

## **EMEA IESNIEGTIE ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS *HBVAXPRO* REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS IZMAIŅĀM**

### **IEVADS**

*HBVAXPRO* ir monovalenta vakcīna, kas izveidota aktīvai imunizācijai pret visu zināmo hepatīta B vīrusa apakštipu izraisīto infekciju visās vecuma grupās, kas pakļautas riskam nonākt saskarē ar hepatīta B vīrusu. *HBVAXPRO* aktīvā viela, (rekombinantā) hepatīta B vakcīna, ir attīrīts rekombinants hepatīta B vīrusa virsmas antigēns (HBsAg). *HBVAXPRO* ir vakcīna, kas inducē specifisku humorālo un celulāro imūnreakciju pret HBsAg, kā rezultātā notiek aktīva imunizācija pret hepatīta B vīrusa infekciju. *HBVAXPRO* ieguvumi ir aizsardzības efektivitāte pret hepatītu B visās vecuma grupās, galaproduktam nesaturot tiomersālu.

Problēmas, kas saistītas ar relatīvi zemo hepatīta B (HepB) komponenta imunogenitāti vakcīnās, kas satur rekombinanto hepatīta B komponentu no *Sanofi Pasteur MSD (SPMSD)*, tika novērtētas un apspriestas *CHMP* un tās darba grupās (Biotehnoloģijas darba grupā, Vakcīnu darba grupā).

*CHMP* 2005. gada 26. maijā apstiprināja, ka ir jāsauc speciālās ekspertu grupas sanāksme par rekombinanto hepatīta B vakcīnu nodrošināto īslaicīgo un ilglaicīgo aizsardzību pret hepatītu. *CHMP* puda bažas sakarā ar to, ka ir pierādījumi pēc vakcinācijas ar *Hexavac* novērotai neprognozējami mainīgai hepatīta B antivielu reakcijai. Šī mainība šķiet esam saistīta ar pašreiz nekontrolējamu mainību vakcīnas rekombinantā HepB komponenta ražošanā. Tika izteiktas bažas par *Hexavac* HepB komponenta zemo imunogenitāti un iespējamām sekām ilglaicīgā aizsardzībā pret hepatīta B infekciju, kā arī revakcinācijas efektivitāti pēc primārās vakcinācijas kursa ar šo vakcīnu.

Pēc *Hexavac* reģistrācijas apliecības apturēšanas sakarā ar pazemināto vakcīnas Hep B komponenta imunogenitāti, 2005. gada septembrī reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) (*Sanofi Pasteur MSD*) pieprasīja iesniegt papildu datus un paskaidrojumus par *HBVAXPRO* un *PROCOMVAX* ilglaicīgo imunoloģisko atmiņu un aizsardzību pret hepatīta B vīrusa infekciju, kā arī papildu datu pieejamības grafīku.

*CHMP* 2006. gada janvāra plenārsēdē apstiprināja bažas par *HBVAXPRO* un *PROCOMVAX* sastāvā esošā hep B komponenta sarūkošo imunogenitāti. *CHMP* apsprieda pašreiz trūkstošo izpratni par konstatēto faktu un imūnās atmiņas vispār klīnisko nozīmību, un vienojās, ka šie jautājumi ir rūpīgi jāizpēta pirms lēmuma pieņemšanas par reglamentējošo rīcību.

Komiteja arī atzīmēja, ka pēdējais pētījums ar zīdaiņiem, kas jaunāki par vienu gadu, tika pabeigts 2001. gadā. Tātad līdz šim iegūtie dati ir jāinterpretē piesardzīgi, jo tie tika iegūti, izmantojot pediatriko (5µg) pirms 2001. gada ražotās hepatīta B vakcīnas devu. Ir daži norādījumi, ka pašreiz ražotā hepatīta B vakcīna ir mazāk imunogēna nekā tā vakcīna, kas tika ražota 1990. gados. Vairāku gadu laikā sarūkošās imunogenitātes cēlonis joprojām nav noskaidrots.

Tika uzskatīts, ka lēmums tiks pieņemts atbilstoši atbildēm, kas tiks sniegtas par kvalitātes un klīniskas problēmām. Klīniskas problēmas tika apspriestas ar RAĪ Vakcīnu darba grupas (VDG) 2006. gada februāra sanāksmē, bet kvalitātes problēmas tika apspriestas Biotehnoloģijas darba grupas (BDG) 2006. gada februāra sanāksmē.

