

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN DE HBVAXPRO PRESENTADOS POR LA EMEA

INTRODUCCIÓN

HBVAXPRO es una vacuna monovalente indicada para la inmunización activa frente a la infección por el virus de la hepatitis B causada por todos los subtipos conocidos, en todos los grupos de edad considerados en riesgo de exposición al virus de la hepatitis B. El principio activo de HBVAXPRO, la vacuna antihepatitis B (recombinante), es el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, recombinante (HBsAg). HBAVAXPRO es una vacuna que produce una respuesta inmune humoral y celular específica frente al HBsAg, logrando una inmunización activa frente a la infección por el virus de la hepatitis B. El beneficio de HBVAXPRO es su eficacia protectora frente a la hepatitis B en todos los grupos de edad, sin la presencia de tiomersal en el producto terminado.

El CHMP y sus Grupos de trabajo (Grupo de trabajo “Biotecnología”, Grupo de trabajo “Vacunas”) han evaluado y examinado a fondo las cuestiones relativas a la inmunogenicidad relativamente baja del componente antihepatitis B (HepB) en las vacunas que contienen el componente antihepatitis B (HepB) recombinante de SPMSD.

El 26 de mayo de 2005 el CHMP consideró la necesidad de convocar una reunión del Grupo ad hoc de expertos sobre la hepatitis y la protección a largo plazo conseguida por las vacunas antihepatitis B recombinante. El CHMP manifestó su preocupación por la existencia de datos que indicaban una variabilidad imprevisible en la respuesta de los anticuerpos frente a la hepatitis B tras la vacunación con Hexavac. Esa variabilidad parecía deberse a variaciones no controladas en el proceso de fabricación del componente de la vacuna antihepatitis B recombinante. El CHMP manifestó también su preocupación por la inmunogenicidad reducida del componente HepB de Hexavac y sus posibles consecuencias para la protección a largo plazo frente a la infección por el virus de la hepatitis B y la necesidad de administrar dosis de recuerdo después del primer ciclo completo de vacunación primaria con esa vacuna.

Tras la suspensión de Hexavac debido a la baja inmunogenicidad del componente HepB de la vacuna, en septiembre de 2005 se solicitó al titular de la autorización de comercialización (Sanofi Pasteur MSD) que presentara datos adicionales y aclaraciones sobre la memoria inmunológica y la protección a largo plazo frente a la infección por el virus de la hepatitis B conseguidas por HBVAXPRO y PROCOMVAX, así como los plazos para la presentación de más datos.

En su sesión plenaria de enero de 2006, el CHMP reiteró su preocupación por la inmunogenicidad cada vez menor del componente HepB recombinante presente en HBVAXPRO y PROCOMVAX. El CHMP reconoció que se desconocía la relevancia clínica de los resultados y la memoria inmunológica en general y concluyó que esas cuestiones tenían que examinarse en profundidad antes de decidir sobre la adopción de medidas reguladoras.

El Comité recordó además que el último estudio realizado en niños menores de un año había finalizado en 2001. Por consiguiente, los datos disponibles hasta la fecha deben interpretarse con cautela al haberse obtenido con la dosis pediátrica (5 µg) de vacuna HepB producida antes de 2001. Algunos indicios apuntan a que la vacuna HepB producida actualmente es menos inmunogénica que la producida en el decenio de 1990. El motivo de que la inmunogenicidad se haya reducido en los últimos años sigue sin conocerse.

Se decidió tomar una decisión basada en las respuestas que el titular de la autorización de comercialización (TAC) diera a las cuestiones relativas a la calidad y la eficacia clínica planteadas por el CHMP. Las cuestiones relativas a la eficacia clínica fueron examinadas junto con el TAC en la reunión del Grupo de Trabajo “Vacunas” (VWP) en febrero de 2006, mientras que las cuestiones relativas a la calidad se examinaron en la reunión del BWP en febrero de 2006.

El 13 de febrero de 2006, la Comisión Europea (CE) inició un procedimiento con arreglo al artículo 20 del Reglamento (CE) nº. 726/2004, después de que el CHMP manifestara su preocupación por la baja inmunogenicidad del componente HepB de HBVAXPRO. Se pidió al CHMP que emitiera un dictamen con la recomendación de mantener, modificar, suspender o retirar la autorización de

comercialización para HBVAXPRO en el contexto de un procedimiento iniciado con arreglo al artículo 20 del Reglamento (CE) n.º. 726/2004.

DEBATE

Desde el punto de vista de la calidad no existen herramientas técnicas, analíticas ni animales que permitan predecir la inmunogenicidad de los componentes antihepatitis B recombinante en el ser humano. Se pueden utilizar herramientas analíticas como criterios de consistencia, pero no como correlatos de la seguridad y la eficacia (inmunogenicidad) de los lotes de vacuna antihepatitis B producidos por SPMSD. Al no existir ningún sistema *in vitro* ni *in vivo* adecuado para predecir una inmunogenicidad aceptable en el ser humano, es importante señalar que el modelo de ratón C3H sugerido por el TAC parece ser capaz de discriminar entre lotes de vacuna antihepatitis B aceptables y no aceptables. A pesar de ello, el nuevo modelo propuesto tendrá únicamente valor predictivo si es plenamente validado y si demuestra ser capaz de discriminar entre los lotes de HBVAXPRO que han provocado una respuesta inmune elevada o reducida en los estudios clínicos.

Aunque sigue sin conocerse la verdadera causa de la baja inmunogenicidad observada en los últimos 5 años, algunas de las pruebas aportadas indican que el proceso de fabricación parece estar ahora mejor controlado. El TAC ha desarrollado un proceso de fabricación mejorado para aumentar la inmunogenicidad. Los resultados provisionales de un estudio clínico con lotes de vacuna antihepatitis B recombinante fabricados con “el proceso mejorado” confirman que la inmunogenicidad de la vacuna HBVAXPRO ha retornado a niveles históricamente normales y que se observa una tendencia gradual hacia medias geométricas más altas de los títulos con la vacuna HBVAXPRO fabricada con el proceso modificado.

Los datos examinados por el CHMP corresponden a 7 estudios realizados con HBVAXPRO y Procomvax, uno de los cuales no ha finalizado todavía. Esos estudios se han realizado en diferentes grupos de riesgo y categorías de edad; por ejemplo, en niños nacidos de madres positivas a la hepatitis B, recién nacidos, adultos jóvenes sanos y sujetos sanos de entre 16 y 35 años de edad.

En los estudios realizados por el TAC hasta la fecha con HBVAXPRO y Procomvax, se han conseguido niveles seroprotectores en la gran mayoría de los vacunados. No existen evidencias de que la protección a largo o a corto plazo se haya visto afectada. Aunque en algunos de los estudios realizados en los últimos 5 años, las medias geométricas de los títulos alcanzados con las vacunas antihepatitis B han sido menores que las respuestas observadas a principios del decenio de 1990, los datos clínicos obtenidos por el promotor en los estudios antes citados demuestran unos niveles constantes y elevados de seroprotección anti-HB, que es el correlato establecido de la eficacia. Además, un análisis de la eficacia clínica evaluada según la protección conseguida frente a la enfermedad en el estudio V121-018, apoya la conclusión de que las vacunas contra la hepatitis B siguen siendo eficaces para reducir la infección por el virus de la hepatitis B y sus graves secuelas. Debido al riesgo relativamente alto de infección, el grupo de niños nacidos de madres positivas a la hepatitis B constituye la población más vulnerable a una posible inmunogenicidad insuficiente de la vacuna. Pero teniendo en cuenta que hasta ahora no se ha comunicado un aumento del número de casos nuevos de hepatitis B después de la vacunación con HBVAXPRO y que la Unión Europea es una región poco endémica, el CHMP no ha podido identificar ningún riesgo inmediato para la seguridad.

Los datos más recientes sobre la inmunogenicidad proceden del análisis intermedio del estudio V232-054. Se trata del tercer estudio realizado en los últimos años del producto actual (procedente del centro de producción de BTMC) en adultos jóvenes utilizando la misma pauta de dosificación (los otros dos estudios son V501-011 y V232-052). Los resultados de esos tres estudios con el producto fabricado en las instalaciones actuales confirman una eficacia sólida y reproducible basada en esos datos históricos recientes, que deben servir también para predecir la eficacia esperada también en otras poblaciones. Hasta ahora no se ha producido ningún caso en el que la eficacia observada en adolescentes y adultos jóvenes no se haya observado también en niños de corta edad. Por consiguiente,

los resultados de este estudio demuestran que el producto actualmente disponible consigue el nivel esperado de anticuerpos protectores en todas las poblaciones para las que está indicado.

Además de los datos sobre inmunogenicidad obtenidos en los últimos 5 años en los estudios clínicos realizados con HBVAXPRO y PROCOMVAX, la eficacia de estas vacunas viene avalada por el resultado del seguimiento de los casos de hepatitis B en los Estados Unidos y Nueva Zelanda y por un análisis de tendencias en el número de fracasos de la vacuna notificados a la base de datos de seguridad del TAC.

El CHMP solicitó al TAC la realización de estudios en neonatos, niños de corta edad, adultos mayores, pacientes sometidos a diálisis renal, estudios de determinación del intervalo de dosis y un estudio de dosis de recuerdo con la formulación actual y el producto fabricado con el proceso mejorado para seguir garantizando que la vacuna consigue un nivel suficiente de protección a largo plazo frente a la hepatitis B.

En vista de la ausencia de herramientas analíticas para predecir la inmunogenicidad en el ser humano, se consideró la necesidad de realizar análisis periódicos de lotes de la vacuna antihepatitis B recombinante en los ensayos clínicos, para asegurar en todos los casos una elevada inmunogenicidad de la vacuna HBVAXPRO obtenida con el nuevo proceso actualizado/mejorado. El CHMP acordó con el TAC que, al no tener éste ningún estudio clínico en marcha sobre la inmunogenicidad con el antígeno de la hepatitis B, realizará en un plazo de cuatro años un estudio de la inmunogenicidad de la vacuna, que repetirá con una frecuencia no inferior a una vez cada cuatro años para verificar que los datos sobre el producto terminado siguen estando actualizados y que su eficacia clínica es la esperada.

El CHMP acordó con el TAC modificar la información sobre el producto para todas las presentaciones de HVAXPRO, reflejando las recomendaciones y sugerencias hechas durante el procedimiento. Los RCP y los prospectos modificados contienen información actualizada sobre el mejor uso del producto, considerando los últimos datos clínicos. Estos cambios, en principio, resuelven las cuestiones planteadas por el CHMP y sus Grupos de trabajo.

A la espera del resultado de los estudios, el TAC se comprometió a modificar las secciones 4.2, 4.4, 4.5 (en su caso) y 5.1 como se indica a continuación:

- Se insiste en la necesidad de una cuarta dosis a los 12 meses cuando se utiliza el ciclo de vacunación comprimido a los 0, 1, 2 y 12 meses.
- Se insiste en la recomendación de realizar pruebas serológicas y de administrar dosis adicionales, en caso necesario, a pacientes inmunocomprometidos, a pacientes sin respuesta pertenecientes a otros grupos de alto riesgo y en caso de presunta exposición a la hepatitis B.
- Se desaconseja la administración simultánea de la vacuna de conjugado neumocócico, puesto que no ha sido suficientemente estudiada con HBVAXPRO.
- Se recomienda considerar otras vacunas alternativas antihepatitis B en pacientes sometidos a diálisis renal que no consigan suficientes títulos de anticuerpos después de recibir las dosis de recuerdo.

CONCLUSIÓN

El CHMP examinó a fondo todos los datos técnicos y clínicos disponibles sobre HBVAXPRO. El CHMP consideró además los compromisos asumidos por el TAC en respuesta a la petición del CHMP de vigilar estrechamente la eficacia de HBVAXPRO de ahora en adelante en una amplia serie de estudios clínicos adecuados que abarquen todas las categorías de edad y de riesgo. El CHMP concluyó que el uso de esta vacuna no supondrá ningún riesgo inmediato para ninguno de los grupos destinatarios para los que está indicada. Los riesgos que puedan seguir existiendo se reducirán a un nivel aceptable con la revisión en profundidad del RCP.

Se proporcionará información a los profesionales sanitarios y se asegurará el uso correcto de la vacuna en las diferentes categorías de edad y de riesgo. El CHMP aprobó la nueva información sobre el

producto y decidió finalizar el procedimiento iniciado de conformidad con el artículo 20 sin adoptar ninguna otra medida reguladora.

Tras considerar todas las cuestiones planteadas, entre ellas los plazos de tiempo exigidos para explorar a fondo todas las cuestiones relacionadas con la inmunogenicidad reducida del componente HepB después de la vacunación con HBVAXPRO, y tras examinar los datos presentados por el TAC, el CHMP concluyó que la autorización de comercialización para HBVAXPRO debía modificarse de conformidad con el apartado 1 del artículo 5 del Reglamento (CE) nº 726/2004.

MOTIVOS DE LA MODIFICACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN DE HBVAXPRO

Considerando

que el CHMP concluyó que la información sobre el producto de HBVAXPRO debe modificarse para mantener el uso clínico seguro y eficaz por las siguientes razones:

- tras examinar los datos disponibles sobre la inmunogenicidad reducida, el CHMP decidió que era necesario realizar estudios adicionales para garantizar la protección a largo plazo frente a la Hepatitis B con la vacuna actual en el futuro;
- el CHMP concluyó que la baja inmunogenicidad del componente HepB liberado por el TAC parece deberse a la variabilidad en el proceso de producción de ese componente y, tras un examen en profundidad del proceso de fabricación, el TAC ha identificado el proceso actual de adyuvantación como la posible causa de la inmunogenicidad reducida del componente HepB de la vacuna;
- el uso de esta vacuna no supondrá ningún riesgo inmediato para ninguno de los grupos destinatarios para los que está indicada; los riesgos que puedan seguir existiendo se reducirán a un nivel aceptable con la revisión en profundidad del RCP;
- el CHMP consideró que la relación entre beneficio y riesgo de HBVAXPRO en cuanto a la protección frente al virus de la hepatitis B, causada por todos los subtipos conocidos en todos los grupos de edad considerados en riesgo de exposición al virus de la hepatitis B, sigue siendo favorable;

el CHMP ha recomendado la modificación de las autorizaciones de comercialización de HBVAXPRO de conformidad con el apartado 2 del artículo 5 del Reglamento (CE) n°. 726/2004.