

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSE FOR ÆNDRING AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSERNE FOR HBVAXPRO FREMLAGT AF EMEA

INDLEDNING

HBVAXPRO er en monovalent vaccine til aktiv immunisering mod infektion med Hepatitis B virus forårsaget af alle kendte undertyper i alle aldersgrupper, der anses for at have risiko for at blive eksponeret for hepatitis B virus. Det aktive stof i HBVAXPRO, Hepatitis B (rekombinant) vaccine, er rensede rekombinante overfladeantigen fra Hepatitis B virus (HBsAg). HBVAXPRO er en vaccine, der inducerer specifik humoral og cellulær immunrespons mod HBsAg, hvilket resulterer i aktiv immunisering mod infektion med hepatitis B-virus. Fordelene ved HBVAXPRO er, at den giver effektiv beskyttelse mod Hepatitis B i alle aldersgrupper og ikke indeholder thiomersal i det færdige produkt. Spørgsmålene vedrørende den relativt lave immunogenicitet af Hepatitis B-komponenten (HepB) i vacciner indeholdende den rekombinante Hepatitis B-komponent fra SPMSD er blevet gennemgået og tilbunds gående drøftet af CHMP og dets arbejdsgrupper (arbejdsgruppen vedrørende bioteknologi og arbejdsgruppen vedrørende vacciner).

Den 26. maj 2005 vedtog CHMP at indkalde en ad hoc-ekspertgruppe vedrørende hepatitis til et møde vedrørende den langtids- og korttidsbeskyttelse, der ydes af rekombinante Hepatitis B-vacciner. CHMP gav udtryk for betænkelighed ved tegnene på en uforudsigelig variabilitet i antistof-responsen over for Hepatitis B efter vaccination med Hexavac. Denne variabilitet synes at hænge sammen med de på nuværende tidspunkt ukontrollable afvigelser i fremstillingsprocessen for den rekombinante HepB-vaccinekomponent. Der blev udtrykt betænkelig ved den ringe immunogenicitet af HepB-komponenten i Hexavac og de mulige konsekvenser for den langsigtede beskyttelse mod infektion med Hepatitis B og for muligheden af senere boosting, når den vaccinerede har gennemgået det første vaccinationsprogram med denne vaccine.

Efter suspenderingen af Hexavac på grund af reduceret immunogenicitet af Hep B-komponenten i vaccinen blev indehaveren af markedsføringstilladelsen (Sanofi Pasteur MSD) i september 2005 anmodet om at fremlægge yderligere oplysninger og afklaring vedrørende den langsigtede immunologiske hukommelse og beskyttelse med Hep B-virusinfektion, der ydes af HBVAXPRO og PROCOMVAX, og tidsplaner for, hvornår yderligere oplysninger ville blive til rådighed.

På plenarmødet i januar 2006 bekræftede CHMP sine betænkeligheder ved den aftagende immunogenicitet af den rekombinante Hep B-komponent i HBVAXPRO og PROCOMVAX. CHMP drøftede den aktuelle manglende viden om resultaternes kliniske betydning og immunhukommelsen i almindelighed og vedtog, at disse spørgsmål, måtte undersøges nøje, før der blev truffet afgørelse om indgreb fra de kontrollerende myndigheder.

Udvalget konstaterede desuden, at den sidste undersøgelse, der blev udført hos spædbørn på under et år, blev afsluttet 2001. De hidtidige resultater må derfor tolkes med varsomhed, da er opnået med den pædiatriske (5 µg) Hep B-vaccine, der var produceret før 2001. Der er visse tegn på, at den nu producerede Hep B-vaccine er mindre immunogen end den, der blev produceret sidst i 1990'erne. Årsagen til den gennem flere år aftagende immunogenicitet er fortsat ukendt.

En afgørelse forventedes at ville blive truffet i henhold til de besvarelser, der gives på spørgsmålene vedrørende kvalitet og kliniske egenskaber. De kliniske spørgsmål blev drøftet med indehaveren af markedsføringstilladelsen i arbejdsgruppen vedrørende vacciner (VWP) på dennes møde i februar 2006, mens spørgsmålene vedrørende kvalitet blev drøftet på mødet i BWP i februar 2006.

Den 13. februar 2006 indledte Kommissionen proceduren i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004, efter at CHMP havde udtrykt betænkelighed vedrørende den lave immunogenicitet af HepB-komponenten i HBVAXPRO. CHMP blev anmodet om at afgive en udtalelse om, hvorvidt markedsføringstilladelsen for HBVAXPRO burde opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages ved en procedure i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004.

DISKUSSION

Fra et kvalitetsmæssigt synspunkt kan immunogeniciteten af rekombinante hepatitis B-komponenter hos mennesker ikke forudsiges ad teknisk eller analytisk vej eller ved dyreforsøg. Analytiske redskaber kan anvendes som kriterier for konsistens, men ikke som korrelater for sikkerhed og virkning (immunogenicitet) af Hepatitis B-lots produceret hos SPMSD. Da der ikke findes noget *in vitro* eller *in vivo* system, der er egnet til at forudsige tilfredsstillende immunogenicitet hos mennesker, er det vigtigt, at man på dette trin noterer sig, at den C3H-musemodel, der foreslås af indehaveren af markedsføringstilladelsen, synes at kunne skelne mellem de Hepatitis B-lots, der er tilfredsstillende, og dem, der ikke er det. Imidlertid vil den foreslåede nye model først have prædiktiv værdi, når den er fuldt valideret og er påvist at kunne skelne mellem de lots af HBVAXPRO, der har fremkaldt høj hhv. lav immunrespons under de kliniske forsøg.

Skønt grundårsagen til den nedsatte immunogenicitet gennem de seneste 5 år endnu ikke er fastlagt, er der fremlagt vidnesbyrd om, at fremstillingsprocessen nu synes at være bedre kontrolleret. Indehaveren af markedsføringstilladelsen har udviklet en opgraderet fremstillingsproces, der skal øge immunogeniciteten. Det foreløbige resultat af en klinisk undersøgelse med de "procesopgraderede" Hepatitis B-lots bekræfter, at immunogeniciteten af den nuværende HBVAXPRO-vaccine er af den tidligere standard, og giver vidnesbyrd om en ensartet tendens i retning af højere gennemsnitlige antistoftitre (GMT) med HBVAXPRO fremstillet med den ændrede proces.

De af CHMP gennemgåede oplysninger omfatter data fra syv undersøgelser med HBVAXPRO og Procomvax, hvoraf en er i gang på nuværende tidspunkt. Disse undersøgelser er udført hos forskellige risikogrupper og alderskategorier, dvs. børn født af Hepatitis B-positiv mødre, spædbørn, raske unge, og raske i alderen 16-35 år.

I de undersøgelser, som indehaveren af markedsføringstilladelsen til dato har gennemført med HBVAXPRO og Procomvax, er der opnået et beskyttende serumniveau hos langt størstedelen af de vaccinerede. Der er hverken vidnesbyrd om, at korttids- eller langtidsbeskyttelsen er forringet. Skønt der i visse af undersøgelserne fra de sidste fem år er opnået lavere antistoftiter med hepatitis B-vacciner end i begyndelsen af 1990'erne, viser de kliniske data, der er genereret af sponsoren i de ovenfor beskrevne undersøgelser, et ensartet højt beskyttelsesniveau af anti-HBs i serum, som er det anerkendte korrelat for virkning. En gennemgang af den kliniske virkning, vurderet på den opnåede beskyttelse mod sygdom som anført i V121-018-undersøgelsen, giver desuden støtte for den konklusion, at hepatitis B-vaccinerne fortsat er effektive til at reducere infektion med hepatitis B og de svære sequelae heraf.

