

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR SUSPENSION AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN FOR HEXAVAC FREMLAGT AF EMEA

INDLEDNING

Hexavac er en seksvalent vaccine, som indeholder kombinerede antigener fra *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, hepatitis B-virus, poliovirus samt *Haemophilus influenzae* type b. Denne kombinationsvaccine er indikeret til primærvaccination og booster vaccination af børn mod ovennævnte vira og bakterier.

De problemer, der er relateret til den relativt lave immunogenicitet af hepatitis B-komponenten (HepB) i Hexavac, er blevet vurderet og drøftet indgående af Udvalget for Humánmedicinske Lægemidler (CHMP) og udvalgets arbejdsgrupper (Arbejdsgruppe vedrørende bioteknologi, Arbejdsgruppe vedrørende vacciner).

CHMP vedtog den 26. maj 2005, at der er behov for at indkalde til et ad hoc-ekspertgruppemøde om rekombinante hepatitis B-vacciners lang- og korttidsbeskyttende effekt mod hepatitis. CHMP udtrykte bekymring over, at der foreligger dokumentation for uforudsigelig variabilitet i antistofresponsen på hepatitis B efter vaccination med Hexavac. Denne variabilitet synes at være forbundet med variationer, som i øjeblikket er ukontrollerbare, i fremstillingsprocessen af den rekombinante HepB-vaccinekomponent. Der blev udtrykt bekymring over HepB-komponentens lave immunogenicitet i Hexavac, de mulige konsekvenser ved langtidsbeskyttelse mod hepatitis B-infektion og booster-evnen efter det primære vaccinationsforløb med denne vaccine.

Mellem juli og september 2005 fremsatte indehaveren af markedsføringstilladelsen mundtlige forklaringer til CHMP og arbejdsgrupperne om HepB-komponentens lave immunogenicitet ved den langtidsbeskyttende effekt af Hexavac mod hepatitis B.

Europa-Kommissionen indledte den 14. september 2005 proceduren i henhold til Artikel 18 i Rådets forordning (EØF) Nr. 2309/93 (med ændringer), efter at CHMP havde udtrykt bekymringer over den lave immunogenicitet af HepB-komponenten i Hexavac. CHMP blev bedt om at komme med en udtalelse om, hvorvidt markedsføringstilladelsen for Hexavac skulle opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes i henhold til proceduren i Artikel 18 i Rådets forordning (EØF) Nr. 2309/93 (med ændringer).

DRØFTELSE

Bekymringerne for HepB-komponentens immunogenicitet voksede, da der blev observeret lavere serokonversionsrater end forventet efter samtidig administration af Hexavac og andre meningokok- og pneumokokvacciner. Disse observationer førte til et omfattende undersøgelsesprogram, som efter aftale med indehaveren af markedsføringstilladelsen skulle identificere årsagen til den lavere immunrespons.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen undersøgte de uforudsigelige variationer i HepB-komponentens immunogenicitet. Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog en udvikling af strategier, som kan identificere problemkilden og finde frem til en mere immunogen formel. Indehaveren af markedsføringstilladelsen har undersøgt kritiske trin i fremstillingsprocessen, og et ændret procestrin blev identificeret som den mest sandsynlige strategi i forbindelse med øgning af HepB-komponentens immunogenicitet.

Der blev givet udtryk for bekymringer med hensyn til det seneste resultat, som påviser, at børn, der har modtaget en primærvaccine med Hexavac, tilsyneladende responderer på en booster-dosis af en

monovalent hepatitis B-vaccine som en funktion af de antistoftitre, der blev opnået efter afslutning på den primære immunisering. Spædbørn med en oprindelig immunrespons på mellem 10 og 100 mIU/ml anti-HBsAg responderer mindre effektivt eller slet ikke på en enkelt dosis monovalent hepatitis B-vaccine, som gives i alderen 7-9 år, i forhold til dem med oprindelige titre på mellem 100 og 1000 mIU/ml. Disse resultater var baseret på et noget begrænset antal spædbørn, men vakte bekymring, eftersom resultaterne af en provokation, der er "svagere" end priming med eller uden booster-dosis, er uventet.

På den anden side foreligger der i øjeblikket ingen rapporter om hepatitis B-gennembrudsanfald efter Hexavac-vaccination, når der tages højde for, at EU er et lavendemisk område, og at individuelle risici potentielt først øges senere i livet.

Ikke desto mindre mener CHMP i henhold til den aktuelle viden, at hepatitis B-vacciner til børn skal være så immunogene som muligt, hvilket nødvendiggør en enkelt maksimumbooster-dosis i pubertetsalderen for at sikre en beskyttende effekt på det tidspunkt, hvor vaccinerede patienter muligvis udsættes for en højere infektionsrisiko i forhold til spædbørnsalderen og barndommen.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen bekræftede sin forpligtelse til at etablere en test, som kan skelne mellem Hexavac-partier, som har udvist en god immunrespons og en utilstrækkelig immunrespons under kliniske forsøg. Desuden foreslog indehaveren af markedsføringstilladelsen, at produktoplysningerne ændres, særligt vedrørende separat administration af pneumokok- og meningokok-konjugatvacciner. Der arbejdes fortløbende på at forbedre immunogeniciteten af Hexavacs HepB-komponenten. Indehaveren af markedsføringstilladelsen foreslog desuden at iværksætte flere undersøgelser og udvikle overvågningsprogrammet for hepatitis B yderligere.

Til trods for forslagene fra indehaveren af markedsføringstilladelsen, mente CHMP, at anvendeligheden af forslagene fra indehaveren af markedsføringstilladelsen skal dokumenteres af data, som kræver en nærmere undersøgelse. Desuden var de foreslåede ændringer til ordlyden i produktoplysningerne utilstrækkelige til fuldt ud at redegøre for de negative konsekvenser ved HepB-effekten, der skyldes variationer i fremstillingsprocessen.

KONKLUSION

CHMP overvejede generelt den multifaktorelle art af den lave immunogenicitet af Hexavacs HepB-komponent. Der blev henvist til den stærkt svingende kvalitet af HepB-komponenten i Hexavac, som viser sig under en fremstillingsproces, hvor hovedårsagen til den lave immunogenicitet ikke er blevet identificeret.

Disse fakta blev sat i det rette perspektiv med de kliniske konsekvenser, der er observeret indtil nu, og de tydelige få fordele samt usikkerheder, der er forbundet med hepatitis B-vaccination med Hexavac for målpopulationen.

Hvis der tages højde for de data, der foreligger om lav immunogenicitet i dag, har CHMP identificeret en mulig risiko, som er forbundet med fortsat vaccination med Hexavac, hvad angår langtidsbeskyttelse mod hepatitis B-infektion og patientens booster-evne efter priming med Hexavac. CHMP identificerede, at den nedsatte immunogenicitet af den HepB-komponent, som er frigivet af indehaveren af markedsføringstilladelsen, skyldes variabiliteten i produktionsprocessen for denne komponent.

CHMP medtog i sine overvejelser, at der findes kliniske alternativer, dvs. seksvalente vacciner eller tilsvarende kombinationsvacciner, som indeholder de samme komponenter som Hexavac.

Når der tages højde for alle fremsatte synspunkter, herunder de tidslinjer, der er nødvendige for at gennemføre en fuldstændig undersøgelse af alle de problemer, der er forbundet med en lav HepB-immunogenicitet efter vaccination med Hexavac, anbefaler CHMP, at markedsføringstilladelsen for Hexavac suspenderes.

BEGRUNDELSER FOR SUSPENSION AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN FOR HEXAVAC

Ud fra følgende betragtninger:

CHMP er af den mening, at Hexavac ikke længere kan fortsætte med at være en del af normal klinisk brug af følgende årsager:

- Hvis der tages højde for de data, der foreligger om lav immunogenicitet i dag, har CHMP identificeret en mulig risiko, som er forbundet med fortsat vaccination med Hexavac, hvad angår langtidsbeskyttelse mod hepatitis B-infektion og patientens booster-evne efter priming med Hexavac.
- CHMP identificerede, at den nedsatte immunogenicitet af den HepB-komponent, som er frigivet af indehaveren af markedsføringstilladelsen, skyldes variabiliteten i produktionsprocessen for denne komponent.
- CHMP medtog i sine overvejelser, at benefit/risk-forholdet for Hexavac til primærvaccination og booster-vaccination af børn mod difteri, stivkrampe, kighoste, hepatitis B, forårsaget af alle kendte virussubtyper, børnelammelse og invasive infektioner, forårsaget af *Haemophilus influenzae* type b, ikke var gunstigt.

har CHMP anbefalet, at markedsføringstilladelsen for Hexavac suspenderes.

Lægemidlet er ikke længere autoriseret til salg