

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten



Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG)

Vraag en antwoord:  
Hulpstoffen en bewaarmiddelen

Pieter Neels, MD  
CHMP Member  
Vice-Chair Vaccine Working Party

18/02/2011

FAGG/PN  
18/02/2011

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Vraag 2

- Achtergrondinformatie over adjuvantia en bewaarmiddelen bij vaccins en Risico op allergische reacties of andere reacties op een van deze stoffen.
- Aangewezen procedure bij melding 'allergie voor bewaarmiddelen' bij anamnese voorafgaand aan een vaccinatie.

FAGG/PN  
18/02/2011

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Vraag 2

Onderscheid maken tussen:

- Exipienten
- Residus en onzuiverheden
- Bewaarmiddelen (preservatieven)
- Adjuvants

- Een verschil in allergie en reactogeniciteit

FAGG/PN  
18/02/2011

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Allergie en reactogeniciteit Vraag 2

Reactogeniciteit (1): ook aanwezig in placebo groep!

- Eigen aan vaccinatie:
  - Lichaamsvreemde stof
  - Opstarten immunologische reactie
- Locale reacties:
  - Pijn bij inspuiting, roodheid, zwelling
- Algemene reacties:
  - koorts, onwel voelen, griepaal syndroom, moeheid, asthenie, hoofdpijn
- Vroegtijdig (1 à 2d) versus laattijdig (7 à 10d) (geïnactiveerde vaccins[DTP] versus levende [MBR])

FAGG/PN  
18/02/2011

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Allergie en reactogeniciteit Vraag 2

Reactogeniciteit (2):

- Neemt toe naarmate men meer antigenen toedient
  - Vb: Whole cell Pertussis (> 3000 Ag) versus acellulair Pertussis (2-5 Ag)
  - Infanrix hexa versus Infanrix hexa plus Prevenar
- Neemt toe met de complexiteit
  - Adjuvantia
- Hoe immunogener hoe reactogener?
  - Niet aangetoond voor een aantal vaccins

FAGG/PN  
18/02/2011

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Allergie en reactogeniciteit Vraag 2

Allergie (1):

- Immunologische reactie IgE gemedieerd
  - Niet gekend bij eerste blootstelling
- Specifieke symptomatologie:
  - Anafylactische shock, Quincke oedeem
  - Urticaria (netelroos)
  - Ernst symptomatologie neemt toe met frequentie van blootstelling
- Stof specifiek, gekende voorbeelden:
  - Wespenbeet
  - Voedselallergieën zoals ei, pinda's,...
  - Luchtwegen: huisstofmijt, katten, honden, klimop,...
  - Huid: contactallergie, nikkel, ...

FAGG/PN  
18/02/2011

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

### Allergie en reactogeniciteit Vraag 2

**Allergie (2):**

- Beschreven voor
  - Pertussis (herhaalde toediening)
- Meeste Griepvaccins geteeld op bevruchte eieren
  - Opletten met ei-allergische patiënt:
    - ⇒ Hoe sterk is de evidentie
    - ⇒ Vaccineren onder verhoogde waakzaamheid (hospitaalmilieu)
- Allergie probleem niet overdrijven
  - Anafylactie: zeldzaam: orde van 1/milj. vaccinaties
    - ⇒ In NI geen adrenaline bij vaccinatoren!
    - ⇒ R/B negatief: kans op fouten en verkeerd gebruik te groot

FAGGPN 18/02/2011 7

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

### Allergie en reactogeniciteit Vraag 2

**Allergie (3):**

- Wel anamnese
  - Patiënt met gekende en gedocumenteerde allergie
  - Nakijken waarover dit gaat
  - Bewaarmiddelen voor voeding zijn een heterogene groep
  - ±20 bewaarmiddelen uit voeding ook in geneesmiddelen
  - Overlap met vaccins vrij klein toch 2 gevonden:
    - Additief 223: metabisulphiet in Ixiaro (Jap Ence) vermoedelijk een residu
    - Additief 285: Na tetraboraat (Comvax (Hib/Hep B), Vaqta (HepA) et Gardasil)

FAGGPN 18/02/2011 8

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

### Additieven (1) Vraag 2

Zoals uit vorige blijkt, weinig allergische reacties buiten de gekende: ei allergie, gedocumenteerde allergenen

- Hulpstoffen / Exipienten (niet volledig, en ze zitten niet in alle vaccins)
  - ⇒ Natriumchloride (NaCl)
  - ⇒ natriumdihydrogenfosfaatdihydraat (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2 H<sub>2</sub>O)...
  - ⇒ L-histidine
  - ⇒ Polysorbaat 80
  - ⇒ Natriumboraaat
  - ⇒ Barnsteenzuur
  - ⇒ Medium 199 dat hoofdzakelijk aminozuren, mineraalzouten en vitamines bevat

FAGGPN 18/02/2011 9

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

### Additieven (2) Vraag 2

- Residu
  - Ei
    - ⇒ Bij griepvaccin gekend: ei (ovalbumine) mag max 1x10<sup>-6</sup>g in realiteit 10<sup>-9</sup>g
    - ⇒ MBR: ook mazelen en bof worden op ei gekweekt
  - Formaldehyde (zit in allerlei synthetische producten)
    - ⇒ Ook in geïnactiveerde flu vaccins mag max 0,2x10<sup>-3</sup>g in realiteit 0,2- 1x10<sup>-6</sup>g

FAGGPN 18/02/2011 10

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

### Additieven (3) Vraag 2

- Bewaarmiddelen, nodig in bepaalde vaccins zeer zeker in multidoses (ontwikkelingslanden én Pandemrix)
  - ✓ Best gekende in vaccins:
    - ⇒ Thiomersal 5 à 50 µg, goed gekend, veel nonsens over verteld, nooit harde bewijzen voor deze nonsens zit niet meer in de baby vaccins
    - ⇒ Phenoxy-ethanol, ook goed gekend, ook veel nonsens over geschreven

FAGGPN 18/02/2011 11

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

### Additieven (4) Vraag 2

- Adjuvants (1): oude: Al zouten: fosfaat en sulfaat

Aluminium	Aluminium hydroxide or aluminium phosphate or aluminium hydroxyphosphate sulfate	Ambirix® (GSK Biologicals) Danonix® (GSK Biologicals) Fluarix® (GSK Biologicals) Gardasil® (Sanofi Pasteur MSD, Lyon, France/Silgard® (Merck Sharp & Dohme Ltd., Hertfordshire, UK) Hibvax® (Sanofi Pasteur MSD) Hexavac® (Sanofi Pasteur MSD) Infanrix® hexa (GSK Biologicals) Infanrix® penta (GSK Biologicals) Synflorix® (GSK Biologicals)	Hepatitis A and hepatitis B Influenza HPV  Hepatitis B Diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, polio virus, Haemophilus influenzae type B Diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, polio virus, Haemophilus influenzae type B Diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, polio virus Pneumococcal polysaccharide
-----------	--	--	---

- ⇒ Wateroplosbaar en dus veilig: Al wordt bij een normaal functionerende nier uitgescheiden via urine
- ⇒ Waarom? om het immuun antwoord te verbeteren: hogere As titers

FAGGPN 18/02/2011 12

New adjuvanted vaccines in pregnancy: what is known about their safety? Expert Rev. Vaccines 9(12), 1411-1422 (2010)

**Vraag 2**

**Additieven (5)**

➤ Adjuvants (2) : de nieuwe

AS03	Squalene, DL- $\alpha$ -tocopherol and polysorbate 80	Pandemrix® (GSK Biologicals, Rixensart, Belgium) Prepandrix® (GSK Biologicals) Arepanrix® (GSK Biologicals)	Influenza Influenza Influenza
MF59	Squalene, polysorbate 80 and sorbitan triolate	Fluad® (Chiron Vaccines, Siena, Italy) Aflunov®/Focetria® (Novartis, Siena, Italy)	Influenza Influenza
AS04	MPL and aluminium hydroxide/ phosphate	Cervarix® (GSK Biologicals) FENDrix® (GSK Biologicals)	HPV Hepatitis B
AF03	Squalene, sorbitan oleate, polyethylene cetostearyl ether and mannitol	Humenza® (Sanofi Pasteur SA, Lyon, France)	Influenza

⇒ AS04 een vetzuur  
 ⇒ AS03/MF59/AF03 squalenen, **23 vetzuren**  
 opgelet AS03 ≠ MF59 ≠ AF03, er zijn verschillen

FAGGPN 18/02/2011 13

New adjuvanted vaccines in pregnancy: what is known about their safety? Expert Rev. Vaccines 9(12), 1411-1422 (2010)

**Vraag 2**

**Additieven (6)**

Waarom zou iemand adjuvants willen gebruiken?

- Vaccine take
- Betere immuun response
- Hogere As titers, betere CMI
- Betere neutralising activity (betere As kwaliteit)
- In groepen met lagere immuniteit (ouderlingen, dialysis, kleine kinderen,...)
- Antigeen sparend
- Ten tijde van pandemie
- Met een paar Ag growth
- Duur Ag?

FAGGPN 18/02/2011 14

**Vraag 2**

**Additieven (7)**

➤ Adjuvants (4):

- Werken lokaal: eerste lymfeklier en stimuleren de immuunreactie, een voorbeeld:

**Anti-V5 HPV-16**

**Anti-J4 HPV-18**

FAGGPN 18/02/2011 15

\*Wilcoxon's non Parametric(p < 0.05)

**Vraag 2**

**Additieven (8)**

H5N1 HA was more immunogenic combined with MF59 than with aluminum hydroxide

NIAID bedside mix study of FLUVIRIN H5N1 HA

MF59: 7.5, 15 ug HA

Alum: 7.5, 15, 30 ug HA

HA alone: 7.5 - 45 ug

MF59 + 15 ug yielded:

Highest MN GMT (63, 45-88)

Highest seroprotection rate (81%, 64-93%)

FAGGPN 18/02/2011 16

**Vraag 2**

**Additieven (9)**

Safety van adjuvants (6)?

- Meer reactogeniciteit
  - ✓ Vooral lokale reacties: pijn, roodheid
  - ✓ Maar ook algemeen, meer koorts en spierpijn
  - ⇒ Toch voorzichtig zijn
    - Grote verschillen tussen regio's
    - Pandemrix vrij reactoegen in Se
    - Veel minder in de UK
- Lange termijn effecten: worden bestudeerd, heel veel gegevens onderweg uit grote cohort analyses en vigilantie trials en registers

FAGGPN 18/02/2011 17

**Vraag 2**

**Conclusies**

- Allergie is geen reactogeniciteit
  - Voorzichtigheid is geboden bij gekende allergie
- Onderscheid maken tussen hulpstoffen, residu's, bewaarmiddelen en adjuvants
  - ⇒ De nieuwe adjuvants zijn een doorbraak in de vaccinologie
  - ⇒ Lange termijn veiligheid moet verder onderzocht worden.

FAGGPN 18/02/2011 18