

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN VAN PROCOMVAX OPGESTELD DOOR HET EMEA

INLEIDING

De goedgekeurde indicatie van Procomvax betreft vaccinatie tegen invasieve ziekte veroorzaakt door *Haemophilus influenzae* type b en tegen infecties ten gevolge van alle bekende subtypes van het hepatitis B-virus, bij jonge kinderen van 6 weken tot 15 maanden oud. De werkzame bestanddelen van Procomvax bestaan uit gezuiverd polyribosylribitolfosfaat (PRP) van *Haemophilus influenzae*, dat chemisch gebonden is aan een eiwitcomplex van de buitenmembraan (Outer Membrane Protein Complex-OMPC) van *Neisseria meningitidis* en het hepatitis B-oppervlakteantigeen (HBsAg) van het hepatitis B-virus, geproduceerd in recombinante gistcellen. Deze niet-infectieuze stoffen beschermen jonge kinderen tegen invasieve ziekte veroorzaakt door *Haemophilus influenzae* type b (infectie van hersen- en ruggemergweefsels, infecties van het bloed, enz.) en tegen infecties ten gevolge van alle bekende subtypes van het hepatitis B-virus, door een immunorespons (immunogene werking) tegen deze infecties te stimuleren.

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. Er waren bedenkingen over de lage immunogeniteit 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.

Na de schorsing van de vergunning voor het in de handel brengen van Hexavac wegens de verlaagde immunogeniteit van de HepB-component in het vaccin werd Sanofi Pasteur MSD, de houder van de vergunning voor het in de handel brengen in september 2005 verzocht nadere informatie en uitleg te geven over het immunologisch geheugen en de bescherming tegen HepB-infectie van HBVAXPRO en PROCOMVAX op de lange termijn, en tevens aan te geven wanneer nadere gegevens beschikbaar zullen komen.

In zijn plenaire bijeenkomst van januari 2006 onderstreepte het CHMP zijn bezorgdheid over de afnemende immunogeniteit van de recombinant HepB-component in HBVAXPRO en PROCOMVAX. Het CHMP besprak het huidige gebrek aan kennis over de klinische betekenis van de bevindingen en het immunologisch geheugen in het algemeen en kwam tot de conclusie dat deze vraagstukken zorgvuldig bestudeerd moesten worden voordat een besluit zou worden genomen over maatregelen op het gebied van regelgeving.

Het CHMP merkte ook op dat de laatste studie die was verricht onder kinderen jonger dan een jaar in 2001 was afgerond. Als gevolg hiervan is voorzichtigheid geboden bij het interpreteren van de tot dusver verzamelde gegevens, omdat deze gegevens betrekking hebben op het gebruik van de pediatrische dosis (5 µg) van het vóór 2001 geproduceerde HepB-vaccin. Er zijn aanwijzingen dat het HepB-vaccin dat momenteel wordt geproduceerd minder immunogeen is dan het vaccin uit de jaren negentig van de vorige eeuw. De reden voor het afnemen van de immunogeniteit in de loop der jaren is vooralsnog niet bekend.

Besloten werd dat een beslissing zal worden genomen op basis van de antwoorden op vragen over de kwaliteit en klinische complicaties. De klinische problemen zijn met de vergunninghouder besproken tijdens de bijeenkomst van de Werkgroep Vaccins (VWP) in februari 2006, terwijl de kwaliteitsproblemen zijn behandeld tijdens de bijeenkomst, eveneens in februari 2006, van de Werkgroep Biotechnologie (BWP).

Op 13 februari 2006 zette de Europese Commissie de procedure op grond van artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 in gang, nadat het CHMP zijn bezorgdheid kenbaar had gemaakt over

de lage immunogeniteit van de HepB-component van PROCOMVAX. Het CHMP werd verzocht advies uit te brengen over de vraag of de vergunning voor het in de handel brengen van PROCOMVAX moest worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken in het kader van een procedure op grond van artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004.

BESPREKING

Wat de kwaliteit betreft, zijn er geen technische of analytische instrumenten of dierproeven waarmee de immunogeniteit van recombinant hepatitis B-componenten bij de mens kunnen worden voorspeld. Analytische instrumenten kunnen worden gehanteerd als consistentiecriteria, maar niet als correlaten van de veiligheid en werkzaamheid (immunogeniteit) van partijen van het hepatitis B-vaccin dat door Sanofi Pasteur MSD wordt geproduceerd. Aangezien er geen geschikte in-vitrotest of in-vivotest is waarmee een aanvaardbare immunogeniteit bij de mens kan worden voorspeld, is het in dit stadium van belang op te merken dat, naar het zich laat aanzien, aanvaardbare en onaanvaardbare partijen hepatitis B-vaccins van elkaar kunnen worden onderscheiden met behulp van het door de vergunninghouder voorgestelde C3H-muismodel. Niettemin zal het nieuwe, voorgestelde model pas voorspellende waarde hebben als volledig is gevalideerd en bewezen dat met dit model onderscheid kan worden gemaakt tussen partijen van PROCOMVAX die tijdens klinische proeven een hoge, respectievelijk lage immunorespons te zien hebben gegeven.

Hoewel de onderliggende oorzaak van de verminderde immunogeniteit tijdens de afgelopen vijf jaar nog steeds niet is vastgesteld, zijn er concrete aanwijzingen dat het productieproces nu kennelijk beter gecontroleerd wordt. De vergunninghouder heeft het productieproces verbeterd om de immunogeniteit te verhogen. De tussentijdse resultaten van een klinische proef met recombinant hepatitis B-vaccin dat volgens het verbeterde proces vervaardigd is, bevestigen dat de immunogeniteit van het huidige PROCOMVAX-vaccin weer op het oude niveau is, en wijzen op een consistente trend in de richting van hogere geometrische gemiddelde titers (GMT's) met PROCOMVAX, gemaakt volgens de aangepaste procedure.

De gegevens die door het CHMP zijn beoordeeld, waren onder meer afkomstig van zeven studies met HBVAXPRO en PROCOMVAX, waarvan er een nog loopt. Deze studies werden verricht in verschillende risicogroepen en leeftijdscategorieën, d.w.z. kinderen die geboren zijn uit hepatitis B-positieve moeders, zuigelingen, gezonde jongvolwassenen en gezonde proefpersonen in de leeftijd van 16 tot en met 35 jaar.

In de studies met HBVAXPRO en PROCOMVAX die tot op heden zijn uitgevoerd door de vergunninghouder, zijn bij de overgrote meerderheid van de gevaccineerden seroprotectieve niveaus behaald. Er is geen bewijs dat het beschermingsniveau is aangetast, noch op de korte, noch op de lange termijn. In bepaalde studies die in de afgelopen vijf jaar zijn verricht waren de GMT's van de hepatitis B-vaccins weliswaar lager dan de antilichaamrespons die in de vroege jaren negentig van de vorige eeuw werd waargenomen, maar de klinische gegevens die door de sponsor zijn geproduceerd in de bovengenoemde studies toonden consistente, hoge seroprotectieve niveaus van anti-HBs-titers aan, wat geldt als correlaat van werkzaamheid. Daar komt bij dat een beoordeling van de klinische prestatie, gemeten naar de bescherming tegen ziekte zoals waargenomen in studie V121-018 de conclusie ondersteunt dat de hepatitis B-vaccins doeltreffend blijven in termen van vermindering van hepatitis B-infectie en de ernstige complicaties ervan.

De populatie die het meest kwetsbaar zou zijn voor een eventueel onvoldoende immunogeniteit van het vaccin wordt gevormd door de groep zuigelingen die geboren zijn uit hepatitis B-positieve moeders, vanwege het relatief hoge besmettingsrisico waaraan zij blootstaan. Aangezien er tot op heden geen doorbraakgevallen zijn gemeld van hepatitis B na vaccinatie met PROCOMVAX, gelet op het feit dat de EU een gebied met een lage endemische besmetting is, heeft het CHMP geen onmiddellijk veiligheidssignaal kunnen vaststellen.

De meest recente gegevens over de immunogeniteit zijn afkomstig van de tussentijdse analyse van studie V232-054. Dit is de derde studie die de afgelopen jaren is verricht om het onderhavige middel (gemaakt in de BTMC-productiefaciliteit) te onderzoeken onder jongvolwassenen bij wie hetzelfde

doseringsschema werd toegepast (de andere twee studies zijn V501-011 en V232-052). De resultaten van deze drie studies met vaccin dat in de genoemde productiefaciliteit is gemaakt, bevestigen dat sprake is van een betrouwbare, reproduceerbare prestatie op basis van deze recente historische gegevens. Daarnaast moet het op grond van deze resultaten mogelijk zijn de prestatie zoals die in andere populaties kan worden verwacht, te voorspellen. Het is in het verleden nog nooit voorgekomen dat een product dat goede prestaties leverde bij adolescenten en jongvolwassenen, dit niet ook deed bij zuigelingen. De resultaten van deze studie wijzen er dan ook op dat het middel dat momenteel verkrijgbaar is het verwachte niveau van beschermende antilichamen realiseert bij alle populaties waarvoor het geïndiceerd is.

Het aanvaardbare prestatieniveau van deze vaccins wordt niet alleen bevestigd door de gegevens over de immunogeniteit die in de afgelopen vijf jaar zijn gegenereerd in klinische studies met HBVAXPRO en PROCOMVAX, maar ook door de resultaten van surveillance-studies met hepatitis B-gevallen in de Verenigde Staten en Nieuw-Zeeland en door een analyse van de trend die zich aftekent in de meldingen van verminderde werkzaamheid van het vaccin in de veiligheidsdatabase van de vergunninghouder.

Het CHMP heeft de vergunninghouder verzocht studies uit te voeren met betrekking tot pasgeborenen, zuigelingen, oudere volwassenen, nierdialysepatiënten, dosering en boostervaccinatie met enerzijds vaccin dat volgens de huidige formulering is gemaakt en anderzijds vaccin dat volgens de verbeterde procedure vervaardigd is, met het doel stringenter te waarborgen dat het vaccin een voldoende niveau van bescherming tegen hepatitis B biedt op de lange termijn.

Aangezien er geen analytische instrumenten zijn waarmee de immunogeniteit bij de mens kan worden voorspeld, is overwogen partijen recombinant HepB-vaccin regelmatig in klinische studies te laten testen, om zo een constante, hoge immunogeniteit te waarborgen van met name PROCOMVAX dat volgens de nieuwe, aangepaste/verbeterde procedure wordt vervaardigd. Het CHMP heeft met de vergunninghouder afgesproken dat, als er over vier jaar geen klinische onderzoeken lopen naar de immunogeniteit met het hepatitis B-antigeen van de vergunninghouder, deze daarna minstens eenmaal per vier jaar de immunogeniteit van het vaccin zal onderzoeken om te bevestigen dat de gegevens over de werking van het product nog up-to-date zijn en dat de klinische prestatie van het vaccin aan de verwachtingen voldoet.

Het CHMP en de vergunninghouder bereikten overeenstemming over aangepaste productinformatie voor alle verpakkingen van PROCOMVAX, waarin de tijdens de procedure gedane aanbevelingen en suggesties zijn verwerkt. In de herziene samenvattingen van de productkenmerken (SPC's) en bijsluiters wordt geactualiseerde informatie gegeven over het optimale gebruik van het product op basis van de meest recente klinische gegevens. Met deze wijzigingen wordt in principe tegemoet gekomen aan de zorgen die het CHMP en zijn werkgroepen hebben geuit.

