

## VEDECKÉ ZÁVERY A PODKLADY PRE POZASTAVENIE POVOLENIA NA UVEDENIE NA TRH PRE HEXAVAC PREDNESENÉ AGENTÚROU EMEA

### ÚVOD

Hexavac je hexavalentná vakcína, ktorá obsahuje kombinované antigény *Coynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, vírusu hepatitídy B, poliovírusu a *Haemophilus influenzae* typu b. Kombinovaná vakcína je indikovaná na základné a posilňovacie (*booster*) očkovanie detí proti uvedeným vírusom a baktériám.

Výbor CHMP a jeho pracovné skupiny (pracovná skupina pre biotechnológie a pracovná skupina pre vakcíny) vyhodnotili a rozsiahle diskutovali problematiku relatívne nízkej imunogenity zložky vakcíny proti hepatitíde B (HepB), ktorú obsahuje Hexavac.

Výbor CHMP 26. mája 2005 súhlasil s nutnosťou zvolať zasadanie skupiny odborníkov *ad hoc*, zaoberajúcej sa krátkodobou a dlhodobou ochranou, ktorú poskytujú vakcíny proti hepatitíde B. Výbor CHMP vyjadril obavy vyplývajúce z dôkazov o nepredpovedateľnej kolísavosti odpovede protilátok proti hepatitíde B po očkovaní Hexavacom. Táto kolísavosť pravdepodobne súvisí s momentálne nekontrolovateľnými odchýlkami vo výrobe rekombinantnej zložky HepB vakcíny. Obavy vzbudzovala nízka imunogenita zložky HepB prípravku Hexavac a možný vplyv na dlhodobú ochranu proti infekcii hepatitídou B a posilňovacej schopnosti po primárnom očkovaní touto vakcínou.

V období medzi júlom a septembrom 2005 podal držiteľ povolenia na uvedenie na trh ústne vysvetlenie výboru CHMP a jeho pracovným skupinám vzhľadom na nízku imunogenitu zložky HepB prípravku Hexavac pri dlhodobej ochrane proti infekcii hepatitídou B.

Európska komisia (EK) začala 14. septembra postup podľa článku 16 nariadenia Rady (EHS) č. 2309/93 v znení neskorších zmien a doplnkov potom, čo výbor CHMP vyjadril znepokojenie nad nízkou imunogenitou zložky HepB Hexavacu. EK požiadala výbor CHMP o vydanie stanoviska, či povolenie na uvedenie na trh pre Hexavac má byť zachované, pozastavené alebo zrušené v kontexte s postupom podľa ods. 18 nariadenia Rady (EHS) č. 2309/93 v znení neskorších zmien a doplnkov.

### DISKUSIA

Obavy z imunogenity zložky HepB vzrástli, keď boli po podaní Hexavacu s ďalšími vakcínami proti meningokokovému a pneumokokovému infekciám zistené nižšie pomery sérokonverzie než sa predpokladalo. Tieto pozorovania vyústili do intenzívneho výskumného programu s cieľom zistiť dôvody nízkej imunitnej odpovede, s ktorým držiteľ povolenia na uvedenie na trh súhlasil.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh skúmal nepredpovedateľné výkyvy v imunogenite zložky HepB a navrhol vývoj stratégií na zistenie pôvodu tohto problému, ako aj výrobu galenickej formy s väčšou imunogenitou. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh skúmal kritické etapy výrobného procesu a stanovil zmenu výrobného kroku ako najpravdepodobnejšiu stratégiu, ktorá by mala viesť k zvýšeniu imunogenity zložky HepB.

Ďalšie obavy vyvolalo nedávne zistenie, že deti primárne imunizované Hexavacom zjavne odpovedajú na preočkovaciu dávku monovalentnej vakcíny proti hepatitíde B ako funkcia geometrických priemerných titrov (GMT), ktoré sa dosiahli po ukončení primárnych sérií imunizácie. Na jednorázovú dávku monovalentnej vakcíny proti hepatitíde B podanej vo veku 7 – 9 rokov odpovedali deti s počiatočnou imunitnou odpoveďou medzi 10 a 100 mIU/ml anti HBsAg menej efektívne alebo vôbec, v porovnaní s deťmi s počiatočnými titrami medzi 100 s 1000 mIU/ml. Tieto nálezy boli získané u pomerne obmedzeného počtu detí, avšak zvýšili obavy, pretože nálezy „slabšieho“ vyvolania odozvy než stimulácia posilňovacou dávkou alebo bez nej sa nepredpokladá.

