

## **WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU DLA HBVAXPRO PRZEDSTAWIONE PRZEZ EMEA**

### **WPROWADZENIE**

HBVAXPRO jest monowalentną szczepionką opracowaną w celu czynnego uodporniania przeciwko zakażeniom spowodowanym przez wszystkie znane podtypy wirusa zapalenia wątroby typu B, przeznaczoną do stosowania u pacjentów w każdym wieku, którzy narażeni są na kontakt z wirusem zapalenia wątroby typu B. Substancją czynną rekombinowanej szczepionki przeciwko wirusowi wątroby B – HBVAXPRO - jest oczyszczony antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B, który jest rekombinantem (HbsAg). Szczepionka HBVAXPRO indukuje swoistą odpowiedź humoralną i komórkową przeciwko powierzchniowemu antygenowi wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg) co powoduje czynne uodpornienie na infekcję wirusem wątroby typu B. Korzyści płynące ze szczepionki HBVAXPRO polegają na skutecznej ochronie pacjentów w każdym wieku przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B bez zawartości tiomersalu w produkcie końcowym.

Problem dotyczący względnie słabej immunogenności komponentu wirusa zapalenia wątroby typu B (HepB) zawartego w rekombinowanych szczepionkach firmy SPMSD był został poddany szczegółowej ocenie i dyskutowany przez CHMP i jego grupy robocze (Grupa robocza ds. biotechnologii, Grupa robocza ds. szczepionek).

Dnia 26 maja 2005 roku CHMP uzgodnił konieczność zorganizowania spotkania tymczasowej Grupy Ekspertów ds. Wirusowego Zapalenia Wątroby, dotyczącego krótko- i długoterminowej ochrony przeciw tej chorobie stwarzanej przez rekombinowane szczepionki przeciwko WZW B. CHMP wyraził obawy, że istnieją dowody potwierdzające nieprzewidywalną zmienność odpowiedzi immunologicznej przeciwko WZW B, wywoływanej przez szczepienie szczepionką Hexavac. Zmienność odpowiedzi immunologicznej wydaje się być związana z niemożliwymi obecnie do skontrolowania zmiennościami w procesie produkcji składnika zawierającego część rekombinowaną HepB szczepionki. Wyrażono obawy co do słabych zdolności immunogennych składnika HepB szczepionki Hexavac oraz potencjalnych skutków tego faktu, w kontekście długookresowej ochrony przeciwko zakażeniu wirusem zapalenia wątroby typu B i konieczności podania kolejnych dawek po pierwszej dawce szczepienia tą szczepionką.

Po zawieszeniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla szczepionki Hexavac z powodu zmniejszonej immunogenności składnika HepB szczepionki, podmiot odpowiedzialny (Sanofi Pasteur MSD) został poproszony o dostarczenie dalszych danych wraz z wyjaśnieniem dotyczącym długoterminowej pamięci immunologicznej i ochrony przeciwko zakażeniu wirusem zapalenia wątroby typu B wywoływanych przez podanie szczepionek HBVAXPRO i PROCOMVAX oraz harmonogramu dostępności dalszych danych z badań klinicznych.

W czasie posiedzenia CHMP w styczniu 2006 roku potwierdzono obawy dotyczące zmniejszającej się immunogenności komponentu Hep B rekombinowanych szczepionek HBVAXPRO i PROCOMVAX. CHMP debatował nad brakiem obecnych danych dotyczących znaczenia klinicznego wyżej wymienionych faktów oraz ogólnie na temat pamięci immunologicznej, i stwierdził następnie, że problemy te wymagają dokładnej analizy przed podjęciem jakichkolwiek kroków prawnych.

Komitet zwrócił także uwagę na fakt, że ostatnie badanie kliniczne z udziałem niemowląt poniżej 1 roku życia zostało przeprowadzone w 2001 roku. W konsekwencji, uzyskane do tej pory dane muszą być ostrożnie interpretowane w związku z tym, że dotyczą stosowania dawki pediatrycznej (5µg) szczepionki Hep B wyprodukowanej przed 2001 rokiem. Istnieją dane wskazujące, że obecnie produkowana szczepionka Hep B ma mniejszą zdolność immunogenną niż szczepionka produkowana w latach 90-tych. Przyczyna spadku tej immunogenności w przeciągu kilku lat pozostaje wciąż nieznana.

Zdecydowano, że decyzja zostanie podjęta po analizie danych PO dotyczących jakości i problemów klinicznych. Problemy kliniczne zostały omówione z PO podczas lutowego spotkania grupy roboczej ds. szczepionek w 2006 roku, a kwestie dotyczące jakości produktu – na lutowym spotkaniu grupy roboczej ds. biotechnologii w 2006 roku.

Dnia 13 lutego 2006 roku, Komisja Europejska (KE) wszczęła procedurę zgodnie z art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, po tym, jak CHMP wyraził swoje obawy dotyczące niskiej immunogenności składnika Hep B szczepionki HBVAXPRO. CHMP został poproszony o przedstawienie opinii czy pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla szczepionki HBVAXPRO powinno zostać podtrzymane, zmienione, zawieszono lub wycofane zgodnie z procedurą wszczętą na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.

## DYSKUSJA

Z punktu widzenia jakości, nie istnieją obecnie żadne możliwości techniczne, analityczne ani oparte na modelach zwierzęcych, które mogłyby przewidzieć u człowieka poziom immunogenności składników rekombinowanej szczepionki przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B. Urządzenia analityczne mogą być użyte jako kryteria stałości, lecz nie jako metody korelacji profilu bezpieczeństwa i skuteczności (wywoływanej immunogenności) serii produktów zawierających wirus zapalenia wątroby typu B, wytwarzanych przez SPMSD. Ponieważ nie istnieje obecnie żaden model *in vitro* ani *in vivo*, który umożliwiałby wyliczenie możliwego do zaakceptowania poziomu immunogenności u człowieka, ważne jest podkreślenie na tym etapie wagi modelu myszy C3H, zaproponowanego przez PO, który to model wydaje się rozróżnić możliwe do zaakceptowania próby z wirusem zapalenia wątroby typu B. Nowy zaproponowany model będzie miał jednak wartość diagnostyczną, dopiero po tym, jak zostanie w pełni zaakceptowany i będzie zdolny rozróżnić serie szczepionki HBVAXPRO, które wywołały silną lub słabą odpowiedź immunologiczną podczas badań klinicznych.

Pomimo, że przez ostatnie 5 lat nie została potwierdzona podstawowa przyczyna zmniejszonej immunogenności szczepionki, dostarczono dowody na to, że obecnie kontrolowanie procesu wytwarzania produktu uległo poprawie. PO wypracował ulepszony proces wytwarzania produktu, aby zwiększyć jego immunogenność. Tymczasowe wyniki badań klinicznych z użyciem serii rekombinowanej szczepionki przeciwko WZW B, wytwarzanej w procesie „ulepszonym” potwierdzają fakt, że poziom immunogenności obecnej szczepionki HBVAXPRO jest na poziomie historycznego standardu oraz dostarczają dowody na istnienie stałego trendu wyższego GMT przy użyciu szczepionki HBVAXPRO produkowanej w modyfikacji procesu.

Dane analizowane przez CHMP pochodzą z 7 badań klinicznych z użyciem szczepionek HBVAXPRO i Procomvax, z czego jedno jest obecnie w trakcie trwania. Badania przeprowadzono u pacjentów z grup różnego ryzyka i w różnych kategoriach wiekowych tj. u dzieci matek zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B, niemowląt, młodzieży i zdrowych, młodych dorosłych, w wieku od 16 do 35 roku życia.

W badaniach klinicznych przeprowadzonych do tej pory przez PO z użyciem szczepionek HBVAXPRO i Procomvax, uzyskano chroniący poziom przeciwciał w większości przypadków zaszczepionych pacjentów. Nie ma dowodów na to, że została upośledzona ochrona krótko- i długoterminowa. Mimo, że w niektórych badaniach klinicznych przeprowadzonych w ciągu ostatnich 5 lat, GMT szczepionek przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B było niższe od obserwowanych w latach 90-tych XX wieku, dane kliniczne z tych badań, przekazane przez sponsora ujawniają stały, wysoki poziom wytworzonych przeciwciał odpornościowych anty-HBs, co jest wyraźnym elementem korelujących ze skutecznością szczepionek. Ponadto, analiza skuteczności szczepionki, rozważana jako poziom ochrony przeciwko chorobie w badaniu klinicznym V121-018, wskazuje na fakt, że szczepionki przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B pozostają skuteczne w walce z zakażeniem i jego poważnymi następstwami.

