

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΤΟΥ HEXAVAC ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το Hexavac είναι ένα εξαδύναμο εμβόλιο το οποίο περιέχει συνδυασμένα αντιγόνα που προέρχονται από τα βακτήρια *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, τον ιό της ηπατίτιδας Β, της πολιομυελίτιδας και του αιμόφιλου ινφλουέντζας τύπου β (*Haemophilus influenzae* τύπου b). Αυτό το συνδυασμένο εμβόλιο ενδείκνυται για τον αρχικό και αναμνηστικό εμβολιασμό παιδιών κατά των προαναφερθέντων ιών και βακτηρίων.

Τα ζητήματα αναφορικά με τη σχετικά χαμηλή ανοσογονικότητα του συστατικού της ηπατίτιδας Β (HepB) που περιέχεται στο Hexavac αξιολογήθηκαν και συζητήθηκαν εκτενώς από την CHMP και τις ομάδες εργασίας της (ομάδα εργασίας για τη βιοτεχνολογία, ομάδα εργασίας για θέματα εμβολιασμού).

Στις 26 Μαΐου 2005, η CHMP συμφώνησε ότι είναι απαραίτητη η σύγκληση συνεδρίασης των ειδικών (Ad Hoc) ομάδων εμπειρογνομόνων για θέματα βραχυχρόνιας και μακροχρόνιας προστασίας κατά της ηπατίτιδας που παρέχεται από ανασυνδυασμένα εμβόλια ηπατίτιδας Β. Η CHMP εξέφρασε την ανησυχία της για την ύπαρξη αποδείξεων όσον αφορά τις απρόβλεπτες διακυμάνσεις της αντισωματικής απάντησης στην ηπατίτιδα Β μετά τον εμβολιασμό με Hexavac. Η διακύμανση αυτή φαίνεται να σχετίζεται με τις μη ελεγχόμενες αποκλίσεις στη διαδικασία παρασκευής του συστατικού του ανασυνδυασμένου εμβολίου HepB που παρατηρούνται επί του παρόντος. Εκφράστηκαν ανησυχίες για τη χαμηλή ανοσογονικότητα του συστατικού HepB του Hexavac και τις πιθανές συνέπειες στη μακροχρόνια προστασία κατά της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β καθώς και για τον αναμνηστικό εμβολιασμό μετά τον αρχικό εμβολιασμό με αυτό το εμβόλιο.

Στο διάστημα μεταξύ Ιουλίου και Σεπτεμβρίου 2005, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας παρείχε προφορικές εξηγήσεις στην CHMP και τις ομάδες εργασίας της για τη χαμηλή ανοσογονικότητα του συστατικού HepB στη μακροχρόνια προστασία κατά της ηπατίτιδας Β που παρέχεται από το Hexavac.

Στις 14 Σεπτεμβρίου 2005, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ξεκίνησε τη διαδικασία σύμφωνα με το άρθρο 18 του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93 του Συμβουλίου, όπως τροποποιήθηκε, μετά τις ανησυχίες που εξέφρασε η CHMP για τη χαμηλή ανοσογονικότητα του συστατικού HepB του Hexavac. Η CHMP κλήθηκε να γνωμοδοτήσει σχετικά με τη διατήρηση, τροποποίηση, αναστολή ή απόσυρση της άδειας κυκλοφορίας για το Hexavac, στο πλαίσιο της διαδικασίας του άρθρου 18 του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93 του Συμβουλίου, όπως τροποποιήθηκε.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι ανησυχίες για την ανοσογονικότητα του συστατικού HepB αυξήθηκαν όταν παρατηρήθηκαν χαμηλότεροι ρυθμοί ορομετατροπής από τους αναμενόμενους μετά την ταυτόχρονη χορήγηση του Hexavac με άλλα μηνιγγιτιδοκοκκικά και πνευμονιοκοκκικά εμβόλια. Οι παρατηρήσεις αυτές οδήγησαν στην εφαρμογή ενός προγράμματος εντατικής έρευνας με την έγκριση του ΚΑΚ, ώστε να προσδιοριστούν οι αιτίες για τη χαμηλότερη ανοσολογική απάντηση.

Ο ΚΑΚ διερεύνησε τις απρόβλεπτες αποκλίσεις στην ανοσογονικότητα του συστατικού HepB. Ο ΚΑΚ πρότεινε την ανάπτυξη στρατηγικών για τον προσδιορισμό της αιτίας του προβλήματος, καθώς και την παρασκευή ενός σκευάσματος μεγαλύτερης ανοσογονικότητας. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) διερεύνησε τα σημαντικά βήματα της διαδικασίας παρασκευής και διαπίστωσε ότι η τροποποίηση της διαδικασίας ενδέχεται να αποτελέσει την πλέον κατάλληλη στρατηγική για την ενίσχυση της ανοσογονικότητας του συστατικού HepB.

Εκφράστηκαν πρόσθετες ανησυχίες μετά την πρόσφατη διαπίστωση ότι παιδιά στα οποία χορηγήθηκε αρχικός εμβολιασμός με Hexavac φαίνεται πως αποκρίνονται σε μια αναμνηστική δόση μονοδύναμου εμβολίου ηπατίτιδας Β ως συνάρτηση των μέσων γεωμετρικών τίτλων (GMT) που επετεύχθησαν με την ολοκλήρωση της σειράς του αρχικού εμβολιασμού. Τα βρέφη με αρχική ανοσολογική απάντηση μεταξύ 10 και 100 mIU/ml αντιγόνου επιφανείας ηπατίτιδας Β (anti HbsAg) αποκρίθηκαν λιγότερο αποτελεσματικά ή δεν αποκρίθηκαν καθόλου σε μία δόση μονοδύναμου εμβολίου ηπατίτιδας Β στην ηλικία των 7-9 ετών, σε σύγκριση με τα βρέφη με αρχικούς τίτλους μεταξύ 100 και 1000 mIU/ml. Τα ευρήματα αυτά βασίζονταν σε σχετικά περιορισμένο αριθμό βρεφών, ωστόσο, προκάλεσαν ανησυχία καθώς δεν ήταν αναμενόμενα τα ευρήματα μιας πρόκλησης «πιο αδύναμης» σε σύγκριση με τον αρχικό εμβολιασμό με ή χωρίς αναμνηστική δόση.

Από την άλλη πλευρά, δεν έχουν αναφερθεί επί του παρόντος νέες περιπτώσεις ηπατίτιδας Β μετά τον εμβολιασμό με Hexavac, λαμβανομένου υπόψη ότι η ΕΕ είναι περιοχή χαμηλής ενδημικότητας και οι μεμονωμένοι κίνδυνοι ενδεχομένως αυξάνονται μόνο σε μεγαλύτερες ηλικίες.

Ωστόσο, σύμφωνα με τις τρέχουσες πληροφορίες, η CHMP θεωρεί ότι τα παιδικά εμβόλια κατά της ηπατίτιδας Β θα πρέπει να εμφανίζουν τη μέγιστη δυνατή ανοσογονικότητα, ώστε να απαιτείται μόνο μία αναμνηστική δόση κατά τη διάρκεια της εφηβείας, προκειμένου να διασφαλιστεί η αποτελεσματική προστασία, όταν τα εμβολιασμένα άτομα εκτίθενται ενδεχομένως σε υψηλότερο κίνδυνο λοίμωξης σε σύγκριση με αυτόν κατά τη βρεφική και παιδική ηλικία.

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) επανέλαβε τη δέσμευσή του να δημιουργήσει μια εξέταση για το διαχωρισμό των παρτίδων Hexavac σε παρτίδες που παρουσίασαν καλή ανοσολογική απάντηση και σε αυτές με ανεπαρκή ανοσολογική απάντηση κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών. Επίσης, ο ΚΑΚ έχει προτείνει αλλαγή στις Πληροφορίες Προϊόντος, δηλαδή τη χωριστή χορήγηση συνεξυγμένων πνευμονιοκοκκικών και μηνιγγιτιδοκοκκικών εμβολίων. Καταβάλλονται συνεχείς προσπάθειες για τη βελτίωση της ανοσογονικότητας του συστατικού HepB του Hexavac. Ο ΚΑΚ πρότεινε, επίσης, τη διεξαγωγή πρόσθετων μελετών και την περαιτέρω ανάπτυξη του προγράμματος επαγρύπνησης για την ηπατίτιδα Β.

