

NAUKOWE WNIOSKI I PODSTAWY ZAWIESZENIA POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU PREPARATU HEXAVAC, PRZEDSTAWIONE PRZEZ EMEA

WSTĘP

Hexavac jest szczecióskładnikową szczepionką, która zawiera kombinowane antygeny *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, wirusa zapalenia wątroby typu B, wirusa polio i *Haemophilus influenzae* typu b. Ta kombinowana szczepionka zalecana jest do głównego i wspomagającego szczepienia dzieci przeciw wyżej wymienionym wirusom i bakteriom.

Kwestie związane z względnie niską immunogennością wirusa zapalenia wątroby typu B (HepB) zawartego w Hexavac ocenił i dokładnie omówił CHMP i jego Zespoły Robocze (Zespół Roboczy ds. Biotechnologii, Zespół Roboczy ds. Szczepionek).

26 maja 2005 r. CHMP zgodził się co do konieczności zwołania Spotkania Grupy Ekspertów Ad Hoc, w sprawie krótko- i długotrwałej ochrony przed zapaleniem wątroby zapewnianej przez rekombinowane szczepionki zawierające wirus zapalenia wątroby typu B. CHMP wyraził zaniepokojenie, iż istnieją dowody na trudną do przewidzenia zmienność reakcji na przeciwciała HepB po szczepieniu preparatem Hexavac. Zmienność ta wydaje się być związana z niekontrolowanymi rozbieżnościami w procesie produkcyjnym składnika HepB rekombinowanej szczepionki. Wyrażono zaniepokojenie niską immunogennością HepB w Hexavac i potencjalnymi konsekwencjami długotrwałej ochrony przed infekcją wirusem zapalenia wątroby typu B i wspomagania po głównym szczepieniu.

Pomiędzy lipcem a wrześniem 2005 r., podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu udzielił CHMP i grupom roboczym ustnych wyjaśnień w sprawie niskiej immunogenności HepB w długoterminowej ochronie przeciw zapaleniu wątroby typu B, zapewnianej przez Hexavac.

14 września 2005 r., po wyrażeniu przez CHMP zaniepokojenia niską immunogennością składnika HepB w preparacie Hexavac, Komisja Europejska (EC) uruchomiła procedurę, zgodnie z art. 18 Rozporządzenia Rady (EWG) nr 2309/93 z późniejszymi poprawkami. CHMP poproszono o wydanie opinii, czy pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu Hexavac powinno być utrzymane, zmienione, zawieszone lub wycofane, w kontekście procedury zgodnej z art. 18 Rozporządzenia Rady (EWG) nr 2309/93 z późniejszymi poprawkami.

DYSKUSJA

Zaniepokojenie dotyczące immunogenności składnika HepB wzrosło, gdy zaobserwowano niższe niż oczekiwano tempo serokonwersji, po jednoczesnym podaniu preparatu Hexavac i innych szczepionek zawierających meningokoki i pneumokoki. Obserwacje te doprowadziły do powstania intensywnego programu dochodzeniowego, zaakceptowanego przez MAH, i mającego na celu rozpoznanie przyczyny niższej odpowiedzi immunologicznej.

Nieprzewidywalne rozbieżności immunogenności składnika HepB zostały zbadane przez MAH. MAH zaproponował stworzenie strategii w celu rozpoznania źródła problemu, jak również produkowanie preparatu o większej immunogenności. Krytyczne etapy procesu produkcji zostały prześledzone przez podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (MAH), w wyniku czego określono etap procesu, którego modyfikacja wydawała się być najlepszą strategią dla zwiększenia immunogenności składnika HepB.

Dodatkowy niepokój wywołało niedawne odkrycie, iż dzieci najpierw szczepione pierwotnie preparatem Hexavac wyraźnie reagują na dawkę wspomagającą jednoskładnikowej szczepionki przeciw zapaleniu wątroby typu B, jako funkcja średniej geometrycznej miana (GMTs) uzyskanego po zakończeniu głównych serii szczepień. Dzieci z początkową reakcją immunologiczną pomiędzy 10 a 100 mIU/ml anty-HBsAg reagowały słabiej, lub w ogóle, na pojedynczą dawkę jednoskładnikowej szczepionki przeciw zapaleniu wątroby typu B, podanej w wieku 7-9 lat, w porównaniu do tych z początkowymi mianami pomiędzy 100 a 1000 mIU/ml. Odkrycia te były oparte na raczej ograniczonej liczbie dzieci, ale wzbudziły zaniepokojenie, ponieważ nie spodziewano się odkrycia „słabszej” reakcji od dawki głównej, z lub bez dawki wspomagającej.