Ze względu na dosyć wysoki poziom ryzyka zakażenia, grupa niemowląt urodzonych z matek zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B stanowi populację najbardziej narażoną w przypadku ewentualnej, niewystarczającej immunogenności szczepionki. Ponieważ obecnie nie ma raportów o zwiększonej ilości przypadków wirusowego zapalenia wątroby typu B powstałego po zaszczepieniu szczepionką HBVAXPRO a także biorąc pod uwagę fakt, że UE stanowi niski endemicznie region, CHMP nie miał powodów wydania natychmiastowego sygnału zagrożonego bezpieczeństwa.

Ostatnie dane dotyczące immunogenności szczepionki pochodzą z tymczasowej analizy wyników badania klinicznego V232-054 będącego trzecim badaniem w przeciągu ostatnich kilku lat, analizującym produkt dostępny obecnie na rynku (pochodzący z wytwórni firmy BTMC) w grupie młodzieży, u której zastosowano podobny schemat dawkowania (pozostałe dwa badania to badania nr V501-011 i V232-052). Wyniki wyżej wymienionych trzech badań klinicznych z użyciem szczepionki wyprodukowanej w obecnej wytwórni firmy potwierdzają jej skuteczność, możliwą do odtworzenia i opartą na ostatnich danych historycznych, a także powinny pomóc w przewidywaniu skuteczności szczepionki w innych populacjach. W przeszłości nie było nigdy przypadku, kiedy wysoka skuteczność szczepionki podanej młodzieży i młodym dorosłym nie odpowiadałaby wysokiej skuteczności w grupie dzieci. Dlatego też, wyniki tego badania dostarczają dowody na tezę, że obecnie dostępny produkt na rynku wywołuje oczekiwany poziom przeciwciał ochronnych we wszystkich populacjach, w których jest wskazany do stosowania.

Poza danymi dotyczącymi immunogenności szczepionek HBVAXPRO i PROCOMVAX uzyskanych z badań klinicznych z ostatnich 5 lat, możliwą do zaakceptowania skuteczność tych produktów potwierdzają także wyniki badań nadzorujących ilość przypadków wirusowego zapalenia wątroby typu B w Stanach Zjednoczonych i Nowej Zelandii oraz analiza trendu częstości przypadków WZW B spowodowanych przez nieskuteczność szczepionek, zgłaszanych do bazy danych bezpieczeństwa produktu PO.

CHMP zażądał od PO przeprowadzenia badań u noworodków, niemowląt, innych dorosłych i pacjentów dializowanych, oraz badań dotyczących schematów dawkowań i poziomu dawki z użyciem obecnego, ulepszanego produktu, aby udowodnić dalszą skuteczność szczepionki i wytwarzanie przez nią wystarczającego poziomu długoterminowej ochrony przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B.

W obliczu braku metod analitycznych mogących przewidzieć immunogenność produktu u człowieka, konieczne są regularne badania kliniczne poszczególnych serii rekombinowanej szczepionki HepB w celu zapewnienia stałego poziomu immunogenności produktu HBVAXPRO, szczególnie tego wytwarzanego w nowym, ulepszonym procesie produkcyjnym. CHMP uzgodnił z PO, że w przeciągu 4 lat, w przypadku braku obecnie przeprowadzanych badań klinicznych dotyczących immunogenności antygeny wirusa zapalenia wątroby typu B produkowanego przez PO, PO zobowiąże się do przeprowadzania badań immunogenności szczepionki nie rzadziej niż co 4 lata w celu potwierdzenia aktualnych doświadczeń z produkowaną szczepionką i udowodnieniem, że jej kliniczna skuteczność odpowiada stawianym jej oczekiwaniom.

Ponadto, CHMP uzgodnił z PO przeprowadzenie przeglądu ulotek informacyjnych dla wszystkich postaci produktu HBVAXPRO i uzupełnienia ich o informacje i sugestie wysunięte w czasie procedury. Nowa ChPL i ulotki informacyjne powinny zawierać uaktualnione informacje związane z najlepszym wykorzystaniem produktu uwzględniające ostatnie dane z badań klinicznych. Zmiany te dotyczą ogólnie obaw zgłaszanych przez Komitet CHMP i jego grupy robocze.

