

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS *HEXAVAC* REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS APTURĒŠANAI, KO IESNIEGUSI EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRA (*EMEA*)

IEVADS

Hexavac ir heksavalenta vakcīna, kas satur kombinētus antigēnus, kas iegūti no *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, hepatīta B vīrusa, poliomiēlīta vīrusa un *Haemophilus influenzae*. Šī kombinētā vakcīna ir indicēta bērnu primārajai vakcinācijai un revakcinācijai pret iepriekšminētajiem vīrusiem un baktērijām.

Jautājumus saistībā ar *Hexavac* iekļautā hepatīta B (*HepB*) komponenta zemo imunogenitāti novērtēja *CHMP* un tās darba grupas (Biotehnoloģijas darba grupa, Vakcīnu darba grupa).

2005. g. 26. maijā *CHMP* apstiprināja nepieciešamību sasaukt speciālu ekspertu grupas sanākumi par rekombinanto hepatīta B vakcīnu nodrošināto īslaicīgo un ilglaicīgo aizsardzību. *CHMP* pauda bažas par pierādījumiem par novēroto neprognozējamo mainīgo antivielu reakciju pēc vakcinācijas ar *Hexavac*. Šīs izmaiņas šķiet saistītas ar pašlaik nekontrolējamu izmaiņu 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.

Laikā no 2005. g. jūlija līdz septembrim reģistrācijas apliecības īpašnieks *CHMP* un tās darba grupām sniedza mutiskus paskaidrojumus par *HepB* komponenta zemo imunogenitāti *Hexavac* ilglaicīgā aizsardzībā pret hepatītu B.

Pēc *CHMP* izteiktajām bažām par *Hexavac HepB* komponenta zemo imunogenitāti, 2005. g. 14. septembrī Eiropas Komisija (EK) ierosināja procedūru saskaņā ar grozīto (EEK) Padomes Regulas Nr. 2309/93 18. pantu. *CHMP* bija jāsniedz atzinums par to vai, saskaņā ar grozītās Padomes Regulas (EEK) Nr. 2309/93 18. pantu, *Hexavac* reģistrācijas apliecība ir jāatstāj spēkā, jāizmaina, jāaptur vai jāanulē.

APSPRIEŠANA

Bažas par *HepB* komponenta imunogenitāti palielinājās, kad, pēc vienlaicīgas *Hexavac* un citu meningokoku un pneimokoku vakcīnu ievadīšanas, tika novērots zemāks serokonversijas ātrums nekā bija vēlams. Šie novērojumu rezultāti tika ierosināts uzsākt intensīvu pētījumu programmu, lai noskaidrotu zemākas imūnreakcijas iemeslu, kam piekrita reģistrācijas apliecības īpašnieks.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks izmeklēja *HepB* komponenta imunogenitātes neprognozējamo izmaiņu cēloni un piedāvāja izstrādāt stratēģiju, lai noskaidrotu problēmas cēloni, kā arī nodrošinātu zāļu formas lielāku imunogenitāti. Reģistrācijas apliecības īpašnieks izpētīja ražošanas procesa kritiskos posmus un secināja, ka vislabākā stratēģija *HepB* komponenta imunogenitātes pastiprināšanai būtu izmaiņas vienā procesa posmā.

Papildu bažas izraisīja nesenie ziņojumi par to, ka bērniem, kas primāri vakcināti ar *Hexavac*, reakcija uz revakcināciju ar monovalentu Hepatīta B vakcīnu ir funkcionāla no vidējiem ģeometriskajiem titriem (GMT), kas sasniegti primārajā imunizācijas sērijā. Zīdaiņi ar sākotnējo imūnreakciju starp 10 un 100 mSV/ml anti HBsAg, atšķirībā no tiem, kam sākotnējais titrs bija starp 100 un 1000 mSV/ml, reaģēja ar zemāku efektivitāti vai vispār nereaģēja uz vienu monovalentas hepatīta B vakcīnas devu, kas ievadīta 7 – 9 gadu vecumā. Šie rezultāti tika iegūti samērā nelielam zīdaiņu skaitam, taču izraisīja bažas, jo rezultāti, kuros imūnreakcija bija „vājāka” pēc sagatavošanas ar vai bez revakcinācijas, bija negaidīti.

No otras puses, ņemot vērā, ka ES ir reģions ar zemu endēmijas līmeni un individuālo risku pieauguma iespējas būtu tikai vēlākā dzīves posmā, pašreiz nav ziņots par hepatīta B uzliesmojumu pēc vakcinācijas ar *Hexavac*.