In afwachting van de uitkomsten van deze studies zegde de vergunninghouder toe rubriek 5.1 van de samenvatting van de productkenmerken te wijzigen en te actualiseren, in die zin dat de jongste resultaten van klinische studies inzake anti-HB-responsen bij eerder met het hepatitis B-vaccin ingeënte en niet-ingeënte personen en inzake anti-PRP-responsen, hierin worden opgenomen.

CONCLUSIE

Het CHMP heeft alle technische en analytische gegevens die beschikbaar zijn voor PROCOMVAX uitgebreid geëvalueerd. Het CHMP heeft ook rekening gehouden met de toezeggingen die de vergunninghouder heeft gedaan in antwoord op de verzoeken van het CHMP om de prestatie van PROCOMVAX van nu af aan zeer nauwlettend te controleren in het kader van een breed scala aan geschikte klinische studies waarin alle leeftijds- en risicocategorieën zijn opgenomen. Het CHMP is tot de conclusie gekomen dat het gebruik van dit vaccin geen onmiddellijk risico oplevert voor ongeacht welke van de doelgroepen waarvoor het vaccin is geïndiceerd. Eventueel resterende risico's zullen tot een aanvaardbaar niveau worden teruggebracht door de fundamenteel herziene SPC.

Er zal informatie worden verstrekt aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg waarmee een correct gebruik van het vaccin in de diverse leeftijds- en risicocategorieën zal worden gewaarborgd. Het CHMP heeft de nieuwe productinformatie goedgekeurd en erin toegestemd de procedure op grond van artikel 20 zonder verdere maatregelen op wetgevingsgebied af te sluiten.

Na alle aan de orde gestelde punten in aanmerking te hebben genomen, met inbegrip van de tijdschema's voor het grondig onderzoeken van alle problemen in verband met de lage HepB-immunogeniteit na vaccinatie met PROCOMVAX, en naar aanleiding van de beoordeling van de door de vergunninghouder verstrekte gegevens, is het CHMP tot de conclusie gekomen dat de vergunning voor het in de handel brengen van PROCOMVAX dient te worden gewijzigd in overeenstemming met artikel 5, lid 1, van Verordening (EG) nr. 726/2004.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN VAN PROCOMVAX

OVERWEGENDE DAT,

het CHMP om de volgende redenen van oordeel is dat de productinformatie voor PROCOMVAX gewijzigd dient te worden om een veilig en effectief klinisch gebruik van PROCOMVAX te handhaven:

- Op grond van de op dit moment beschikbare gegevens over lage immunogeniteit, heeft het CHMP geconstateerd dat er nadere studies moeten worden uitgevoerd om in de toekomst te garanderen dat het huidige vaccin bescherming op de lange termijn tegen hepatitis B biedt.
- Het CHMP heeft vastgesteld dat de verminderde immunogeniteit van de HepB-component die door de vergunninghouder in de handel wordt gebracht, lijkt te kunnen worden toegeschreven aan variabiliteit in het productieproces voor deze component en dat de vergunninghouder na uitvoerige evaluatie van het productieproces het huidige proces voor toevoeging van adjuvantia heeft aangewezen als mogelijke oorzaak voor de verminderde immunogeniteit van de HepB-vaccincomponent.
- Het gebruik van dit vaccin levert geen onmiddellijk risico op voor ongeacht welke van de doelgroepen waarvoor het vaccin is geïndiceerd. Eventueel resterende risico's zullen tot een aanvaardbaar niveau worden teruggebracht door de fundamenteel herziene SPC.
- Het CHMP is van mening dat nog steeds sprake is van een gunstige baten/risicoverhouding van PROCOMVAX wat betreft de bescherming tegen hepatitis B-virusinfecties die worden veroorzaakt door alle bekende subtypen in alle leeftijdscategorieën waarvan aangenomen wordt dat ze risico lopen op blootstelling aan het hepatitis B-virus.

heeft het CHMP aanbevolen de vergunningen voor het in de handel brengen van PROCOMVAX te wijzigen in overeenstemming met artikel 5, lid 2, van Verordening (EG) nr. 726/2004.