Na druhej strane v súčasnosti neexistujú publikácie o výrazných prípadoch hepatitídy B po očkovaní Hexavacom, pričom sa EÚ považuje oblasť s malou endémiou hepatitídy B a riziká u jednotlivcov by sa mohli zvýšiť iba v neskoršom veku.

Na základe poznatkov, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii, sa výbor CHMP však domnieva, že detské vakcíny proti hepatitíde B by mali byť čo najviac imunogénne, pričom sa vyžaduje maximálne jedna posilňovacia dávka v období dospievania na zaistenie ochranného účinku v čase, kedy by očkované subjekty mohli byť vystavené vyššiemu riziku infekcie oproti dojčenskému a detskému veku.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh zdôraznil svoj záväzok zaviesť test na rozlíšenie šarží Hexavacu, ktorý by objasnil dobrú a nedostatočnú imunitnú odpoveď počas klinických štúdií. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh ďalej navrhol urobiť zmeny v informácii o lieku (PI), najmä oddelené podávanie spojených vakcín proti pneumokokovým a meningokokovým infekciám. Trvalé úsilie sa zameriava na zlepšenie imunogenity zložky HepB v Hexavacu. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh tiež navrhol vykonanie ďalších štúdií a ďalej rozvíjať program dohľadu nad hepatitídou B.

Napriek návrhom držiteľa povolenia na uvedenie na trh, výbor CHMP dospel k názoru, že použiteľnosť týchto návrhov vyžaduje potvrdenie podloženými údajmi. Navyše navrhované dodatky textu informácie o lieku boli nedostatočné na to, aby boli riadne popísané negatívne dôsledky účinnosti HepB vyplývajúce z rozdielnosti vo výrobnom procese.

## ZÁVER

Výbor CHMP vzal do úvahy multifaktoriálny pôvod nízkej imunogenity zložky HepB v Hexavacu. Poukázal na veľmi premenlivú kvalitu zložky HepB, ktorú obsahuje Hexavac a ktorá vyplýva z výrobného postupu, kde sa nepodarilo určiť príčinu spôsobujúcu nízku imunogenitu. Tieto skutočnosti sa dostali do stredobodu pozornosti spolu so zatiaľ pozorovanými klinickými dôsledkami a zrejším malým prínosom a najistotami, ktoré sa zistili pri očkovaní cieľovej populácie proti hepatitíde B Hexavacom.

Výbor CHMP vzal do úvahy údaje o nízkej imunogenite vakcíny, ktoré sú dostupné v súčasnosti a stanovil, že pokračovanie v očkovaní Hexavacom predstavuje potenciálne riziko z hľadiska dlhodobej ochrany proti infekcii hepatitídou B a posilňovania po stimulácii Hexavacom. Výbor CHMP zistil, že znížená imunogenita zložky HepB, ktorú prepúšťa z výroby držiteľ povolenia na uvedenie na trh, je zrejme spôsobená variabilitou pri výrobnom postupe u tejto zložky.

Výbor CHMP usúdil, že existujú klinické alternatívy, tj. hexavalentné vakcíny alebo ekvivalentné kombinácie vakcín, ktoré obsahujú rovnaké zložky ako Hexavac

Výbor CHMP vzal do úvahy všetky uvedené body, vrátane lehôt potrebných na preskúmanie všetkých otázok týkajúcich sa nízkej imunogenity po očkovaní Hexavacom, a odporučil pozastavenie povolenia na uvedenie Hexavacu na trh.

## PODKLADY PRE POZASTAVENIE POVOLENIA NA UVEDENIE LIEKU HEXAVAC NA TRH

Keďže,

výbor CHMP zastáva názor, že Hexavac nie je možné naďalej ponechať v normálnom klinickom používaní z týchto dôvodov:

- výbor CHMP vzal do úvahy údaje o nízkej imunogenite vakcíny, ktoré sú momentálne dostupné a stanovil, že pokračovanie v očkovaní Hexavacom predstavuje potenciálne riziko z hľadiska dlhodobej ochrany proti infekcii hepatítidou B a posilňovania po stimulácii Hexavacom.
- výbor CHMP zistil, že znížená imunogenita zložky HepB, ktorú na trh uviedol držiteľ povolenia na uvedenie na trh, je zrejme spôsobená odchýlkami vo výrobnom postupe tejto zložky.
- výbor CHMP usúdil, že nie je priaznivý pomer prínosu a rizika Hexavacu pre primárne a posilňovacie očkovanie detí proti záškrtu, tetanu, čiernemu kašľu, hepatítide B spôsobenej všetkými známymi podtypmi vírusov, detskej obrne a invazívnym infekciám spôsobeným *Haemophilus influenzae* typu b.

Výbor CHMP odporúča pozastavenie povolenia na uvedenie na trh pre Hexavac.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie