

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK ÉS INDOKOK A HEXAVAC FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYÉNEK EMEA ÁLTAL BENYÚJTOTT FELFÜGGESZTÉSÉRE

BEVEZETÉS

A Hexavac hexavalens vakcina, amely *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, Hepatitis B vírus, poliovírus és b típusú *Haemophilus influenzae* alapú kombinált antigéneket tartalmaz. Ez a kombinált oltóanyag gyermekek fent említett vírusok és baktériumok elleni első és emlékeztető oltására szolgál.

A CHMP és munkacsoportjai (Biotechnológiai munkacsoport, Oltóanyag munkacsoport) értékelték és széles körűen megvitatták a Hexavac Hepatitis B (HepB) komponensének viszonylag alacsony immunogenitásával kapcsolatos kérdéseket.

2005. május 26-án a CHMP megállapodott arról, hogy össze kell hívni egy ad hoc szakértői értekezletet a rekombináns Hepatitis B oltóanyagok által biztosított rövid és hosszú távú védelem kérdéseinek megvitatására. A CHMP hangot adott azon aggodalmának, hogy a Hexavac oltóanyaggal történt vakcinálást követően bizonyítottan kiszámíthatatlan a Hepatitis B antitest reakció. Az ilyen kiszámíthatatlanság talán a rekombináns HepB oltóanyag komponens gyártási eljárásában jelenleg előforduló kontrollálhatatlan változékonyságnak tulajdonítható. Kétségeiket fejezték ki a Hexavac HepB komponensének alacsony immunogenitását és a Hepatitis B fertőzés elleni hosszú távú védelem potenciális következményeit, valamint az ezen oltóanyaggal való első oltás utáni ismételtetőséget illetően.

2005. július és szeptembere között a forgalomba hozatali engedély jogosultja szóbeli magyarázatot adott a CHMP és munkacsoportjai részére a HepB komponens alacsony immunogenitására a Hepatitis B ellen a Hexavac által biztosított hosszú távú védelemben.

2005. szeptember 14-én az Európai Bizottság (EB) beindította a Tanács módosított 2309/93/EGK rendeletének 18. cikke szerinti eljárást, miután a CHMP aggodalmait fejezte ki a Hexavac HepB komponensének alacsony immunogenitását illetően. A CHMP-t felkérték annak véleményezésére, hogy a Hexavac forgalomba hozatali engedélyt fenntartsák, módosítsák, felfüggeszessék vagy visszavonják a Tanács módosított 2309/93/EGK rendeletének 18. cikke szerinti eljárásnak megfelelően.

KIFEJTÉS

A HepB komponens immunogenitásával kapcsolatos aggodalmak súlyosbodtak, amikor a Hexavac más meningococcus és pneumococcus oltóanyagokkal együtt történő beadása után a vártnál alacsonyabb szerokonverziós arányok voltak megfigyelhetők. E megfigyelések vezettek a MAH-val (a forgalomba hozatali engedély jogosultjával) egyeztetett, az alacsonyabb immunreakció okának feltárására indított intenzív vizsgálati programhoz.

A MAH vizsgálta a HepB komponens immunogenitásának kiszámíthatatlan változékonyságát. A MAH stratégiák kidolgozását javasolta a probléma forrásának meghatározására, valamint fokozottabban immunogén formula előállítására. A gyártási eljárás kritikus lépéseit a forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) megvizsgálta, és egy módosított eljárási lépést határozott meg a HepB komponens immunogenitásának fokozására szolgáló legmegfelelőbb stratégiaként.

További gondokat vetett fel az az újabb megállapítás, hogy az első Hexavac dózissal beoltott gyermekek a monovalens Hepatitis B oltóanyag emlékeztető dózisára kétségtelenül az első oltási sorozat befejezése után elért mértani középérték titerszámoktól (GMT) függően reagáltak. A 10 és 100 mIU/ml anti-HBsAg közötti kezdeti immunreakciót mutató kisgyermekek reakciója

mérsékeltőbb volt vagy egyáltalán nem jelentkezett a 7-9 éves korosztálynak adott monovalens Hepatitis B oltóanyag egyszeri dózisára, szemben az olyan oltóanyagokkal, amelyek induló títerszáma 100 és 1000 mIU/ml között volt. E megállapítások a gyermekek meglehetősen korlátozott létszámán alapultak, de aggodalomra adtak okot, mert váratlanok voltak az emlékeztető oltással vagy anélkül beadott első oltás "gyengébb" voltát illetően.

Másfelől, jelenleg nincsenek jelentések a Hepatitis B Hexavac oltás utáni megjelenéséről, tekintettel arra, hogy az EU alacsony endémiás régióknak tekinthető, és az egyéni potenciális kockázat csak későbbi életkorban nő.

Mindazonáltal a jelenlegi ismeretek szerint a CHMP úgy véli, hogy a gyermekkori Hepatitis B oltóanyagoknak lehetőség szerint minél immunogénebbnek kell lenniük, hogy legfeljebb egy emlékeztető dózissal legyen szükség serdülőkorban, hogy hatékony védelmet biztosítson a beoltottak számára, amikor a csecsemőkorhoz és gyermekkorhoz képest a fertőzés nagyobb kockázatának lehetnek kitéve.

A MAH megerősítette kötelezettségvállalását arra, hogy egy vizsgálatban elkülöníti a Hexavac azon tételeit, amelyek a klinikai vizsgálatok során jó, illetve elégtelen immunreakciót eredményeztek. Továbbá a MAH a Terméktájékoztató módosítását ajánlotta, nevezetesen a pneumococcus és a meningococcus elleni, egyesített oltóanyagok külön történő beadását. Folyamatos erőfeszítéseket tesznek a Hexavac HepB komponensének immunogenitásának javítására. A MAH további vizsgálatok elvégzését és a Hepatitis B surveillance (felügyeleti) program továbbfejlesztését is javasolta.

A MAH javaslatai ellenére a CHMP úgy vélte, hogy a MAH javaslatainak megvalósíthatóságát adatokkal kell alátámasztani, melyek érvényességének feltételeit meg kell határozni. Továbbá a Terméktájékoztató szövegezését illetően javasolt módosítások nem voltak elegendők a gyártási eljárás során fellépő szignifikáns változékonyságból eredő, a HepB hatásosságával kapcsolatos negatív következmények megfelelő kezeléséhez.

ÖSSZEGZÉS

Összességében a CHMP megvizsgálta a Hexavac HepB komponense alacsony immunogenitásának multifaktoriális jellegét. Hivatkozott a Hexavac HepB komponensének nagy fokú változékonyságára, amely azon gyártási eljárásból ered, amelyben nem sikerült meghatározni az alacsony immunogenitás lényegi okát.

E tényeket az eddig megfigyelt klinikai következmények és a népesség célcsoportja esetében a Hexavac felhasználásával készülő Hepatitis B oltóanyagból eredő, mérsékeltnek tűnő előnyök és bizonytalanságok perspektívájába helyezte.

A jelenleg rendelkezésre álló, alacsony immunogenitási adatokat vizsgálva a CHMP meghatározta a Hexavac oltóanyaggal történő folyamatos oltással kapcsolatos potenciális kockázatot a Hepatitis B fertőzés elleni hosszú távú védelem és a Hexavac oltóanyaggal való első oltás után az emlékeztető oltások beadhatósága tekintetében. A CHMP megállapította, hogy a MAH által kibocsátott HepB komponens csökkent immunogenitása feltehetőleg e komponens gyártási eljárásában előforduló változékonyságnak tulajdonítható.

A CHMP figyelembe vette, hogy vannak klinikai alternatívák, például hexavalens oltóanyagok vagy a Hexavac oltóanyaggal azonos komponenseket tartalmazó ekvivalens oltóanyag-kombinációk.

Minden felvetett szempontot mérlegelve, beleértve a Hexavac oltóanyaggal való oltást követően a HepB alacsony immunogenitásával kapcsolatos minden kérdés teljes feltárásához szükséges időkeretet is, a CHMP a Hexavac forgalomba hozatali engedélyének felfüggesztését javasolta.

A HEXAVAC FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYE FELFÜGGESZTÉSÉNEK OKAI

MIVEL

A CHMP véleménye szerint a Hexavac többé nem tartható fenn a szokásos klinikai alkalmazásra az alábbi okoknál fogva:

- A jelenleg rendelkezésre álló, alacsony immunogenitási adatokat vizsgálva a CHMP a Hexavac oltóanyaggal történő folyamatos oltással kapcsolatos potenciális kockázatot állapított meg a Hepatitis B fertőzés elleni hosszú távú védelem és a Hexavac oltóanyaggal való első oltás után az emlékeztető oltások beadhatósága tekintetében.
- A CHMP megállapította, hogy a MAH által kibocsátott HepB komponens csökkent immunogenitása feltehetőleg e komponens gyártási eljárásában előforduló változékonyságnak tulajdonítható.
- A CHMP véleménye szerint kedvezőtlen volt a Hexavac haszon/kockázat mérlege a gyermekek diphtheria, tetanus, pertussis, a vírusok minden ismert altípusa által okozott Hepatitis B, a poliomyelitis és a b típusú *Haemophilus influenzae* okozta invazív fertőzések elleni első vagy emlékeztető oltására.

A CHMP a Hexavac forgalomba hozatali engedélyének felfüggesztését ajánlotta.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt