

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS DE LA SUSPENSIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN DE HEXAVAC PRESENTADOS POR LA EMEA

INTRODUCCIÓN

Hexavac es una vacuna hexavalente que contiene antígenos combinados obtenidos a partir de *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, virus de la hepatitis B, virus de la poliomielitis y *Haemophilus influenzae* tipo b. Esta vacuna combinada está indicada para la primovacunación y la revacunación de niños contra los virus y las bacterias mencionados más arriba.

Los aspectos concernientes a la relativamente baja inmunogenicidad del componente de la hepatitis B (HepB) contenido en Hexavac han sido evaluados y ampliamente discutidos por el CHMP y sus grupos de trabajo (Grupo de trabajo en biotecnología y Grupo de trabajo sobre vacunas).

El 26 de mayo de 2005, el CHMP acordó la necesidad de convocar una reunión del grupo de expertos en materia de protección frente a la hepatitis a corto y largo plazo proporcionada por vacunas de hepatitis B recombinantes. El CHMP expresó su preocupación acerca de la impredecible variabilidad que se produce en la respuesta de anticuerpos de la hepatitis B tras la vacunación con Hexavac. Esta variabilidad parece estar relacionada con variaciones actualmente no controlables en el proceso de fabricación del componente HepB de la vacuna recombinante. Se mostró preocupación por la baja inmunogenicidad del componente HepB de Hexavac y las posibles consecuencias sobre la protección a largo plazo frente a la infección por el virus de la hepatitis B y la fuerza de la respuesta inmunitaria tras el curso de la primovacunación con esta vacuna.

Entre julio y septiembre de 2005, el titular de la autorización de comercialización presentó alegaciones verbales al CHMP y sus grupos de trabajo sobre la baja inmunogenicidad del componente HepB en la protección a largo plazo frente a la hepatitis B proporcionada por Hexavac.

El 14 de septiembre de 2005, la Comisión Europea (CE) puso en marcha el procedimiento bajo el Artículo 18 del Reglamento (CEE) nº 2309/93 del Consejo, modificado, después de que el CHMP expresara su preocupación por la baja inmunogenicidad del componente HepB de Hexavac. Se solicitó al CHMP que emitiera un dictamen acerca de si la autorización de comercialización de Hexavac debía mantenerse, modificarse, suspenderse o retirarse en el contexto de un procedimiento bajo el Artículo 18 del Reglamento (CEE) nº 2309/93 del Consejo, modificado.

DISCUSIÓN

Las inquietudes respecto a la inmunogenicidad del componente HepB aumentaron al observarse tasas de seroconversión inferiores a las esperadas tras la administración concomitante de Hexavac y otras vacunas antimeningocócicas y antineumocócicas. Estas observaciones llevaron a la realización de un intensivo programa de investigación acordado por el titular de la autorización de comercialización para identificar la causa de esta respuesta inmunitaria más baja.

El titular de la autorización de comercialización investigó las variaciones impredecibles de la inmunogenicidad del componente HepB, y propuso el desarrollo de estrategias para identificar el origen del problema, así como para producir una formulación más inmunogénica. El titular de la autorización de comercialización también ha investigado las etapas críticas del proceso de fabricación, y se identificó una etapa modificada del proceso como la estrategia con mayor probabilidad de mejorar la inmunogenicidad del componente HepB.

Surgieron otros problemas tras el hallazgo reciente de que los niños inmunizados primero con Hexavac responden aparentemente a una dosis de refuerzo de una vacuna monovalente de la hepatitis

B como una función de las titulaciones medias geométricas (GMT) alcanzadas tras la finalización de la serie de inmunización primaria. Los niños con una respuesta inmunitaria inicial entre 10 y 100 mUI/ml de anti-HBsAg respondieron de forma menos eficaz o no respondieron a una dosis única de vacuna de hepatitis B monovalente administrada a los 7-9 años de edad, en comparación con aquellos con titulaciones iniciales entre 100 y 1.000 mUI/ml. Estos hallazgos se basaron en un número de niños bastante limitado pero fueron importantes porque los hallazgos de un estímulo “más débil” que la primera dosis con o sin dosis de refuerzo son inesperados.

Por otro lado, no existen informes en la actualidad sobre casos de brotes de hepatitis B tras la vacunación con Hexavac, teniendo en cuenta que la UE es una región poco endémica y los riesgos individuales solamente aumentarían de forma potencial a medida que pasen los años.

Sin embargo, según los conocimientos actuales, el CHMP considera que las vacunas infantiles de la hepatitis B deberían ser tan inmunogénicas como sea posible, siendo necesaria como máximo una sola dosis de refuerzo durante la adolescencia para garantizar una eficacia protectora de los sujetos vacunados en el momento en que puedan estar expuestos a un mayor riesgo de infección en comparación con la infancia.

El titular de la autorización de comercialización reiteró su compromiso de realizar un examen para discriminar los lotes de Hexavac que han demostrado una buena respuesta inmunitaria frente a los que han presentado una respuesta insuficiente durante los ensayos clínicos. Además, el titular propone realizar cambios en el texto relativo a la Información sobre el producto, a saber, la administración por separado de las vacunas de conjugados neumocócicos y meningocócicos. Se han estado realizando esfuerzos continuados con el objetivo de mejorar la inmunogenicidad del componente HepB de Hexavac. El titular de la autorización de comercialización también propuso llevar a cabo estudios adicionales y seguir desarrollando el programa de vigilancia de la hepatitis B.

A pesar de las propuestas del titular de la autorización de comercialización, el CHMP consideró que la aplicabilidad de estas propuestas debe justificarse por medio de datos, cuya validez es necesario determinar. Además, las modificaciones del texto de Información sobre el producto propuestas fueron insuficientes para solucionar de forma adecuada las consecuencias negativas sobre la eficacia de HepB derivadas de las variaciones en el proceso de fabricación.

CONCLUSIÓN

En general, el CHMP consideró la naturaleza multifactorial de la baja inmunogenicidad del componente HepB de Hexavac. Se hizo referencia a la elevada variabilidad de la calidad del componente HepB contenido en Hexavac como resultado de un proceso de fabricación en el cual no ha podido identificarse la causa de origen de la baja inmunogenicidad.

Estos hechos se consideraron junto con las consecuencias clínicas observadas hasta la fecha y los evidentes bajos beneficios e incertidumbres obtenidos con la vacunación de la hepatitis B utilizando Hexavac en la población destinataria.

Teniendo en cuenta los datos disponibles hoy en día sobre la baja inmunogenicidad, el CHMP identificó un riesgo potencial asociado a la vacunación continuada con Hexavac, en términos de protección a largo plazo frente a la infección por hepatitis B y la fuerza de la respuesta inmunitaria del sujeto tras la primovacunación con Hexavac. El CHMP identificó que la disminución de la inmunogenicidad del componente HepB comercializado por el titular de la autorización de comercialización parece ser debida a la variabilidad en el proceso de producción de este componente.

El CHMP consideró que existen alternativas clínicas, es decir, vacunas hexavalentes o combinaciones equivalentes de vacunas que contienen los mismos componentes que Hexavac.

Considerando todos los puntos planteados, incluidos los límites de tiempo requeridos para explorar completamente los aspectos relacionados con la baja inmunogenicidad del componente HepB tras la

vacunación con Hexavac, el CHMP recomendó la suspensión de la Autorización de comercialización de Hexavac.

MOTIVOS DE LA SUSPENSIÓN DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN DE HEXAVAC

Considerando,

Que el CHMP emitió el dictamen de que Hexavac no puede seguir utilizándose normalmente en el contexto clínico por las razones que siguen a continuación:

- Teniendo en cuenta los datos disponibles hoy en día sobre la baja inmunogenicidad, el CHMP identificó un riesgo potencial asociado a la vacunación continuada con Hexavac, en cuanto a protección a largo plazo frente a la infección por hepatitis B y la fuerza de la respuesta inmunitaria del sujeto tras primovacunación con Hexavac.
- El CHMP identificó que la disminución de la inmunogenicidad del componente HepB comercializado por el titular de la autorización de comercialización parece ser debida a la variabilidad en el proceso de producción de este componente.
- El CHMP consideró que la relación entre beneficio y riesgo de Hexavac para la primovacunación y la revacunación de niños contra la difteria, el tétanos, la tos ferina, la hepatitis B causada por todos los subtipos de virus conocidos, la poliomielitis e infecciones invasivas causadas por *Haemophilus influenzae* tipo b, no fue favorable.

El CHMP ha recomendado la suspensión de la autorización de comercialización de Hexavac.

Medicamento con autorización anulada