

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO DO HBVAXPRO APRESENTADOS PELA EMEA

INTRODUÇÃO

HBVAXPRO é uma vacina monovalente desenvolvida para a imunização activa contra a infecção provocada por todos os subtipos conhecidos do vírus da hepatite B, em todos os grupos etários considerados em situação de risco de exposição ao vírus da Hepatite B. A substância activa do HBVAXPRO, vacina anti-hepatite B (recombinante) é um antígeno de superfície do vírus da hepatite B purificado, recombinante (AgHBs). HBVAXPRO é uma vacina que induz uma resposta imunológica humoral e celular específica contra o AgHBs, resultando numa imunização activa contra a infecção pelo vírus da hepatite B. Os benefícios de HBVAXPRO são a eficácia protectora contra a hepatite B em todos os grupos etários, na ausência de tiomersal no produto acabado.

Algumas questões relacionadas com uma imunogenicidade relativamente baixa do componente da hepatite B (HepB) contido nas vacinas que contêm o componente de hepatite B recombinante da SPMSD foram avaliadas e amplamente debatidas pelo CHMP e pelos seus Grupos de Trabalho (– *Biotechnology Working Party - BWP*, – *Vaccines Working Party - VWP*).

Em 26 de Maio de 2005, o CHMP reconheceu a necessidade de convocar uma reunião *ad hoc* de especialistas para debater a protecção a curto e longo prazo proporcionada pelas vacinas anti-hepatite B recombinantes. O CHMP manifestou preocupações por existirem provas de uma variabilidade imprevisível na resposta dos anticorpos da hepatite B após a vacinação com Hexavac. Esta variabilidade parece estar relacionada com variações no processo de fabrico do componente de HepB recombinante da vacina, as quais actualmente não é possível controlar. Manifestou-se preocupação relativamente à reduzida imunogenicidade do componente de HepB do Hexavac e às potenciais consequências sobre a protecção a longo prazo contra a infecção pelo vírus da hepatite B e à possibilidade de reforço após o regime de vacinação primária com esta vacina.

Na sequência da suspensão do Hexavac devido à reduzida imunogenicidade do componente de HepB da vacina, em Setembro de 2005 solicitou-se ao titular da AIM (Sanofi Pasteur MSD) que fornecesse dados e esclarecimentos adicionais sobre a memória e a protecção imunológica a longo prazo contra a infecção com o vírus da hepatite B conferida pelo HBVAXPRO e pelo PROCOMVAX, bem como os prazos de disponibilização de dados adicionais.

Na sua sessão plenária de Janeiro de 2006, o CHMP confirmou as suas preocupações relativamente à reduzida imunogenicidade do componente de hepatite B recombinante contido no HBVAXPRO e no PROCOMVAX. O CHMP debateu a actual falta de conhecimentos sobre o significado clínico das conclusões e da memória imunológica em geral e concordou que estas questões deveriam ser cuidadosamente analisadas antes de se decidir sobre qualquer acção regulamentar.

O Comité registou igualmente que o último estudo com crianças com menos de um ano de idade se foi concluído em 2001. Consequentemente, os dados obtidos até ao momento devem ser interpretados com precaução, uma vez que foram gerados com uma dose pediátrica (5µg) da vacina Hep B produzida antes de 2001. Existem algumas indicações de que a vacina Hep B produzida actualmente é menos imunogénica do que a vacina produzida na década de 90. Não foi ainda identificado o motivo para a redução da imunogenicidade ao longo dos vários anos.

Considerou-se que deverá tomar-se uma decisão de acordo com as respostas dadas às questões clínicas e relacionadas com a qualidade. As questões clínicas foram discutidas com o titular da AIM no Grupo de Trabalho de Vacinas (VWP) em sessão de Fevereiro de 2006, enquanto as questões de qualidade foram debatidas na reunião de Fevereiro de 2006 do BWP.

Em 13 de Fevereiro de 2006, a Comissão Europeia (CE) iniciou o procedimento previsto no artigo 20º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, após o CHMP ter expressado preocupação relativamente à baixa imunogenicidade do componente de HepB do HBVAXPRO. No âmbito deste procedimento, foi

solicitado ao CHMP a emissão de um parecer sobre a manutenção, alteração, suspensão ou retirada da autorização de introdução no mercado do HBVAXPRO.

DISCUSSÃO

Do ponto de vista da qualidade, não existem ferramentas técnicas, analíticas ou animais que consigam prever a imunogenicidade dos componentes da hepatite B recombinante no ser humano. As ferramentas analíticas podem ser utilizadas como critérios de consistência, mas não como elementos de correlação entre a segurança e a eficácia (imunogenicidade) dos lotes de hepatite B produzidos na SPMSD. Dado que não existe qualquer sistema *in vitro* ou *in vivo* que consiga prever uma imunogenicidade aceitável no ser humano, é importante registar que o modelo de ratinho C3H sugerido pelo titular da AIM parece ser capaz de discriminar entre os lotes hepatite B aceitáveis e os que não o são. No entanto, o novo modelo proposto terá apenas um valor predictivo, após a sua completa validação e depois de ter demonstrado ser capaz de discriminar entre lotes de HBVAXPRO que mostrem uma resposta imunológica elevada vs. reduzida durante ensaios clínicos.

Embora a causa original da reduzida imunogenicidade durante os últimos 5 anos não tenha ainda sido estabelecida, surgiram provas de que o processo de fabrico é actualmente mais bem controlado. O titular da AIM desenvolveu um processo de fabrico otimizado, visando aumento da imunogenicidade. Os resultados interimos de um ensaio clínico realizado com os lotes de hepatite B recombinante com 'processo otimizado' confirmam que a imunogenicidade da vacina HBVAXPRO actual está ao nível do padrão histórico, fornecendo evidência de uma tendência consistente com as médias geométricas dos títulos (MGT) mais elevadas com o HBVAXPRO produzido com o processo alterado.

Os dados analisados pelo CHMP incluíam dados de 7 estudos com HBVAXPRO e Procomvax, sendo que um dos quais ainda está em curso. Estes ensaios foram realizados em grupos de risco e categorias etárias diferentes, i.e. crianças nascidas de mães positivas para o vírus da hepatite B, bebés, jovens adultos saudáveis e indivíduos saudáveis com idades compreendidas entre os 16 e os 35 anos.

Nos estudos realizados até à data pelo titular da AIM com o HBVAXPRO e o Procomvax, alcançaram-se níveis de seroprotecção na grande maioria dos vacinados. Não existe evidência de impacto sobre a protecção a curto ou longo prazo. Apesar de, nalguns ensaios realizados nos últimos 5 anos, as MGTs das vacinas anti-hepatite B terem sido inferiores às respostas observadas no início da década de 90, os dados clínicos gerados pelo patrocinador nos ensaios descritos anteriormente demonstram taxas de seroprotecção anti-HBs consistentemente elevadas, sendo esta a correlação estabelecida para a eficácia. Além disso, a análise do desempenho clínico, avaliado como a protecção contra a doença no ensaio V121-018 sustenta a conclusão de que as vacinas anti-hepatite B permanecem eficazes na redução da infecção pelo vírus da hepatite B e das respectivas sequelas graves.

Devido ao risco relativamente elevado de infecção, o grupo de bebés nascidos de mães positivas para a hepatite B representa a população mais vulnerável a uma possível imunogenicidade insuficiente da vacina. Dado que não existem actualmente relatos de um aumento do número de casos de aparecimento de hepatite B após a vacinação com o HBVAXPRO, é disso considerando que a UE é uma região de baixa endemicidade, o CHMP não podia identificar qualquer sinal imediato relativamente à segurança.

Os dados de imunogenicidade mais recentes provêm da análise provisória do ensaio V232-054, sendo este o terceiro ensaio realizado nos últimos anos com o objectivo de estudar o produto actual (da unidade de fabrico da BTMC) em jovens adultos, utilizando o mesmo esquema de doses (os outros dois ensaios são V501-011 e V232-052). Os resultados destes três ensaios com o produto fabricado na unidade actual confirmam dados de desempenho sólidos e reproduzíveis baseados nestes dados históricos recentes, devendo também prever o desempenho para outras populações. No passado, nunca ocorreu uma situação em que o elevado desempenho em adolescentes e jovens adultos não correspondesse a um elevado desempenho em bebés. Por conseguinte, os resultados deste estudo fornecem evidências de que o produto actualmente disponível proporciona o nível esperado de anticorpos protectores, em todas as populações para que está indicado.

Para além dos dados de imunogenicidade gerados nos últimos 5 anos a partir de ensaios clínicos com o HBVAXPRO e o PROCOMVAX, o desempenho aceitável destas vacinas baseia-se em conclusões retiradas da vigilância de casos de hepatite B nos Estados Unidos e na Nova Zelândia, bem como de uma análise sobre a tendência da falência de vacinas comunicado à base de dados de segurança do titular da AIM.

O CHMP solicitou ao titular da AIM a realização de estudos sobre recém-nascidos, bebés, adultos mais velhos, doentes submetidos a diálise renal, intervalo de doses, bem como estudo sobre o doses de reforço com a formulação actual e o produto obtido com o processo otimizado, a fim de obter mais garantias de que a vacina providencia um nível suficiente de protecção a longo prazo contra o vírus da hepatite B.

Tendo em conta a falta de ferramentas analíticas para prever a imunogenicidade no ser humano, considerou-se a necessidade de testar regularmente os lotes de HepB recombinante em ensaios clínicos, a fim de garantir uma imunogenicidade consistentemente elevada do HBVAXPRO produzido em particular de acordo com o novo processo otimizado/melhorado. O CHMP acordou com o titular da AIM que, daqui a 4 anos, e na ausência de estudos clínicos em curso sobre a imunogenicidade com o antigénio da hepatite B do titular da AIM, este deverá realizar um estudo sobre a imunogenicidade da vacina com uma frequência mínima de 4 anos, a fim de confirmar que a experiência com o produto fabricado permanece actualizada e que o desempenho clínico corresponde às expectativas.

O CHMP acordou com o titular da AIM relativamente à revisão da informação do produto em todas as apresentações do HBVAXPRO, de modo a reflectir estas recomendações e sugestões efectuadas durante o procedimento. Os RCMs e os folhetos informativos fornecem informação actualizada sobre a melhor utilização do produto, de acordo com os dados clínicos mais recentes. Estas alterações, em princípio, respondem às preocupações levantadas pelo CHMP e os seus Grupos de Trabalho.

Consoante o resultado dos estudos, o titular da AIM comprometeu-se a alterar as secções do RCM 4.2, 4.4, 4.5 (quando relevante) e 5.1, com a seguinte informação:

- A necessidade da 4ª dose aos 12 meses foi reforçada, quando é utilizado o esquema acelerado de administração dos 0, 1, 2 e 12 meses.
- Foram reforçadas as recomendações relativas aos testes serológicos e a administração de doses adicionais, consoante necessário, em doentes imunocomprometidos, em não respondedores de outros grupos de alto risco e no caso de suposição de exposição à hepatite B.
- Não se recomenda a administração concomitante da vacina pneumocócica conjugada, dado não ter sido suficientemente estudada para o HBVAXPRO.
- Em doentes submetidos a diálise renal em que é alcançado um título insuficiente de anticorpos após o reforço, deve ser considerada a utilização de vacinas anti-hepatite B alternativas.

CONCLUSÃO

O CHMP analisou detalhadamente todos os dados técnicos e clínicos disponíveis sobre o HBVAXPRO. O CHMP considerou igualmente os compromissos assumidos pelo titular da AIM em resposta às solicitações do CHMP, no sentido de, a partir de agora, controlar meticulosamente o desempenho do HBVAXPRO, num amplo conjunto de ensaios clínicos adequados, incluindo todas as categorias etárias e de risco. O CHMP concluiu que a utilização desta vacina não representará um risco imediato para qualquer um dos grupos-alvo para que a vacina está indicada. Os potenciais riscos remanescentes serão minimizados para um nível aceitável pelo RCM revisto em termos fundamentais.

Os profissionais de saúde receberão informações e deverão garantir que a vacina é utilizada correctamente nas diferentes categorias etárias e de risco. O CHMP aprovou as novas informações do produto e acordou em dar por concluído o procedimento nos termos do artigo 20º, sem qualquer acção regulamentar adicional.

Considerando todas as questões levantadas, incluindo os prazos necessários para analisar na íntegra todas as questões relacionadas com uma reduzida imunogenicidade da HepB após a vacinação com o HBVAXPRO e após a avaliação dos dados fornecidos pelo titular da AIM, o CHMP concluiu que a AIM do HBVAXPRO deve ser alterada de acordo com o n.º 1 do artigo 5.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004.

FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO DO HBVAXPRO

CONSIDERANDO QUE

É parecer do CHMP que a informação de produto do HBVAXPRO deve ser alterada de modo a garantir uma utilização clínica segura e eficaz, pelos seguintes motivos:

- Considerando os dados actualmente disponíveis sobre a reduzida imunogenicidade, o CHMP identificou a necessidade de realização de outros estudos, a fim de garantir futuramente a protecção a longo prazo contra a hepatite B com a vacina actual.
- O CHMP identificou que a menor imunogenicidade do componente HepB fabricado pelo titular da AIM parece dever-se a uma variabilidade presente no processo de produção deste componente e que, após uma análise detalhada do processo de fabrico, o titular da AIM identificou o processo actual de inclusão do adjuvante como sendo a potencial causa original da menor imunogenicidade do componente de HepB da vacina.
- A utilização desta vacina não representará um risco imediato para qualquer um dos grupos-alvo para que a vacina está indicada. Os potenciais riscos remanescentes serão minimizados para um nível aceitável pelo RCM revisto em termos fundamentais.
- O CHMP considerou que permanece favorável a relação risco/benefício do HBVAXPRO relativamente à protecção contra a infecção contra vírus da hepatite B provocada por todos os subtipos conhecidos, em todos os grupos etários considerados em situação de risco de exposição ao vírus da Hepatite B.

O CHMP recomendou a alteração das Autorizações de Introdução no Mercado do HBVAXPRO em conformidade com o n.º 2 do artigo 5.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004.