). A jelenlegi üzemből előállított termékkel végzett három vizsgálatból származó eredmények a korábbi kontroll adatok alapján megbízható, reprodukálható teljesítményt igazolnak, és várhatóan ezt a teljesítményt vetítik előre más populációkban is. A korábban végzett vizsgálatokban soha nem fordult elő, hogy például a serdülőkben és fiatal felnőttekben kiemelkedően teljesítő vakcina ne teljesített volna kiemelkedően csecsemőkben is. Következésképpen ennek a vizsgálatnak az eredményei bizonyítékot szolgáltatnak

arra vonatkozóan, hogy a jelenleg rendelkezésre álló termék a védekező antitestek elvárt szintjét biztosítja minden olyan populációban, melyekre a vakcina javallt.

A HBVAXPRO-val és PROCOMVAX-szal az elmúlt 5 évben végzett klinikai vizsgálatokban generált immunogenitási adatokon túlmenően a hepatitis B esetek megfigyeléséből származó Egyesült Államok-beli és új-zélandi eredmények, valamint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának adatbázisában szereplő bejelentett vakcina hibák trend analiziséből származó adatok is alátámasztják ezeknek a vakcináknak az elfogadható teljesítményét.

A CHMP felkérte a forgalomba hozatali engedély jogosultját, hogy az újszülötteket, csecsemőket, idősebb felnőtteket, vese-dializált betegeket illetően végezzen dózis megállapítási vizsgálatokat és emlékeztető oltással végzett vizsgálatokat a jelenlegi formulációval és a magasabb technikai színvonalú eljárással előállított termékkel annak további biztosítása céljából, hogy a vakcina kielégítő mértékű Hepatitis B elleni hosszú távú védettséget eredményez.

Tekintettel az olyan analitikai eszközök hiányára, melyekkel emberben előre kiszámítható az immunogenitás, a CHMP mérlegelte a rekombináns HepB vakcina rendszeres vizsgálatának szükségességét a klinikai vizsgálatokban a PROCOMVAX egyenletesen magas immunogenitásának biztosítása céljából, különösen az új javított/magasabb technikai színvonalú eljárással előállított vakcinák esetén. A CHMP egyetértett a forgalomba hozatali engedély jogosultjával abban, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultjának hepatitis B antigénjével végzett folyamatban lévő immunogenitási vizsgálat hiányában a forgalomba hozatali engedély jogosultja 4 éves időközönként nem ritkábban vakcina immunogenitási vizsgálatot fog végezni annak megerősítésére, hogy az előállított készítménnyel szerzett tapasztalatok időszerűek, és hogy a klinikai teljesítmény megfelel az elvárásoknak.

A CHMP megállapodott a forgalomba hozatali engedély jogosultjával egy javított, az eljárás során adott tanácsokat és javaslatokat tükröző termékismertetőben a PROCOMVAX valamennyi kiszerelésére vonatkozóan. A javított termékjellegzetesség összefoglalók (SPC-k) és betegájékoztatók (PL-k) aktualizált információt adnak a termék legjobb alkalmazásával kapcsolatban, figyelembe véve a legfrissebb klinikai adatokat. A változtatások elméletileg, a CHMP és munkacsoportjai által felvetett aggályokon alapulnak.

A forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai úgy határoztak, hogy a kísérletek eredményeitől függően módosítják a termékjellemzők leírása 5.1 szakaszát annak érdekében, hogy aktualizálják azt – a Hepatitis B vakcinával korábban beoltott és be nem oltott betegeknél megfigyelt anti-HBs válaszokra, valamint az anti-PRP válaszokra vonatkozó – klinikai vizsgálatok legújabb eredményeivel.

KÖVETKEZTETÉS

A CHMP részletesen áttekintette a PROCOMVAX-ra vonatkozóan rendelkezésre álló technikai és klinikai adatokat. A CHMP figyelembe vette a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a CHMP azon kérésére válaszként adott állásfoglalását is, miszerint a forgalomba hozatali engedély jogosultja mostantól kezdve egy megfelelően széles elrendezésű, minden korcsoportra és kockázati kategóriára kiterjedő klinikai vizsgálatban minden részletre kiterjedően ellenőrizni fogja a PROCOMVAX teljesítményét. A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy ennek a vakcinának a használata nem jelent közvetlen kockázatot egyetlen olyan célcsoportra sem, akik részére használata javallott. Az alapjaiban átdolgozott SPC a potenciális maradék kockázatot a legkisebb elfogadható szintre csökkenti.

Az egészségügyi szakemberek tájékoztatást kapnak és biztosítva lesz a vakcina megfelelő alkalmazása a különböző korcsoportokban és kockázati kategóriákban. A CHMP hozzájárulását adta az új termékleíráshoz és egyetértett a 20. cikk szerinti eljárás további szabályozásügyi lépés nélküli befejezéséhez.

Megfontolva minden felmerült kérdést, beleértve a PROCOMVAX-val végzett vakcinálást követő alacsony HepB immunogenitásra vonatkozó valamennyi kérdés teljes feltárásához szükséges idővonalat, valamint hivatkozva a forgalomba hozatali engedély jogosultja által megadott adatok kiértékelésre a CHMP azt a következtetést vonta le, hogy a PROCOMVAX forgalomba hozatali engedélyét a 726/2004/EK rendelet 5. cikke (1) bekezdésével összhangban módosítani kell.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A PROCOMVAX FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY MÓDOSÍTÁSÁNAK INDOKLÁSA

MIVEL

Az CHMP-nek az a véleménye, hogy a PROCOMVAX termék ismertetőjét a következő okok miatt módosítani kell a biztonságos és hatásos klinikai alkalmazás érdekében:

- Megfontolva az alacsony immunogenitásra vonatkozóan napjainkban rendelkezésre álló adatokat a CHMP megfogalmazta annak szükségességét, hogy további vizsgálatokat kell végezni a Hepatitis B elleni hosszú távú védetségnek a jelenlegi vakcinával történő jövőbeni biztosítása céljából.
- A CHMP megállapította, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultja által felszabadított HepB komponens csökkent immunogenitása valószínűleg az ezen komponens gyártási folyamatában végzett változtatásnak tulajdonítható és a gyártási eljárás részletes áttekintését követően a forgalomba hozatali engedély jogosultja a jelenlegi hatásjavító eljárásában látja a HepB vakcina komponens csökkent immunogenitásának potenciális gyökér okát.
- Ennek a vakcinának a használata nem jelent semmilyen közvetlen kockázatot egyetlen olyan célcsoportra sem, akik részére a vakcina javallt. Az alapjaiban átdolgozott SPC a potenciális maradék kockázatot a legkisebb elfogadható szintre csökkenti.
- A CHMP úgy ítélte meg, hogy PROCOMVAX előny/kockázat aránya a hepatitis B vírus fertőzés elleni védetséget illetően a hepatitis B összes ismert altípusa általi vírussfertőzés veszélyének kitett valamennyi korcsoportra vonatkozóan továbbra is kedvező.

A CHMP a PROCOMVAX forgalomba hozatali engedélyének a 726/2004/EK rendelet 5. cikke (2) bekezdésével összhangban történő módosítását javasolta.