

# CONCLUSÕES E FUNDAMENTOS CIENTÍFICOS APRESENTADOS PELA EMEA PARA A SUSPENSÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO DO HEXAVAC

## INTRODUÇÃO

O Hexavac é uma vacina hexavalente que contém antígenos combinados derivados de *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, vírus da Hepatite B, vírus da poliomielite e *Haemophilus influenzae* tipo b. Esta vacina combinada está indicada na vacinação primária e de reforço de crianças, para protecção contra os vírus e bactérias referidos acima.

As questões relacionadas com a relativamente baixa imunogenicidade do componente da Hepatite B (HepB) no Hexavac foram avaliadas e amplamente debatidas pelo CHMP e pelos seus grupos de trabalho (grupo de trabalho “Biotecnologia”, grupo de trabalho “Vacinas”).

A 26 de Maio de 2005, o CHMP concordou com a necessidade de convocar uma reunião de um grupo de peritos *ad hoc* para tratar a questão da protecção a curto e longo prazo contra a Hepatite B proporcionada pelas vacinas recombinantes contra a Hepatite B. O CHMP expressou a sua preocupação em relação ao facto de existirem provas de uma variabilidade imprevisível na resposta dos anti-corpos da Hepatite B após a vacinação com Hexavac. Esta variabilidade parece estar relacionada com as variações actualmente incontroláveis no processo de fabrico do componente HepB da vacina recombinante. Foi também expressa preocupação quanto à baixa imunogenicidade do componente HepB do Hexavac e às possíveis consequências na protecção a longo prazo contra a infecção por Hepatite B e a necessidade de reforço após a primeira dose de vacinação com esta vacina.

Entre Julho e Setembro de 2005, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado prestou esclarecimentos verbais ao CHMP e aos seus grupos de trabalho relativamente à baixa imunogenicidade do componente HepB na protecção a longo prazo contra a Hepatite B proporcionada pelo Hexavac.

A 14 de Setembro de 2005, a Comissão Europeia (CE) desencadeou o processo, nos termos do artigo 18.º do Regulamento (CEE) Nº 2309/93 do Conselho, com a última redacção que lhe foi dada, após o CHMP ter expressado a sua preocupação relativamente à baixa imunogenicidade do componente HepB do Hexavac. Foi solicitado ao CHMP um parecer quanto à manutenção, alteração, suspensão ou cancelamento da autorização de introdução no mercado do Hexavac, no âmbito de um processo nos termos do artigo 18º do Regulamento (CEE) Nº 2309/93 do Conselho, com a última redacção que lhe foi dada.

## DISCUSSÃO

As preocupações relativamente à imunogenicidade do componente HepB aumentaram com a observação de taxas de seroconversão inferiores às previstas, após a administração concomitante de Hexavac com outras vacinas meningocócicas e pneumocócicas. Estas observações conduziram a um intensivo programa de investigação, ao qual o titular da autorização de introdução no mercado deu o seu acordo, com o objectivo de identificar o motivo da resposta imunitária inferior.

O titular da autorização de introdução no mercado investigou as variações imprevisíveis da imunogenicidade do componente HepB, e propôs o desenvolvimento de estratégias que permitissem identificar a origem do problema, assim como a produção de uma fórmula mais imunogénica. O titular procedeu também à investigação das fases críticas do processo de fabrico, tendo sido identificada a alteração de uma das fases do processo como a estratégia com maiores probabilidades de aumentar a imunogenicidade do componente HepB.

Foram levantadas questões adicionais pela descoberta recente de que crianças primariamente imunizadas com o Hexavac, aparentemente respondem a uma dose de reforço de uma vacina monovalente contra a Hepatite B como função das taxas geométricas médias (TGM) obtidas após conclusão da série de imunização primária. As crianças com uma resposta imunológica inicial entre 10 e 100 mUI/ml de anti-AgHBs responderam de forma menos eficaz ou não responderam a uma dose única de vacina monovalente contra a Hepatite B administrada entre os 7 e os 9 anos de idade, quando comparadas com crianças com uma taxa inicial entre 100 e 1000 mUI/ml. Estes resultados basearam-se num número relativamente limitado de crianças mas geraram alguma preocupação, uma vez que não se esperam resultados de um desafio “inferiores” à dose primária, com ou sem dose de reforço.

Por outro lado, não existem actualmente relatórios de casos de surto de Hepatite B após a vacinação com o Hexavac, tendo em conta que a UE é uma região de baixa endemia e que os riscos individuais aumentam potencialmente apenas em fases mais avançadas da vida.

Não obstante, em conformidade com os conhecimentos actuais, o CHMP considera que a vacinação infantil contra a Hepatite B deve ser o mais imunogénica possível, requerendo no máximo uma dose única de reforço durante a adolescência, a fim de garantir a sua eficácia em termos de protecção no momento em que os sujeitos vacinados possam ser expostos a um risco mais elevado de infecção, quando comparado com a fase de lactação e a infância.

O titular da autorização de introdução no mercado reiterou o seu compromisso de criar um teste para discriminar lotes de Hexavac que demonstraram apresentar uma boa resposta imunológica por oposição a uma resposta imunológica insuficiente, durante os ensaios clínicos. Além disso, o titular propôs a introdução de alterações na Informação de Produto, nomeadamente a administração separada de vacinas meningocócicas e pneumocócicas conjugadas. Continuam a ser envidados esforços no sentido de melhorar a imunogenicidade do componente HepB do Hexavac. O titular propôs ainda a realização de estudos adicionais e um maior desenvolvimento do programa de vigilância da Hepatite B.

Não obstante as propostas apresentadas pelo titular da autorização de introdução no mercado, o CHMP considerou que a aplicabilidade das propostas do titular da autorização de introdução no mercado devem ser consubstanciadas em dados, cuja validade deve ser determinada. Adicionalmente, as alterações propostas à redacção da Informação do Produto foram insuficientes para responder adequadamente às consequências negativas da eficácia do HepB resultante das variações no processo de fabrico.

## CONCLUSÃO

De um modo geral, o CHMP considerou a natureza multifacetada da baixa imunogenicidade do componente HepB no Hexavac. Foi feita referência à qualidade altamente variável do componente HepB contido no Hexavac, resultante de um processo de fabrico onde não foi possível identificar a causa primária da baixa imunogenicidade.

Estes factos foram perspectivados tendo em conta as consequências clínicas observadas até ao momento e as vantagens aparentemente reduzidas, bem como as incertezas obtidas com a vacinação contra a Hepatite B, utilizando o Hexavac na população alvo.

Considerando os dados disponíveis actualmente sobre a baixa imunogenicidade, o CHMP identificou um possível risco associado à vacinação contínua com o Hexavac, em termos de protecção a longo prazo contra a infecção da Hepatite B e a necessidade de reforço dos indivíduos após uma primeira dose de Hexavac. O CHMP considerou que a imunogenicidade reduzida do componente HepB comercializado pelo titular da autorização de introdução no mercado parece dever-se à variabilidade ocorrida no processo de produção deste componente.

O CHMP considerou que existem alternativas clínicas, ou seja, vacinas hexavalentes ou combinações equivalentes de vacinas que contêm os mesmos componentes que o Hexavac.

Considerando todos os pontos levantados, incluindo os períodos necessários para explorar plenamente todas as questões relacionadas com a baixa imunogenicidade do componente HepB após a vacinação com o Hexavac, o CHMP recomendou a suspensão da Autorização de Introdução no Mercado do Hexavac.

## **FUNDAMENTOS PARA A SUSPENSÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO DO HEXAVAC**

CONSIDERANDO QUE:

O CHMP considera que o Hexavac deixou de poder ser mantido em utilização clínica normal pelos seguintes motivos:

- Considerando os dados actualmente disponíveis sobre a baixa imunogenicidade, o CHMP identificou um possível risco associado à vacinação contínua com o Hexavac, em termos de protecção a longo prazo contra a infecção da Hepatite B e a necessidade de reforço dos indivíduos após uma primeira dose de Hexavac.
- O CHMP considerou que a imunogenicidade reduzida do componente HepB comercializado pelo titular da autorização de introdução no mercado parece dever-se à variabilidade ocorrida no processo de produção deste componente.
- O CHMP considerou que a relação de benefício/risco do Hexavac, para a vacinação primária e de reforço de crianças contra difteria, tétano, tosse convulsa e Hepatite B causada por todos os subtipos de vírus, poliomielite e infecções invasivas conhecidos causados por *Haemophilus influenzae* tipo b, não era favorável.

O CHMP recomendou a suspensão da Autorização de Introdução no Mercado para o Hexavac.

Medicamento já não autorizado