

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE SCHORSING VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN VAN HEXAVAC OPGESTELD DOOR HET EMEA

INLEIDING

Hexavac is een hexavalent vaccin dat gecombineerde antigenen bevat die werden bereid uit *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, Hepatitis B virus, poliovirus en *Haemophilus influenzae* type b. Dit gecombineerde vaccin is geïndiceerd voor primaire en boostervaccinatie van kinderen als beschermingsmiddel tegen de hierboven genoemde virussen en bacteriën.

Het probleem van de vrij lage immunogeniciteit van de Hepatitis B (HepB)-component in Hexavac werd door het CHMP en zijn werkgroepen (Werkgroep Biotechnologie, Werkgroep Vaccins) uitgebreid besproken en geëvalueerd.

Op 26 mei 2005 besloot het CHMP dat het nodig was om een ad-hocwerkgroep bijeen te roepen om te bestuderen welke bescherming recombinante Hepatitis B-vaccins bieden tegen hepatitis op korte en lange termijn. Het CHMP uitte zijn bezorgdheid over aanwijzingen van onvoorspelbare schommelingen in de respons van antilichamen tegen Hepatitis B na vaccinatie met Hexavac. Deze schommelingen lijken verband te houden met variaties in het productieproces van de recombinante HepB vaccincomponent, die momenteel nog niet kunnen worden beheerst. Men was bezorgd over de lage immunogeniciteit van de HepB-component van Hexavac en de mogelijke gevolgen voor de langetermijnbescherming tegen infectie met Hepatitis B en de werkzaamheid van de booster na primaire vaccinatie met dit vaccin.

Tussen juli en september 2005 gaf de houder van de vergunning voor het in de handel brengen het CHMP en de werkgroepen mondelinge uitleg over de lage immunogeniciteit van de HepB-component en over de langetermijnbescherming die Hexavac tegen Hepatitis B biedt.

Op 14 september 2005 zette de Europese Commissie (EC) de procedure overeenkomstig artikel 18 van Verordening (EEG) nr. 2309/93 als gewijzigd, in gang, nadat het CHMP zijn bezorgdheid had geuit over de lage immunogeniciteit van de HepB-component in Hexavac. Het CHMP werd gevraagd om een advies over de vraag of de vergunning voor het in de handel brengen voor Hexavac moet worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst dan wel ingetrokken in het kader van een procedure overeenkomstig artikel 18 van Verordening (EEG) nr. 2309/93 als gewijzigd.

BESPREKING

De bezorgdheid over de immunogeniciteit van de HepB-component nam toe, toen waargenomen werd dat de seroconversie na de gelijktijdige toediening van Hexavac met andere meningokokken- en pneumokokkenvaccins lager was dan verwacht. Deze waarnemingen leidden tot een intensief onderzoeksprogramma, met instemming van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen, met het doel de reden van de lagere immuunrespons op te sporen.

De onvoorspelbare schommelingen in de immunogeniciteit van de HepB-component werden door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen onderzocht. Deze stelde voor om strategieën te ontwikkelen om de oorzaak van het probleem op te sporen, alsook om een meer immunogene bereiding te produceren. Hij onderzocht ook de kritieke stappen in het productieproces, en vastgesteld werd dat aanpassing van een bepaalde stap in de productie waarschijnlijk de beste strategie voor versterking van de immunogeniciteit van de HepB-component was.

De bezorgdheid werd nog eens versterkt door de recente ontdekking dat kinderen die primair waren ingeënt met Hexavac op een boosterdosering van een monovalent Hepatitis B vaccin verschillend schijnen te reageren, en wel naargelang de geometrische gemiddelde titers (GMT's) die werden bereikt na het voltooien van de primaire immunisatiereeks. Zuigelingen met een initiële immunorespons tussen 10 en 100 m IE/ml anti HBsAg reageerden minder effectief of helemaal niet op een eenmalige dosis monovalent Hepatitis B vaccin toegediend op de leeftijd van 7-9 jaar, vergeleken met kinderen die initiële titers hadden ontwikkeld tussen 100 en 1000 m IE/ml. Deze bevindingen waren gebaseerd op een vrij beperkt aantal zuigelingen, maar veroorzaakten toch enige bezorgdheid omdat een reactie op een besmetting, die “zwakker” is dan die na de eerste vaccinatie met of zonder boosterdosering onverwacht is.

Anderzijds zijn er tot op heden geen doorbraakgevallen gemeld van Hepatitis B na vaccinatie met Hexavac, gelet op het feit dat de EU een gebied met een lage endemische besmetting is en individuele risico's pas later in het leven kunnen toenemen.

Niettemin oordeelt het CHMP in overeenstemming met de huidige kennis dat kindervaccins tegen Hepatitis B zo immunogeen mogelijk moeten zijn met maximaal één enkele boosterdosering tijdens de adolescentie om zeker te stellen dat de bescherming werkt op het moment dat de gevaccineerde personen blootgesteld zouden kunnen worden aan een hoger infectierisico dan in de eerste levens- en kinderjaren.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen herhaalde zijn toezegging om een test te ontwikkelen om de partijen van Hexavac te identificeren die in klinische studies een goede dan wel onvoldoende immunorespons hebben opgewekt. Bovendien stelde hij voor de productinformatie aan te passen, te weten separate toediening van geconjugeerde pneumokokken- en meningokokkenvaccins. Er wordt onvermoeibaar gezocht naar mogelijkheden om de immunogeniciteit van de HepB-component in Hexavac te verbeteren. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen stelde ook voor om aanvullende studies uit te voeren en het bewakingsprogramma voor Hepatitis B verder te ontwikkelen.

Ondanks deze voorstellen oordeelt het CHMP dat de haalbaarheid ervan moet worden onderbouwd met gegevens, waarvan de geldigheid moet worden vastgesteld. Bovendien gingen de voorgestelde wijzigingen van de tekst in de productinformatie onvoldoende in op negatieve gevolgen van significante variaties in het productieproces voor de werkzaamheid van HepB.

BESLUIT

Over het geheel gezien houdt het CHMP rekening met de multiële factoren achter de lage immunogeniciteit van de HepB-component in Hexavac. Het verwees naar de variabele kwaliteit van de HepB-component in Hexavac als gevolg van een productieproces waarin de ware oorzaak van de lage immunogeniciteit niet kon worden aangewezen.

Deze feiten werden tegenover de tot op heden waargenomen klinische gevolgen gesteld en het schijnbaar geringe voordeel en de onzekerheid van de Hepatitis B-vaccinatie met Hexavac voor de doelgroep.

Rekening houdend met de momenteel beschikbare gegevens over de lage immunogeniciteit, was het CHMP van oordeel dat er een mogelijk risico verbonden is aan verdere vaccinatie met Hexavac, wat betreft de langdurige bescherming tegen infectie met Hepatitis B en de mogelijkheid om een primair vaccin met Hexavac te versterken met de booster. Het CHMP stelde vast dat de verlaagde immunogeniciteit van de HepB-component ontwikkeld door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen te wijten lijkt aan variaties in het productieproces voor deze component.

Het CHMP is van oordeel dat er klinische alternatieven bestaan, met name hexavalente vaccins of gelijkwaardige combinaties van vaccins die dezelfde componenten bevatten als Hexavac.

Rekening houdend met al deze punten, inclusief de benodigde tijd voor grondige bestudering van alle problemen in verband met deze lage HepB-immunogeniciteit na vaccinatie met Hexavac, beval het CHMP aan de vergunning voor het in de handel brengen van Hexavac te schorsen.

REDENEN VOOR DE SCHORSING VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN VAN HEXAVAC

OVERWEGENDE DAT,

Het CHMP van oordeel is dat Hexavac niet langer kan worden gehandhaafd in het normale klinische gebruik om de volgende redenen:

- Rekening houdend met de momenteel beschikbare gegevens over de lage immunogeniciteit, was het CHMP van oordeel dat er een mogelijk risico verbonden is aan verdere vaccinatie met Hexavac, wat betreft de langdurige bescherming tegen Hepatitis B infectie en de mogelijkheid om een primair vaccin met Hexavac te versterken met de booster;
- Het CHMP stelde vast dat de verlaagde immunogeniciteit van de HepB-component ontwikkeld door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen te wijten lijkt aan de variaties in het productieproces van deze component;
- Het CHMP was van oordeel dat de baten/risicoverhouding van Hexavac voor primaire en boostervaccinatie van kinderen tegen difterie, tetanus, kinkhoest, Hepatitis B veroorzaakt door alle bekende subtypes van virussen, poliomyelitis en invasieve infecties veroorzaakt door *Haemophilus influenzae* type b, niet gunstig was.

heeft het CHMP schorsing van de vergunningen voor het in de handel brengen van Hexavac aanbevolen.