

# WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMEA FÜR DIE AUSSETZUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN VON HEXAVAC

## EINFÜHRUNG

Hexavac ist ein hexavalenter Impfstoff, der kombinierte Antigene enthält, die aus *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, dem Hepatitis-B-Virus, dem Polio-Virus und *Haemophilus influenzae* Typ B gewonnen werden. Dieser Kombinationsimpfstoff ist als Grund- und Auffrisch-Impfstoff für Kinder gegen die oben genannten Viren und Bakterien indiziert.

Probleme hinsichtlich der relativ geringen Immunogenität der in Hexavac enthaltenen Hepatitis-B-Komponente (HepB) wurden vom CHMP und seinen Arbeitsgruppen (Arbeitsgruppe Biotechnologie, Arbeitsgruppe Impfstoffe) eingeschätzt und umfassend erörtert.

Am 26. Mai 2005 einigte sich der CHMP auf die Notwendigkeit, eine Ad-Hoc-Expertengruppe zum Kurz- und Langzeitschutz gegen Hepatitis durch rekombinant hergestellte Hepatitis-B-Impfstoffe zu einer Sitzung einzuberufen. Der CHMP drückte die Besorgnis aus, dass es Hinweise für eine unvorhersehbare Variabilität in der Hepatitis-B-Antikörperantwort nach der Impfung mit Hexavac gibt. Diese Variabilität scheint mit zurzeit nicht kontrollierbaren Schwankungen im Herstellungsprozess der rekombinanten HepB-Komponente des Impfstoffs zusammenzuhängen. Es wurden Bedenken wegen der geringen Immunogenität der HepB-Komponente von Hexavac und der möglichen Auswirkungen auf den Langzeitschutz gegen eine Hepatitis-B-Infektion und eine Auffrischbarkeit nach der Grundimmunisierung mit diesem Impfstoff geäußert.

Zwischen Juli und September 2005 gab der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen dem CHMP und seinen Arbeitsgruppen gegenüber mündliche Erklärungen über die geringe Immunogenität der HepB-Komponente im Langzeitschutz von Hexavac gegen Hepatitis B ab.

Am 14. September 2005 beantragte die Europäische Kommission (EK) das Verfahren gemäß Artikel 18 der geänderten Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 des Rates, nachdem der CHMP seine Bedenken wegen der geringen Immunogenität der HepB-Komponente von Hexavac geäußert hatte. Der CHMP wurde um Erstellung eines Gutachtens zu der Frage ersucht, ob die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Hexavac im Zusammenhang mit einem Verfahren gemäß Artikel 18 der geänderten Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 des Rates aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder zurückgezogen werden sollte.

## ERÖRTERUNG

Die Bedenken wegen der Immunogenität der HepB-Komponente mehrten sich, als nach einer begleitenden Verabreichung von Hexavac mit anderen Meningokokken- und Pneumokokken-Impfstoffen Serokonversionsraten beobachtet wurden, die geringer waren als erwartet. Aufgrund dieser Beobachtungen wurde nach Absprache mit dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) ein intensives Untersuchungsprogramm zur Ermittlung der Ursachen der geringeren Immunantwort gestartet.

Unvorhersehbare Schwankungen in der Immunogenität der HepB-Komponente wurden vom MAH untersucht. Der MAH schlug die Entwicklung von Strategien zur Auffindung der Problemursache vor sowie die Herstellung eines Präparats mit höherer Immunogenität. Die kritischen Schritte des Herstellungsprozesses wurden vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen untersucht, und ein modifizierter Prozessschritt wurde als wahrscheinlich erfolgreichste Strategie für die Erhöhung der Immunogenität der HepB-Komponente erarbeitet.

Weitere Bedenken wurden aufgrund jüngster Erkenntnisse geäußert, nach denen Kinder, die mit Hexavac grundimmunisiert wurden, offensichtlich auf eine Auffrischdosis eines monovalenten Hepatitis-B-Impfstoffs unterschiedlich reagieren, und zwar abhängig von den geometrisch mittleren Titern (GMTs), die nach der ersten Immunisierungsreihe erzielt wurden. Kleinkinder mit einer ersten Immunantwort zwischen 10 und 100 mIU/ml Anti-HBsAg sprachen weniger effektiv oder gar nicht auf eine einzelne Dosis eines monovalenten Hepatitis-B-Impfstoffs an, die im Alter von 7-9 Jahren verabreicht wurde, im Vergleich zu Kindern, deren erste Titer zwischen 100 und 1000 mIU/ml lagen. Diese Erkenntnisse basierten auf einer eher geringen Zahl von Kindern, gaben jedoch Anlass zur Sorge, da Ergebnisse eines Challenge, die „schwächer“ ausfielen als die einer Erstimpfung mit oder ohne Auffrischung, unerwartet sind.

