

ODBORNÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIA PRE ZMENU POVOLENIA NA UVEDENIE NA TRH PRE PROCOMVAX PREDLOŽENÉ AGENTÚROU EMEA

ÚVOD

Schválenou indikáciou Procomvax je vakcinácia proti invazívnemu ochoreniu zapríčinenému *Haemophilus influenzae* typu b a proti infekcii zapríčinennej všetkými známymi podtypmi vírusu hepatitídy B u detí vo veku 6 týždňov až 15 mesiacov. Účinné látky Procomvaxu sú polyribozylribitolfosfát (PRP) purifikovaný z *Haemophilus influenzae* a chemicky spojený s proteínovým komplexom vonkajšej membrány (OMPC) *Neisseria meningitidis* a povrchový antigén hepatitídy B (HBsAg) vírusu hepatitídy B derivovaný z rekombinantného kmeňa kvasiniek. Tieto neinfekčné látky chránia malé deti pred invazívnym ochorením spôsobeným *Haemophilus influenzae* typu b (infekcia tkanív mozgu a miechy, infekcia krvi a iné) a proti infekciám spôsobeným všetkými známymi podtypmi vírusu hepatitídy B, a to stimuláciou imunitnej odpovede (imunogénna aktivita) proti týmto infekciám.

Výbor CHMP dňa 26. mája 2005 schválil zvolanie schôdze skupiny odborníkov z dôvodu krátkodobej a dlhodobej ochrany proti hepatitíde, ktorú poskytujú rekombinantné očkovačie látky proti hepatitíde B. Výbor CHMP vyjadril obavy v súvislosti s dôkazom o nepredvídateľnej variabilite odpovedí na protilátky hepatitídy B po zaočkovaní Hexavacom. Zdá sa, že takáto variabilita súvisí s odchýlkami vo výrobnom procese zložky rekombinantnej očkovačej látky HepB, ktoré sú v súčasnosti nekontrolovateľné. Boli tiež vyjadrené obavy v súvislosti s nízkou imunogenicitou zložky HepB Hexavacu a potenciálnymi dôsledkami na dlhodobú ochranu voči infekcii vírusom hepatitídy B a posilnenou stabilitou po prvej sérii očkovania touto očkovačou látkou.

Po zastavení Hexavacu v dôsledku zníženej imunogenicity zložky Hep B v očkovačej látke bol držiteľ povolenia na uvedenie na trh (Sanofi Pasteur MSD) v septembri 2005 požiadaný, aby predložil ďalšie údaje a vysvetlenie, pokiaľ ide o dlhodobú imunologickú pamäť a ochranu voči vírusovej infekcii Hep B, ktorú poskytuje HBVAXPRO a PROCOMVAX, a časové harmonogramy dostupnosti ďalších údajov.

Výbor CHMP na plenárnej schôdzi v januári 2006 potvrdil svoje obavy týkajúce sa zníženej imunogenicity rekombinantnej zložky Hep B, ktorú obsahuje HBVAXPRO a PROCOMVAX. CHMP prediskutoval súčasný nedostatok poznatkov o klinickom význame týchto zistení a všeobecne o imunitnej pamäti a odsúhlasil, že tieto otázky vyžadujú dôkladné preskúmanie skôr než sa rozhodne o regulačnom postupe.

Výbor tiež poznamenal, že posledná štúdia, ktorá sa uskutočnila u dojčiat mladších ako jeden rok, bola ukončená v roku 2001. A preto dosiaľ získané údaje musia byť interpretované opatrne, pretože boli získané na základe pediatrickej (5µg) dávky očkovačej látky Hep B, ktorá bola vyrobená pred rokom 2001. Existujú určité náznaky, že očkovačie látka Hep B, ktorá sa vyrába v súčasnosti, je menej imunogénna než očkovačie látka vyrobená v 90. rokoch 20. storočia. Dôvod zníženej imunogenicity ostáva niekoľko rokov nevysvetlený.

Uvažovalo sa, že rozhodnutie sa uskutoční na základe odpovedí v súvislosti s kvalitou a klinickými obavami. Klinické otázky boli prediskutované s držiteľom povolenia na uvedenie na trh na stretnutí pracovnej skupiny pre očkovačie látky, ktoré sa konalo vo februári 2006 a otázky kvality boli prediskutované vo februári 2006 na stretnutí biotechnologickej pracovnej skupiny.

Dňa 13. februára 2006 Európska komisia (EK) začala konanie podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 v dôsledku obáv, ktoré vyjadril výbor CHMP ohľadom nízkej imunogenicity zložky HepB v prípravku PROCOMVAX. Výbor CHMP bol požiadaný, aby poskytol stanovisko, či má byť povolenie na uvedenie PROCOMVAX na trh udržiavané, zmenené, pozastavené alebo odňaté v rámci konania podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004.

DISKUSIA

Z kvalitatívneho hľadiska neexistujú žiadne technické, analytické ani zvieracie nástroje, na základe ktorých by sa dala predvídať imunogenicitu rekombinantných zložiek očkovacej látky proti hepatitíde B u človeka. Analytické nástroje sa môžu použiť ako kritériá zhody, avšak nie na koreláciu, pokiaľ ide o bezpečnosť a účinnosť (imunogenicitu) šarží očkovacích látok proti hepatitíde B, vyrobených v SPMSD. Keďže *in vitro* ani *in vivo* neexistuje žiadny vhodný systém na predvídanie prijateľnej imunogenicity u človeka, v tomto štádiu je dôležité poznamenať, že myši model C3H, ktorý navrhol držiteľ povolenia na uvedenie na trh, dokáže zrejme rozlíšiť medzi lotmi očkovacích látok proti hepatitíde B, ktoré sú prijateľné a tými, ktoré nie sú prijateľné. Napriek tomu nový navrhnutý model bude mať po úplnom schválení a po dokázaní, že je schopný rozlišovať medzi šaržami PROCOMVAX, ktoré v klinických skúškach vyvolávajú vysokú imunitnú odpoveď a šaržami, ktoré vyvolávajú nízku imunitnú odpoveď, len prediktívnu hodnotu.

Hoci hlavná príčina zníženej imunogenicity posledných 5 rokov stále nie je jasná, bol poskytnutý dôkaz, že výrobný proces je v súčasnosti zrejme lepšie kontrolovaný. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh vyvinul zdokonalený výrobný proces na zvýšenie imunogenicity. Predbežný výsledok klinickej skúšky, týkajúci sa šarží rekombinantnej očkovacej látky proti hepatitíde B, vyrobených v 'zdokonalenom procese' potvrdzuje, že imunogenicitu súčasnej očkovacej látky PROCOMVAX je v historickej norme a poskytuje dôkaz o konzistentnom trende k vyšším GMT, pokiaľ ide o PROCOMVAX vyrábanú v upravenom procese.

Údaje, ktoré výbor CHMP preskúmal, zahŕňali údaje zo 7 štúdií o HBVAXPRO a Procomvaxe, pričom jedna štúdia v súčasnosti ešte prebieha. Tieto skúšky boli vykonávané u rôznych rizikových skupín a vekových kategórií, t.j. u detí, ktoré sa narodili matkám pozitívnym na hepatitídu B, u dojčiat, u zdravých mladých dospelých jedincov a u zdravých jedincov vo veku 16-35 rokov.

V štúdiách, ktoré viedol držiteľ povolenia na uvedenie na trh v súvislosti s HBVAXPRO a Procomvaxom, boli séroprotektívne hladiny dosiahnuté v prípade veľkej väčšiny očkovacích látok. Nedokázal sa vplyv ani na krátkodobú ani na dlhodobú ochranu. Hoci v niektorých skúškach, ktoré sa viedli za posledných 5 rokov, GMT očkovacích látok proti hepatitíde B boli nižšie ako odpovede pozorované začiatkom 90. rokov 20. storočia, klinické údaje, ktoré sponzor získal pri vyššie opísaných skúškach, dokazujú konzistentnú, vysokú anti-HB séroprotektívnu mieru, ktorá koreluje s účinnosťou. Okrem toho prehľad klinickej účinnosti, stanovenej ako ochrana voči ochoreniu, ako sa uvádza v skúške V121-018, podporuje záver, že očkovacie látky proti hepatitíde B ostávajú účinné, pokiaľ ide o pokles infekcie hepatitídy B a jej závažných následkov.

Skupina dojčiat, ktoré sa narodili matkám pozitívnym na hepatitídu B, predstavuje vzhľadom na relatívne vysoké riziko infekcie populáciu, ktorá je najcitlivejšia na možnú nedostatočnú imunogenicitu očkovacej látky. Vzhľadom na to, že v súčasnosti nie sú k dispozícii žiadne hlásenia o zvýšenom počte prelomových prípadov hepatitídy B po podaní očkovacej látky PROCOMVAX a vzhľadom na to, že EÚ je malý endemický región, výbor CHMP nemôže identifikovať žiadny bezprostredný signál, pokiaľ ide o bezpečnosť.

Najnovšie údaje týkajúce sa imunogenicity pochádzajú z predbežnej analýzy skúšky V232-054, čo je tretia skúška za posledných niekoľko rokov, pokiaľ ide o výskum súčasného produktu (z výrobného zariadenia BTMC), vykonávaná u mladých dospelých jedincov, ktorá využíva rovnakú dávkovaciu schému (ďalšie dve skúšky sú V501-011 a V232-052). Výsledky týchto troch skúšok produktu, vyrábaného v súčasnom zariadení, potvrdzuje spoľahlivá, reprodukovateľná účinnosť na základe súčasných historických údajov, pričom by sa mala dať predvídať účinnosť očakávaná aj u ďalších populácií. V minulosti nebol pozorovaný prípad, kedy by vysoká účinnosť u adolescentov a u mladých dospelých jedincov nekorešpondovala s vysokou účinnosťou u dojčiat. A preto výsledky tejto štúdie poskytujú dôkaz, že v súčasnosti dostupný produkt poskytuje očakávanú úroveň ochranných protilátok vo všetkých populáciách, pre ktoré je indikovaný.

Okrem údajov o imunogenicitu, získaných z klinických skúšok s HBVAXPRO a PROCOMVAX-om za posledných 5 rokov, prijateľnú účinnosť týchto očkovacích látok podporujú aj výsledky sledovania prípadov hepatitídy B v Spojených štátoch a na Novom Zélande a analýza tohto trendu v prípade

zlyhaní očkovacej látky, ktoré boli nahlásené pre databázu bezpečnosti držiteľa povolenia na uvedenie na trh.

Výbor CHMP požiadal držiteľa povolenia na uvedenie na trh, aby uskutočnil štúdie u novorodencov, u dojčiat, u starších dospelých jedincov a u pacientov s renálnou dialýzou, a to v závislosti od dávky, a tiež podpornú štúdiu so súčasným produktom a s produktom vyrobeným v zdokonalenom procese výroby, aby sa potvrdilo, že očkovačacia látka poskytuje dostatočnú úroveň dlhodobej ochrany voči hepatitíde B.

Vzhľadom na nedostatok analytických nástrojov na predvídanie imunogenicity u človeka sa uvažovalo o potrebe pravidelného testovania rekombinantných šarží HepB v klinických skúškach, aby sa zabezpečila konzistentná vysoká imunogenita PROCOMVAX, vyrábanej podľa nového/zdokonaleného procesu. Výbor CHMP sa s držiteľom povolenia na uvedenie na trh dohodol, že držiteľ povolenia na uvedenie na trh bude počas 4-ročného obdobia viesť štúdiu o imunogenite očkovačej látky za neprítomnosti prebiehajúcich klinických štúdií o imunogenite s antigénom MAH proti hepatitíde B, a to každé štyri roky, aby sa potvrdilo, že skúsenosti s vyrábaným produktom sú také ako v súčasnosti a že klinická účinnosť spĺňa očakávania.

Výbor CHMP sa s držiteľom povolenia na uvedenie na trh dohodol na revidovaných informáciách o produkte pri všetkých prezentáciách PROCOMVAX, odzrkadľujúcich rady a návrhy, ktoré vznikli počas tohto postupu. Revidované SPC a PL poskytujú aktualizované informácie vzhľadom na najlepšie využitie produktu po zvážení najnovších klinických údajov. Tieto zmeny v podstate súvisia s obavami, ktoré vyjadril výbor CHMP spolu s pracovnými skupinami.

Pred získaním výsledkov štúdií sa držiteľ povolenia na uvedenie na trh zaviazal zmeniť a doplniť časť 5.1 súhrnu charakteristických vlastností lieku s cieľom aktualizovať túto časť najnovšími výsledkami klinických štúdií týkajúcich sa anti-HBs odpovedí u jednotlivcov, ktorí predtým boli a neboli očkovaní očkovačou látkou proti hepatitíde B, ako aj anti-PRP odpovedí.

ZÁVER

Výbor CHMP dôkladne preskúmal všetky dostupné technické a klinické údaje o PROCOMVAX. Výbor CHMP tiež zvážil záväzky držiteľa povolenia na uvedenie na trh ako odpoveď na požiadavky výbor CHMP ohľadom dôkladnej kontroly účinnosti PROCOMVAX, ktorá sa má odteraz vykonávať, pokiaľ ide o celý rad klinických skúšok zahŕňajúcich všetky vekové a rizikové kategórie. Výbor CHMP dospel k záveru, že používanie tejto očkovačej látky nebude predstavovať bezprostredné riziko pre žiadnu cieľovú skupinu, pre ktorú je táto očkovačacia látka indikovaná. Potenciálne zvyšné riziká budú minimalizované na prijateľnú úroveň na základe podstatnej revízie SPC.

Informácie budú poskytnuté zdravotníckym odborníkom, ktorí zabezpečia, že očkovačacia látka sa bude náležite používať u rôznych vekových a rizikových kategórií. Výbor CHMP schválil informácie o novom produkte, ako aj dokončenie postupu podľa článku 20 bez akýchkoľvek ďalších regulačných krokov.

Po zvážení všetkých vznesených otázok vrátane časových harmonogramov potrebných na dôkladné preskúmanie všetkých otázok, týkajúcich sa nízkej imunogenicity HepB po zaočkovaní prípravkom PROCOMVAX a vyhodnotenie údajov, ktoré predloží držiteľ povolenia na uvedenie na trh, výbor CHMP dospel k záveru, že povolenie na uvedenie PROCOMVAX na trh sa má zmeniť v súlade článkom 5 ods. 1 nariadenia (ES) č. 726/2004.

ODÔVODNENIE ZMENY V POVOLENÍ NA UVEDENIE PROCOMVAX NA TRH

KEĎŽE

Výbor CHMP zaujal stanovisko, že informácie o produkte PROCOMVAX sa majú zmeniť, aby sa udržalo bezpečné a účinné klinické používanie z nasledujúcich dôvodov:

- výbor CHMP vzhľadom na údaje o nízkej imunogenicite, dostupné v súčasnosti, zistil potrebu uskutočnenia ďalších štúdií, aby sa v budúcnosti zabezpečila dlhodobá ochrana voči hepatitíde B prostredníctvom súčasnej očkovacej látky.
- výbor CHMP zistil, že znížená imunogenicita zložky HepB, ktorú uvoľnil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, je zrejme spôsobená zmenou v procese výroby tejto zložky a že držiteľ povolenia na uvedenie na trh na základe dôkladného preskúmania výrobného procesu určil súčasný proces adjuvantácie ako možnú hlavnú príčinu zníženej imunogenicity zložky očkovacej látky HepB.
- Používanie tejto očkovacej látky nebude predstavovať bezprostredné riziko pre žiadnu cieľovú skupinu, pre ktorú je táto očkovacia látka indikovaná. Potenciálne zvýšené riziká budú minimalizované na prijateľnú úroveň na základe podstatnej revízie SPC.
- výbor CHMP usúdil, že pomer prínosu/rizika PROCOMVAX je naďalej priaznivý, pokiaľ ide o ochranu voči infekcii vírusom hepatitídy B zapríčinennej všetkými známymi podtypmi vo všetkých vekových kategóriách, u ktorých sa predpokladá riziko expozície vírusu hepatitídy B.

Výbor CHMP odporučil zmenu v povolení na uvedenie PROCOMVAX na trh v súlade s článkom 5 ods. 2 nariadenia (ES) č. 726/2004.