

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND BEGRÜNDUNG DER EMEA FÜR DIE ÄNDERUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN VON HBVAXPRO

EINFÜHRUNG

HBVAXPRO ist ein monovalenter Impfstoff zur aktiven Immunisierung gegen eine Infektion mit dem Hepatitis B-Virus einschließlich aller bekannten Subtypen bei allen Altersklassen, die besonders durch eine Infektion mit dem Hepatitis B-Virus gefährdet sind. Der Wirkstoff von HBVAXPRO, ein rekombinanter Hepatitis B-Impfstoff, besteht aus gereinigtem rekombinantem Hepatitis B-Virus-Oberflächenantigen (HBsAg). HBVAXPRO ist ein Impfstoff, der eine spezifische humorale und zelluläre Immunantwort gegen HBsAg induziert, die zu einer aktiven Immunisierung gegen Hepatitis B-Virusinfektionen führt. Der Vorteil von HBVAXPRO besteht in seiner Schutzwirksamkeit gegenüber Hepatitis B in allen Altersgruppen, wobei Thiomersal im Endprodukt nicht vorhanden ist. Die Probleme hinsichtlich der relativ geringen Immunogenität der in den Impfstoffen mit rekombinanter Hepatitis-B-Komponente von SPMSD (Sanofi Pasteur Merck Sharp & Dohme) enthaltenen Hepatitis-B-Komponente (HepB) wurden vom CHMP und seinen Arbeitsgruppen (Arbeitsgruppe Biotechnologie, Arbeitsgruppe Impfstoffe) bewertet und umfassend erörtert.

Am 26. Mai 2005 einigte sich der CHMP auf die Notwendigkeit, eine Ad-Hoc-Sachverständigengruppe zum Kurz- und Langzeitschutz gegen Hepatitis durch rekombinant hergestellte Hepatitis-B-Impfstoffe einzuberufen. Der CHMP äußerte Besorgnis gegenüber den Hinweisen auf eine unvorhersehbare Variabilität in der Hepatitis-B-Antikörperantwort nach der Impfung mit Hexavac. 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.

Im Anschluss an die Aussetzung von Hexavac aufgrund der verringerten Immunogenität der HepB-Komponente im Impfstoff wurde der MAH (Sanofi Pasteur Merck Sharp & Dohme) im September 2005 aufgefordert, weitere Daten und eine Klärung des immunologischen Langzeitgedächtnisses und -schutzes vor Hepatitis B-Virusinfektionen durch HBVAXPRO und PROCOMVAX sowie Zeitpläne für die Verfügbarkeit weiterer Daten vorzulegen.

In seiner Plenarsitzung vom Januar 2006 bestätigte der CHMP seine Bedenken hinsichtlich der abnehmenden Immunogenität der in HBVAXPRO und PROCOMVAX enthaltenen rekombinanten HepB-Komponente. Der CHMP erörterte die gegenwärtige Wissenslücke in Bezug auf die klinische Bedeutung der Ergebnisse und das immunologische Gedächtnis im Allgemeinen und kam zu dem Schluss, dass diese Punkte sorgfältig untersucht werden müssen, bevor über regulierende Maßnahmen entschieden wird.

Der Ausschuss merkte außerdem an, dass die letzte an Kindern unter einem Jahr durchgeführte Studie im Jahr 2001 abgeschlossen wurde. Folglich sind die bisherigen Daten mit Vorsicht zu interpretieren, da sie mithilfe der pädiatrischen Dosis von 5 µg HepB-Impfstoff, der vor 2001 hergestellt wurde, gewonnen wurden. Es gibt einige Anzeichen dafür, dass der derzeit hergestellte HepB-Impfstoff weniger immunogen ist als der in den 90er Jahren produzierte Impfstoff; die Ursache für die abnehmende Immunogenität über mehrere Jahre hinweg ist bislang jedoch noch nicht geklärt.

Es wurde erwogen, eine Entscheidung gemäß den Antworten zu Qualität und klinischen Aspekten zu fällen. Auf ihrer Sitzung im Februar 2006 wurden die klinischen Aspekte in der Arbeitsgruppe Impfstoffe mit dem MAH erörtert, während das Thema Qualität im Februar in der Arbeitsgruppe Biotechnologie diskutiert wurde.

Am 13. Februar 2006 beantragte die Europäische Kommission das Verfahren gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, nachdem der CHMP seine Bedenken wegen der geringen Immunogenität der HepB-Komponente von HBVAXPRO geäußert hatte. Der CHMP wurde ersucht, eine Empfehlung zu geben, ob die Genehmigung für das Inverkehrbringen von HBVAXPRO im

Rahmen eines Verfahrens nach Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder zurückgezogen werden sollte.

ERÖRTERUNG

Im Hinblick auf die Qualität sind keine technischen, analytischen Hilfsmittel oder Tierversuche in der Lage, die Immunogenität von rekombinanten Hepatitis B-Komponenten beim Menschen vorherzusagen. Analytische Hilfsmittel können zwar als Konsistenzkriterien eingesetzt werden, nicht jedoch als Korrelate für die Sicherheit und Wirksamkeit (Immunogenität) der von SPMSD hergestellten Hepatitis B-Chargen. Da kein geeignetes *In-vitro*- bzw. *In-vivo*-System zur Vorhersage einer akzeptablen Immunogenität beim Menschen vorliegt, ist zum jetzigen Zeitpunkt anzumerken, dass das vom MAH vorgeschlagene C3H-Mausmodell in der Lage zu sein scheint, zwischen akzeptablen und nicht akzeptablen Hepatitis B-Chargen zu unterscheiden. Gleichwohl hat das vorgeschlagene neue Modell erst dann einen Prognosewert, wenn es vollständig validiert ist und gezeigt hat, dass es in der Lage ist, HBVAXPRO-Chargen mit hoher bzw. niedriger Immunantwort in klinischen Tests voneinander zu unterscheiden.

Obwohl die Hauptursache für die verringerte Immunogenität in den vergangenen 5 Jahren nicht sicher festgestellt werden konnte, gibt es Belege dafür, dass das Herstellungsverfahren inzwischen besser kontrolliert sein dürfte. Der MAH entwickelte ein verbessertes Herstellungsverfahren zur Erhöhung der Immunogenität. Das Zwischenergebnis eines klinischen Tests mit den im verbesserten Verfahren hergestellten rekombinanten Hepatitis B-Chargen bestätigt, dass die Immunogenität des derzeitigen HBVAXPRO-Impfstoffs dem historischem Standard entspricht und liefert Anhaltspunkte für einen beständigen Trend zu höheren geometrischen Mittelwerten der Titer (GMT) bei HBVAXPRO, das anhand des geänderten Verfahrens hergestellt wurde.

Die vom CHMP überprüften Unterlagen enthielten Daten aus 7 Studien mit HBVAXPRO und Procomvax, wobei eine dieser Studien zurzeit noch durchgeführt wird. Diese Studien wurden in unterschiedlichen Risikogruppen und Altersklassen durchgeführt, d. h. Kinder von Hepatitis B-positiven Müttern, Kleinkinder, gesunde Jugendliche und gesunde junge Erwachsene im Alter von 16-35 Jahren.

In den bislang vom MAH durchgeführten Studien mit HBVAXPRO und Procomvax wurden bei der überwiegenden Mehrheit der Impflinge seroprotektive Spiegel erreicht. Es wurden keinerlei Hinweise auf eine Beeinträchtigung des Kurz- oder Langzeitschutzes beobachtet. Obwohl die GMT der Hepatitis B-Impfstoffe bei den in den vergangenen 5 Jahren durchgeführten Tests niedriger ausfielen als die in den frühen 90er Jahren beobachteten Immunantworten, weisen die von dem Sponsor in den oben erwähnten Tests gewonnenen klinischen Daten konsistent hohe Anti-HBs-Seroprotektivraten auf, was das etablierte Korrelat für die Wirksamkeit ist. Darüber hinaus stützt eine Überprüfung der klinischen Leistung, wie sie anhand des Schutzes vor Krankheit in Studie V121-018 bewertet wurde, die Schlussfolgerung, dass die Hepatitis B-Impfstoffe bei der Senkung von Hepatitis B-Infektionen und ihren ersten Folgekrankheiten wirksam bleiben.

Aufgrund des relativ hohen Infektionsrisikos stellt die Gruppe der Kinder von Hepatitis B-positiven Müttern die Bevölkerungsgruppe dar, die am empfindlichsten auf eine potentiell unzureichende Immunogenität des Impfstoffes reagiert. Da gegenwärtig keine Hinweise auf eine steigende Anzahl von Hepatitis B-Durchbruchinfektionsfällen nach der Impfung mit HBVAXPRO vorliegen und angesichts der Tatsache, dass die EU eine Region mit geringem endemischem Infektionsrisiko ist, konnte der CHMP kein unmittelbares Signal in Bezug auf die Sicherheit feststellen.

