

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA UKINITEV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM HEXAVAC, PREDSTAVLJENI S STRANI EVROPSKE AGENCIJE ZA ZDRAVILA

UVOD

Hexavac je heksavalentno cepivo, ki vsebuje kombinirane antigene, pridobljene iz *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, virusa hepatitisa B, poliovirusa in *Haemophilus influenzae* tipa b. To kombinirano cepivo je indicirano za primarno in obnovitveno cepljenje otrok proti zgoraj omenjenim virusom in bakterijam.

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) in njegove delovne skupine (Delovna skupina za biotehnologijo, Delovna skupina za cepiva) so ocenili in izčrpno razpravljali o vprašanjih, ki se nanašajo na relativno nizko imunogenost hepatitisa B (HepB) sestavine, ki jo vsebuje Hexavac.

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini je 26. maja 2005 soglašal s tem, da je potrebno sklicati sestanek ad hoc izvedenske skupine za kratkotrajno in dolgotrajno zaščito pred hepatitisom, ki jo omogočajo rekombinantna cepiva proti hepatitisu B. Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini je izrazil zaskrbljenost, ker obstajajo dokazi o nepredvidljivi variabilnosti odziva protiteles hepatitisa B po cepljenju s Hexavacom. Ta variabilnost je domnevno povezana z razlikami v postopkih izdelave HepB sestavine rekombinantnega cepiva, ki jih je zaenkrat nemogoče nadzorovati. Izražena je bila zaskrbljenost zaradi nizke imunogenosti HepB sestavine, ki jo vsebuje Hexavac, in zaradi morebitnih posledic dolgotrajne zaščite pred okužbo s hepatitisom B ter obnovitvenega cepljenja po primarnem cepljenju s tem cepivom.

Med julijem in septembrom 2005 je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom Odboru za zdravila za uporabo v humani medicini in njegovim delovnim skupinam dal ustna pojasnila glede nizke imunogenosti HepB sestavine pri dolgotrajni zaščiti pred hepatitisom B, ki jo nudi Hexavac.

Ko je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini izrazil zaskrbljenost zaradi nizke imunogenosti HepB sestavine Hexavaca, je Evropska komisija 14. septembra 2005 sprožila postopek po 18. členu Uredbe Sveta (EGS) št. 2309/93, kot je bila spremenjena. Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini je prejel prošnjo, da izrazi mnenje o tem, ali bi bilo treba dovoljenje za promet z zdravilom Hexavac vzdrževati, spremeniti, ukiniti ali dovoljenje odvzeti v smislu postopka, ki ga določa 18. člen Uredbe Sveta (EGS) št. 2309/93, kot je bila spremenjena.

RAZPRAVA

Zaskrbljenost glede imunogenosti HepB sestavine je narasla, ko so po sočasnem dajanju Hexavaca skupaj z drugimi meningokoknimi in pnevmokoknimi cepivi ugotovili, da so bile vrednosti serokonverzije manjše od pričakovanih. Te ugotovitve so vodile k temeljitemu raziskovalnemu programu za odkrivanje vzroka za manjši imunski odziv, s čimer se je strinjal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom.

Nepredvidljive razlike v imunogenosti HepB sestavine je preučeval imetnik dovoljenja za promet z zdravilom. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal pripravo strategij za ugotavljanje izvora problema kot tudi za pripravo formulacije z večjo imunogenostjo. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je preiskal kritične stopnje postopka izdelave in sprememba stopnje v postopku se je pokazala kot najverjetnejša strategija za povečanje imunogenosti HepB sestavine.

Dodatno zaskrbljenost je povzročila nedavna ugotovitev, da pri otrocih, ki so bili primarno cepljeni s Hexavacom, očitno pride do odziva na obnovitveni odmerek monovalentnega cepiva proti hepatitisu B in sicer v odvisnosti od titrov geometričnih povprečij (GMT), doseženih po zaključku serij primarnega

cepljenja. Pri otrocih, pri katerih se je začetni imunski odziv nahajal med 10 in 100 mIE/ml proti HbsAg, je v primerjavi z otroki, pri katerih so se začetni titri nahajali med 100 in 1000 mIE/ml, po enkratnem odmerku monovalentnega cepiva proti hepatitisu B, danega pri starosti 7 do 9 let, prišlo do manj učinkovitega odziva ali pa odziva sploh ni bilo. Te ugotovitve so temeljile na precej omejenem številu otrok, vendar so zbujale skrb zato, ker so rezultati stimulacije, ki je 'šibkejša' kot primarno cepljenje z obnovitvenim odmerkom ali brez njega, nepričakovani.

Po drugi strani pa zaenkrat ni nobenih poročil o pojavu primerov hepatitisa B po cepljenju s Hexavacom, ob upoštevanju tega, da je EU območje z nizko endemičnostjo in da se tveganja pri posameznikih lahko povečajo le v kasnejšem obdobju življenja.

Kljub vsemu pa Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini skladno s trenutno razpoložljivim znanjem meni, da morajo biti cepiva proti hepatitisu B, ki se uporabljajo v otroštvu, imunogena v največji možni meri in morajo zahtevati največ en obnovitveni odmerek med adolescenco za zagotovitev učinkovite zaščite v obdobju, v katerem bi cepljeni posamezniki lahko bili izpostavljeni večjemu tveganju okužbe v primerjavi z najzgodnejšim obdobjem življenja in otroštvom.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je večkrat izrazil svoje zavzemanje za razvoj preizkusa, s katerim bi bilo mogoče razlikovati med serijami Hexavaca z dobrim in tistimi z nezadostnim imunskim odzivom med kliničnimi preizkušnji. Poleg tega je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom podal predlog za spremembo Informacij o zdravilu (Product Information, PI), in sicer, ločeno dajanje pnevmokoknih in meningokoknih konjugiranih cepiv. Ugotovljena so bila nenehna prizadevanja za izboljšanje imunogenosti HepB sestavine Hexavaca. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je tudi predlagal, da bi opravili dodatne raziskave in nadalje razvili program za nadzor hepatitisa B.

Ne glede na predloge imetnika dovoljenja za promet z zdravilom pa je bil Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini mnenja, da bi bilo treba primernost predlogov imetnika dovoljenja za promet z zdravilom podpreti s podatki, katerih veljavnost je treba ugotoviti. Nadalje, predlagane spremembe Informacij o zdravilu ne zadostujejo za to, da bi z njimi lahko zadovoljivo odpravili negativne posledice za učinkovitost HepB sestavine, ki izhajajo iz razlik v postopku izdelave.

ZAKLJUČEK

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini je preučil naravo nizke imunogenosti HepB sestavine v Hexavacu, ki je odvisna od več dejavnikov. Ugotovljene so bile velike razlike v kakovosti HepB sestavine, ki jo vsebuje Hexavac, kar izhaja iz postopka izdelave, pri katerem pa temeljnega vzroka za nizko imunogenost ni bilo mogoče ugotoviti.

Ta dejstva so bila preučena z vidika doslej opaženih kliničnih posledic in očitnih majhnih koristi ter negotovosti, ki jih za ciljno populacijo prinaša cepljenje proti hepatitisu B s Hexavacom.

Ob upoštevanju podatkov o nizki imunogenosti, ki so danes na voljo, je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini ugotovil potencialno tveganje, povezano s ponavljajočim se cepljenjem s Hexavacom v smislu dolgotrajne zaščite pred okužbo s hepatitisom B in obnovitvenim cepljenjem posameznika po primarnem cepljenju s Hexavacom. Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini je ugotovil, da je zmanjšana imunogenost HepB sestavine, ki jo je na tržišče dal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, posledica razlik v postopku izdelave te sestavine.

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini meni, da klinične alternative obstajajo, in sicer heksavalentna cepiva ali enakovredne kombinacije cepiv, ki vsebujejo enake sestavine kot Hexavac.

Ob upoštevanju vseh omenjenih dejavnikov, vključno s časovnim okvirom, ki je potreben za popolno preiskavo vseh vprašanj, povezanih z nizko imunogenostjo HepB sestavine po cepljenju s Hexavacom, je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini priporočil ukinitve dovoljenja za promet z zdravilom Hexavac.

PODLAGA ZA UKINITEV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM HEXAVAC

KER

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini meni, da Hexavaca ni več mogoče ohranjati v običajni klinični uporabi iz naslednjih razlogov:

- Ob upoštevanju podatkov o nizki imunogenosti, ki so danes na voljo, je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini ugotovil potencialno tveganje, povezano s ponavljajočim se cepljenjem s Hexavacom v smislu dolgotrajne zaščite pred okužbo s hepatitisom B in obnovitvenim cepljenjem posameznika po primarnem cepljenju s Hexavacom.
- Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini je ugotovil, da je zmanjšana imunogenost HepB sestavine, ki jo je na tržišče dal imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, posledica razlik v postopku izdelave te sestavine.
- Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini je mnenja, da razmerje med koristmi in tveganji uporabe Hexavaca za primarno in obnovitveno cepljenje otrok proti davici, tetanusu, oslovskega kašlju, hepatitisu B, ki ga povzročajo vse znane podvrste virusov, poliomyelitisu in invazivnim okužbam, ki jih povzroča *Haemophilus influenzae* tipa b, ni ugodno.

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini predlaga ukinitve dovoljenja za promet z zdravilom Hexavac.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet