

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM HBVAXPRO, KI JIH JE PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA

UVOD

HBVAXPRO je monovalentno cepivo, namenjeno aktivni imunizaciji predi okužbami z vsemi znanimi podtipi virusa hepatitisa B pri vseh starostnih skupinah, ki jih ogroža okužba s tem virusom. Zdravilna učinkovina cepiva HBVAXPRO, t.j. hepatitis B (rekombinantnega) cepiva, je prečiščen površinski antigen virusa hepatitisa B, t.j. rekombinanten HbsAg. Cepivo HBVAXPRO sproži specifičen humoralni in celični imunski odgovor proti HbsAg, kar povzroči aktivno imunizacijo pred okužbo z virusom hepatitisa B. Korist HBVAXPRO je učinkovitost zaščite pred hepatitisom B pri vseh starostnih skupinah v odsotnosti tiomersala v končnem produktu.

Vprašanja družbe SPMSD glede relativno nizke imunogenosti sestavine hepatitisa B (HepB) v cepivu z rekombinatno sestavino hepatitisa B je obravnaval Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) in njegove delovne skupine (delovna skupina za biotehnologijo, delovna skupina za cepiva).

CHMP je 26. maja 2005 sklenil sklicati ad hoc zasedanje strokovne skupine glede kratkoročne in dolgoročne zaščite pred hepatitisom, ki jo dajejo rekombinantna cepiva proti hepatitisu B. CHMP je izrazil zaskrbljenost glede dokazane nepredvidljive variabilnosti pri odgovoru protiteles za hepatitis B po cepljenju z izdelkom Hexavac. Ta variabilnost se najverjetneje navezuje na odstopanja v proizvodnem postopku rekombinatne sestavine cepiva HepB, ki jih trenutno ni mogoče nadzorovati. Izraženi so bili zadržki glede nizke imunogenosti sestavine HepB v cepivu Hexavac in možne posledice na dolgoročno zaščito pred okužbo s hepatitisom B ter na poživilne odmerke po zaključenem prvem programu cepljenja s tem cepivom.

Septembra 2005 je bil imetnik dovoljenja za promet (Sanofi Pasteur MSD) po začasnem umiku cepiva Hexavac zaradi zmanjšane imunogenosti sestavine HepB v cepivu, zaprosen za nadaljnje podatke in obrazložitev o dolgoročnem imunološkem spominu ter zaščiti pred virusno okužbo s hepatitisom B, ki jo dajeta HBVAXPRO in PROCOMVAX, ter za časovno razporeditev dostopnosti nadaljnjih podatkov.

Na plenarnem zasedanju januarja 2006 je CHMP potrdil svoje zadržke glede padajoče imunogenosti rekombinatne sestavine Hep B v cepivih HBVAXPRO in PROCOMAX. CHMP je razpravljal o trenutnem pomanjkanju znanja o kliničnem pomenu izsledkov in o imunološkem spominu na splošno ter je sklenil, da je potrebno pred uvedbo regulatornih ukrepov ta vprašanja temeljito proučiti.

Prav tako je bil Odbor seznanjen, da je bila zadnja raziskava, opravljena na dojenčkih, mlajših od enega leta, zaključena leta 2001. Zato je treba do sedaj zbrane podatke pazljivo razlagati, saj so bili sproženi z otroškim (5 μ g) odmerkom cepiva Hep B, izdelanim pred letom 2001. Nekaj indikacij kaže na to, da je cepivo Hep B, ki se trenutno izdeluje, manj imunogeno kot cepivo, izdelano v 90-ih letih prejšnjega stoletja. Razlog za večletno padajočo imunogenost še ni znan.

Sklenil je, da bo odločitev temeljila na odgovorih o kakovosti in kliničnih zadržkih. Na zasedanju delovne skupine za cepiva (VWP) februarja 2006 je z imetnikom dovoljenja za promet obravnaval klinična vprašanja, medtem ko so vprašanja o kakovosti obravnavali na zasedanju delovne skupine za biotehnologijo (BWP) februarja 2006.

Po tem, ko je CHMP izrazil zadržke glede nizke imunogenosti sestavine HepB v cepivu HBVAXPRO, je Evropska Komisija 13. februarja 2006 sprožila postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004. Evropska komisija je prosila CHMP za mnenje o tem, ali naj dovoljenje za promet za cepivo HBVAXPRO ohrani, spremeni, ukine ali umakne v skladu s postopkom člena 20 Uredbe (ES) št. 726/2004.

RAZPRAVA

Z vidika kakovosti ni nobenega tehničnega, analitičnega ali živalskega orodja, s katerim bi lahko napovedali imunogenost rekombinantnih sestavin hepatitisa B pri človeku. Analitično orodje lahko uporabimo kot kriterij doslednosti, vendar ne kot navezavo na varnost in učinkovitost (imunogenost) serij hepatitisa B, izdelanih pri družbi SPMSD. Ker za napoved imunogenosti pri človeku primeren sistem *in vitro* ali *in vivo* ne obstaja, je pomemben podatek to, da model C3H pri miših, ki ga je predlagal imetnik dovoljenja za promet, lahko razloči med sprejemljivimi in nesprejemljivimi pošiljkami hepatitisa B. Ne glede na to bo imel nov predlagan model, ko bo popolnoma odobren in ko bo med kliničnim preizkušanjem zmožen razlikovati serije HBVAXPRO z visokim od tistih z nizkim imunskim odgovorom, le napovedno vrednost.

Kljub temu, da temeljni razlog za znižano imunogenost v zadnjih petih letih še vedno ni ugotovljen, dokazi kažejo, da je proizvodni postopek danes bolje nadzorovan. Imetnik dovoljenja za promet je razvil posodobljen proizvodni postopek za povečanje imunogenosti. Vmesni izid kliničnega preizkušanja serij rekombinantnega hepatitisa, pridobljenih s posodobljenim postopkom B, potrjuje, da je imunogenost trenutnega cepiva HBVAXPRO na standardu izpred nekaj let in kaže nepretrgan trend višanja vrednosti GMT (geometric mean titre) pri cepivu HBVAXPRO, izdelanim s spremenjenim postopkom.

CHMP je pregledal podatke sedmih raziskav o cepivih HBVAXPRO in Procomvax, od katerih je ena še v teku. Preizkušanje so izvedli v različnih skupinah tveganja in starostnih kategorijah, npr. otrocih, rojenih hepatitis B pozitivnim materam, dojenčkih, zdravih mladih odraslih in zdravih osebah, starih od 16 do 35 let.

V raziskavah cepiva HBVAXPRO in Procomvax, ki jih je do danes izvedel imetnik dovoljenja za promet, je bila v veliki večini cepiv dosežena zaščitna raven protiteles. Nikakršnih dokazov ni o vplivu na kratkoročno ali dolgoročno zaščito. Kljub temu, da so bili v nekaterih preizkušanjih, izvedenih v zadnjih petih letih, vrednosti GMT cepiv proti hepatitisu B nižje od odgovorov, opazovanih v začetku 90-ih let prejšnjega stoletja, so podatki, ki jih je v zgoraj omenjenih preizkušanjih zbral sponzor, pokazali visoke zaščitne ravni protiteles, kar je uveljavljena soodnosnost z učinkovitostjo. Poleg tega pregled kliničnih učinkov, opredeljenih kot zaščita pred boleznijo, kot je navedeno v preizkušanju V121-018, podpira zaključek, da ostajajo cepiva proti hepatitisu B učinkovita pri zmanjševanju okužb s hepatitisom B in njihovih resnih posledic.

Zaradi relativno visokega tveganja za okužbo predstavlja skupina dojenčkov, rojenih hepatitis B pozitivnim materam, populacijo, ki bi bila najbolj občutljiva za nezadostno imunogenost cepiva. Ker trenutno ne poročajo o povečanem številu primerov izbruha hepatitisa B po cepljenju s cepivom HBVAXPRO in ob upoštevanju, da je EU nizko endemično območje, CHMP ne vidi nikakršnega takojšnjega opozorilnega signala.

Najnovejši podatki imunogenosti prihajajo iz vmesne analize preizkušanja V232-054, to je tretjega preizkušanja v zadnjih nekaj letih, ki preučuje trenutni proizvod (iz proizvodne ustanove BTMC) na mladih odraslih z enakim urnikom odmerjanja (drugi dve preizkušnji sta V501-011 in V232-052). Rezultati teh treh preizkušanj, kjer je izdelek proizveden v trenutni ustanovi, potrjujejo trdno, ponovljivo delovanje, ki temelji na teh nedavnih historičnih podatkih in prav tako napoveduje pričakovano delovanje v drugih populacijah. V preteklih izkušnjah se še ni zgodilo, da bi velik učinek pri mladostnikih in mladih odraslih ne odgovarjal velikemu učinku pri dojenčkih. Zato rezultati te raziskave dokazujejo, da daje trenutno razpoložljiv izdelek pričakovano raven zaščitnih protiteles v vseh populacijah, za katere je indiciran.

Poleg podatkov o imunogenosti, zbranih v zadnjih petih letih iz kliničnih preizkušanj s podatki cepiv HBVAXPRO in PROCOMVAX, je sprejemljivo delovanje teh cepiv podprto z ugotovitvami nadzora nad primeri hepatitisa B v ZDA in Novi Zelandiji ter iz analize trenda neuspešnega cepljenja, podanega varnostni podatkovni bazi imetnika dovoljenja za promet.

CHMP je prosil imetnika dovoljenja za promet, naj izvede raziskave o novorojenčkih, dojenčkih, starejših odraslih, bolnikih na ledvični dializi, raziskavo z razponom odmerkov in pozitivno

raziskavo s trenutnim pripravkom ter s posodobljenim izdelkom, da bi dodatno zagotovila, da cepivo dolgoročno ščiti pred hepatitisom B.

Zaradi pomanjkanja analitičnih orodij za napoved imunogenosti pri človeku se je pojavila potreba po rednem testiranju serij rekombinantnega HepB v kliničnih preizkušanjih, z namenom zagotoviti nepretrgano visoko imunogenost cepiva HBVAXPRO, posebej izdelanega v skladu z novim/izboljšanim postopkom. CHMP je z imetnikom dovoljenja za promet sklenil, da bo po štirih letih imetnik dovoljenja za promet, v odsotnosti potekajočih kliničnih raziskav imunogenosti z antigenom hepatitisa B, ki je last imetnika dovoljenja za promet, izvedel raziskavo imunogenosti cepiva najmanj vsake štiri leta, in s tem potrdil, da je izkušnja s proizvedenim izdelkom veljavna in da klinično delovanje ustreza pričakovanju.

CHMP se z imetnikom dovoljenja za promet strinja o spremembah podatkov za vse oblike cepiva HBVAXPRO, v skladu z nasveti in predlogi, ki so se pojavili med postopkom. Spremenjen Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SPC) in Navodila za uporabo vsebujeta posodobljene podatke o najboljši uporabi izdelka, upoštevajoč najnovejše klinične podatke. Te spremembe se načeloma naslavljajo na zadržke, ki so se pojavili pri CHMP in njegovih delovnih skupinah.

V pričakovanju izida raziskav se imetnik dovoljenja za promet zavezuje k dopolnitvi poglavij 4.2, 4.4, 4.5 (kjer je primerno) in 5.1 v SPC z naslednjim besedilom:

- Pri skrčeni shemi odmerjanja pri 0, 1, 2 in 12 mesecih se je povečala potreba po četrtem odmerku pri 12-ih mesecih.
- Priporočila za serološko testiranje in odmerjanje dodatnih odmerkov, če so potrebni, pri imunsko oslabljenih bolnikih, pri bolnikih drugih tveganih skupin, ki se ne odzivajo, in v primeru predpostavljene izpostavljenosti hepatitisu B, so bili ojačani.
- Sočasno uporaba pnevmokoknega konjugiranega cepiva ni priporočena, saj tovrstne raziskave za HBVAXPRO niso bile opravljene.
- Pri bolnikih na ledvični dializi, ki po pozitivnem odmerku ne dosežejo zadostnega titra protiteles, je smiselna uporaba drugih cepiv proti hepatitisu B.

ZAKLJUČEK

CHMP je temeljito pregledal vse tehnične in klinične podatke o cepivu HBVAXPRO. Prav tako je CHMP upošteval obljubo imetnika dovoljenja za promet, kot odgovor na prošnjo odbora CHMP, naj od sedaj dalje temeljito preverja delovanje cepiva HBVAXPRO v širokem spektru primernih kliničnih preizkušanj, vključno z vsemi starostnimi kategorijami in kategorijami tveganja. CHMP je zaključil, da uporaba tega cepiva ne bo predstavljala neposrednega tveganja za katerokoli ciljno skupino, kateri je cepivo namenjeno. Bistveno spremenjen SPC bo ostala možna tveganja zmanjšal na sprejemljivo stopnjo.

Podatki bodo na voljo zdravnikom in bodo zagotavljali pravilno uporabo cepiva v različnih starostnih kategorijah in kategorijah tveganja. CHMP je potrdil nove podatke o izdelku in sklenil brez nadaljnjih regulatornih ukrepov dokončati postopek iz člena 20.

Ob upoštevanju vseh različnih točk, vključno s časovno razporeditvijo, potrebno za pregled vseh vprašanj glede nizke imunogenosti HepB po cepljenju s HBVAXPRO, do ocene podatkov, ki jih je podal imetnik dovoljenja za promet, je CHMP zaključil, da mora biti dovoljenje za promet s cepivom HBVAXPRO spremenjeno v skladu s členom 5(1) Uredbe (ES) št. 726/2004.

PODLAGA ZA SPREMEMBO DOVOLJENJA ZA PROMET S CEPIVOM HBVAXPRO

OB UPOŠTEVANJU NASLEDNJEGA

CHMP je mnenja, da morajo biti za ohranjanje varne in učinkovite klinične uporabe podatki o cepivu HBVAXPRO spremenjeni zaradi naslednjih razlogov:

- Ob upoštevanju danes dostopnih podatkov o nizki imunogenosti je CHMP, za zagotavljanje dolgoročne zaščite pred hepatitisom B s trenutnim cepivom tudi v prihodnosti, ugotovil potrebo po nadaljnjih raziskavah.
- CHMP je ugotovil, da je vzrok za zmanjšano imunogenost sestavine HepB, ki jo je izdal imetnik dovoljenja za promet, v spremenljivosti proizvodnega postopka za to sestavino in da je po temeljitem pregledu proizvodnega postopka imetnik dovoljenja za promet ugotovil, da je možni temeljni vzrok za zmanjšano imunogenost sestavine HepB cepiva sedanji pomožni postopek.
- Uporaba tega cepiva ne bo predstavljala neposrednega tveganja za katerokoli ciljno skupino, kateri je cepivo namenjeno. Temeljito popravljen SPC bo ostala možna tveganja zmanjšal na sprejemljivo stopnjo.
- CHMP je mnenja, da je razmerje med koristmi in tveganji cepiva HBVAXPRO, glede zaščite pred okužbo z virusom hepatitisa B z vsemi znanimi podtipi virusa pri vseh starostnih skupinah, ki jih ogroža okužba s tem virusom, ugodno.

CHMP je priporočil spremembo dovoljenja za promet s cepivom HBVAXPRO v skladu s členom 5(2) Uredbe (ES) št. 726/2004.