Pēc tam, kad *CHMP* bija izteikusi bažas par *HBVAXPRO* hep B komponenta zemo imunogenitāti, Eiropas Komisija (EK) 2006. gada 13. februārī ierosināja procedūru saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu. *CHMP* ir jāsaņemas atzinums par to, vai atbilstoši Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. panta procedūrai ir jāatstāj spēkā, jāizmaina, jāaptur vai jāatsauc *HBVAXPRO* reģistrācijas apliecība.

## APSPRIEŠANA

No kvalitātes viedokļa nav tehnisku vai analītisku līdzekļu vai dzīvnieku modeļu, kas dotu iespēju paredzēt rekombinanto hepatīta B komponentu imunogenitāti cilvēkā. Analītiskos līdzekļus var izmantot kā atbilstības kritērijus, bet nevar saistīt ar *SPMSD* ražoto hepatīta B komponenta sēriju nekaitīgumu un efektivitāti (imunogenitāti). Tā kā nav nevienas *in vitro* vai *in vivo* sistēmas, kas būtu piemērota pieņemamas imunogenitātes paredzēšanai cilvēka, šajā posmā ir svarīgi atzīmēt, ka C3H peles modelis, ko ieteica RAĪ, šķiet spējīgs atšķirt pieņemamas no nepieņemamām hepatīta B komponenta sērijām. Neskatoties uz to, jaunpiedāvātajam modelim, ja tas tiks pilnībā apstiprināts un tiks pierādīts, ka tas ir spējīgs atšķirt *HBVAXPRO* sērijas, kas klīniskajās pārbaudēs izraisa augstu vai zemu imūnreakciju, būs tikai prognostiska vērtība.

Kaut arī joprojām nav noskaidrots pēdējos 5 gadus novērotajai imunogenitātes sarukšanai, ir iesniegti pierādījumi, ka pašlaik ražošanas process tiek labāk kontrolēts. RAĪ izstrādāja uzlabotu ražošanas procesu imunogenitātes palielināšanai. „Uzlabotā procesa” rekombinantā hepatīta B komponenta sēriju klīniskā pētījuma starprezultāts apstiprina, ka pašreizējās *HBVAXPRO* vakcīnas imunogenitāte ir agrākā standarta līmenī, un sniedz pierādījumu konsekventai tendencei uz augstāku vidējo ģeometrisku titru (VĢT) *HBVAXPRO*, kas ražota pēc modificētas metodes.

*CHMP* pārskatītie dati ietvēr datus no 7 pētījumiem ar *HBVAXPRO* un *Procomvax*, no kuriem viens vēl turpinās. Šos pētījumus veica dažādās riska grupās un vecuma grupās, t.i., ar bērniem, kas dzimuši hepatīta B pozitīvām mātēm, zīdaiņiem, veseliem gados jauniem pieaugušajiem un veseliem pacientiem vecumā no 16 līdz 35 gadiem.

Pētījumos, ko līdz šim RAĪ ir veicis ar *HBVAXPRO* un *Procomvax*, ar lielo vairumu vakcīnu ir sasniegts seroprotekcijas līmenis. Nav pierādījumu, ka būtu cietusi īslaicīgā vai ilglaicīgā aizsardzība. Lai gan dažos pētījumos, kas veikti pēdējos 5 gados, hepatīta B vakcīnu VĢT bija zemāki nekā reakcijas, kas novērotas 1990. gadu sākumā, klīniskie dati, ko sponsors ieguvis iepriekš aprakstītajos pētījumos, parāda konsekventu, augstu seroprotekcijas līmeni, kas ir vispāratzīts efektivitātes rādītājs. Bez tam, klīnisko rezultātu pārskatīšana, novērtējot pēc aizsardzības pret slimību, kā atzīmēts pētījumā V121-018, atbalsta slēdzienu, ka hepatīta B vakcīnas joprojām ir efektīvas hepatīta B infekcijas un tās nopietno sekū samazināšanā.

