Безопасность и качество вакцин против гепатита В: часто задаваемые в регионе вопросы

Что нового произошло с 2001 года после совещания в Санкт-Петербурге?

Филипп Дюкло
Всемирная организация здравоохранения

Совещание по укреплению систем иммунизации и внедрению вакцины против гепатита В в Центральной и Восточной Европе и Новых независимых государствах

25-28 мая 2004 г., Киев, Украина

Вакцинные препараты

- Очищенные препараты поверхностного антигена гепатита В
- Изготавливаются путем сбора поверхностного антигена гепатита В из плазмы хронических больных или введением плазмидов в дрожжи или клетки млекопитающих
- Фосфат или гидроокись алюминия
- Иногда в качестве консерванта используется тиомерсал

Преквалификация вакцин для поставок в рамках ООН

- ВОЗ консультирует ЮНИСЕФ
  - Независимое мнение/консультация по качеству вакцин
- Цели
  - Обеспечить безопасность и эффективность вакцин
  - Обеспечить соответствие вакцин требованиям программы (активность, теплоустойчивость, форма, этикетирование, условия транспортировки…)
- Принципы и процесс
  - Полная оценка национальных контрольных органов (НКО) по установленным показателям. Шесть основных функций.
  - Проверка процесса производства и процедур контроля качества
  - Проверка на соответствие серий препаратов стандартам
  - Совместные посещения представителями НКО/ВОЗ заводов-производителей
  - Оценка раз в два года
  - Выборочная проверка партий препаратов
  - Постоянное отслеживание рекламаций

Преквалифицированные вакцины против гепатита В (май 2004 г.)

- Берна Биотек (в прошлом Зеленый Крест, Корея), Швейцария/Южная Корея
- Центр генетической инженерии и биотехнологий, Куба
- ГлаксоСмитКляйн, Бельгия, а также АКДС-ГепВ и АКДС-ГепВ с Hib
- LG Лайф Сайенсис Лтд, Южная Корея
- Мерк и Ко. Инк, США
- Шанта Биотехникс Прайвит Лтд., Индия

Все вакцины - рекомбинантные

Вопросы безопасности вакцин с позиций ВОЗ

- Глобальные вопросы с некоторыми региональными различиями
- Включают активные ингредиенты или неспецифические субстанции и заболевания неизвестной этиологии
- “Слияние”
- Возможность образования сигнала и систематический поиск для выявления ложных ассоциаций и выработки ошибочных гипотез
- Может создать огромный объем работы и неоправданный страх
- Необходимость быстрой проверки гипотезы и международного сотрудничества
- Наука в сочетании с юридическими аспектами
- Ложное представление о том, что вакцины из развивающихся стран и стандарты ВОЗ для них – низкого качества

Эпиднадзор, регистрация случая, ряда случаев: неполная картина

Пример: население -- 200 000

риск заболевания -- 1/10 000

охват прививками -- 80%

	Заболевание		Всего
	Да	Нет	
Привитые	16	159 984	160 000
Не привитые	4	39 996	40 000

Злоупотребления данными фармакологического надзора и опасность “выуживания фактов”: пример

- Geier et al. эксперт безопасности вакцинации та B, 2
  - Выводы: ри ен еврологических, желудочно-к их и дерматологиче
  - Но
    - Злоупотребл S
    - В качестве я подсчета степени риска исп С – это вызвало много м ибочные воспо ст, назначение, вери ноза)
    - «Т пользовани

Источники информации для принятия решений

- Обзор литературы и данных фармакологического надзора
- Систематические обзоры и мета-анализы (Cochrane)
- Независимый обзор, например, по гепатиту В
  - Национальные обзоры
    - ANAES и AFSSAPS во Франции
  - Институт медицины США
    - 1994 г., общий обзор
    - 2002 г., демиелинизирующие заболевания
  - Совет по профилактике вирусных гепатитов, 1998 г.
  - Европейская ассоциация по изучению печени, 2002 г.
  - Глобальный консультативный комитет по безопасности вакцин (ГККБВ), с 1999 г.

Глобальный консультативный комитет по безопасности вакцин (ГККБВ)

- Экспертный, научный, клинический консультативный орган при ВОЗ
  - Оперативный независимый ответ на глобальные проблемы, связанные с безопасностью вакцин
  - Оценка взаимосвязи между вакцинами и реакциями, которые приписываются их действию
  - Со[illegible] за[illegible]
  - **Многопрофильный глобальный орган, работающий при строгом соблюдении правил конфиденциальности и полного согласия**
  - Специальные комитеты и проведение исследований
  - Рассматривает вопросы, определяемые секретариатом и комитетом
  - Правительства обращаются в ГККБВ в особо сложных случаях
  - Имеет возможность оказывать влияние на национальные и международные программы

Наилучшее решение в непонятной ситуации

Вопросы безопасности, которые обсуждались в 2002-2003 гг.

- Макрофагальный миофасциит (ММФ) и алюминий-содержащие вакцины
- Тиомерсал и его воздействие на здоровье
- Аутоиммунные заболевания и вакцины
- Потенциальная контаминация вакцин TSE
- Побочные реакции после введения паротитной вакцины
- Выживаемость детей после плановой иммунизации
- Безопасность вакцины против желтой лихорадки
- Пост-вакцинальный риск у ВИЧ-инфицированных детей
- Вакцина КПК и аутизм
- Рассеянный склероз и вакцинация против гепатита В
- Лейкемия и вакцинация против гепатита В
- Окуло-респираторный синдром после вакцинации против гриппа
- Паралич Белла после интраназальной вакцинации
- Безопасность вакцин против оспы

Сообщения ГККБВ

2002, 77, 389-404 No. 47

Weekly epidemiological r
Relevé épidémiologique hebdoma

22 NOVEMBER 2002, 77th YEAR / 22 NOVEMBRE 2002, 77e ANNÉE
No. 47, 2002, 77, 389-404
http://www.who.int/wer

Contents
389 Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 20–21 June 2002
394 Draft WHO Guidelines on the Use of Vaccines and Antivirals during Influenza Pandemics

Sommaire
389 Comité consultatif mondial sur la Sécurité des Vaccins, 20-21 juin 2002
394 Projet de recommandations de l'OMS sur l'utilisation de vaccins et d'antiviraux lors des pandémies de grippe

Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 20–21 June 2002

The Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS) was established in 1999 by WHO to respond promptly, efficiently, independently (of WHO), and with scientific rigour to vaccine safety issues of potential global importance. The Committee meets twice a year on a regular basis.

GACVS is a scientific and clinical advisory body that aims to provide a reliable and independent assessment of vaccine safety issues through:

Comité consultatif m sur la Sécurité des Va 20-21 juin 2002

L'OMS a créé le Comité consulta la Sécurité des Vaccins (GACVS répondre rapidement, efficacem dépendance (vis-à-vis de l'OMS) rigueur scientifique voulue au sécurité vaccinale pouvant con ble du monde. Le Comité se r ment deux fois par an.

Compétent dans les domaines sc nique, le GACVS est un organe c pour mission de procéder de m indépendante à l'étude des probl té des vaccins par:

Глобальный консультативный комитет п безопасности вакцин, 3-4 декабря 2003 г.

Глобальный консультативный комитет по бе вакцин (ГККБВ), или Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS), был создан Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 1999 году с целью осуществлять оперативные, эффективные и независимые (от ВОЗ) научно обоснованные действия по проблемам безопасности вакцин, имеющим глобальное значение [см. «Weekly Epidemiological Record», 1999, №41, с.337-340]. Комитет функционирует как консультативный орган ВОЗ по научным и клиническим вопросам.

- Health topics
- Publications
- Research tools
- WHO sites
- GACVS home
- About us
- Topics
- Committee reports
- Causality assessment process

Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS)

The Global Advisory Committee on Vaccine Safety was established in 1999 to respond promptly, efficiently, and with scientific rigour to vaccine safety issues of potential global importance.