Den mest følsomme population over for en eventuel utilstrækkelig immunogenicitet af vaccinen vil være spædbørn født af Hepatitis B-positiv mødre, da de har en høj infektionsrisiko. Da der aktuelt ikke findes indberetninger om et stigende antal Hepatitis B-gennembrud efter vaccination med HBVAXPRO, og i betragtning af, at EU er et område med lav endemisk forekomst af sygdommen, har CHMP ikke fundet noget umiddelbart faresignal vedrørende sikkerheden.

De nyeste oplysninger om immunogenicitet kommer fra interimanalysen af undersøgelsen V232-054, som er den tredje undersøgelse, der inden for de seneste få år er foretaget af det nuværende produkt (fra BTMC-produktionsanlægget) hos unge voksne med anvendelse af samme doseringsplan (de to andre undersøgelser er V501-011 og V232-052). Fra disse tre undersøgelser, der er udført med produkt fra det nuværende produktionsanlæg, har man nyere historiske resultater, der bekræfter en pålidelig og reproducerbar virkning, og som også skulle give grundlag for at forudsige den forventede virkning i andre populationer. Der er aldrig tidligere forekommet tilfælde, hvor en høj grad af virkning hos unge og unge voksne ikke er blevet modsvaret af en høj grad af virkning hos spædbørn. Resultaterne af denne undersøgelse er derfor et vidnesbyrd om, at det aktuelle produkt giver det forventede niveau af beskyttende antistoffer hos alle de populationer, det er indiceret til.

Foruden af de immunogenicitetsdata, der de seneste 5 år er genereret i kliniske undersøgelser med HBVAXPRO og PROCOMVAX, bekræftes vaccineres tilfredsstillende virkning af overvågningsresultater vedrørende hepatitis B i USA og New Zealand og af en trend-analyse af tilfælde af vaccinesvigt indberettet til sikkerhedsdatabasen hos indehaveren af markedsføringstilladelsen.

CHMP anmodede indehaveren af markedsføringstilladelsen om at udføre undersøgelser vedrørende nyfødte, spædbørn, ældre voksne, dialysepatienter, dosisfastlæggelse og en booster-undersøgelse med den aktuelle formulering og det proces-opgraderede produkt for at tilvejebringe yderligere sikkerhed for, at vaccinen giver tilstrækkelig langsigtet beskyttelse mod Hepatitis B.

På baggrund af de manglende analytiske muligheder for at forudsige immunogeniciteten hos mennesker blev det overvejet, om rekombinante HepB-lots regelmæssigt bør testes i kliniske undersøgelser for at sikre vedholdende høj immunogenicitet af HBVAXPRO, specielt de lots, der er produceret med den nye opdaterede/forbedrede proces. CHMP aftalte med indehaveren af markedsføringstilladelsen, at denne – hvis der om 4 år ikke er igangværende kliniske undersøgelser af immunogeniciteten med det anvendte hepatitis B-antigen – fremover mindst hvert fjerde år udfører en undersøgelse af vaccinen immunogenicitet til bekræftelse af, at erfaringerne med det fremstillede produkt fortsat er gyldige, og at den kliniske virkning opfylder forventningerne.

CHMP aftalte med indehaveren af markedsføringstilladelsen, at produktoplysningerne for alle pakningsformer af HBVAXPRO skal revideres, så de afspejler de anvisninger og forslag, der er fremsat under proceduren. Reviderede produktresuméer og indlægssedler skal indeholde ajourførte oplysninger vedrørende den bedste anvendelse af produktet under hensyntagen til de seneste kliniske oplysninger. Disse ændringer imødekommer i princippet de betænkeligheder, der er rejst af CHMP og dets arbejdsgrupper.

Mens resultatet af undersøgelserne afventes, forpligter indehaveren af markedsføringstilladelsen sig til at ændre produktresuméets afsnit 4.2, 4.4, 4.5 (når det er relevant) og 5.1 som følger:

- Det er blevet yderligere understreget, at det er nødvendigt at give den fjerde dosis ved 12 måneder, når det komprimerede program (0, 1, 2 og 12 måneder) anvendes.
- Der er indført skærpede anbefalinger vedrørende serologisk testning og administration af supplerende doser efter behov hos immunkompromitterede patienter, ikke-responderende patienter i andre højrisikogrupper og ved formodet eksponering for hepatitis B.
- Sideløbende administration af pneumokok-konjugatvaccine anbefales ikke, da dette ikke er undersøgt tilstrækkeligt med henblik på HBVAXPRO.
- Hos de dialysepatienter, som ikke opnår tilstrækkelig antistoftiter efter boosting, bør brug af andre hepatitis B-vacciner overvejes.

KONKLUSION

CHMP har gennemgået alle de tekniske og kliniske oplysninger, der foreligger om HBVAXPRO. CHMP har desuden taget hensyn til de forpligtelser, som indehaveren af markedsføringstilladelsen har påtaget sig for at imødekomme CHMP's anmodninger om fremtidig minutios kontrol af virkningen af HBVAXPRO i en bred vifte af kliniske undersøgelser hos alle alders- og risikokategorier. CHMP konkluderede, at brug af denne vaccine ikke vil indebære nogen umiddelbar risiko for nogen af de målgrupper, vaccinen er bestemt til. De tilbageværende potentielle risici vil blive minimeret til et acceptabelt niveau ved det gennemreviderede produktresumé.

Oplysningerne vil blive formidlet til sundhedspersoner og vil sikre, at vaccinen anvendes korrekt hos de forskellige alders- og risikogrupper. CHMP godkendte de nye produktoplysninger og vedtog at afslutte artikel 20-proceduren uden yderligere indgreb.

I betragtning af alle de rejste punkter, herunder den nødvendige tid til fuldstændig undersøgelse af alle spørgsmål vedrørende for lav HepB-immunogenicitet efter vaccination med HBVAXPRO, og i fortsættelse af vurderingen af de oplysninger, der er fremlagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen, konkluderede CHMP, at markedsføringstilladelsen for HBVAXPRO bør ændres i overensstemmelse med artikel 5, stk. 1, i forordning (EF) nr. 726/2004.

BEGRUNDELSE FOR ÆNDRING AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN FOR HBVAXPRO

Ud fra følgende betragtninger:

CHMP finder, at produktoplysningerne for HBVAXPRO bør ændres af hensyn til fortsat sikker og effektiv klinisk anvendelse af følgende grunde:

- Ud fra de aktuelt foreliggende data om lav immunogenicitet fandt CHMP yderligere undersøgelser nødvendige for at sikre langtidsbeskyttelse mod Hepatitis B med den aktuelle vaccine fremover.
- CHMP fandt, at den nedsatte immunogenicitet af den HepB-komponent, der frigives af indehaveren af markedsføringstilladelsen, synes at skyldes variabilitet i produktionsprocessen for denne komponent, og at indehaveren af markedsføringstilladelsen efter en tilbundsgående gennemgang af produktionsprocessen har udpeget den nuværende adjuveringsproces som en mulig grundårsag til nedsat immunogenicitet af HepB-vaccinekomponenten.
- Brugen af denne vaccine vil ikke indebære nogen umiddelbar risiko for nogen af de målgrupper, vaccinen er bestemt til. De tilbageværende potentielle risici vil blive minimeret til et acceptabelt niveau ved det gennemreviderede produktresumé.
- CHMP fandt, at benefit/risk forholdet for HBVAXPRO fortsat er positivt til beskyttelse mod infektion med Hepatitis B virus forårsaget af alle kendte undertyper i alle aldersgrupper, som anses for at have en risiko for at blive eksponeret for hepatitis B virus,

har CHMP anbefalet ændring af markedsføringstilladelsen for HBVAXPRO i henhold til artikel 5, stk. 2, i forordning (EF) nr. 726/2004.