

EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL DET TILLFÄLLIGA UPPHÄVANDET AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR HEXAVAC

INLEDNING

Hexavac är ett hexavalent vaccin som innehåller en kombination av antigener härrörande från *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, hepatit B-virus, poliovirus och *Haemophilus influenzae* typ b. Detta kombinerade vaccin är indicerat för primär- och boostervaccinering av barn mot ovannämnda virus och bakterier.

Frågor angående den relativt låga immunogeniciteten hos hepatit B- (HepB-) komponenten i Hexavac har bedömts och ingående diskuterats av CHMP och dess arbetsgrupper (arbetsgruppen för bioteknik och arbetsgruppen för vacciner).

Den 26 maj 2005 enades CHMP om behovet av att sammankalla ett möte för en ad hoc-expertgrupp för det kort- och långsiktiga hepatitskydd som ges av rekombinanta hepatit B-vacciner. CHMP uttryckte oro för de evidens som föreligger för en oförutsägbar variabilitet i antikroppssvaret mot hepatit B efter vaccinering med Hexavac. Denna variabilitet förefaller vara relaterad till de för närvarande okontrollerbara variationerna i tillverkningsprocessen för den rekombinanta HepB-komponenten i vaccinet. Oro uttrycktes angående den låga immunogeniciteten hos HepB-komponenten i Hexavac och de potentiella konsekvenserna för långtidsskyddet mot hepatit B-infektion och boostbarheten efter en primärvaccinering med detta vaccin.

Mellan juli och september 2005 lämnade innehavaren av godkännandet för försäljning muntliga förklaringar till CHMP och dess arbetsgrupper angående den låga immunogeniciteten hos HepB-komponenten när det gäller det långtidsskydd mot hepatit B som Hexavac ger.

Den 14 september 2005 tog Europeiska kommissionen initiativ till förfarandet enligt artikel 18 i rådets förordning (EEG) nr 2309/93, i dess senaste lydelse, efter det att CHMP uttryckt oro angående den låga immunogeniciteten hos HepB-komponenten i Hexavac. CHMP anmodades att avge ett yttrande huruvida godkännandet av försäljning skulle bibehållas, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas inom ramen för ett förfarande enligt artikel 18 i rådets förordning (EEG) nr 2309/93 i dess senaste lydelse.

DISKUSSION

Oron över immunogeniciteten hos HepB-komponenten ökade när lägre serokonversionsfrekvenser än förväntat observerades efter samtidig administrering av Hexavac och andra meningokock- och pneumokockvacciner. Dessa observationer ledde till att innehavaren av godkännandet för försäljning samtyckte till ett intensivt undersökningsprogram för att identifiera orsaken till det lägre immunsvaret.

Innehavaren av godkännandet för försäljning undersökte de oförutsägbara variationerna i immunogenicitet hos HepB-komponenten. Innehavaren av godkännandet för försäljning föreslog att strategier skulle utarbetas för att identifiera källan till problemet, liksom även för att framställa en mer immunogen beredning. De kritiska stegen i tillverkningsprocessen har undersökts av innehavaren av godkännandet för försäljning, och ett modifierat processteg identifierades som den strategi som hade högst sannolikhet att förbättra immunogeniciteten hos HepB-komponenten.

Ytterligare oro väcktes av det färska fyndet att barn som primärimmuniserats med Hexavac till synes svarar på en boosterdos av monovalent hepatit B-vaccin som en funktion av de geometriska medelvärden för titrarna (GMT:erna) som uppnåddes efter primärimmuniseringsserien. Spädbarn med ett initialt immunsvaret mellan 10 och 100 mIE/ml anti-HBsAg svarade mindre effektivt eller inte alls på en singeldos av monovalent hepatit B-vaccin givet i åldern 7–9 år, jämfört med dem som hade

initiala titrar mellan 100 och 1000 mIE/ml. Dessa fynd baserades på ett tämligen litet antal spädbarn men gav upphov till oro, eftersom fynden av ett svagare challenge-svar än priming-svaret, med eller utan booster, är oväntat.

Å andra sidan finns det för närvarande inga rapporter om fall av genombrottsinfektion efter Hexavac-vaccination, varvid man dock får beakta att EU är en lågendemisk region och att risken för individen eventuellt ökar senare i livet.

Icke desto mindre anser CHMP baserat på nuvarande kunskap att hepatit B-vacciner avsedda för barn skall vara så immunogena som möjligt, så att det krävs maximalt en enstaka boosterdos under tonåren för att säkerställa ett effektivt skydd vid den tidpunkt då patienterna skulle kunna exponeras för en högre infektionsrisk än under spädbarnstid och barndom.

Innehavaren av godkännandet för försäljning upprepade sin utfästelse att ta fram ett test för att särskilja de batcher av Hexavac som har visat sig ge ett gott respektive otillräckligt immunsvår under de kliniska prövningarna. Dessutom har innehavaren av godkännandet för försäljning föreslagit att ändra på produktinformationen, nämligen separat administrering av konjugatvaccinerna mot pneumokocker och meningokocker. Kontinuerliga insatser görs för att förbättra immunogeniteten hos HepB-komponenten i Hexavac. Innehavaren av godkännandet för försäljning föreslog också att man skulle genomföra ytterligare studier och vidareutveckla uppföljningsprogrammet för hepatit B.

Trots förslagen från innehavaren av godkännandet för försäljning ansåg CHMP att tillämpligheten av innehavarens förslag måste underbyggas med data, vilkas giltighet måste fastställas. Dessutom var de föreslagna ändringarna i produktinformationens formulering otillräckliga för att på ett adekvat sätt avhjälpa de negativa konsekvenserna av att effektiviteten hos HepB varierar beroende på variationer i tillverkningsprocessen.

SLUTSATS

Totalt sett beaktade CHMP den multifaktoriella karaktären för den låga immunogeniteten hos HepB-komponenten i Hexavac. Kommittén berörde den mycket varierande kvaliteten på HepB-komponenten i Hexavac till följd av en tillverkningsprocess där man inte har lyckats identifiera grundorsaken till den låga immunogeniteten.

Dessa fakta sågs i ett perspektiv av de kliniska följder som hittills iakttagits och de synbarligen små vinster som erhålls och de osäkerhetsfaktorer som föreligger med hepatit B-vaccinering med Hexavac på denna målpopulation.

I beaktande av de data avseende den låga immunogeniteten som idag är tillgängliga identifierade CHMP en potentiell risk som är förenad med fortsatt vaccinering med Hexavac, vad beträffar långsiktigt skydd mot hepatit B-infektion och patientens boostbarhet efter priming med Hexavac. CHMP fastställde att den sänkta immunogeniteten hos den HepB-komponent som levererats av innehavaren av godkännandet för försäljning förefaller bero på variationer i tillverkningsprocessen för denna komponent.

CHMP ansåg att det finns kliniska alternativ, dvs. hexavalenta vacciner eller jämbördiga kombinationer av vacciner som innehåller samma komponenter som Hexavac.

I beaktande av samtliga diskuterade punkter, inklusive de tidsscheman som krävs för att fullt ut utreda alla frågor relaterade till den låga HepB-immunogeniteten efter vaccinering med Hexavac, rekommenderade CHMP ett tillfälligt upphävande av godkännandet för försäljning för Hexavac.

SKÄL FÖR TILLFÄLLIGT UPPHÄVANDE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR HEXAVAC

CHMP är av den uppfattningen att Hexavac inte längre kan bibehållas i normalt kliniskt bruk av följande skäl:

- Med beaktande av de data avseende den låga immunogeniteten som idag är tillgängliga identifierade CHMP en potentiell risk som är förenad med fortsatt vaccinering med Hexavac, i termer av långsiktigt skydd mot hepatit B-infektion och patientens boostbarhet efter priming med Hexavac.
- CHMP fastställde att den sänkta immunogeniteten hos den HepB-komponent som levererats av innehavaren av godkännandet för försäljning förefaller bero på variationer i tillverkningsprocessen för denna komponent.
- CHMP ansåg att nytta/risk-förhållandet för Hexavac vid primär- och booster vaccination av barn mot difteri, tetanus, pertussis, hepatit B orsakad av alla kända subtyper av viruset, polio och invasiva infektioner orsakade av Haemophilus influenzae typ b ej var gynnsamt.

CHMP har rekommenderat ett tillfälligt upphävande av godkännandet för försäljning för Hexavac.

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning