

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ D'HBVAXPRO PRÉSENTÉS PAR L'EMEA

INTRODUCTION

HBVAXPRO est un vaccin monovalent mis au point pour l'immunisation active contre l'infection provoquée par tous les sous-types connus du virus de l'hépatite B, dans tous les groupes d'âges considérés à risque d'exposition à ce virus. Le principe actif d'HBVAXPRO, vaccin (recombinant) contre l'hépatite B, est l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (AgHBs), purifié et recombinant. HBVAXPRO est un vaccin qui induit une réponse immunitaire humorale et cellulaire spécifique contre l'AgHBs, entraînant une immunisation active contre l'infection provoquée par le virus de l'hépatite B. Les effets bénéfiques d'HBVAXPRO sont la protection efficace contre l'hépatite B dans tous les groupes d'âges en l'absence de thimérosal dans le produit fini.

Les problèmes liés à l'immunogénicité relativement faible du composant hépatite B (HepB) dans les vaccins contenant le composant recombinant de l'hépatite B produit par SPMSD ont été évalués et largement débattus par le CHMP et ses groupes de travail («Biotechnologie», «Vaccins»).

Le 26 mai 2005, le CHMP a jugé nécessaire de réunir un groupe d'experts *ad hoc* sur la protection à court terme et long terme contre l'hépatite conférée par les vaccins recombinants contre l'hépatite B. Le CHMP s'interroge sur le fait qu'il existe une variabilité prouvée de la réponse en anticorps contre l'hépatite B non prévisible après vaccination par Hexavac. Cette variabilité semble être liée à des variations actuellement non contrôlables du procédé de fabrication du composant du vaccin recombinant HepB. Les interrogations portaient sur la faible immunogénicité du composant HepB d'Hexavac, les conséquences éventuelles sur la protection à long terme contre l'infection par l'hépatite B et la vaccination de rappel, après primo-vaccination par ce vaccin.

Suite à la suspension d'Hexavac due à l'immunogénicité réduite du composant Hep B du vaccin, le TAMM (Sanofi Pasteur MSD) s'est vu demander en septembre 2005 de fournir des données supplémentaires et une clarification sur la mémoire et la protection immunologiques à long terme contre l'infection virale Hep B conférées par HBVAXPRO et PROCOMVAX, ainsi que le calendrier de mise à disposition de données supplémentaires.

Au cours de sa réunion plénière de janvier 2006, le CHMP a confirmé ses inquiétudes concernant la baisse de l'immunogénicité du composant recombinant Hep B contenu dans HBVAXPRO et PROCOMVAX. Le CHMP a discuté du manque actuel de connaissances sur la signification clinique des observations et de la mémoire immunitaire en général et a estimé que ces problèmes devaient être scrupuleusement étudiés avant toute prise de mesure de réglementation.

Le comité a également noté que la dernière étude sur des nourrissons de moins d'un an a été réalisée en 2001. Par conséquent, les données obtenues jusqu'à présent doivent être interprétées avec précaution car elles concernent une dose pédiatrique (5 µg) du vaccin Hep B produit avant 2001. Il semblerait que le vaccin Hep B actuellement produit soit moins immunogène que le vaccin produit dans les années 1990. La raison de la baisse de l'immunogénicité sur plusieurs années n'a pas encore été identifiée.

Il a été décidé qu'une décision serait prise en fonction des réponses apportées aux questions relatives à la qualité et aux inquiétudes cliniques. Les problèmes cliniques ont été abordés avec le TAMM à l'occasion de la réunion de février 2006 du groupe de travail «Vaccin» (VWP), tandis que les problèmes de qualité ont été abordés lors de la réunion de février 2006 du groupe de travail «Biotechnologie» (BWP).

Le 13 février 2006, la Commission européenne (CE) a ouvert la procédure prévue à l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004, après que le CHMP ait exprimé ses inquiétudes concernant la faible immunogénicité du composant HepB d'HBVAXPRO. Le CHMP s'est vu demandé de donner son avis sur le maintien, la modification, la suspension ou le retrait éventuel de l'autorisation de mise sur le marché d'HBVAXPRO dans le cadre de la procédure prévue à l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004.

DISCUSSION

Du point de vue de la qualité, il n'existe aucun outil technique, analytique ou animal capable de prédire l'immunogénicité de composants recombinants HepB chez l'homme. Des outils analytiques peuvent être utilisés comme critères de cohérence, mais pas comme corrélats pour la sécurité et l'efficacité (immunogénicité) des lots HepB produits par SPMSD. Comme il n'existe aucun système *in vitro* ou *in vivo* capable de prédire l'immunogénicité acceptable chez l'homme, il est important de noter à ce stade que le modèle souris C3H suggéré par le TAMM semble capable de faire la différence entre les lots HepB acceptables et non acceptables. Néanmoins, le nouveau modèle proposé n'aura aucune valeur de prévision avant d'avoir été entièrement validé et après avoir démontré sa capacité à différencier les lots d'HBVAXPRO ayant obtenu une réponse immunitaire élevée de ceux ayant obtenu une réponse immunitaire faible au cours des essais cliniques.

Bien que la cause première de la baisse de l'immunogénicité au cours des 5 dernières années ne soit pas encore déterminée, il a été prouvé que le procédé de fabrication était maintenant mieux contrôlé. Le TAMM a mis au point un procédé de fabrication amélioré afin d'accroître l'immunogénicité. Le résultat intermédiaire d'un essai clinique avec des lots recombinants HepB fabriqués avec le «procédé amélioré» confirme que l'immunogénicité du vaccin HBVAXPRO actuel est conforme à la norme historique et démontre une tendance constante d'amélioration des MGT (moyennes géométriques des titres) pour l'HBVAXPRO fabriqué selon ce procédé modifié.

Parmi les données étudiées par le CHMP figuraient celles de 7 études sur HBVAXPRO et Procomvax, l'une étant encore en cours. Ces essais ont été réalisés sur différents groupes à risque et groupes d'âges, notamment des enfants nés de mères positives à l'hépatite B, des nourrissons, des jeunes adultes sains et des sujets sains âgés de 16 à 35 ans.

Dans les études menées par le TAMM à ce jour sur HBVAXPRO et Procomvax, des seuils de séroprotection ont été obtenus chez la grande majorité des vaccinés. Aucune preuve de l'impact sur la protection à court ou à long terme n'a été identifiée. Bien que dans certains des essais effectués au cours des 5 dernières années, les MGT des vaccins contre l'hépatite B aient été plus faibles que les réponses observées au début des années 1990, les données cliniques obtenues par le promoteur dans les essais décrits ci-dessus démontrent des seuils de séroprotection constants et élevés anti-HBs, qui est le corrélat établi de l'efficacité. De plus, une étude des performances cliniques évaluées par la protection contre la maladie, comme le note l'essai V121-018, confirme que les vaccins contre l'hépatite B restent efficaces pour réduire l'infection par l'hépatite B et ses graves séquelles.

En raison du risque relativement élevé d'infection, le groupe des nourrissons nés de mères positives à l'hépatite B représente la population la plus vulnérable à une immunogénicité insuffisante possible du vaccin. Comme il n'existe actuellement aucun rapport sur une augmentation du nombre de cas aigus d'hépatite B après vaccination par HBVAXPRO, compte tenu du fait que l'UE est une région faiblement endémique, aucun problème immédiat de sécurité n'a pu être identifié par le CHMP.

Les données d'immunogénicité les plus récentes proviennent de l'analyse intermédiaire de l'essai V232-054, troisième essai au cours des dernières années à étudier le produit actuel (issu du site de production BTMC) sur de jeunes adultes utilisant le même schéma posologique (les deux autres essais sont le V501-011 et le V232-052). Les résultats de ces trois essais sur le produit fabriqué dans les installations actuelles confirment des performances solides et reproductibles fondées sur ces récentes données historiques et permettent également d'envisager des performances comparables parmi d'autres populations. Au cours des expériences passées, une performance élevée obtenue sur des adolescents et des jeunes adultes a toujours été accompagnée d'une performance élevée sur des nourrissons. Par conséquent, les résultats de cette étude prouvent que le produit actuellement disponible procure le taux prévu d'anticorps protecteurs dans toutes les populations pour lesquelles il est indiqué.

Outre les données d'immunogénicité obtenues par les essais cliniques des 5 dernières années sur l'HBVAXPRO et le PROCOMVAX, les performances acceptables de ces vaccins sont confirmées par les résultats de surveillance des cas d'hépatite B aux États-Unis et en Nouvelle Zélande, et par une analyse de la tendance des échecs du vaccin rapportés dans la base de données de sécurité du TAMM.

Le CHMP a demandé au TAMM d'effectuer des études sur des nouveau-nés, des nourrissons, des adultes plus âgés, des patients sous dialyse, une étude de plage de dose et une étude de rappel avec la formulation actuelle et le produit obtenu avec le procédé amélioré afin de s'assurer que le vaccin apporte un niveau suffisant de protection à long terme contre l'hépatite B.

Compte tenu du manque d'outils analytiques permettant de prévoir l'immunogénicité chez l'homme, la nécessité de tests réguliers des lots HepB recombinants dans les essais cliniques a été envisagée, afin de garantir une immunogénicité élevée et constante d'HBVAXPRO produit, notamment, à partir du nouveau procédé mis à jour/amélioré. Le CHMP a convenu avec le TAMM que dans 4 ans, en l'absence d'études cliniques en cours sur l'immunogénicité avec l'antigène hépatite B du TAMM, le TAMM effectuerait une étude d'immunogénicité du vaccin au moins tous les quatre ans pour confirmer que les résultats obtenus auparavant avec le produit manufacturé restent d'actualité et que les performances cliniques répondent aux attentes.

Le CHMP s'est entendu avec le TAMM sur la révision des informations relatives au produit pour toutes les formulations d'HBVAXPRO, afin de faire apparaître les conseils et les suggestions émis au cours de la procédure. Les RCP et les notices révisés donnent des informations à jour sur la meilleure utilisation du produit, compte tenu des dernières données cliniques. Ces modifications, en principe, répondent aux questions soulevées par le CHMP et ses groupes de travail.

Dans l'attente des résultats des études, le TAMM s'est engagé à modifier les rubriques 4.2, 4.4, 4.5 (le cas échéant) et 5.1 du RCP comme suit:

- La nécessité de la 4^e dose à 12 mois a été renforcée, lorsque le schéma d'administration comprimé à 0, 1, 2 et 12 mois est utilisé.
- Les recommandations relatives aux contrôles sérologiques et à l'administration de doses supplémentaires, si nécessaire, chez les patients immunodéprimés, les non-répondeurs d'autres groupes à haut risque et en cas d'exposition présumée à l'hépatite B, ont été renforcées.
- L'administration concomitante de vaccin pneumococcique conjugué n'est pas recommandée car elle n'a pas été encore suffisamment étudiée pour HBVAXPRO.
- Pour les patients dialysés chez qui un titre d'anticorps insuffisant est obtenu après rappel, l'utilisation d'autres vaccins contre l'hépatite B doit être envisagée.

CONCLUSION

Le CHMP a étudié en détail toutes les données techniques et cliniques disponibles pour HBVAXPRO. Il a également pris en compte les engagements pris par le TAMM en réponse aux demandes du CHMP relatives à un contrôle méticuleux des performances d'HBVAXPRO à compter de ce jour et sur un grand nombre d'essais cliniques appropriés comprenant tous les groupes d'âges et tous les groupes à risque. Le CHMP a conclu que l'utilisation de ce vaccin ne présentait pas de risque immédiat, quel que soit le groupe cible pour lequel le vaccin est indiqué. Les risques potentiels restants seront réduits à un niveau acceptable par le RCP révisé en profondeur.

Des informations seront transmises aux professionnels de santé et assureront l'utilisation correcte du vaccin dans les différents groupes d'âges et catégories à risque. Le CHMP a avalisé les nouvelles informations relatives au produit et a convenu de clore la procédure prévue à l'article 20 sans mesure de réglementation autre.

Compte tenu de tous les points abordés, notamment des délais nécessaires à l'exploration en détail de tous les problèmes liés à la faible immunogénicité du HepB après vaccination par HBVAXPRO, et après évaluation des données fournies par le TAMM, le CHMP a conclu que l'AMM d'HBVAXPRO devrait être modifiée, conformément à l'article 5, paragraphe 1, du règlement (CE) n° 726/2004.

MOTIFS DE LA MODIFICATION DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ D'HBVAXPRO

CONSIDÉRANT QUE

le CHMP estime que les informations relatives au produit d'HBVAXPRO doivent être modifiées afin de garantir la sûreté et l'efficacité de l'utilisation clinique pour les raisons suivantes:

- compte tenu des données sur la faible immunogénicité disponibles à ce jour, le CHMP a estimé qu'il était nécessaire de réaliser d'autres études afin de garantir, à l'avenir, une protection à long terme contre l'hépatite B avec le vaccin actuel;
- le CHMP a estimé que la baisse de l'immunogénicité du composant HepB fourni par le TAMM semblait être due à la variabilité du procédé de production de ce composant et qu'après une étude détaillée dudit procédé, le TAMM avait identifié que le procédé actuel d'adjuvantation pouvait être la cause première de la baisse de l'immunogénicité du composant HepB du vaccin;
- l'utilisation de ce vaccin ne présente pas de risque immédiat, quel que soit le groupe cible pour lequel le vaccin est indiqué. Les risques potentiels restants seront minimisés à un niveau acceptable par la modification en profondeur du RPC;
- le CHMP a estimé que le rapport bénéfice-risque d'HBVAXPRO relatif à la protection contre l'infection provoquée par tous les sous-types connus du virus de l'hépatite B, dans tous les groupes d'âges considérés à risque d'exposition à ce virus, reste favorable.

Le CHMP a recommandé que l'autorisation de mise sur le marché pour HBVAXPRO soit modifiée, conformément à l'article 5, paragraphe 2, du règlement (CE) n° 726/2004.