Safety of smallpox vaccines

At its 8th meeting held on 11-12 June 2003, the Committee concluded that there is a real risk of serious adverse events following immunization with smallpox vaccine, including safety issues that have not previously been recognized, that there may be significant potential risks to contacts of vaccinees, and that implementation of immunization would require significant capacity and resources.
More information

Source : CDC

Adverse events following mumps vaccination

At its 8th meeting held on 11-12 June 2003, the Committee concluded that risk estimates of vaccine-derived mumps meningitis vary between studies, reflecting differences in study settings and circumstances, and degrees of surveillance. More information

Hepatitis B	Thiomersal	BCG
Latest reports on hepatitis B and leukaemia	August 2003 report on thiomersal and vaccines	BCG in immuno-compromised individuals

Smallpox
Thiomersal
Hepatitis b and leukaemia

Contact us:
Global Advisory Committee on Va Safety
World Health Organization (WH
20 Avenue Appia
1211 Geneva 27
Switzerland
Tel: +41 (22) 791
Fax: +41 (22) 791
Telex: 415 416
Telegraph: UNISA GENEVA
Email: gacvs@wh

www.who.int/vaccine_safety/en/

Компьютерная сеть

- Информационная связь между ГККБВ/ВОЗ и объективными вэб-сайтами (соответствующими «надлежащей информационной практике» - НИП)
- Заблаговременное информирование основных партнеров о возникающих проблемах
- Преимущества
  - Определение возникающих проблем
  - Более квалифицированные ответы на конкретные вопросы
  - Повышение вероятности нахождения разыскиваемого сайта
  - Дополнительное доверие к информации на сайтах, использующих НИП
- Критерии надежности вэб-сайтов

Предлагаемые критерии для использования ГККБВ при оценке ВЭб-сайтов

- Достоверность (основной критерий)
- Содержание (важный критерий)
- Доступность (практический критерий)
- Дизайн (желаемый критерий)

Параметры безопасности

- Болевые ощущения и болезненность в 15% (3%-29%) случаев при вакцинации и температура > 37,7°с в 1%-6%
- Повышенная температура, головная боль, напряжение и боль в мышцах, тошнота, рвота, потеря аппетита и утомление наблюдались так же часто, как и при использовании плацебо
- Один случай анафилактических реакций на 600 000 доз
- Случаи ревматического артрита, тиреоидита, волчанки, гематологических нарушений и рассеянного склероза, но причинные связи не установлены
- Отсутствие связи с GBS
- Отсутствие связи с диабетом
- Выпадение волос

Вакцинация против гепатита В и острый лимфобластолейкоз (ОЛЛ)

- Согласно исследованиям Беркли, существует связь между вакцинацией против гепатита В и риском ОЛЛ
- Исследователи предположили, что это может быть вызвано тиомерсалом
- Обзор ГККБВ с июня 2002 г.
  - Указанное предположение было сделано на основании одной работы без обоснованных доказательств
  - Не исключается ошибка статистических или эпидемиологических данных
  - Четыре дополнительных исследования не подтвердили подобную связь
  - CDC в своем обзоре аннулировал первоначальные данные
- Связь отсутствует, рекомендации пересматриваться не будут

Тиомерсал в вакцинах

- 1999 г. – беспокойство в США в связи с превышением допустимых границ совокупного количества ртути, установленных одним из агентств для метиловой ртути
- Экспертиза ГККБВ с июня 2002 г.
  - Фармакокинетические параметры этиловой (тиомерсал) и метиловой ртути различны
  - Результаты двух крупных эпидемиологических исследований подтвердили безопасность тиомерсал-содержащих вакцин
  - Выводы ГККБВ:
    - Нет данных относительно токсичности тиомерсала в вакцинах
    - Нет оснований изменять существующую практику иммунопрофилактики
    - Недостаточно доказательств для применения данных, полученных при анализе группы доношенных с хорошим статусом питания, к недоношенным или детям с нарушением питания
    - ВОЗ должна способствовать проведению дальнейших исследований

Вакцинация против гепатита В во Франции

- 1982 Рекомендована для медработников и групп высокого риска
- 1991 Обязательна для медработников
- 1994-95 Всеобщая вакцинация
  - новорожденные и дети младшего возраста
  - подростки: в школах
- 1998 Вакцинацией охвачено около 25 млн. человек
  1999 Привито 34 - 45% населения
  - 18 млн. взрослых
  - 9 млн. детей ≤ 15 year
  - 1,8 млн. детей ≤ 2 year
- 60% доз было получено взрослыми в возрасте 20-44 лет

Франция: предположение о существовании связи между вакциной против гепатита В и РС

- 1991 Сообщение о случаях заболевания в журнале «Ланцет»
- 1994 Официальное исследование по фармакологическому надзору
- 1995 Письмо «Dear Doctor»
- 1995-98 Растущее давление
- Окт. 98 Временное прекращение программы вакцинации подростков в школах
  - НО
    - Глобальные программы по детской иммунизации продолжаются
    - Вакцины все еще рекомендуются для взрослых из групп риска
    - Продолжающаяся поддержка программы вакцинации подростков врачом первичной помощи

Пост-маркетинговый эпиднадзор (Франция) данные на 31 декабря, 2000 г.

- 771 случай центрального нервного демиелизирующего заболевания (569 РС) и 91 случай периферического демиелизирующего заболевания
- От 1 дня до 5 лет после вакцинации (в среднем 60 дней)
- 20 случаев РС у детей<=15 лет, включая 19 первых случаев; 0 случаев в< 24 месяца
- Распределение по возрасту и полу подобно случаям РС среди всего населения
- Увеличение количества зарегистрированных случаев в 1998-1999 гг.
- *Незначительные различия между наблюдаемым и ожидаемым количеством случаев*
- Большинство регистрируемых в мире случаев РС наблюдается во Франции

Вакцинация против гепатита В и рассеянный склероз (РС)

Июнь 2002 г. :

- **“Анализ данных полученных сообщений и результаты 9 эпидемиологических исследований не подтверждают причинную связь между РС и вакцинацией против гепатита В. Наиболее вероятное объяснение – простое совпадение” Не существует причин из-за которых следовало бы вносить предложение об изменении рекомендации по всеобщему охвату вакцинами против гепатита В детей и юношей**
- **Декабрь 2003 г.:**
- **Обзор неопубликованного исследования, предполагающего возможную зависимость (Hernan et al.)**
- **Возможное увеличение риска начала РС через 3 года после вакцинации**
- **Возможное предубеждение и случайно-обнаруженная зависимость (небольшое количество)**
- **В существующие рекомендации и заключения ГККБВ изменения внесены не будут**

Макрофагальный миофасциит (ММФ)

- Локализированное гистопатологическое повреждение с макрофагами и содержанием алюминия
- Гипотеза
  - Связан ли с общим синдромом?
  - Результат или причина?
    Многочисленные консультации по этому вопросу с ГККБВ (с 1999 г.)
  - Микроскопические повреждения в результате иммунизации
  - Предварительные результаты опытов на животных и исследование функции макрофагов дополнительно подтверждают «след» вакцины
  - Необходимость проведения эпидемиологического исследования для установления наличия взаимосвязи между повреждениями ММФ и общими условиями
  - Эпидемиологическое исследование, проведенное во Франции: после повреждения наблюдается повышенная утомляемость при отсутствии конкретной патологии
  - Согласно проведенным исследованиям, нет данных об опасности алюминий-содержащих вакцин для здоровья

Часто задаваемые вопросы!

- Можно ли предлагать через Фонд вакцин и ЮНИСЕФ тиомерсал-содержащие вакцины, тогда как другие страны пользуются вакцинами без тиомерсала?
  - Безусловно
- Являются ли тиомерсал-содержащие вакцины против гепатита В достаточно безопасными для использования при рождении ребенка?
  - Да
- Может ли доза вакцины против гепатита В вводиться одновременно с БЦЖ при рождении ребенка?
  - Да
  - Исследование Ota et al.
    - показывает, что совместное введение вакцин повышает ответ (особенно ответ Ab) на вакцину против гепатита В
    - реактогенность не изменяется (очень низкие значения)
- Другие вопросы?