Παρά τις προτάσεις του ΚΑΚ, η CHMP έκρινε ότι η εφαρμοσιμότητα των προτάσεων του ΚΑΚ πρέπει να τεκμηριωθεί με στοιχεία, η εγκυρότητα των οποίων πρέπει να καθοριστεί. Επίσης, οι συνιστώμενες τροποποιήσεις στη διατύπωση των Πληροφοριών Προϊόντος δεν κάλυψαν επαρκώς τις αρνητικές συνέπειες στην αποτελεσματικότητα του HepB λόγω αποκλίσεων στη διαδικασία παρασκευής.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Συνολικά, η CHMP εξέτασε την πολυπαραγοντική φύση της χαμηλής ανοσογονικότητας του συστατικού HepB στο Hexavac. Έγινε αναφορά στην ιδιαίτερα μεταβλητή ποιότητα του συστατικού HepB που περιέχεται στο Hexavac και η οποία οφείλεται στις αποκλίσεις στη διαδικασία παρασκευής, στην οποία δεν ήταν δυνατό να προσδιοριστεί η βασική αιτία της χαμηλής ανοσογονικότητας.

Τα γεγονότα αυτά εξετάστηκαν σε συσχέτισμό με τις κλινικές συνέπειες που έχουν παρατηρηθεί έως σήμερα και τα προφανή χαμηλά οφέλη και τις αβεβαιότητες που προκύπτουν από τον εμβολιασμό κατά της ηπατίτιδας Β με χρήση του Hexavac για τον πληθυσμό στόχο.

Λαμβάνοντας υπόψη τα στοιχεία που διατίθενται σήμερα για τη χαμηλή ανοσογονικότητα, η CHMP προσδιόρισε έναν πιθανό κίνδυνο που σχετίζεται με το συνεχή εμβολιασμό με Hexavac, όσον αφορά τη μακροχρόνια προστασία κατά της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β και τον αναμνηστικό εμβολιασμό μετά τον αρχικό εμβολιασμό με Hexavac. Η CHMP έκρινε ότι η μειωμένη ανοσογονικότητα του συστατικού HepB που διέθεσε στην αγορά ο ΚΑΚ οφείλεται μάλλον σε αποκλίσεις στη διαδικασία παραγωγής αυτού του συστατικού.

Η CHMP έκρινε ότι υπάρχουν κλινικές εναλλακτικές επιλογές, δηλ. εξαδύναμα εμβόλια ή ισοδύναμοι συνδυασμοί εμβολίων που περιέχουν τα ίδια συστατικά με το Hexavac.

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα θέματα που συζητήθηκαν, συμπεριλαμβανομένου του χρόνου που απαιτείται για την πλήρη διερεύνηση όλων των θεμάτων που σχετίζονται με τη χαμηλή ανοσογονικότητα του HerB μετά τον εμβολιασμό με Hexavac, η CHMP πρότεινε την αναστολή της άδειας κυκλοφορίας για το Hexavac.

ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΤΟΥ HEXAVAC

Εκτιμώντας τα ακόλουθα

Η CHMP υποστηρίζει ότι το Hexavac δεν μπορεί να συνεχίσει να διατίθεται για κανονική κλινική χρήση για τους ακόλουθους λόγους:

- Λαμβάνοντας υπόψη τα στοιχεία που διατίθενται σήμερα για τη χαμηλή ανοσογονικότητα, η CHMP προσδιόρισε έναν πιθανό κίνδυνο που σχετίζεται με το συνεχή εμβολιασμό με Hexavac, όσον αφορά τη μακροχρόνια προστασία κατά της λοίμωξης από τον ιό της Ηπατίτιδας Β και τον αναμνηστικό εμβολιασμό μετά τον αρχικό εμβολιασμό με Hexavac.
- Η CHMP έκρινε ότι η μειωμένη ανοσογονικότητα του συστατικού HerB που διέθεσε στην αγορά ο ΚΑΚ οφείλεται μάλλον σε αποκλίσεις στη διαδικασία παραγωγής αυτού του συστατικού.
- Η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους/κινδύνου του Hexavac για αρχικό και αναμνηστικό εμβολιασμό των παιδιών κατά της διφθερίτιδας, του τετάνου, του κοκκύτη και της ηπατίτιδας Β που προκαλούνται από όλους τους γνωστούς υποτύπους ιών, πολιομυελίτιδας και διεισδυτικών λοιμώξεων που προκαλεί ο αιμόφιλος ινφλουέντζας τύπου β δεν είναι ευνοϊκή.

Η CHMP συνέστησε την αναστολή των αδειών κυκλοφορίας για το Hexavac.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