Die neuesten Daten zur Immunogenität stammen aus Zwischenanalysen der Studie V232-054, der dritten Studie zur Untersuchung des derzeitigen Produktes aus den vergangenen Jahren (von dem BTMC-Herstellungsstandort) an jungen Erwachsenen mit demselben Dosierschema wie in den beiden anderen Studien V501-011 und V232-052. Die Ergebnisse dieser drei Studien mit dem am derzeitigen Standort hergestellten Produkt bestätigen eine stabile reproduzierbare Leistung auf Grundlage dieser neueren historischen Daten und sollten auch Aufschluss über die bei anderen Bevölkerungsgruppen zu erwartende Leistung geben. Erfahrungsgemäß gab es in der Vergangenheit nicht einen einzigen Fall,

in dem eine hohe Leistung bei Erwachsenen und Jugendlichen nicht mit einer hohen Leistung bei Kindern korrelierte. Daher liefern die Ergebnisse dieser Studie den Nachweis, dass das derzeit verfügbare Produkt die erwartete Menge an schützenden Antikörpern in sämtlichen Bevölkerungsgruppen bietet, für die es angezeigt ist.

Zusätzlich zu den aus den klinischen Versuchen der letzten 5 Jahre mit den HBVAXPRO- und PROCOMVAX-Daten stammenden Immunogenitätsdaten wird die ausreichende Leistung dieser Impfstoffe durch die Ergebnisse einer Überwachung von Hepatitis B-Fällen in den Vereinigten Staaten und Neuseeland sowie durch eine Analyse des Trends der Fälle von Impfversagen, die in der Sicherheitsdatenbank des MAH erfasst sind, untermauert.

Der CHMP forderte den MAH zur Durchführung von Studien mit Neugeborenen, Kleinkindern, älteren Erwachsenen, Nierendialysepatienten, verschiedenen Dosierungsbereichen sowie einer Auffrisch-Studie mit der derzeitigen Formulierung und dem prozedural verbesserten Produkt auf, um weiterhin zu gewährleisten, dass der Impfstoff einen ausreichenden Wirkspiegel für den Langzeitschutz vor Hepatitis B bietet.

Angesichts fehlender Analysewerkzeuge zur Vorhersage der Immunogenität beim Menschen wurde die Notwendigkeit von regelmäßigen Tests der rekombinanten Hepatitis B-Chargen in klinischen Versuchen erörtert, um eine gleich bleibend hohe Immunogenität insbesondere des HBVAXPRO-Impfstoffs sicherzustellen, der nach dem neuen bzw. verbesserten Verfahren hergestellt wird. Der CHMP vereinbarte mit dem MAH, dass dieser in 4 Jahren bei Abwesenheit laufender Immunogenitätsstudien mit seinem Hepatitis-B-Antigen mindestens alle vier Jahre eine Studie über die Impfstoff-Immunogenität durchführen wird, um zu bestätigen, dass die Erfahrung mit dem hergestellten Produkt immer aktuell ist und die klinische Leistung den Erwartungen entspricht.

Der CHMP einigte sich mit dem MAH auf überarbeitete Produktinformationen für sämtliche Packungsgrößen von HBVAXPRO, in denen sich die während des Verfahrens unterbreiteten Empfehlungen und Vorschläge wiederfinden. Aktualisierte Informationen über die optimale Verwendung des Produktes unter Berücksichtigung der neuesten klinischen Daten werden in den Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels sowie in den Packungsbeilagen aufgeführt. Durch diese Änderungen wird den vom CHMP und seinen Arbeitsgruppen erhobenen Bedenken grundsätzlich Rechnung getragen.

Bis die Ergebnisse der Studien vorliegen, hat sich der MAH zu den folgenden Änderungen der Abschnitte 4.2, 4.4, 4.5 (gegebenenfalls) und 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels verpflichtet:

- Die Notwendigkeit einer 4. Dosis im 12. Monat wird bekräftigt, wenn das komprimierte Impfschema von 0, 1, 2 und 12 Monaten angewendet wird.
- Die Empfehlungen für serologische Testung und Verabreichung von eventuell erforderlichen Zusatzdosen bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem, bei Patienten, die auf die Impfung nicht ansprechen, oder bei anderen Gruppen mit hohem Risiko sowie bei einer vermuteten Exposition gegenüber Hepatitis B werden stärker betont.
- Von der gleichzeitigen Gabe von Pneumokokken-Konjugatimpfstoffen wird abgeraten, da diese in Bezug auf HBVAXPRO noch nicht ausreichend untersucht wurden.
- Bei Nierendialysepatienten, die nach der Auffrischung einen unzureichenden Antikörpertiter erreichen, sollte die Verabreichung alternativer Hepatitis B-Impfstoffe erwogen werden.

SCHLUSSFOLGERUNG

Der CHMP hat alle verfügbaren technischen und klinischen Daten über HBVAXPRO eingehend geprüft. Darüber hinaus berücksichtigte er auch die Zusagen des MAH als Reaktion auf die Forderungen des CHMP, die Leistung von HBVAXPRO von jetzt an in einer breit angelegten Reihe angemessener klinischer Versuche, die alle Alters- und Risikogruppen umfassen, sorgfältig zu kontrollieren. Der CHMP kam zu dem Schluss, dass die Verwendung dieses Impfstoffes kein unmittelbares Risiko für die Zielgruppen darstellt, für die der Impfstoff angezeigt ist. Potentielle Restrisiken werden durch die von Grund auf überarbeitete Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels auf ein annehmbares Maß reduziert.

Die Informationen werden an die Fachkräfte im Gesundheitswesen weitergegeben, so dass sichergestellt ist, dass der Impfstoff in den verschiedenen Alters- und Risikogruppen richtig verwendet wird. Der CHMP billigte die neuen Produktinformationen und stimmte zu, das Verfahren gemäß Artikel 20 ohne weitere regulatorische Maßnahmen abzuschließen.

Unter Berücksichtigung aller aufgeworfenen Punkte, einschließlich der erforderlichen Zeitpläne zur vollständigen Ergründung aller Fragestellungen im Zusammenhang mit niedriger Hepatitis B-Immunogenität nach einer Impfung mit HBVAXPRO, und im Anschluss an die Bewertung der vom MAH vorgelegten Daten kam der CHMP zu dem Schluss, dass die Genehmigung für das Inverkehrbringen von HBVAXPRO gemäß Artikel 5 Absatz 1 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 geändert werden muss.

BEGRÜNDUNG FÜR DIE ÄNDERUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN VON HBVAXPRO

In Erwägung folgender Gründe:

Der CHMP vertritt die Auffassung, dass die Produktinformation von HBVAXPRO geändert werden muss, um die sichere und wirksame klinische Verwendung aus folgenden Gründen aufrechtzuerhalten:

- In Anbetracht der heute verfügbaren Daten über geringe Immunogenität hat der CHMP festgestellt, dass weitere Studien notwendig sind, um den Langzeitschutz gegen Hepatitis B mit dem derzeitigen Impfstoff auch in Zukunft sicherzustellen.
- Der CHMP stellte fest, dass die abnehmende Immunogenität der vom MAH freigegebenen Hepatitis B-Komponente wahrscheinlich an der Variabilität im Herstellungsverfahren für diese Komponente liegt und dass der MAH im Anschluss an eine eingehende Prüfung des Herstellungsverfahrens den momentanen Adjuvantationsprozess als potentielle Hauptursache für die abnehmende Immunogenität der Hepatitis B-Komponente des Impfstoffs ausgemacht hat.
- Die Verwendung dieses Impfstoffes stellt kein unmittelbares Risiko für die Zielgruppen dar, für die der Impfstoff angezeigt ist. Potentielle Restrisiken werden durch die von Grund auf überarbeitete Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels auf ein annehmbares Maß reduziert.
- Der CHMP vertritt die Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von HBVAXPRO in Bezug auf den Schutz vor durch alle bekannten Subtypen ausgelösten Hepatitis B-Virusinfektionen bei allen Altersklassen, die dem Risiko einer Hepatitis B-Virusinfektion ausgesetzt sind, auch weiterhin günstig ist.

Der CHMP hat daher die Änderung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von HBVAXPRO in Übereinstimmung mit Artikel 5 Absatz 2 der Verordnung Nr. 726/2004 empfohlen.