

## EMEA PATEIKTOS MOKSLINĖS IŠVADOS IR HEXAVAC REGISTRAVIMO LIUDIJIMO GALIOJIMO SUSTABDYMO PAGRINDIMAS

### IŽANGA

Hexavac – tai šešiavalentė vakcina, kurioje yra sudėtinių antigenų, išvestų iš *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, hepatito B viruso, poliomieliųito viruso ir b tipo *Haemophilus influenzae*. Ši sudėtinė vakcina skirta vaikų pirminei vakcinacijai ir revakcinacijai nuo minėtų virusų ir bakterijų.

Žmonėms skirtų vaistų komitete (CHMP) ir jo darbo grupėse (biotechnologijų darbo grupėje, vakcinų darbo grupėje) buvo vertinamos ir išsamiai aptariamoms problemoms, susijusios su santykinai mažu Hexavac vakcinos hepatito B (HepB) komponento imunogeniškumu.

2005 m. gegužės 26 d. CHMP pritarė, kad būtina sušaukti *ad hoc* ekspertų grupės susirinkimą dėl trumpalaikės ir ilgalaikės apsaugos nuo hepatito, kurią suteikia rekombinacinės hepatito B vakcinos. CHMP pareiškė susirūpinimą dėl turimų įrodymų, jog po skiepavimo Hexavac vakcina, susidariusių hepatito B antikūnų kiekis yra neprognozuojamas. Manoma, kad šiuos kiekių svyravimus lemia šiuo metu nekontroliuojamos rekombinacinio HepB vakcinos komponento gamybos proceso variacijos. Buvo pareikštas susirūpinimas dėl mažo Hexavac vakcinos HepB komponento imunogeniškumo ir galimo neigiamo poveikio ilgalaikiai apsaugai nuo užsikrėtimo hepatitu B bei revakcinacijai po pirmojo skiepavimo šia vakcina kurso.

2005 m. liepos – rugsėjo mėnesiais registravimo liudijimo turėtojas CHMP komitetui ir jo darbo grupėms pateikė žodinius paaiškinimus dėl mažo HepB komponento imunogeniškumo ir jo poveikio ilgalaikiai Hexavac vakcinos sukeliama apsaugai nuo hepatito B.

CHMP pareiškus susirūpinimą dėl mažo Hexavac vakcinos HepB komponento imunogeniškumo, 2005 m. rugsėjo 14 d. Europos Komisija (EK) pradėjo procedūrą pagal iš dalies pakeisto Tarybos reglamento (EEB) Nr. 2309/93 18 straipsnį. CHMP komitetas paprašytas pateikti nuomonę dėl Hexavac registravimo liudijimo palikimo, pakeitimo, sustabdymo ar atšaukimo, remiantis iš dalies pakeisto Bendrijos reglamento (EEB) Nr. 2309/93 18 straipsnyje nustatyta procedūra.

### DISKUSIJA

Susirūpinimas dėl HepB komponento imunogeniškumo padidėjo, kai paskiepijus HEXAVAC vakcina kartu su kitomis meningokokinėmis ir pneumokokinėmis vakcinomis buvo nustatytas mažesnis nei tikėtasi serokonversijos rodiklis. Remiantis šiais pastebėjimais, registravimo liudijimo turėtojas sutiko surengti intensyvią tyrimų programą sumažėjusio imuninio atsako priežastčiai nustatyti.

Registravimo liudijimo turėtojas tyrė neprognozuojamas HepB komponento imunogeniškumo variacijas. Registravimo liudijimo turėtojas pasiūlė sukurti strategijas problemos šaltiniui nustatyti ir pagaminti stipresniu imunogeniškumu pasižyminčią formą. Registravimo liudijimo turėtojas įvertino pagrindinius gamybos proceso etapus ir nustatė, kad modifikuotasis proceso etapas yra strategiškai svarbiausias HepB komponento imunogeniškumui padidinti.

Papildomą susirūpinimą sukėlė paskutinis atradimas, kad pirmine HEXAVAC vakcina paskiepytų vaikų organizme pagal geometrinis vidutinius titrus (GMT), nustatytus po pirminės imunizacijos serijos, revakcinuojant monovalentine hepatito B vakcina neabejotinai susidaro antikūnų. Vaikų, kurių pirminis imuninės sistemos atsakas siekė nuo 10 iki 100 mTV/ml HBsAg, organizmas į vieną monovalentinės hepatito B vakcinos dozę (suleistą 7–9 metų amžiaus vaikams) reagavo mažiau arba visai nereagavo palyginus su vaikais, kurių pirminiai titrai buvo 100 – 1000 mTV/ml. Ši išvada remiasi gan nedideliu skaičiumi atvejų, tačiau ji sukėlė susirūpinimą, nes rezultato – silpnesnis nei pirminis skiepavimas su revakcinacijos ar be jos – nebuvo tikėtasi.

Antra vertus, šiuo metu nėra pranešimų apie apsikrėtimą hepatitu B po skiepavimo Hexavac vakcina, tačiau ES teritorijoje ši liga mažai paplitusi, tad paskiepytų asmenų rizika gali padidėti vėlesniame gyvenimo etape.

Nepaisant to, remdamasis dabartinėmis žiniomis CHMP nusprendė, kad vaikų hepatito B vakcinų imunogeniškumas turi būti kuo didesnis, kad paauglystėje pakaktų ne daugiau kaip vienos revakcinacijos efektyviai apsaugai užtikrinti tuo laiku, kai paskiepytiesiems gali kilti didesnis užsikrėtimo pavojus nei kūdikystėje ar vaikystėje.

Registravimo liudijimo turėtojas pakartotinai išpareigojo sukurti testą, kuriuo būtų galima atskirti Hexavac serijas, kurių vakcinomis skiepytų asmenų atsakas klinikinių tyrimų metu buvo geras ar nepakankamas. Taip pat registravimo liudijimo turėtojas pasiūlė pakeisti vaisto informaciją, t.y. įtraukti perspėjimą dėl draudimo skiepyti kartu su pneumokokinėmis ir meningokokinėmis konjuguotosiomis vakcinomis. Ir toliau nuolat siekiama padidinti Hexavac vakcinos HepB komponento imunogeniškumą. Registravimo liudijimo turėtojas dar pasiūlė surengti papildomus tyrimus ir toliau plėtoti hepatito B stebėjimo programą.

Nepaisant registravimo liudijimo turėtojo pasiūlymų, CHMP nusprendė, kad registravimo liudijimo turėtojo pasiūlymai turi būti pagrįsti duomenimis, kurių svarumą reikia įvertinti. Be to, pasiūlytų vaisto informacijos pataisų formuluotės nepakanka norint tinkamai panaikinti neigiamas pasekmes HepB komponento veiksmingumui, kurias lemia gamybos proceso variacijos.

## **IŠVADA**

Galiausiai CHMP nustatė, kad mažo Hexavac vakcinos HepB komponento imunogeniškumo priežastys yra daugialypės. Buvo atsižvelgta į itin didelius HepB komponento, esančio Hexavac vakcinoje, kokybės skirtumus, atsirandančius gamybos procese ir kurių pagrindinės priežasties nustatyti nepavyko.

Šie faktai susieti su iki šiol gautomis klinikinėmis išvadomis ir aiškiai žemu naudingumo rodikliu bei neaiškumais, susijusiais su tikslinės populiacijos skiepimu nuo hepatito B, naudojant Hexavac vakciną.

Atsižvelgdamas į šiuo metu turimus duomenis dėl mažo imunogeniškumo CHMP nustatė, kad tolesnis skiepimas Hexavac vakcina gali kelti pavojų, kai neužtikrinama ilgalaikė apsauga nuo užsikrėtimo hepatitu B ir kyla revakcinacijos po pirmojo skiepavimo Hexavac problemų. CHMP nustatė, kad sumažėjusį registravimo liudijimo turėtojo išleisto HepB komponento imunogeniškumą greičiausiai lemia šio komponento gamybos proceso variacijos.

CHMP nusprendė, kad yra kliniškai alternatyvių vaistų, t.y., šešiavalenčių vakcinų arba atitinkamos kombinacijos vakcinų, kurių sudėtyje būtų tų pačių komponentų kaip ir Hexavac vakcinoje.

Atsižvelgdamas į visas iškeltas problemas ir terminus, kurie turėtų būti nustatyti visapusiškai visų su mažo HepB imunogeniškumo po skiepavimo Hexavac vakcina klausimų ištyrimui, CHMP rekomendavo sustabdyti Hexavac registravimo liudijimo galiojimą.

## HEXAVAC REGISTRAVIMO LIUDIJIMO GALIOJIMO SUSTABDYMO PAGRINDIMAS

### KADANGI

CHMP komitetas mano, kad Hexavac negali būti toliau naudojamas pagal normalią klinikinę paskirtį dėl šių priežasčių:

- Atsižvelgdamas į šiuo metu turimus duomenis dėl mažo imunogeniškumo CHMP nustatė, kad tolesnis skiepijimas Hexavac vakcina gali kelti pavojų, kai neužtikrinama ilgalaikė apsauga nuo užsikrėtimo hepatitu B ir kyla revakcinacijos po pirmojo skiepijimo Hexavac problemų.
- CHMP nustatė, kad sumažėjusį registravimo liudijimo turėtojo išleisto HepB komponento imunogeniškumą greičiausiai lemia šio komponento gamybos proceso variacijos.
- CHMP nusprendė, kad Hexavac vaikų pirminei vakcinacijai ir revakcinacijai nuo difterijos, stabligės, kokliušo, hepatito B, sukkelto visų žinomų viruso potipių, poliomielito ir invazinės b tipo *Haemophilus influenzae* sukeltos infekcijos naudos ir pavojaus santykis nepatenkinamas.

CHMP rekomendavo sustabdyti Hexavac registravimo liudijimo galiojimą.

Vaistinis preparatas neberegistruotas