

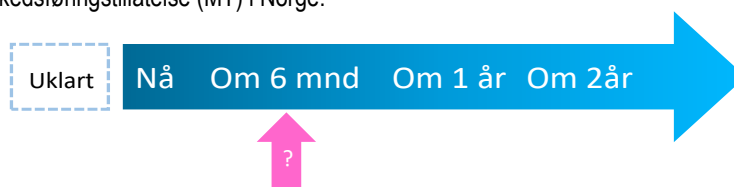


## Forebyggende vaksine mot hepatitt B infeksjon (Heplisav-B)

Type metode: Legemiddel; Vaksine  
Område: Infeksjon; Vaksiner;  
Virkestoffnavn: Hepatitis B surface antigen  
Handelsnavn:  
ATC-kode: J07BC01 (Hepatitis vaccines)  
MT søker/innehaver: Dynavax GmbH [1]  
Finansieringsansvar:

### Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden ble godkjent av US Food and Drug Administration (FDA) den 9. november 2017 [2].

### Beskrivelse av den nye metoden

Metoden er en vaksine til forebygging av infeksjon med hepatitt B virus. Virkestoffet består av rensset rekombinant hepatitt B overflateproteinet (hepatitt B surface antigen - HBsAg) produsert fra gjær. Virkestoffet kombineres med en kort syntetisk immunstimulerende oligonukleotid sekvens (22-mer) som inneholder cytosine phosphoguanosine oligodeoxynucleotide (CpG-ODN) motif også kjent som '1018 adjuvans' [3]. Denne adjuvansen binder til Toll-like reseptor 9 på immunceller for å stimulere en immunrespons mot HbsAg. Vaksinasjonsregimet innebærer to doser av vaksinen administrert intramuskulært, med fire ukers mellomrom [4]. 1018 adjuvans er ikke brukt i andre vaksiner tilgjengelig i Norge.

### Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Hepatitt B er en sykdom forårsaket av hepatitt B-virus (HBV). Smitte kan gi akutt hepatitt (leverbetennelse), men kan også gi kronisk infeksjon som igjen kan føre til levercirrhose (skrumplever) og leverkreft. Hepatitt B-virus smitter ved blodkontakt (som stikk av blodig sprøyte, blodoverføring), ved seksuell kontakt, og fra mor til barn før, under og etter fødselen. Virus kan ikke trenge gjennom hel hud og det smitter ikke gjennom mat og drikke. Inkubasjonstiden er fra seks uker til seks måneder, vanligvis to til tre måneder. Hepatitt B-infeksjon diagnostiseres ved blodprøver som undersøkes for virusantigener, antistoffer mot virusantigener og påvisning av hepatitt B-virus-DNA (HBV-DNA). [5]

Det akutte forløpet er oftest subklinisk, men kan ha alle grader av alvorlighet og gir i sjeldne tilfeller fulminant sykdom med levernekrose. Symptomatisk akutt hepatitt B begynner med influensalignende symptomer, magesmerter, kvalme og oppkast og etter hvert gulsott. Dødeligheten er under 1 %, noe høyere hos personer over 40 år. I Norge er det få tilfeller med akutt hepatitt B. I perioden 2010-2015 ble det årlig meldt mellom 19 og 56 tilfeller.

Den kroniske infeksjonen kan være asymptomatisk eller gi kronisk aktiv hepatitt. Antall personer med kronisk hepatitt B-infeksjon er langt flere enn de som får akutt sykdom, og utgjør den viktigste smitekilden for hepatitt B. Hepatitt B-infeksjon defineres som kronisk når det kan påvises HBsAg eller hepatitt B-virus-DNA (HBV-DNA) i mer enn seks måneder. Det er anslått at 20 000 til 30 000 personer i Norge har kronisk hepatitt B infeksjon. Spedbarn har størst risiko for å få kronisk infeksjon dersom de smittes. Risikoen for å utvikle kronisk hepatitt B-infeksjon avtar etter spedbarnsalder, og er mindre enn 5 % hvis man smittes i voksen alder. Kronisk hepatitt B-infeksjon kan etter mange år føre til utvikling av leversvikt, cirrhose eller leverkreft (hos anslagsvis 15 - 25 % av personer med kronisk hepatitt B-infeksjon).

Det ble meldt 353 tilfeller av kronisk hepatitt B i Norge i 2018, hvorav nesten alle er født i utlandet. Av alle meldte tilfeller var 10 registrert med smittested Norge, 342 var smittet i utlandet og én hadde ukjent smittested. For to av de norskfødte tilfellene

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarslinger om legemidler som fremstiller et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarslinger. For mer informasjon om metodevarslinger, se [MedNytt](#).

meldt med kronisk hepatitt B var mor-barn smitte oppgitt som smittevei til MSIS [6]. Hepatitt B vaksinasjon ble innført som en del av barnevaksinasjonsprogrammet i Norge i 2016.

### Dagens behandling

Hepatitt B-vaksine kan gis forebyggende mot infeksjon før en smittesituasjon oppstår (pre-eksponeringsvaksinasjon), eller innen kort tid etter en mulig smittesituasjon (posteksponeringsbehandling).

Hepatitt B-immunglobulin kan også brukes i tillegg til vaksinasjon til spesielt utsatte personer i en post-eksponeringssituasjon, men siden dette ikke er markedsført i Norge, må dette bestilles på spesielt godkjenningsfritak.

For HBV infeksjon som krever antivirale behandling kan tenofovir eller entecavir brukes som monoterapi. Behandlingen sluttes når HBsAg ikke detekteres gjennom to tester med fire ukers mellomrom. Lamivudine eller telbivudine kan også brukes til kortvarig behandling.

### Status for dokumentasjon

#### Metodevurderinger eller systematiske oversikter –norske

- Ingen relevante identifisert

#### Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det foreligger minst en relevant internasjonal metodevurdering eller systematisk oversikt [4, 7].

#### Metodevarsler

- Ingen relevante identifisert

#### Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden, en forebyggende HBV vaksine, er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
HBV seronegative voksne 18-70 år. Total n=8374. 2:1 Heplisav : aktiv komparator	2 doser Heplisav im ved uke 0,4, og placebo ved uke 24	Komparator: 3 doser Engerix-B (HBV vaksine) im ved uke 0,4,24	Sikkerhet immunogenisitet	NCT02117934 DV2-HBV-23 Fase 3.	Ferdigstilt [8]
HBV seronegative ungdommer og voksne 11-55 år. Total: 2428 Active komparator	Heplisav im ved uker 0,4, og placebo ved uke 24	Komparator: 3 doser Engerix-B (HBV vaksine) im ved uke 0,4,24	Sikkerhet og immunogenisitet av 2 doser Heplisav mot 3 doser Engerix	NCT00435812 DV2-HBV-10 EudraCT 2006-006743-31  Fase 3	Ferdigstilt Har resultater
HBV seronegative voksne 40-70 år Total: 2452 Aktiv komparator	Heplisav im ved uker 0, 4, og placebo ved uke 24	Komparator: 3 doser Engerix (HBV vaksine) im ved uker 0,4,24	sikkerhet immunogenisitet (non-inferiority)	NCT01005407 DV2-HBV-16  Fase 3	Ferdigstilt [9]

\*ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

### Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

- Klinisk effekt relativt til komparator
- Sikkerhet relativt til komparator
- Kostnader/ressursbruk
- Kostnadseffektivitet
- Organisatoriske konsekvenser
- Etikk
- Juridiske konsekvenser
- Annet

### Hva slags metodevurdering kan være aktuell

- Hurtig metodevurdering
- Fullstendig metodevurdering

Tatt til orientering; ikke aktuelt for offentlig finansiering

### Hovedkilder til informasjon

1. Hepatitis B vaccine: Heplisav-B Specialist Pharmacy Service, NHS. [oppdater 29. april 2019]. Tilgjengelig fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/hepatitis-b-vaccine/>
2. FDA approval letter for Heplisav dated 9. November 2017. Tilgjengelig fra <https://www.fda.gov/media/108828/download>
3. Campbell JD. Development of the CpG Adjuvant 1018: A Case Study. *Methods Molec. Biol.* 2017; 1494:15-27
4. Schillie S, et al. [Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of a Hepatitis B Vaccine with a Novel Adjuvant.](#) *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018. 67(15): 455-458.
5. Hepatitt B-vaksine og hepatitt B-immunglobulin - veileder for helsepersonell. (04. april 2019). Oslo: Folkehelseinstituttet. Tilgjengelig fra <https://www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksiner-mot-de-enkelte-sykdommene/hepatitt-b-vaksinasjon-og-hepatitt-/>
6. Aaberge I, et al. (2018). Oslo: Folkehelseinstituttet. [Barnevaksinasjonsprogrammet i Norge. Rapport for 2018.](#)
7. Whitford K, et al. [Long-term impact of infant immunization on hepatitis B prevalence: a systematic review and meta-analysis.](#) *Bull World Health Organ.* 2018. 96(7): 484-497
8. Jackson S et al. Immunogenicity of a two-dose investigational hepatitis B vaccine, HBsAg-1018, using a toll-like receptor 9 agonist adjuvant compared with a licensed hepatitis B vaccine in adults. *2018 Vaccine* 36(5):668-674.
9. Heyward et al. Immunogenicity and safety of an investigational hepatitis B vaccine with a Toll-like receptor 9 agonist adjuvant (HBsAg-1018) compared to a licensed hepatitis B vaccine in healthy adults 40-70 years of age. 2013. *Vaccine* 31(46):5300-5.

Dato for første publisering 03.03.2020  
Siste oppdatering 03.03.2020