

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA VARIAZIONE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO DI PROCOMVAX PRESENTATI DALL'EMEA

INTRODUZIONE

L'indicazione approvata di Procomvax è per l'immunizzazione attiva contro le malattie invasive causate dall'*Haemophilus influenzae* di tipo b e contro le infezioni causate da tutti i sottotipi conosciuti del virus dell'epatite B nei lattanti di età compresa tra 6 settimane e 15 mesi. I principi attivi di Procomvax sono il poliribosilribitol fosfato (PRB) purificato da *Haemophilus influenzae* e chimicamente coniugato con il complesso proteico della membrana più esterna (OMPC) di *Neisseria meningitidis*, nonché l'antigene adsorbito di superficie del virus dell'epatite B (HbsAg) prodotto da cellule ricombinanti di lievito. Tali agenti non infettivi proteggono i bambini dalle malattie invasive causate da *Haemophilus influenzae* di tipo b (infezione del cervello e del midollo spinale, infezione del sangue ecc.) e contro le infezioni causate da tutti i sottotipi conosciuti del virus dell'epatite B, stimolando una risposta immunitaria (attività immunogena) contro suddette infezioni.

Il 26 maggio 2005 il CHMP ha concordato sulla necessità di convocare una riunione ad hoc del gruppo di esperti sulla protezione antiepatite offerta, nel breve e lungo termine, dai vaccini dell'epatite B ricombinanti. Il CHMP ha detto di temere che vi sia prova di una variabilità imprevedibile nella risposta anticorpale all'epatite B dopo la vaccinazione con Hexavac. Tale variabilità sembra correlata a cambiamenti attualmente incontrollabili che intervengono nel processo di fabbricazione della componente HepB ricombinante del vaccino. In particolare, i timori riguardano la bassa immunogenicità della componente HepB di Hexavac e le potenziali conseguenze sulla protezione contro l'epatite B nel lungo termine nonché sull'induzione della risposta immunitaria dopo l'immunizzazione primaria con questo vaccino.

Dopo la sospensione di Hexavac in conseguenza della ridotta immunogenicità della componente HepB del vaccino, nel settembre 2005 il titolare dell'AIC (Sanofi Pasteur MSD) è stato invitato a presentare ulteriori dati ed esplicazioni sulla memoria e la protezione immunologica di lungo termine contro l'infezione da virus dell'epatite B offerte da HBVAXPRO e PROCOMVAX, nonché le tempistiche in merito alla disponibilità di altri dati.

Nella riunione plenaria del gennaio 2006 il CHMP ha confermato i propri timori sull'immunogenicità in calo della componente HepB ricombinante di HBVAXPRO e PROCOMVAX. Il CHMP ha discusso dell'attuale assenza di conoscenze sulla valenza clinica dei risultati e sulla memoria immunitaria in generale, concludendo che è necessario esaminare questi aspetti in maniera approfondita prima di decidere in favore di un'azione regolamentare.

Il comitato ha fatto notare inoltre che l'ultimo studio condotto sui lattanti di età inferiore all'anno è stato completato nel 2001. Di conseguenza, i dati ottenuti finora vanno interpretati con cautela, essendo stati generati usando la dose pediatrica (5µg) del vaccino contro l'epatite B prodotto prima del 2001. Vi sono indicazioni che il vaccino dell'epatite B attualmente prodotto avrebbe un'immunogenicità inferiore rispetto al vaccino fabbricato negli anni 1990. Il motivo di questa riduzione dell'immunogenicità nel corso degli anni rimane da chiarire.

Si è concordato che sarebbe stata presa una decisione sulla base delle risposte fornite alle domande relative alla qualità e agli aspetti clinici oggetto di preoccupazione. Gli aspetti clinici sono stati discussi con il titolare dell'AIC in seno al gruppo di lavoro sui vaccini (VWP) durante la riunione del febbraio 2006, mentre degli aspetti relativi alla qualità si è parlato durante la riunione del gruppo di lavoro sulle biotecnologie del febbraio 2006.

Il 13 febbraio 2006 la Commissione europea (CE) ha avviato una procedura ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004, dopo che il CHMP aveva espresso timori per la bassa immunogenicità della componente HepB di PROCOMVAX. È stato quindi chiesto al CHMP di formulare un parere sull'opportunità o meno di confermare, modificare, sospendere o ritirare l'autorizzazione all'immissione in commercio per PROCOMVAX nell'ambito di una procedura ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004.

DISCUSSIONE

Dal punto di vista qualitativo, non esistono strumenti tecnici, analitici o animali in grado di prevedere l'immunogenicità delle componenti HepB ricombinanti nell'uomo. Gli strumenti analitici possono essere utilizzati come criteri di consistenza, ma non come correlati per la sicurezza e l'efficacia (immunogenicità) dei lotti dell'epatite B prodotti presso la SPMSD. In assenza di un sistema in vitro o in vivo adeguato per prevedere un livello di immunogenicità accettabile nell'uomo, è importante notare a questo punto che il modello del topo C3H suggerito dal titolare dell'AIC appare in grado di distinguere tra i lotti dell'epatite B accettabili e quelli non accettabili. Ciò nonostante, il nuovo modello proposto avrà valore predittivo soltanto dopo essere stato del tutto validato; tale modello ha dimostrato di sapere distinguere i lotti di PROCOMVAX che provocano una risposta immunitaria massiccia rispetto a quelli che ne provocano una più modesta durante gli studi clinici.

Pur non essendo stata ancora individuata la causa alla radice della riduzione dell'immunogenicità negli ultimi 5 anni, le prove addotte sembrano dimostrare che il processo di produzione sarebbe attualmente più controllato. Per accrescere l'immunogenicità il titolare dell'AIC ha aggiornato il processo di produzione. L'esito intermedio di una sperimentazione clinica condotta con i lotti HepB ricombinanti prodotti nell'ambito di questo processo migliorato conferma che l'immunogenicità dell'attuale vaccino PROCOMVAX ha raggiunto lo standard storico e dà conto di una tendenza costante verso GMT più elevati con questi lotti.

Tra i dati esaminati dal CHMP erano compresi quelli provenienti da 7 studi con HBVAXPRO e Procomvax, dei quali uno ancora in corso. Questi studi sono stati svolti in gruppi a rischio diversi e in fasce d'età diverse, vale a dire in bambini nati da madri portatrici del virus dell'epatite B, lattanti, giovani adulti sani e soggetti sani di età compresa tra i 16 e i 35 anni.

Negli studi realizzati finora dal titolare dell'AIC con HBVAXPRO e Procomvax, livelli di sieroprotezione sono stati raggiunti nella stragrande maggioranza delle persone vaccinate. Non vi sono elementi che facciano pensare a una compromissione della protezione nel breve o lungo termine. Benché in alcuni degli studi realizzati negli ultimi 5 anni i GMT dei vaccini dell'epatite B fossero inferiori rispetto alle risposte osservate all'inizio degli anni 1990, i dati clinici prodotti dallo sponsor negli studi poc'anzi descritti dimostrano livelli di sieroprotezione anti-HB coerenti ed elevati, un dato questo che rappresenta il correlato stabilito dell'efficacia. Inoltre, una nuova analisi della performance clinica intesa come protezione contro la malattia, come evidenziato nello studio V121-018, corroborerebbe la conclusione che i vaccini dell'epatite B rimangono efficaci nel ridurre l'infezione da virus dell'epatite B e le sue gravi sequele.

Per il rischio relativamente alto di infezione, il gruppo di lattanti nati da madri portatrici del virus dell'epatite B rappresenta la popolazione che sarebbe più vulnerabile a una potenziale insufficiente immunogenicità del vaccino. Non essendoci per il momento segnalazioni di accresciuti casi di epatite B dopo la vaccinazione con PROCOMVAX e considerando che l'Unione europea è oggi una regione a bassa endemicità, il CHMP non ha potuto individuare nell'immediato un segnale di compromessa sicurezza.

I dati sull'immunogenicità più recenti provengono dall'analisi intermedia dello studio V232-054, il terzo condotto negli ultimi anni per esaminare il prodotto attuale (fabbricato nello stabilimento di BTMC) nei giovani adulti utilizzando lo stesso regime posologico (gli altri due erano il V501-011 e il V232-052). I risultati di queste tre sperimentazioni con il prodotto fabbricato nello stabilimento attuale confermano, in base ai recenti dati storici, una performance solida e riproducibile e dovrebbero inoltre servire a prevedere la performance attesa negli altri gruppi della popolazione. In passato non è mai accaduto che una performance elevata negli adolescenti e nei giovani adulti non fosse associata a una performance elevata nei lattanti. Pertanto, i risultati dello studio dimostrano che il prodotto attualmente disponibile fornisce il livello di anticorpi protettivi atteso in tutte le fasce della popolazione nelle quali è il vaccino è indicato.

Oltre ai dati sull'immunogenicità prodotti negli ultimi 5 anni dagli studi clinici e dai dati su HBVAXPRO and PROCOMVAX, la performance accettabile di tali vaccini è confermata dai risultati della sorveglianza dei casi di epatite B negli Stati Uniti e in Nuova Zelanda, nonché da un'analisi della tendenza degli insuccessi del vaccino riferiti alla banca dati della sicurezza del titolare dell'AIC.

Il CHMP ha invitato il titolare dell'AIC a effettuare studi su neonati, bambini, adulti in fasce d'età più elevate e pazienti neuropatici in dialisi con dosi diverse, e di condurre uno studio sulla rivaccinazione con la formulazione attuale e il prodotto fabbricato con il processo di produzione aggiornato, quale ulteriore garanzia che il vaccino conferisce un livello sufficiente di protezione a lungo termine contro l'epatite B.

Data l'assenza di strumenti analitici adeguati per prevedere l'immunogenicità nell'uomo, è stata considerata la necessità di esaminare periodicamente i lotti di vaccino dell'epatite B ricombinante nell'ambito di studi clinici, onde assicurare un tasso di immunogenicità coerentemente alto di PROCOMVAX, prodotto in particolare con il nuovo processo aggiornato/migliorato. Il CHMP ha concordato con il titolare dell'AIC che da qui a 4 anni, in assenza di studi clinici correnti dell'immunogenicità con l'antigene dell'epatite B prodotto dal titolare dell'AIC, quest'ultimo realizzerà uno studio di immunogenicità del vaccino con cadenza perlomeno quadriennale, per garantire che l'esperienza con il prodotto fabbricato rimanga attuale e che la performance clinica sia all'altezza delle aspettative.

Il CHMP ha concordato con il titolare dell'AIC di rivedere le informazioni sul prodotto per tutte le presentazioni di PROCOMVAX, affinché si tenga conto delle raccomandazioni e dei suggerimenti forniti nell'ambito della presente procedura. Gli RCP e l'etichettatura rivisti contengono informazioni aggiornate sull'impiego migliore del prodotto, alla luce dei più recenti dati clinici. Queste modifiche, in linea di principio, rispondono alle preoccupazioni sollevate dal CHMP e dai suoi gruppi di lavoro.

In attesa dell'esito degli studi, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio si è impegnato a modificare la sezione 5.1 del riassunto delle caratteristiche del prodotto al fine di aggiornarla sulla base dei risultati più recenti degli studi clinici relativi alle risposte anti-HBs in soggetti vaccinati e non vaccinati in precedenza contro l'epatite B, come pure alle risposte anti-PRP.

CONCLUSIONI

Il CHMP ha ampiamente riesaminato tutti i dati tecnici e clinici disponibili per PROCOMVAX. Il CHMP ha inoltre tenuto conto degli impegni assunti dal titolare dell'AIC in risposta alle richieste del CHMP di controllare meticolosamente d'ora in poi la performance di PROCOMVAX in un'ampia gamma di studi clinici appropriati, che includano tutte le fasce d'età e tutti i gruppi a rischio. Il CHMP ha concluso che l'impiego del vaccino non comporta un rischio immediato per nessuno dei gruppi bersaglio ai quali il vaccino è destinato. I potenziali rischi residui saranno contenuti a un livello accettabile dall'RCP fondamentalmente rivisto.

Verranno date informazioni agli operatori sanitari, affinché il vaccino venga utilizzato correttamente nei diversi gruppi della popolazione e nelle diverse categorie a rischio. Il CHMP ha approvato le nuove informazioni sul prodotto e ha concordato di ultimare la procedura ai sensi dell'articolo 20 senza ulteriori azioni regolamentari.

Considerando tutti i punti emersi, compresi i tempi necessari per analizzare ampiamente tutti gli aspetti correlati alla bassa immunogenicità dell'HepB dopo la vaccinazione con PROCOMVAX, e alla luce della valutazione dei dati forniti dal titolare dell'AIC, il CHMP ha concluso che l'autorizzazione all'immissione in commercio di PROCOMVAX debba essere modificata in conformità con l'articolo 5, paragrafo 1, del regolamento (CE) n. 726/2004.

MOTIVI DELLA VARIAZIONE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO DI PROCOMVAX

Considerato che

il CHMP è del parere che le informazioni sul prodotto di PROCOMVAX debbano essere modificate al fine di garantire l'impiego clinico sicuro ed efficace per le seguenti ragioni:

- alla luce dei dati sulla bassa immunogenicità disponibili attualmente, il CHMP ha individuato la necessità di condurre ulteriori studi per garantire in futuro una protezione di lungo termine contro l'epatite B con l'attuale vaccino;
- il CHMP ha rilevato che la ridotta immunogenicità della componente HepB prodotta dal titolare dell'AIC sembra essere dovuta alla variabilità del processo di produzione di questa componente e che, dopo un'accurata analisi del processo di produzione, il titolare dell'AIC ha individuato l'attuale processo di additivazione come una potenziale causa di ridotta immunogenicità della componente HepB del vaccino;
- l'impiego del vaccino non comporta un rischio immediato per nessuno dei gruppi bersaglio ai quali il vaccino è destinato; i potenziali rischi residui saranno contenuti a un livello accettabile dall'RCP fondamentalmente rivisto;
- il CHMP ha ritenuto che il rapporto rischi/benefici di PROCOMVAX per quanto concerne la protezione contro l'infezione dal virus dell'epatite B causata da tutti i sottotipi conosciuti in tutti i gruppi di età considerati a rischio di esposizione al virus dell'epatite rimanga favorevole,

il CHMP ha raccomandato la variazione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per PROCOMVAX in conformità con l'articolo 5, paragrafo 2, del regolamento (CE) n. 726/2004.