

# EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR PROCOMVAX

## INLEDNING

Den godkända indikationen för Procomvax är för vaccination av spädbarn i åldrarna 6 veckor till 15 månader mot invasiva infektioner orsakade av *Haemophilus influenzae* typ b samt mot infektioner orsakade av alla kända undergrupper av hepatit B virus. De aktiva innehållsämnen i Procomvax är renat polyribosylribitolfosfat (PRP) från *Haemophilus influenzae* som är kemiskt bundet till ett yttre membran proteinkomplex (OMPC) av *Neisseria meningitidis* och hepatit B ytantigen (HBsAg) från rekombinanta jästkulturer. Dessa icke infektiösa ämnen skyddar spädbarn mot invasiv sjukdom orsakad av *Haemophilus influenzae* typ b (hjärnhinneinflammation, infektion i ryggmärgsvävnad, blodförgiftning, osv.) och mot infektion orsakad av alla kända undergrupper av hepatit B virus genom att stimulera ett immunsvaret (immunogenitet) mot dessa infektioner.

Den 26 maj 2005 enades CHMP om behovet av att sammankalla ett ad hoc-expertgruppsmöte om det kort- och långsiktiga skydd som rekombinanta hepatit B-vacciner ger. CHMP uttryckte oro över att det föreligger tecken på 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 över den låga immunogeniteten hos HepB-komponenten i Hexavac och de potentiella konsekvenserna för långtidsskyddet mot hepatit B-infektion och boostbarheten efter en primärvaccinering med detta vaccin.

Efter indragningen av Hexavac på grund av minskad immunogenitet hos Hep B-komponenten i vaccinet, ombads innehavaren av godkännandet för försäljning (Sanofi Pasteur MSD) i september 2005 att framlägga ytterligare data och ett klargörande om det långsiktiga immunologiska minnet och skydd mot Hep B-virusinfektion som PROCOMVAX och HBVAXPRO ger samt tidsscheman beträffande tillgängligheten av ytterligare data.

Vid sitt plenarmöte i januari 2006 bekräftade CHMP sin oro beträffande den minskande immunogeniteten hos den rekombinanta HepB-komponenten i PROCOMVAX och HBVAXPRO. CHMP diskuterade den nuvarande bristen på kunskap om fyndens kliniska signifikans och det immunologiska minnet i allmänhet och ansåg att dessa frågor måste undersökas noggrant innan beslut om reglerande åtgärder fattas.

Kommittén noterade även att den senaste studien på barn under ett år avslutades 2001. Därför måste de data som erhållits hittills tolkas med försiktighet, eftersom de härrör från användningen av den barndos (5 µg) HepB-vaccin som tillverkades före 2001. Det finns vissa indikationer på att det HepB-vaccin som tillverkas för närvarande är mindre immunogent än det vaccin som tillverkades under 1990-talet. Skälet till den under flera år avtagande immunogeniteten är fortfarande inte klarlagt. Man ansåg att beslut skulle fattas enligt de svar som lämnats om kvalitet och kliniska frågor. De kliniska frågorna diskuterades med innehavaren av godkännandet för försäljning hos arbetsgruppen för vaccinet (VWP) under deras möte i februari 2006, medan kvalitetsfrågorna diskuterades vid arbetsgruppens för bioteknik (BWP) möte i februari 2006.

Den 13 februari 2006 tog Europeiska kommissionen initiativ till förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004, efter det att CHMP uttryckt oro angående den låga immunogeniteten hos HepB-komponenten i PROCOMVAX. CHMP anmodades att avge ett yttrande huruvida godkännandet för försäljning av PROCOMVAX skulle bibehållas, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas inom ramen för ett förfarande enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004.

## DISKUSSION

Från kvalitetssynpunkt finns det inga tekniska, analytiska eller djurrelaterade verktyg som kan förutsäga immunogeniciteten hos rekombinanta hepatit B-komponenter hos människa. Analytiska verktyg kan användas som överensstämmelsekriterier men inte som korrelat till säkerhet och effekt (immunogenicitet) hos de hepatit B-tillverkningssatser som producerats hos SPMSD. Eftersom det inte finns något lämpligt *in vitro*- eller *in vivo*-system för att förutsäga en acceptabel immunogenicitet hos människa, är det viktigt att notera att det i detta skede förefaller som om den musmodell C3H som innehavaren av godkännandet för försäljning föreslagit, kan skilja på de tillverkningssatser av hepatit B som är godkända och de som inte är det. Trots det kommer den nya föreslagna modellen endast att ha ett prediktivt värde när det validerats fullständigt och har visat sig kunna skilja på tillverkningssatser av PROCOMVAX som gett ett högt respektive ett lågt immunsvaret under kliniska prövningar.

Även om grundorsaken till den minskade immunogeniciteten under de senaste 5 åren fortfarande inte har fastställts, tillhandahålls bevis för att tillverkningsprocessen förefaller vara under bättre kontroll. Innehavaren av godkännandet för försäljning har utvecklat en uppgraderad tillverkningsprocess för att öka immunogeniciteten. Interimresultatet från en klinisk prövning med de ”processuppgraderade” rekombinanta hepatit B-tillverkningssatserna bekräftar att immunogeniciteten hos det nuvarande PROCOMVAX-vaccinet har den tidigare kvaliteten och ger belägg för en konsekvent trend mot högre GMT-nivåer hos PROCOMVAX som tillverkats med den modifierade processen.

De data som CHMP har granskat omfattade data från 7 studier med PROCOMVAX och Procomvax, varav en pågår för närvarande. Dessa prövningar genomfördes i olika riskgrupper och ålderskategorier, dvs. barn födda av hepatit B-positiva mödrar, spädbarn, friska ungdomar och friska personer mellan 16 och 35 år.

I de studier som innehavaren av godkännandet för försäljning genomfört hittills med PROCOMVAX och HBVAXPRO, har seroprotektiva nivåer uppnåtts hos flertalet vaccinerade. Det finns inga tecken på att vare sig det kort- eller det långsiktiga skyddet har påverkats. I några av de prövningar som genomförts under de senaste 5 åren var GMT-nivåerna hos hepatit B-vaccinerna lägre än de svar som observerades i början av 1990-talet, men de kliniska data som genererats av sponsorn i ovan beskrivna prövningar visar på konsekventa, höga anti-HB seroprotektiva värden, vilket är det fastställda korrelatet till effekt. En genomgång av den kliniska effekten, bedömd som skydd mot sjukdom, och redovisad i V121-018-studien, stöder dessutom slutsatsen att hepatit B-vaccinerna förblir effektiva när det gäller att minska hepatit B-infektionen och dess allvarliga följdtilstånd.

Den grupp spädbarn som fötts av hepatit B-positiva mödrar är på grund av den relativt höga infektionsrisken den population som är känsligast för en eventuell otillräcklig immunogenicitet hos vaccinet. Eftersom det för närvarande inte finns några rapporter om fall av genombrottsinfektion efter PROCOMVAX-vaccination och med tanke på att EU är en lågendemisk region, kunde inte någon omedelbar säkerhetssignal identifieras av CHMP.

De senaste immunogenicitetsuppgifterna härrör från interimanalysen av V232-054-studien. Detta är den tredje studien under de senaste åren som undersökt den nuvarande produkten (från BTMC tillverkningsanläggning) hos unga vuxna som använder samma doseringsschema (de övriga två studierna är V501-011 och V232-052). Resultaten från dessa tre studier med en produkt som tillverkats på den aktuella anläggningen, bekräftar en säker reproducerbar effekt på grundval av dessa färskare historiska data och bör dessutom även kunna förutsäga den effekt som kan förväntas hos andra populationer. Tidigare erfarenheter visar att det aldrig förekommit fall där bra effekt hos ungdomar och unga vuxna inte motsvarats av bra effekt hos spädbarn. Därför ger resultaten från denna studie belägg för att den aktuella tillgängliga produkten ger den förväntade nivån av skyddande antikroppar i alla de populationer för vilka den är indicerad.

Förutom de immunogenicitetsdata som har genererats under de senaste 5 åren från kliniska prövningar med data från PROCOMVAX och HBVAXPRO, stöds den acceptabla effekten från dessa vacciner av iakttagelser vid övervakning av hepatit B-fall i USA och Nya Zeeland och av en analys av trenden när

det gäller de felaktiga vacciner som rapporterats till säkerhetsdatabasen hos innehavaren av godkännandet för försäljning.

CHMP anmodade innehavaren av godkännandet för försäljning att genomföra studier av nyfödda, spädbarn, äldre vuxna, njurdialyspatienter och dosintervall samt en boosterstudie med den nuvarande beredningen och den processuppgrederade produkten för att ytterligare säkerställa att vaccinet ger tillräckligt långsiktigt skydd mot hepatit B.

Med tanke på avsaknaden av analytiska verktyg för att kunna förutsäga immunogeniciteten hos människa, beaktades behovet av regelbundna tester av rekombinanta HepB-tillverkningsatser i kliniska prövningar för att säkerställa en konsekvent hög immunogenicitet hos PROCOMVAX som särskilt tillverkats enligt den nya uppdaterade/förbättrade processen. CHMP enades med innehavaren av godkännandet för försäljning om att innehavaren om 4 år, om det inte pågår kliniska studier av immunogeniciteten hos den hepatit B-antigen som tillhör denne, ska genomföra en studie av vaccinets immunogenicitet minst var fjärde år för att säkerställa att kunskapen om den tillverkade produkten hålls aktuell och att den kliniska effekten motsvarar förväntningarna.

CHMP enades med innehavaren av godkännandet för försäljning om en reviderad produktinformation för samtliga presentationer av PROCOMVAX, vilken ska återspegla de råd och förslag som givits under förfarandet. Reviderade produktresuméer och bipacksedlar innehåller uppdaterad information i fråga om hur produkten bäst används enligt senaste kliniska data. Dessa ändringar belyser i princip den oro CHMP och dess arbetsgrupper gett uttryck för.

I avvaktan på resultaten av studierna åtog sig innehavaren av godkännandet för försäljning att ändra avdelning 5.1 i produktresumén för att aktualisera denna avdelning med de senaste resultaten från kliniska studier avseende anti-HBs-reaktioner hos personer som tidigare vaccinerats med Hepatit B-vaccin och de som inte vaccinerats samt anti-PRP-reaktioner.

## SLUTSATS

CHMP granskade ingående samtliga tillgängliga tekniska och kliniska data om PROCOMVAX. CHMP beaktade även de utfästelser som innehavaren av godkännandet för försäljning gjort som svar på CHMP:s begäran om att effekten av PROCOMVAX från och med nu noggrant ska kontrolleras i ett antal lämpliga kliniska studier som omfattar alla ålders- och riskkategorier. CHMP konstaterade att användningen av detta vaccin inte utgör någon omedelbar risk för någon av de målgrupper som vaccinet är indicerat för. Eventuella kvarstående risker minimeras till en acceptabel nivå genom den i grunden reviderade produktresumén.

Sjukvårdspersonal kommer att få information för att säkerställa att vaccinet används på ett korrekt sätt i de olika ålders- och riskkategorierna. CHMP godkände den nya produktinformationen och samtyckte till att avsluta förfarandet enligt artikel 20 utan ytterligare reglerande åtgärder.

I beaktande av samtliga diskuterade punkter, inklusive de tidsscheman som krävs för att fullt ut utreda alla frågor som kan hänföras till den låga HepB-immunogeniciteten efter vaccinering med PROCOMVAX och även till bedömningen av de data som innehavaren av godkännandet för försäljning tillhandahållit, ansåg CHMP att godkännandet för försäljning av PROCOMVAX ska ändras i överensstämmelse med artikel 5.1 i förordning (EG) nr 726/2004.

## SKÄL FÖR ÄNDRINGEN AV GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING AV PROCOMVAX

CHMP är av den uppfattningen att produktinformationen om PROCOMVAX ska ändras för att bibehålla ett säkert och effektivt kliniskt bruk med beaktande av följande:

- Med beaktande av de data om den låga immunogeniciteten som idag är tillgängliga fann CHMP att det behövdes ytterligare studier för att säkerställa det långsiktiga skyddet mot hepatit B med det nuvarande vaccinet i framtiden.
- CHMP konstaterade att den sänkta immunogeniciteten hos den HepB-komponent som levererats av innehavaren av godkännandet för försäljning, förefaller bero på variationer i tillverkningsprocessen för denna komponent och att innehavaren av godkännandet för försäljning efter en omfattande granskning av tillverkningsprocessen identifierat den aktuella adjuvantationsprocessen som en möjlig grundorsak till den sänkta immunogeniciteten hos HepB-vaccinkomponenten.
- Användningen av detta vaccin utgör inte någon omedelbar risk för någon av de målgrupper vaccinet är indicerat för. Eventuella kvarstående risker minimeras till en acceptabel nivå genom den i grunden reviderade produktresumén.
- CHMP ansåg att nytta/risikförhållandet hos PROCOMVAX förblir gynnsam när det gäller skydd mot hepatit B-virusinfektion orsakad av alla subtyper i samtliga ålderskategorier som riskerar att exponeras för hepatit B-viruset.

CHMP har rekommenderat en ändring av godkännandet för försäljning av PROCOMVAX enligt artikel 5.2 i förordning (EG) nr 726/2004.