Andererseits gibt es aktuell keine Hinweise auf Hepatitis-B-Ausbruchsfälle nach der Impfung mit Hexavac, unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die EU eine gering endemische Region ist und individuelle Risiken möglicherweise erst später im Leben ansteigen würden.

Dennoch ist der CHMP gemäß der aktuellen Erkenntnisse der Meinung, dass Hepatitis-B-Impfungen im Kindesalter so immunogen wie möglich sein sollten und maximal eine Auffrischdosis im Jugendalter notwendig sein sollte, um einen effektiven Schutz zu gewährleisten, sobald geimpfte Personen einem gegenüber Kindheit und Jugend erhöhten Infektionsrisiko ausgesetzt sein sollten.

Der MAH bekräftigte seine Verpflichtung, einen Test zu entwickeln, der zwischen Hexavac-Chargen unterscheiden kann, die in klinischen Versuchen gute oder aber unzureichende Immunantwort gezeigt haben. Außerdem hat der MAH Änderungen an der Produktinformation (PI) vorgeschlagen, nämlich die getrennte Gabe von Pneumokokken- und Meningokokken-Konjugatimpfungen. Es werden weiterhin Anstrengungen unternommen, um die Immunogenität der HepB-Komponente von Hexavac zu verbessern. Der MAH schlug außerdem vor, weitere Studien durchzuführen und das Hepatitis-B-Überwachungsprogramm weiterzuentwickeln.

Unbeschadet der Vorschläge des MAH entschied der CHMP, dass die Anwendbarkeit der Vorschläge des MAH mit Daten zu belegen ist, deren Gültigkeit noch ermittelt werden muss. Außerdem reichten die vorgeschlagenen Änderungen am Wortlaut der Packungsbeilage nicht aus, um negativen Folgen auf die HepB-Wirksamkeit aufgrund Schwankungen im Herstellungsprozess angemessen zu begegnen.

## **SCHLUSSFOLGERUNG**

Insgesamt prüfte der CHMP die multifaktorielle Natur der geringen Immunogenität der HepB-Komponente in Hexavac. Es wurde auf die stark schwankende Qualität der HepB-Komponente in Hexavac verwiesen, die durch einen Herstellungsprozess bedingt ist, in dem die Hauptursache der geringen Immunogenität noch nicht identifiziert werden konnte.

Diese Tatsachen wurden gegen die bisher beobachteten klinischen Folgen und den offensichtlich geringen Nutzen sowie die Unsicherheiten der Hepatitis-B-Impfung mit Hexavac für die Zielpopulation abgewogen.

In Anbetracht der heute verfügbaren Daten zur geringen Immunogenität stellte der CHMP ein potenzielles Risiko im Zusammenhang mit einer fortgesetzten Impfung mit Hexavac hinsichtlich des Langzeitschutzes gegen Hepatitis-B-Infektionen und der individuellen Auffrischbarkeit nach Grundimpfung mit Hexavac fest. Der CHMP stellte fest, dass die geringere Immunogenität der vom MAH freigegebenen HepB-Komponente auf Schwankungen im Produktionsprozess für diese Komponente zurückzuführen zu sein scheint.

Der CHMP war der Meinung, dass klinische Alternativen vorhanden sind, z. B. hexavalente Impfstoffe oder gleichwertige Impfstoff-Kombinationen, die dieselben Komponenten enthalten wie Hexavac.

Unter Berücksichtigung aller genannten Punkte, einschließlich der Zeit, die für die vollständige Untersuchung aller Fragen im Zusammenhang mit der geringen Immunogenität nach Impfung mit

Hexavac benötigt wird, empfahl der CHMP die Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Hexavac.

## **BEGRÜNDUNG FÜR DIE AUSSETZUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN VON HEXAVAC**

In Erwägung folgender Gründe:

Hexavac kann nach Ansicht des CHMP aus folgenden Gründen in der normalen klinischen Anwendung nicht mehr aufrechterhalten werden:

- In Anbetracht der heute verfügbaren Daten zur geringen Immunogenität stellte der CHMP ein potenzielles Risiko im Zusammenhang mit einer fortgesetzten Impfung mit Hexavac hinsichtlich des Langzeitschutzes gegen Hepatitis-B-Infektionen und der individuellen Auffrischbarkeit nach Grundimpfung mit Hexavac fest;
- der CHMP stellte fest, dass die geringere Immunogenität der vom MAH freigegebenen HepB-Komponente auf Schwankungen im Produktionsprozess für diese Komponente zurückzuführen zu sein scheint;
- der CHMP war der Meinung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Hexavac für die Grund- und Auffrischimpfung von Kindern gegen Diphtherie, Tetanus, Keuchhusten, Hepatitis B durch alle bekannten Viren-Subtypen, Poliomyelitis sowie invasive Infektionen durch *Haemophilus influenzae* Typ B nicht günstig sei,

hat der CHMP die Aussetzung der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Hexavac empfohlen.