Na podstawie wyników badań, PO zobowiązał się do zmiany Charakterystyki Produktu Leczniczego w punktach 4.2, 4.4, 4.5 (odpowiednio) i 5.1 w następujący sposób:

- podkreślono konieczność podania czwartej dawki szczepienia w 12 miesiącu w przypadku stosowania schematu szczepień 0, 1, 2 i 12 miesięcy.
- zaostorzono zalecenia dotyczące testów serologicznych, podawania dodatkowych dawek szczepionki w uzasadnionych przypadkach u pacjentów z upośledzonym układem immunologicznym, u pacjentów bez odpowiedzi immunologicznej pochodzących z innych grup wysokiego ryzyka oraz w przypadkach przypuszczalnego kontaktu z wirusem zapalenia wątroby typu B.
- jednoczesne podanie szczepionki przeciwko pneumokokom nie jest zalecane ponieważ nie przeprowadzono jeszcze wystarczającej ilości badań z użyciem szczepionki HBVAXPRO.

- u pacjentów dializowanych, u których nie otrzymano wystarczającego poziomu przeciwciał po podaniu dodatkowej dawki szczepionki, należy rozważyć zastosowanie innej, alternatywnej szczepionki przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu B.

## **WNIOSKI**

CHMP zapoznał się dokładnie z istniejącymi danymi technicznymi i klinicznymi dotyczącymi szczepionki HBVAXPRO. CHMP wziął także pod uwagę zobowiązania podjęte przez PO w odpowiedzi na żądanie CHMP dotyczące szczegółowej kontroli skuteczności szczepionki HBVAXPRO, od chwili obecnej w różnych specjalnie dostosowanych badaniach klinicznych z wykorzystaniem pacjentów wszystkich kategorii wiekowych i ryzyka. CHMP wysunął wniosek, by zastosowanie szczepionki nie wiązało się z natychmiastowym ryzykiem dla jakiegokolwiek grupy pacjentów, dla której ta szczepionka jest przeznaczona. Pozostałe potencjalne ryzyko zostanie zminimalizowane do poziomu możliwego do zaakceptowania poprzez zastosowanie się do dokładnie powtórnie przeanalizowanej ChPL.

Pracownicy służby zdrowia zostaną zapoznani z informacją o szczepionce, co zapewni prawidłowe zastosowanie produktu w różnych grupach wiekowych i kategoriach ryzyka. CHMP zaakceptował nową informację o produkcie i wyraził zgodę zakończyć procedurę na podstawie art. 20 nie podejmując żadnych dalszych kroków prawnych.

Biorąc pod uwagę wszystkie wymienione punkty, włącznie z zakresem czasowym potrzebnym na dogłębne zapoznanie się z problemami dotyczącymi niskiego poziomu immunogenności po szczepieniu z użyciem HBVAXPRO oraz, aby ocenić dane dostarczone przez PO, CHMP uznał, że pozwolenie na dopuszczenie produktu HBVAXPRO do obrotu powinno zostać zmienione zgodnie z art. 5. ust. 1 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.

## **PODSTAWY DO ZMIANY POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU DLA PRODUKTU HBVAXPRO**

Mając na uwadze, co następuje,

CHMP uważa, że aby utrzymać poziom bezpiecznego i skutecznego zastosowania produktu, informacja dotycząca produktu HBVAXPRO powinna ulec zmianie z następujących przyczyn:

- biorąc pod uwagę istniejące obecnie dane o niskiej immunogenności szczepionki, CHMP wyraził konieczność dalszych badań, w celu zapewnienia w przyszłości długoterminowej ochrony przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B z użyciem obecnej na rynku szczepionki.
- CHMP zaobserwował, że zmniejszona immunogenność składnika HepB szczepionki produkowanej przez PO wydaje się być spowodowana zmiennością procesu wytwarzania tego składnika, a dokładna analiza procesu wytwarzania przez PO ujawniła potencjalną, podstawową przyczynę zmniejszenia immunogenności komponentu HepB szczepionki, będącą częścią procesu dodawania składników.
- zastosowanie szczepionki nie będzie wiązać się z natychmiastowym ryzykiem dla żadnej grupy pacjentów, dla których ta szczepionka jest przeznaczona. Pozostałe potencjalne ryzyko zostanie zminimalizowane do poziomu możliwego do zaakceptowania poprzez zastosowanie się do dokładnie powtórnie przeanalizowanej ChPL.
- CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka dla szczepionki HBVAXPRO dotyczący ochrony przeciwko zakażeniom spowodowanym przez wszystkie znane podtypy wirusa zapalenia wątroby typu B u pacjentów w każdym wieku, narażonych na kontakt z wirusem zapalenia wątroby typu B jest korzystny.

CHMP zalecił dokonanie zmiany pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla szczepionki HBVAXPRO zgodnie z art. 5 ust. 1 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.