Neskatoties uz to, saskaņā ar pašreizējām zināšanām, *CHMP* uzskata, ka bērnībā ievadītajām hepatīta B vakcīnām ir jābūt pēc iespējas lielākai imunogenitātei, lai, kā maksimums, pusaudža gados, salīdzinājumā ar zīdaiņa un bērnības periodu, būtu nepieciešama viena revakcinācijas deva, kas nodrošinātu efektīvu aizsardzību laikā, kad vakcinētās personas visvairāk tiek pakļautas infekcijas riskam.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks atkārtoti apliecināja saistības izstrādāt dokumentu, kas ļautu atšķirt *Hexavac* partijas, kuras klīniskajos pētījumos izraisīja labu nevis nepietiekamu imūnreakciju. Bez tam reģistrācijas apliecības īpašnieks ieteica veikt izmaiņas zāļu aprakstā (ZA), proti, ievadīt atsevišķi konjugētās pneimokoku un meningokoku vakcīnas. Nepārtraukti tiek pieliktas pūles *Hexavac HepB* komponenta imunogenitātes uzlabošanā. Reģistrācijas apliecības īpašnieks piedāvāja veikt arī papildu pētījumus un tālāk izstrādāt hepatīta B uzraudzības programmu.

Neraugoties uz reģistrācijas apliecības īpašnieka priekšlikumiem, *CHMP* uzskatīja, ka reģistrācijas apliecības īpašnieka priekšlikumu pielietojamība ir jāpamato ar datiem, kuru nozīme ir jāpārbauda. Bez tam, zāļu apraksta formulējumā sniegtās izmaiņas nebija pietiekamas, lai novērstu negatīvās sekas *HepB* efektivitātē, ko izraisa būtiskas izmaiņas ražošanas procesā.

SLĒDZIENS

CHMP kopumā novērtēja *Hexavac HepB* komponenta zemās imunogenitātes multifaktoriālo raksturu. Tika norādīts uz *Hexavac* iekļautā *HepB* komponenta ļoti mainīgo kvalitāti, kas rodas ražošanas procesā, kurā nav izdevies noskaidrot zemās imunogenitātes galveno cēloni.

Fakti tika aplūkoti kopā ar līdz šim novērotajām klīniskajām sekām un skaidri uzskatāmajām priekšrocībām un neskaidrībām, kas radušās mērķpopulācijā, veicot vakcināciju pret hepatītu B ar *Hexavac*.

Izvērtējot šobrīd pieejamos datus par zemo imunogenitāti, *CHMP* norādīja uz potenciālo risku, kas saistīts ar turpmāko vakcinēšanu ar *Hexavac* kā attiecībā uz ilglaicīgo aizsardzību pret hepatītu B, tā arī pret pacienta revakcinācijas efektivitāti pēc pirmās vakcinācijas ar *Hexavac*. *CHMP* norādīja, ka reģistrācijas apliecības īpašnieka razotā *HepB* komponenta samazinātā imunogenitāte ir atkarīga no izmaiņām šī komponenta ražošanas procesā.

CHMP uzskatīja, ka eksistē klīniskas alternatīvas, piem., heksavalentas vakcīnas vai ekvivalentas vakcīnu kombinācijas, kas satur tos pašus komponentus kā *Hexavac*.

Izskatot visus ierosinātos jautājumus, ieskaitot laiku, kas nepieciešams, lai pilnībā izpētītu visas problēmas saistībā ar zemo *HepB* imunogenitāti pēc vakcinēšanas ar *Hexavac*, *CHMP* ieteica apturēt *Hexavac* reģistrācijas apliecības darbību.

PAMATOJUMS *HEXAVAC* REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS DARBĪBAS APTURĒŠANAI

ŅEMOT VĒRĀ, KA

CHMP uzskata, ka *Hexavac* nedrīkst ilgāk droši saglabāt parastam klīniskam pielietojumam šādu apsvērumu dēļ:

- novērtējot šodien pieejamos datus par zemu imunogenitāti, *CHMP* norādīja uz potenciālo risku, kas saistīts ar turpmāko vakcinēšanu ar *Hexavac*, proti gan ilglaicīgo aizsardzību pret hepatītu B, gan arī pret pacienta revakcinācijas efektivitāti pēc pirmās vakcinācijas ar *Hexavac*;
- *CHMP* norādīja, ka reģistrācijas apliecības īpašnieka ražotā *HepB* komponenta samazinātā imunogenitāte ir atkarīga no šī komponenta ražošanas procesa izmaiņām;
- *CHMP* secināja, ka *Hexavac* ieguvuma/riska attiecība primārajai bērnu vakcinācijai un revakcinācijai pret difteriju, tetānusu, garo klepu, hepatītu b, ko izsauc visi zināmie vīrusa apakštīpi, poliomiēlītu un invazīvām *Haemophilus influenzae* b tipa infekcijām, nav labvēlīga.

CHMP ieteica apturēt *Hexavac* reģistrācijas apliecības darbību.

Zāles vairs nav reģistrētas