Sakarā ar infekcijas relatīvi augsto risku, hepatīta B pozitīvām mātēm dzimušo bērnu grupa veido populāciju, kas visvairāk ciestu no iespējamās nepietiekamās vakcīnas imunogenitātes. Tā kā pašreiz nav ziņojumu par pieaugumu hepatīta B gadījumu skaitā pēc vakcinācijas ar *HBVAXPRO*, ņemot vērā to, ka ES ir ar zemu endēmijas līmeni, *CHMP* nespēja konstatēt nevienu tūlītēju signālu nekaitīguma izmaiņām.

Visjaunākie imunogenitātes dati ir iegūti pētījuma V232-054 starpanalizē. Tas ir trešais pētījums dažu pēdējo gadu laikā pašreizējā produkta (no *BTMC* ražotnes) izpētei ar gados jauniem pieaugušajiem, izmantojot to vienu un to pašu devu shēmu (divi citi pētījumi ir V501-011 un V232-052). Rezultāti no šiem trim pētījumiem ar produktu, kas ražots pašreizējā ražotnē, apstiprina uz nesensajiem datiem balstītu stabilu, atkārtojamu sniegumu, un tiem ir arī jāprognozē sagaidāmais sniegums citā populācijā. Iepriekšējā pieredze liecina, ka nekad nav bijis gadījums, kad augsts sniegums pusaudzū un gados jaunu pieaugušo grupā neatbilstu augstam sniegumam zīdaiņu grupā. Tāpēc šī pētījuma rezultāti pierāda, ka pašreiz pieejamais produkts nodrošina sagaidāmo aizsargājošo antivielu līmeni visās pacientu populācijās, kurām tas ir indicēts.

Papildus imunogenitātes datiem, kas iegūti pēdējos 5 gados no klīniskajiem pētījumiem ar *HBVAXPRO* un *PROCOMVAX*, šo vakcīnu pieņemamo sniegumu apstiprina konstatējumi hepatīta B gadījumu uzraudzībā Amerikas Savienotajās Valstīs un Jaunzēlandē, kā arī vakcīnu neiedarbīguma tendenču analīzes, kas paziņotas RAĪ nekaitīguma datubāzē.

*CHMP* pieprasīja RAĪ veikt pētījumus attiecībā uz jaundzimušajiem, zīdaiņiem, gados vecākiem pieaugušajiem, nieru dialīzes pacientiem, devu diapazonu un revakcinācijas pētījumu ar pašreizējo zāļu formu un uzlabotā procesā iegūto produktu, lai gūtu papildu apliecinājumu tam, ka vakcīna nodrošina pietiekamu ilglaicīgas aizsardzības līmeni pret hepatītu B.

Ņemot vērā analītisko līdzekļu trūkumu imunogenitātes prognozēšanai cilvēkā, tika apsvērta nepieciešamība veikt regulāru rekombinantā hepatīta B komponenta testēšanu klīniskajos pētījumos, lai nodrošinātu konsekventu augstu *HBVAXPRO* imunogenitāti, sevišķi produktam, kas ražots ar jauno modernizēto/uzlaboto procesu. CHMP piekrita RAĪ, ka 4 gadu laikā, ja nenotiks imunogenitātes klīniskie pētījumi ar RAĪ hepatīta B antigēnu, RAĪ veiks vakcīnas imunogenitātes pētījumu ne retāk kā reizi četros gados, lai apstiprinātu, ka pieredze ar ražoto produktu saglabājas, un ka sniegums klīnikā atbilst gaidītajam.

CHMP piekrita RAĪ pārskatītajiem zāļu aprakstiem visām *HBVAXPRO* formām, kas atspoguļo procedūras gaitā saņemtos padomus un ieteikumus. Pārskatītie zāļu apraksti un marķējuma teksti sniedz atjauninātu informāciju par produkta labāko izmantošanas veidu, ievērojot jaunākos klīniskos datus. Šīs izmaiņas, principā, pievēršas problēmām, uz kurām norādīja CHMP un darba grupas.

Gaidot šo pētījumu rezultātus, RAĪ apņēmas izmainīt zāļu apraksta 4.2., 4.4., 4.5. (kur tas ir būtiski) un 5.1. nodaļu šādi.

