

VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POZASTAVENÍ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI PRO PŘÍPRAVEK HEXAVAC PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

ÚVOD

Hexavac je hexavalentní vakcína, která obsahuje kombinované antigeny získané z *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, viru hepatitidy B, viru polyomyelitis a *Haemophilus influenzae* typu b. Je určena pro základní očkování a přeočkování dětí proti výše zmíněným virům a bakteriím.

Otázky týkající se relativně nízké imunogenicity složky hepatitidy B (HepB) obsažené v přípravku Hexavac byly předmětem hodnocení a rozsáhlých diskuzí výboru CHMP a jeho pracovních skupin (tj. pracovní skupiny pro biotechnologii, pracovní skupiny pro vakcíny).

Dne 26. května 2005 výbor CHMP uznal potřebu svolat ad hoc setkání expertní skupiny na téma krátkodobé a dlouhodobé ochrany před hepatitidou poskytované rekombinantními vakcínami proti hepatitidě B. Výbor CHMP vyjádřil obavy z faktů, které dokazují nepředvídatelnou variabilitu odpovědi protilátek hepatitidy B po vakcinaci přípravkem Hexavac. Tato variabilita má podle všeho souvislost s momentálně nekontrolovatelnými odchylkami v procesu výroby rekombinantní složky této vakcíny proti HepB. Byly vyjádřeny obavy z nízké imunogenicity složky HepB přípravku Hexavac a z potenciálních důsledků na dlouhodobou ochranu proti nákaze virem hepatitidy B a možnosti posílení účinku po primární vakcinaci touto vakcínou.

V období od července do září 2005 držitel rozhodnutí o registraci podal výboru CHMP a jeho pracovním skupinám ústní vysvětlení na téma nízké imunogenicity složky HepB s ohledem na dlouhodobou ochranu proti hepatitidě B poskytovanou přípravkem Hexavac.

Dne 14. září 2005, poté, co výbor CHMP vyjádřil obavy z nízké imunogenicity složky HepB přípravku Hexavac, Evropská komise zahájila řízení dle článku 18 nařízení Rady (EHS) č. 2309/93 v platném znění. Výbor CHMP byl požádán, aby se vyjádřil, zda má být rozhodnutí o registraci pro přípravek Hexavac zachováno, pozměněno, pozastaveno nebo staženo ve smyslu článku 18 nařízení Rady (EHS) č. 2309/93 v platném znění.

DISKUSE

Obavy týkající se nízké imunogenicity složky HepB se zvýšily poté, co byly po souběžném podání přípravku Hexavac a meningokokových a pneumokokových vakcín zaznamenány nižší hodnoty sérokonverze než se očekávalo. Tato zjištění vedla k realizaci intenzivního výzkumného programu s cílem identifikovat příčinu nižší imunitní odpovědi, s nímž souhlasil držitel rozhodnutí o registraci.

Nepředvídatelné odchylky imunogenicity složky HepB byly podrobeny výzkumu ze strany držitele rozhodnutí o registraci. Držitel rozhodnutí o registraci navrhl vyvinutí strategií pro určení zdroje problému, jakož i pro výrobu látky s větší imunogenicitou. Držitel rozhodnutí o registraci prozkoumal klíčové kroky v rámci výrobního procesu a za nejpravděpodobnější strategii pro zvýšení imunogenicity složky HepB označil úpravu některé z jeho fází.

Další obavy byly vzneseny na základě nedávného zjištění, že děti primárně imunizované přípravkem Hexavac zjevně reagují na posilovací dávku monovalentní vakcíny proti hepatitidě B v závislosti na hodnotách geometrických průměrů titrů (GMT) dosažených po ukončení série základní imunizace. U dětí s úvodní imunitní odpovědí mezi 10 a 100 mIU/ml anti-HbsAg byla oproti těm, jejichž úvodní hladina titrů se pohybovala mezi 100 a 1000 mIU/ml, po podání jedné dávky monovalentní vakcíny proti hepatitidě B ve věku 7-9 let, zaznamenána menší účinnost či dokonce nulová reakce. Tato

zjištění vycházela ze sledování dosti omezeného počtu dětí, ale vzbudila obavy, neboť zjištění, že opakovaná imunizace je „slabší“ než primární imunizace, ať už s posilovací dávkou nebo bez, jsou nečekaná.

Na druhé straně v současné době neexistují žádné záznamy o případech propuknutí hepatitidy B po vakcinaci přípravkem Hexavac. Je však třeba brát v úvahu skutečnost, že EU představuje oblast s nízkým výskytem tohoto onemocnění a že potenciální nárůst individuálních rizik připadá v úvahu spíše až později v průběhu života.

V souladu s momentálně dostupnými znalostmi výbor CHMP nicméně usuzuje, že vakcíny proti hepatitidě typu B určené dětem by měly nabízet co možná nejvyšší imunogenicitu a neměly by vyžadovat podání více než jedné posilovací dávky průběhu dospívání, pro zajištění účinné ochrany v době, kdy mohou být očkovaní jedinci vystaveni vyššímu riziku infekce než tomu bylo v kojeneckém věku a dětství.

Držitel rozhodnutí o registraci znovu potvrdil svůj závazek uskutečnit test vedoucí k rozlišení šarží přípravku Hexavac, které v průběhu klinických studií prokázaly dobrou a naopak nedostatečnou imunitní odpověď. Dále držitel rozhodnutí o registraci navrhuje změnit informace o přípravku, zejména oddělit podávání pneumokokových a meningokokových konjugovaných vakcín. Nadále je vyvíjeno úsilí o zlepšení imunogenicity složky HepB přípravku Hexavac. Držitel rozhodnutí o registraci navrhl rovněž provedení doplňujících studií a další rozvoj programu sledování hepatitidy B.

Bez ohledu na návrhy držitele rozhodnutí o registraci výbor CHMP usoudil, že relevanci návrhů držitele rozhodnutí o registraci je nutné podložit údaji, jejichž přesvědčivost je třeba posoudit. Navrhované změny znění informací o přípravku navíc nebyly dostačující k tomu, aby náležitě upozornily na negativní důsledky účinnosti složky HepB vyplývající z odchylek ve výrobním procesu.

ZÁVĚR

Výbor CHMP zvážil povahu nízké imunogenicity složky HepB přípravku Hexavac, na níž se podílí vícero faktorů. Poukázal na vysoce proměnlivou kvalitu složky HepB obsažené v přípravku Hexavac coby produktu výrobního procesu, v rámci něhož se však základní příčinu nízké imunogenicity nepodařilo odhalit.

Tyto skutečnosti byly posuzovány v souvislosti s dosud zaznamenanými klinickými důsledky a zřejmým nízkým přínosem a nejistými výsledky vakcinace proti hepatitidě B přípravkem Hexavac u cílové populace.

Na základě zvážení dostupných údajů o nízké imunogenitě výbor CHMP usoudil, že s pokračováním vakcinace přípravkem Hexavac je spojené potenciální riziko, vztahující se k otázce dlouhodobé ochrany proti nákaze virem hepatitidy B a možnosti posílení účinku u subjektů po primární vakcinaci přípravkem Hexavac. Výbor CHMP usoudil, že snížená imunogenita složky HepB dodávané držitelem rozhodnutí o registraci pramení podle všeho z proměnlivosti procesu výroby této složky.

Výbor CHMP usoudil, že existují klinické alternativy, tj. hexavalentní vakcíny či ekvivalentní kombinace vakcín obsahující stejné složky jako Hexavac.

Na základě zvážení všech vznesených otázek, včetně lhůt potřebných k úplnému prozkoumání všech problémových okruhů vztahujících se k nízké imunogenitě HepB po vakcinaci přípravkem Hexavac, výbor CHMP doporučil pozastavit rozhodnutí o registraci pro přípravek Hexavac.

ZDŮVODNĚNÍ POZASTAVENÍ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI PRO PŘÍPRAVEK HEXAVAC

VHLEDEM K TOMU, ŽE

Výbor CHMP zastává názor, že Hexavac nelze nadále ponechat k dispozici k běžnému klinickému užívání, a to z následujících důvodů:

- Na základě zvážení dostupných údajů o nízké imunogenicitě výbor CHMP usoudil, že s pokračováním vakcinace přípravkem Hexavac je spojené potenciální riziko, vztahující se k otázce dlouhodobé ochrany proti nákaze virem hepatitidy B a možnosti posílení účinku u subjektů po primární vakcinaci přípravkem Hexavac.
- Výbor CHMP usoudil, že snížená imunogenicitu složky HepB dodávané držitelem rozhodnutí o registraci pramení podle všeho z proměnlivosti procesu výroby této složky.
- Výbor CHMP usoudil, že poměr přínosu a rizika přípravku Hexavac u základního očkování a přeočkování dětí proti záškrtu, tetanu, pertusi, hepatitidě B způsobované všemi známými podtypy virů, poliomyelitidě a invazivním infekcím způsobovaným virem *Haemophilus influenzae* typu b, není příznivý.

Výbor CHMP doporučil rozhodnutí o registraci pro přípravek Hexavac pozastavit.

Přípravek již není registrován