Z drugiej strony, brak obecnie doniesień w sprawie przypadków wirusowego zapalenia wątroby typu B pomimo szczepienia preparatem Hexavac. Biorąc jednak pod uwagę fakt, że Unia Europejska jest mało endemicznym regionem, indywidualne zagrożenie mogłoby się potencjalnie zwiększyć dopiero w późniejszym etapie życia.

Niemniej jednak, zgodnie z obecnie dostępną wiedzą, CHMP uważa, że dziecięce szczepionki przeciw zapaleniu wątroby typu B powinny być jak najbardziej immunogenne, tak, by w okresie dojrzewania konieczne było podanie pojedynczej dawki wspomagającej, w celu zapewnienia skutecznej ochrony w przypadku, jeśli szczepione osoby miałyby być narażone na większe zagrożenie infekcją w porównaniu z okresem niemowlęcym i dzieciństwem.

MAH wielokrotnie podkreślał swoje zobowiązanie do stworzenia testu do rozróżniania serii produktu Hexavac, by odróżnić szczepionki, które w badaniach klinicznych wykazały dobrą odpowiedź immunologiczną od tych wykazujących odpowiedź niewystarczającą. Ponadto, MAH zalecił zmiany w Informacji o Produkcie, mianowicie oddzielne podanie sprzężonych szczepionek zawierających pneumokoki i meningokoki. Podejmowane są ciągle starania, by polepszyć immunogenność składnika HepB preparatu Hexavac. MAH zaproponował również wykonanie dodatkowych badań oraz dalsze rozwijanie programu monitorowania wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Pomimo propozycji MAH, CHMP uznał, że stosowalność propozycji MAH musi być poparta danymi, których wiarygodność należy określić. Ponadto, zaproponowane zmiany w Informacji o Produkcie były niewystarczające dla określenia negatywnych skutków skuteczności HepB, wynikających z istotnych rozbieżności w procesie produkcji.

WNIOSKI

Generalnie, CHMP rozważyła wieloczynnikową naturę niskiej immunogenności składnika HepB w preparacie Hexavac. Wspomniano o wysoce zmiennej jakości składnika HepB zawartego w Hexavac, wynikającej z procesu produkcji, w którym nie udało się stwierdzić głównej przyczyny niskiej immunogenności.

Fakty te zestawiono z zaobserwowanymi do tej pory wynikami klinicznymi, wyraźnie niskimi korzyściami oraz brakiem pewności towarzyszącym szczepieniom przeciw zapaleniu wątroby typu B przy pomocy preparatu Hexavac, dla docelowej populacji.

Biorąc pod uwagę obecnie dostępne dane dotyczące niskiej immunogenności, CHMP rozpoznał potencjalne zagrożenie związane z kontynuowanym szczepieniem preparatem Hexavac z punktu widzenia długoterminowej ochrony przeciw zapaleniu wątroby typu B i wspomagania pacjenta po głównej dawce preparatu Hexavac. CHMP określił, że zmniejszona immunogenność składnika HepB wypuszczona na rynek przez MAH wydaje się być spowodowana rozbieżnością w procesie produkcyjnym tego składnika.

CHMP uznał, że istnieją kliniczne alternatywy dla pacjentów, tj. szczepionki sześcioskładnikowe lub odpowiednie kombinacje szczepionek zawierające te same składniki, jak Hexavac.

Biorąc pod uwagę wszystkie poruszone kwestie, w tym ramy czasowe potrzebne do pełnego zbadania wszystkich kwestii związanych z niską immunogennością HepB po szczepieniu preparatem Hexavac, CHMP zalecił zawieszenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla preparatu Hexavac.

PODSTAWY ZAWIESZENIA POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU PREPARATU HEXAVAC

MAJĄC NA UWADZE, CO NASTĘPUJE

CHMP jest zdania, że Hexavac nie może być stosowany w normalnym użyciu klinicznym z następujących powodów:

- Biorąc pod uwagę obecnie dostępne dane dotyczące niskiej immunogenności, CHMP rozpoznał potencjalne zagrożenie związane z kontynuowaniem szczepień preparatem Hexavac, pod względem długoterminowej ochrony przeciw zapaleniu wątroby typu B i wspomagania pacjenta po głównej dawce preparatu Hexavac.
- CHMP stwierdził, że zmniejszona immunogenność składnika HepB wypuszczona na rynek przez MAH wydaje się być spowodowana rozbieżnością w procesie produkcyjnym tego składnika.
- CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania Hexavac w głównych i wspomagających szczepieniach dzieci przeciw błonicy, tężcowi, kokluszowi, zapaleniu wątroby typu B, wywoływanemu wszystkimi znanymi podtypami wirusów, poliomyelitis i infekcjom inwazyjnym powodowanym przez *Haemophilus influenzae* typu b nie był korzystny.

CHMP zalecił zawieszenie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu preparatu Hexavac.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu