

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

INTRODUZIONE

Hexavac è un vaccino esavalente contenente antigeni combinati derivati da *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, virus dell'epatite B, virus della poliomielite e *Haemophilus influenzae* tipo b. Questo vaccino combinato è indicato per la vaccinazione primaria e la rivaccinazione dei bambini contro i virus e i batteri suddetti.

Sono stati valutati e ampiamente discussi dal comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) e dai suoi gruppi di lavoro (gruppo di lavoro sulle biotecnologie, gruppo di lavoro sui vaccini) gli aspetti riguardanti l'immunogenicità relativamente bassa della componente dell'epatite B (HepB) contenuta in Hexavac.

Il 26 maggio 2005 il CHMP ha concordato sulla necessità di convocare una riunione ad hoc del gruppo di esperti sulla protezione dall'epatite offerta nel breve e lungo termine dai vaccini ricombinanti contro l'epatite B. Il CHMP ha espresso preoccupazione per le prove di variabilità non prevedibile della risposta anticorpale all'epatite B dopo la vaccinazione con Hexavac. Tale variabilità sembra correlata a variazioni attualmente non controllabili che intercorrono 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 l'induzione della risposta immunitaria dopo l'immunizzazione primaria con questo vaccino.

Tra luglio e settembre 2005 il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito spiegazioni orali al CHMP e ai suoi gruppi di lavoro in merito alla bassa immunogenicità della componente HepB nella protezione a lungo termine contro l'epatite B assicurata da Hexavac.

Il 14 settembre 2005 la Commissione europea (CE) ha avviato una procedura ai sensi dell'articolo 18 del regolamento (CEE) n. 2309/93 del Consiglio, e successive modifiche, dopo che il CHMP aveva espresso timori sulla bassa immunogenicità della componente HepB di Hexavac. 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 Hexavac nell'ambito di una procedura ai sensi dell'articolo 18 del regolamento (CEE) n. 2309/93 del Consiglio e successive modifiche.

DISCUSSIONE

I timori sull'immunogenicità della componente HepB sono aumentati quando si sono osservati tassi di sieroconversione inferiori rispetto alle aspettative dopo la somministrazione di Hexavac in concomitanza con altri vaccini meningococcici e pneumococcici. Tali osservazioni sono sfociate in un programma d'investigazione intensivo approvato dal titolare dell'autorizzazione per l'immissione in commercio (MAH) per individuare il motivo della ridotta risposta immunitaria.

Il MAH ha studiato le variazioni non prevedibili dell'immunogenicità della componente HepB e ha proposto l'elaborazione di strategie per trovare l'origine del problema nonché per produrre una formulazione più immunogena. In particolare, il MAH ha analizzato le fasi critiche del processo di fabbricazione, individuando così come strategia migliore per accrescere l'immunogenicità della componente HepB una fase modificata del processo di produzione.

Ai precedenti timori è venuto tuttavia ad aggiungersi un ulteriore elemento, dato dalla recente scoperta che bambini vaccinati con Hexavac nell'ambito dell'immunizzazione primaria sembravano rispondere alla dose di richiamo di un vaccino monovalente antiepatite B in funzione dei titoli medi geometrici

(GMT) ottenuti al termine del ciclo di vaccinazioni primarie. I lattanti con risposta immunitaria iniziale compresa tra 10 e 100 mIU/ml rispondevano meno efficacemente o non rispondevano affatto a una singola dose di vaccino monovalente anti-epatite B somministrato all'età di 7-9 anni rispetto ai coetanei con titoli iniziali compresi tra 100 e 1000 mIU/ml. Questi risultati poggiano su un numero piuttosto limitato di bambini studiati; ciò nonostante suscitano preoccupazione perché la raccolta di una stimolazione di risposta immunologica "più debole" rispetto all'immunizzazione primaria, con o senza richiamo, è del tutto inaspettata.

Al tempo stesso, non sono al momento riferiti casi di infezione da epatite B dopo la vaccinazione con Hexavac, dal momento che l'UE è una regione a bassa endemia e che i rischi individuali potrebbero aumentare soltanto in una fase successiva della vita.

Tuttavia, alla luce delle conoscenze attuali, il CHMP ritiene che i vaccini pediatrici contro l'epatite B debbano essere il più possibile immunogeni, tali da richiedere al massimo un'unica dose di richiamo durante l'adolescenza per garantire un'efficacia protettiva nell'eventualità in cui i soggetti vaccinati siano esposti a un accresciuto rischio di infezione rispetto all'infanzia.

Il MAH ha ribadito la propria disponibilità a produrre un test per distinguere i lotti di Hexavac che dimostrano una risposta immunitaria buona da quelli che dimostrano una risposta insufficiente nell'ambito di sperimentazioni cliniche. Inoltre, il MAH ha proposto di modificare il foglietto informativo, affinché i vaccini coniugati pneumococcici e meningococcici vengano somministrati separatamente. Il MAH sta lavorando ininterrottamente per migliorare l'immunogenicità della componente HepB di Hexavac. Ha proposto inoltre di effettuare ulteriori studi e di perfezionare il programma di vigilanza dell'epatite B.

Nonostante le proposte del MAH, il CHMP ha ritenuto che la loro fattibilità debba essere confortata da dati concreti, di cui è necessario determinare la validità. Inoltre, le modifiche proposte alla dicitura del foglietto illustrativo sono insufficienti per contrastare in maniera adeguata le conseguenze negative sull'efficacia immunitaria della componente HepB dovuta a variazioni intervenute durante il processo produttivo.

CONCLUSIONI

Nel complesso, il CHMP ha tenuto conto dei motivi plurimi della bassa immunogenicità della componente HepB di Hexavac. Ha fatto riferimento all'elevata variabilità della componente HepB di Hexavac riconducibile al processo produttivo, ma al tempo stesso sottolinea che la causa originaria della bassa immunogenicità riscontrata non è stata ancora individuata.

Questi fatti sono stati messi in correlazione con le ripercussioni cliniche osservate finora e con i benefici apparentemente scarsi e le incertezze riferite nel caso dei vaccini anti-epatite B effettuati con Hexavac sulla popolazione bersaglio.

Sulla base dei dati sulla bassa immunogenicità attualmente disponibili, il CHMP ha individuato un rischio potenziale associato all'immunizzazione continuata con Hexavac, in termini sia di protezione di lungo termine contro l'epatite B sia di induzione della risposta immunitaria nei soggetti vaccinati con Hexavac nell'ambito della vaccinazione primaria. Il CHMP ha stabilito che la ridotta immunogenicità della componente HepB immessa in commercio dal MAH sembra dovuta alla variabilità nel processo di produzione della stessa.

Il CHMP ha ritenuto che esistano alternative cliniche, per esempio vaccini esavalenti o combinazioni equivalenti di vaccini contenenti le stesse componenti di Hexavac.

Alla luce di tutti gli aspetti emersi, compresi i tempi necessari per studiare in maniera approfondita tutte le questioni correlate alla bassa immunogenicità della componente HepB dopo la vaccinazione con Hexavac, il CHMP ha raccomandato di sospendere l'autorizzazione all'immissione in commercio di Hexavac.

MOTIVI DELLA SOSPENSIONE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO DI HEXAVAC

Considerando che

il CHMP è del parere che Hexavac non può continuare a essere utilizzato nella normale pratica clinica per i seguenti motivi:

- sulla base dei dati sulla bassa immunogenicità attualmente disponibili, il CHMP ha individuato un rischio potenziale associato all'immunizzazione continuata con Hexavac, in termini sia di protezione di lungo termine contro l'epatite B sia di induzione della risposta immunitaria nei soggetti vaccinati con Hexavac nell'ambito dell'immunizzazione primaria;
- il CHMP ha stabilito che la ridotta immunogenicità della componente HepB immessa in commercio dal MAH sembra dovuta alla variabilità nel processo di produzione della stessa;
- il CHMP ha considerato non favorevole il rapporto rischi/benefici di Hexavac per la vaccinazione primaria e di richiamo dei bambini contro difterite, tetano, pertosse, epatite B provocata da tutti i sottotipi noti di virus, poliomielite e infezioni invasive riconducibili a *Haemophilus influenzae* tipo b,

il CHMP raccomanda la sospensione delle autorizzazioni all'immissione in commercio per Hexavac.

Medicinale non più autorizzato