- Ir uzsvērta nepieciešamība ievadīt 4. devu pēc 12 mēnešiem, ja tiek izmantots koncentrēts ievadīšanas plāns pēc 0, 1, 2 un 12 mēnešiem.
- Ir uzsvērti ieteikumi veikt seroloģisko testēšanu un papildu devu ievadīšanu nepieciešamības gadījumā pacientiem ar imunoloģiskiem traucējumiem, citu risku grupu pacientiem, kam vakcīna neiedarbojas, un gadījumos, kad varētu būt bijis kontakts ar hepatītu B.
- Nav ieteicama vienlaicīga konjugētās pneimokoku vakcīnas ievadīšana, jo attiecībā uz to *HBVAXPRO* nav pietiekami izpētīta.
- Nieru dialīzes pacientiem, kam pēc revakcinācijas nav sasniegts pietiekams antivielu titrs, ir jāapsver alternatīvu hepatīta B vakcīnu izmantošana.

## SECINĀJUMS

CHMP izskatīja visus tehniskos un klīniskos datus par *HBVAXPRO*, kas ir pieejami plašā apjomā. CHMP novērtēja arī saistības, ko RAĪ ir uzņēmis, atbildot uz CHMP pieprasījumiem turpmāk rūpīgi kontrolēt *HBVAXPRO* sniegumu plašā piemērotu klīnisko pētījumu rindā, kas aptver visas vecuma un riska grupas. CHMP secināja, ka šīs vakcīnas izmantošana neradīs tiešu risku nevienai mērķgrupai, kam vakcīna ir indicēta. Pārējie potenciālie riski tiks samazināti līdz minimālam pieņemamam līmenim ar pamatos pārstrādātu zāļu aprakstu.

Veselības aprūpes speciālistiem tiks sniegta informācija un tā nodrošinās vakcīnas pareizu lietošanu dažādās vecuma un riska grupās. CHMP apstiprināja jauno zāļu aprakstu un piekrita noslēgt 20. pantā paredzēto procedūru bez tālākas reglamentējošas rīcības.

Apsverot visus izvirzītos jautājumus, ieskaitot laika limitus pilnīgai visu problēmu izpētei saistībā ar zemo hepatīta B komponenta imunogenitāti pēc vakcinācijas ar *HBVAXPRO* un papildus RAĪ iesniegto datu novērtēšanai, CHMP secināja, ka *HBVAXPRO* reģistrācijas apliecību ir jāizmaina saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 5. panta 1. punktu.

## PAMATOJUMS *HBVAXPRO* REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS IZMAIŅĀM

ŅEMOT VĒRĀ TO, KA

*CHMP* uzskata, ka, lai nodrošinātu nekaitīgu un efektīvu klīnisko lietošanu, *HBVAXPRO* zāļu apraksts ir jāizmaina šādu iemeslu dēļ.

- Izvērtējot pašreiz pieejamos datus par zemo imunogenitāti, *CHMP* atklāja, ka ir jāveic papildu pētījumi, lai nākotnē nodrošinātu ilglaicīgu aizsardzību pret hepatītu B ar pašreizējo vakcīnu.
- *CHMP* konstatēja, ka RAĪ ražotā hep B komponenta samazinātā imunogenitāte šķiet, ir saistīta ar šī komponenta ražošanas procesa mainīgumu, un, ka pēc plašas ražošanas procesa pārskatīšanas RAĪ ir identificējis pašreizējo palīgvielu pievienošanas procesu kā potenciālu vakcīnas hep B komponenta samazinātās imunogenitātes pamatcēloni.
- Šīs vakcīnas izmantošana neradīs tiešu risku nevienai no mērķa grupām, kam vakcīna ir indicēta. Pārējie potenciālie riska faktori tiks samazināti līdz minimālam pieņemamam līmenim ar pamatos pārstrādātu zāļu aprakstu.
- *CHMP* uzskatīja, ka saglabājas labvēlīga *HBVAXPRO* ieguvumu/riska attiecība aizsardzībai pret hepatīta B vīrusa infekciju, ko izraisa visi zināmie vīrusa apakštipi visās vecuma grupās, kas tiek uzskatītas par riska grupām, nonākot saskarē ar hepatīta B vīrusu.

*CHMP* ieteica izmainīt *HBVAXPRO* reģistrācijas apliecības saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 5. panta 2. punktu.