

Az új, csökkentett dózisú, hazai gyártású influenzavakcina (FluArt) forgalomba hozatalát követő első szezonjának biztonságossági vizsgálata

Vajó Péter¹ ■ Gyurján Orsolya dr.² ■ Szabó Ágnes Mira dr.²
Kalabay László dr.³ ■ Vajó Zoltán dr.³ ■ Torzsa Péter dr.³

¹Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Debrecen

²PRENET-ING Kft., Budaörs

³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Családorvosi Tanszék, Budapest

Bevezetés: A jelenleg engedélyezett szezonális influenzavakcinák hatóanyaga szinte kizárólag hasított, alegység- vagy teljes influenzavírus, amelyek vírustörzsenként 15 µg hemagglutininint tartalmaznak felnőtt, illetve 60 µg-ot idős betegek részére készült oltások esetében.

Célkitűzés: Jelen tanulmány a korábbi hazai prepandémiás és pandémiás influenzavakcinák tapasztalatai során, majd a szezonális influenzavakcina dóziskereső klinikai vizsgálatában alacsonyabb dózissal is immunogénnek bizonyult, új, 6 µg hatóanyag-tartalmú influenzavakcina (FluArt) első szezonjának biztonságossági adatait vizsgálja.

Módszer: Az Európai Gyógyszerfelügyelet által előírt termékspecifikus aktív felügyelet értelmében az új vakcina piacra kerülését követően azonnal, beavatkozással nem járó, forgalomba hozatalát követő gyógyszerbiztonsági vizsgálat lebonyolítására került sor az előírt populáció bevonásával. A vizsgálat során az oltást követő mellékhatások gyakoriságbeli változásának, a gyakoriság esetleges növekedésének a megfigyelése és dokumentálása történt, annak érdekében, hogy a vakcina alkalmazásával kapcsolatos kockázatok megelőzhetővé, csökkenthetővé váljanak. A statisztikai analízis Fischer-tesztel történt, 95%-os konfidenciaintervallum mellett.

Eredmények: Az 587 személy bevonásával elvégzett vizsgálatban 24 jelentett mellékhatásból nem jelent meg olyan, amely az eddigi klinikai fejlesztés, illetve a korábban alkalmazott 15 µg hemagglutininintartalmú vakcinák vizsgálata során ne lett volna ismert. A klinikai adatbázishoz képest nem volt megfigyelhető a jelentkező mellékhatások gyakoriságában lényeges eltérés.

Következtetések: Az eredmények alapján elmondható, hogy az új influenzavakcina a forgalomba hozatalát követő első szezonjában biztonságosnak bizonyult. A vizsgálat megerősítette az új influenzavakcina eredményes alkalmazását. Orv Hetil. 2017; 158(49): 1953–1959.

Kulcsszavak: prospektív, farmakovigilancia, kohorsz, gyermekek, felnőttek, időskorúak

Safety data of the new, reduced-dose influenza vaccine FluArt after its first season on the market

Introduction: The currently licensed seasonal influenza vaccines contain split, subunit or whole virions, typically in amounts of 15 µg hemagglutinin per virus strain for adult and up to 60 µg in elderly patients.

Aim: The present study reports safety data of the newly licensed, reduced dose vaccine with 6 µg of hemagglutinin per strain produced by Fluart (Hungary) after its first season on the market. The main objective of enhanced safety surveillance was to detect a potential increase in reactogenicity and allergic events that is intrinsic to the product in near real-time in the earliest vaccinated cohorts.

Method: The study methods were based on the Interim guidance on enhanced safety surveillance for seasonal influenza vaccines in the EU by the European Medicines Agency. Statistics: We used the Fisher exact test with 95% confidence intervals.

Results: We studied 587 patients and detected a total 24 adverse events, all of which have already been known during the licensing studies of the present vaccine. The frequencies of the adverse events were not different from what had been seen with the previously licensed 15 µg vaccine.

Conclusions: Based on the results, the authors conclude that the new, reduced dose vaccine FluArt is safe and tolerable.

Keywords: prospective, pharmacovigilance, cohort, children, adults, elderly

Vajó P, Gyurján O, Szabó ÁM, Kalabay L, Vajó Z, Torzsa P. [Safety data of the new, reduced-dose influenza vaccine FluArt after its first season on the market]. *Orv Hetil.* 2017; 158(49): 1953–1959.

(Beérkezett: 2017. augusztus 6; elfogadva: 2017. szeptember 22.)

Rövidítések

EMA = European Medicines Agency; Eudra CT = European Clinical Trials Database; EU PAS = European Union electronic Register of Post-Authorisation Studies; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; OEK = Országos Epidemiológiai Központ; OKI = Országos Közegészségügyi Intézet; PASS = Post-authorisation Safety Studies; PT = Preferred Term; SOC = System Organ Class; WHO = (World Health Organization) Egészségügyi Világszervezet

A jelenleg engedélyezett szezonális influenzavakcinák hatóanyaga szinte kizárólag hasított vagy alegységvírus, amelyek vírustörzsneként 15 µg hemagglutinin tartalmaznak felnőtt, illetve egyes esetekben 60 µg-ot idős betegek részére készült oltások esetében [1–3]. A 2009/2010-es szezonban megfigyelt oltóanyaghiány azonban felhívta a figyelmet arra, hogy a gyártókapacitás növelése és hatékonyabb vakcinák előállítása feltétlenül szükséges gazdasági és népegészségügyi szempontból [4]. A legutóbbi pandémia során munkacsoportunk sikeresen kifejlesztett egy csökkentett, 6 µg dózisú monovalens pandémiás oltóanyagot, ami a kisebb hemagglutinin tartalom mellett is kellő immunogenitással rendelkezett, lehetővé téve ezzel a gyártókapacitás növelését [5]. Ezután a csökkentett, 6 µg hemagglutinin tartalmú, trivalens szezonális vakcina (FluArt) fejlesztése és engedélyeztetése is sikerrel járt [6, 7].

Jelen tanulmány a korábbi hazai prepandemiás és pandémiás influenzavakcinák tapasztalatai során, majd a szezonális influenzavakcina dóziskereső klinikai vizsgálatában hatásosnak bizonyult, 6 µg hatóanyag-tartalmú influenzavakcina első hazai szezonjának biztonságossági vizsgálatát mutatja be. Az Európai Gyógyszerfelügyelet által előírt termékspecifikus aktív felügyelet értelmében az új vakcina piacra kerülését követően azonnal, beavatkozással nem járó, forgalomba hozatalt követő gyógyszerbiztonsági vizsgálat lebonyolítására került sor az előírt populáció bevonásával. A vizsgálat célja az oltást követő mellékhatások gyakoriságbeli változásának, a gyakoriság esetleges növekedésének a megfigyelése és dokumentálása volt annak érdekében, hogy a vakcina alkalma-

zásával kapcsolatos kockázatok megelőzhetővé, csökkenthetővé váljanak.

A szezonális influenzaepidemiák idején világviszonylatban a populáció 5–15%-a fertőződik meg. Magyarországon az Országos Közegészségügyi Intézet (OKI, korábban: Országos Epidemiológiai Központ – OEK) által működtetett nemzeti influenzafigyelő szolgálat adatai szerint 100 000-ből körülbelül 2900 személyt érint évente az influenzaszerű megbetegedés [8]. Az úgynevezett magas kockázatú csoportokban a vírustörzés az alapbetegségek súlyosbodásához, valamint szövődmények kialakulásához vezethet. Magas kockázatú csoportokba sorolhatók többek között a májkárosodásban, vesekárosodásban, idült légúti betegségekben, idült szív-érrendszeri betegségekben, veleszületett vagy szerzett immunhiányos állapotokban (például HIV-pozitív és aktív daganatos betegségben), vagy anyagcserezavarokban (például diabetes) szenvedő betegek. A várandós vagy terhességet tervező nők, hosszú távú szalicilátkezelésben részesülő gyermekek és serdülők, idősek és gondozásra szoruló betegek esetén a kockázat szintén magasnak tekinthető. Az OKI javasolja az önkéntes védőoltás éves alkalmazását, amelynek beadása még a járvány kitörése előtt ajánlott, mivel a védettség a szervezet aktív reakciója során, az oltást követően két-három hét elteltével alakul ki. A szezonális influenzavakcinák alkalmazása különösen a magas kockázatú csoportok számára ajánlott, az OKI által minden évben kiadott, védőoltásokról szóló módszertani levelében meghatározott populációkban a védőoltás térítésmentesen alkalmazható [9, 10].

Az oltásokban található vírustörzsek összetétele minden évben a WHO és az EMA által meghatározott és kihirdetett influenza-vírus törzseknek megfelelően alakul [11].

Az Európai Gyógyszerkönyv előírásának megfelelően évekig a vírustörzsneként 15 µg hemagglutinin tartalmú szezonális influenzavakcinák voltak a piacvezetők. A gyógyszerkönyvi előírás megengedi eltérő hatóanyag-tartalmú vakcinák forgalomba hozatalát, amennyiben más hatóanyag-tartalmú készítmény alkalmazása klinikai vizsgálatokkal alátámasztható. Erre alapozva a vakcinafejlesztés során dóziskereső vizsgálatokat végeztünk a 3,5; 6; 9; 15 µg hemagglutinin tartalmú klinikai vizsgálá-

ti készítményekkel, amelyek közül a 6 µg hatóanyag-tartalmú készítmény bizonyult a leginkább megfelelőnek hatásosság és biztonságosság szempontjából. A használt technológia mellett a hatóanyag-tartalom növelése az immunválaszban további növekedést nem okozott [7]. A fejlesztést alátámasztotta az általunk korábban, szintén 6 µg hatóanyag-tartalmú pandémiás (H1N1) influenza-vakcinákkal folytatott klinikai vizsgálatok eredménye, valamint a 2009. évi pandémia idején alkalmazott oltóanyag vírusfertőzéssel szembeni hatékonysága [5–7, 12–15]. A klinikai vizsgálati készítmények eredményei alapján az új, 6 µg hatóanyag-tartalmú készítmény forgalomba hozatali engedély megszerzését követően (OGYT-8998/03) a 2015/2016-os szezonban került először a piacra, 3FluArt néven.

Az EMA által meghatározottak alapján a szezonális influenzavakcinákra előírt termékspecifikus aktív felügyelet értelmében a biztonságosságának igazolása céljából a készítmény szezonális piacra kerülését követően azonnal, beavatkozással nem járó, forgalomba hozatali követő gyógyszerbiztonsági vizsgálatot (PASS) kell megkezdni és azt az előírt populáció bevonásával elvégezni [16, 17].

Célkitűzés

A PASS vizsgálat célkitűzése a vizsgálatba bevont személyek által az oltást követően észlelt mellékhatások megfigyelése, ismert gyakoriságuk változásának, esetleges növekedésének vizsgálata annak érdekében, hogy a vakcina alkalmazásával kapcsolatos kockázatok megelőzhetővé, csökkenthetővé váljanak [16].

Módszer

Az EMA által meghatározott előírásnak megfelelő termékspecifikus aktív felügyelet értelmében a forgalomba hozatali követő biztonságossági vizsgálat gyermek, serdülő, felnőtt és időskorú személyek meghatározott populációit célozza meg [16]. A 2015/2016-os influenzaszezonra meghatározott vírustörzseket tartalmazó, a rutin orvosi gyakorlat szerint alkalmazott új influenzavakcinával (FluArt) való oltást követően a vizsgálati terv szerint – 20% kiesési aránnyal számolva – maximum 600 személy bevonását terveztük. Fentiek alapján a meghatározott gyermek, serdülő, felnőtt és időskorú korcsoportok megoszlása a következők szerint alakult: 3–12 éves gyermekek: 100–120 fő, 13–17 éves serdülők: 100–120 fő, 18–65 éves felnőttek: 150–180 fő, 65 év feletti időskorúak: 150–180 fő.

A rutin orvosi gyakorlat szerinti oltás előtt az oltott személyek a betegtájékoztató és beleegyező nyilatkozat aláírásával kifejezett részvételi szándék esetén a vizsgálatba bevonásra kerültek. Az oltást követően azonnal jelentkező mellékhatások megfigyelése érdekében a beoltott és vizsgálatba bevont személyeket az oltást követően hét nappal telefonon kereste meg oltó orvosuk az oltást

követően tapasztalt nemkívánatos események dokumentálása céljából [16].

A klinikai vizsgálati tapasztalatok alapján a hétnapos megfigyelés alatt az alábbi események megjelenését vizsgáltuk (a későbbiekben reaktogenitási végpontoknak nevezve): fájdalom az oltás helyén, oltási helyen bőrpír, oltási hely duzzanata, oltási hely keménysége, oltási hely bevezése, urticaria, bőrpír, fejfájás, hőemelkedés/láz, rossz közérzet, hidegrázás, fáradékonyság, verejtékezés, sápadtság, szédülés, zsibbadás, rekedtség, hányinger, izomfájdalom, ízületi fájdalom, végtagfájdalom, hiperszenzitivitási reakciók, beleértve a szemszereti tüneteket is. Az utánkövetés során dokumentáltuk a vény nélküli gyógyszer alkalmazását, illetve a fent felsorolt eseményektől való eltérést [16]. A rögzített adatok alapján meghatározásra kerültek a készítménnyel ok-okozati összefüggésben álló mellékhatások.

A vizsgálat a magyar és nemzetközi szabályozásnak és gyakorlatnak megfelelően került lebonyolításra [16–23], 16 magyarországi vizsgálóhelyen, gyermek-, felnőtt- és vegyes praxisú háziorvosi rendelő bevonásával.

Eredmények

A PASS vizsgálatba összesen 587 személy került bevonásra, ami a meghatározott gyermek, serdülő, felnőtt és időskorú korcsoport között a következők szerint alakult: 3–12 éves gyermekek: 121 fő, 13–17 éves serdülők:

1. táblázat | Vizsgálati populáció

Korcsoport ⁽¹⁾	Vizsgálatba bevont személyek száma ⁽²⁾	Vizsgálatban utánkövetett személyek száma ⁽³⁾	Minimálisan tervezett vizsgálati populáció	Maximálisan tervezett vizsgálati populáció
3–12 éves	121	121	100	120
13–17 éves	105	105	100	120
18–65 éves	180	180	150	180
>65 éves	181	180	150	180
Összesen	587	586	500	600

⁽¹⁾3–12 éves: A résztvevő 3–12 éves gyermek korcsoportba tartozik, amennyiben a 3. életévét már betöltötte, de még nem töltötte be a 13. életévét a bevonás napján.

13–17 éves: A résztvevő 13–17 éves serdülő korcsoportba tartozik, amennyiben a 13. életévét már betöltötte, de még nem töltötte be a 18. életévét a bevonás napján.

18–65 éves: A résztvevő 18–65 éves felnőtt korcsoportba tartozik, amennyiben a 18. életévét már betöltötte, de még nem töltötte be a 65. életévét a bevonás napján.

>65 éves: A résztvevő 65 év feletti időskorú korcsoportba tartozik, amennyiben a 65. életévét már betöltötte a bevonás napján.

⁽²⁾Vizsgálatba bevont személyek: A 3Fluart influenzavakcinával beoltott, résztvevői tájékoztatót és beleegyező nyilatkozatot aláírt személyek.

⁽³⁾Vizsgálatban utánkövetett személyek: Azok a vizsgálatba bevont személyek, akiket az oltást követő 7. napon történő telefonos megkeresés során elérte az oltó orvosuk.

2. táblázat Nemkívánatos események előfordulási gyakorisága intenzitás és korcsoport szerinti lebontásban

Korcsoport ⁽¹⁾	Nemkívánatos események intenzitása				Összesen
	Enyhe ⁽²⁾	Közepes ⁽³⁾	Súlyos ⁽⁴⁾	Életveszélyes ⁽⁵⁾	
3–12 éves	13	2	0	0	15
13–17 éves	5	1	0	0	6
18–65 éves	0	3	0	0	3
>65 éves	0	4	0	1	5
Összesen	18	10	0	1	29

⁽¹⁾3–12 éves: A résztvevő 3–12 éves gyermek korcsoportba tartozik, amennyiben a 3. életévét már betöltötte, de még nem töltötte be a 13. életévét a bevonás napján.

13–17 éves: A résztvevő 13–17 éves serdülő korcsoportba tartozik, amennyiben a 13. életévét már betöltötte, de még nem töltötte be a 18. életévét a bevonás napján.

18–65 éves: A résztvevő 18–65 éves felnőtt korcsoportba tartozik, amennyiben a 18. életévét már betöltötte, de még nem töltötte be a 66. életévét a bevonás napján.

>65 éves: A résztvevő 65 év feletti időskorú korcsoportba tartozik, amennyiben a 65. életévét már betöltötte a bevonás napján.

⁽²⁾Enyhe: átmeneti vagy enyhe diszkomfortérzés, nincs aktivitásbeli korlátozottság, nincs szükség segítségkérésre, orvosi beavatkozás/kezelés nem szükséges, nincs szükség kórházi ápolásra.

⁽³⁾Közepes: enyhe, illetve mérsékelt aktivitásbeli korlátozottság, némi segítségkérésre szükség lehet, nem vagy minimális orvosi beavatkozás/kezelés szükséges, nincs szükség kórházi ápolásra.

⁽⁴⁾Súlyos: kifejezett aktivitásbeli korlátozottság, segítség kérése általában szükséges, orvosi beavatkozás/kezelés szükséges, kórházi ápolás lehetséges.

⁽⁵⁾Életveszélyes: extrém aktivitásbeli korlátozottság, segítség kérése kifejezetten szükséges, jelentős orvosi beavatkozás/kezelés szükséges, kórházi ápolás valószínű.

105 fő, 18–65 éves felnőttek: 180 fő, 65 év feletti időskorúak: 181 fő (EU PAS szám: EUPAS10350).

Minden vizsgálati alany elérhető volt az utánkövetés során, egy résztvevő kivételével, a készítménnyel nem összefüggő fatális esemény következtében. A vizsgálati tervben meghatározott és a tényleges bevonási arányt az 1. táblázat szemlélteti.

A vizsgálat során összesen 29 nemkívánatos eseményt jelentettek, amelyből 18 enyhe és 10 közepes intenzitású, néhány napon belül, szövődmény nélkül gyógyulót. További egy esetben halálesemény került dokumentálásra, amelynek oka szívelégtelenség volt. A nemkívánatos események előfordulási gyakoriságát intenzitásuk és korcsoportonkénti megoszlásuk szerint a 2. táblázat mutatja be.

Összességében véve az 587 résztvevő esetében 29 eseményből 24 volt a készítménnyel összefüggőnek ítélt mellékhatás, amelyek a következők voltak: hányinger, végtagfájdalom, oltási hely fájdalma, oltási helyen bőrpír, oltási hely duzzanata, oltási hely keménysége, oltási hely bevérvése, láz, rossz közérzet, fáradékonyság, bőrkütiés, valamint vény nélküli gyógyszeres kezelés. Ezek közül egy mellékhatás (kütiés) nem tartozott a reaktogenitási végpontok közé.

A mellékhatások előfordulási gyakoriságát az azonos korcsoportokat lefedő klinikai vizsgálatok adataiból származó mellékhatások előfordulási gyakoriságával hasonlítottuk össze (EudraCT: 2013-003449-40; EudraCT: 2011-003314-16). Az összehasonlítás Fischer-teszttel történt, 95%-os konfidenciaintervallum mellett. A vizsgálatban előfordult mellékhatások előfordulási gyakoriságában lényegesen alacsonyabb értékeket figyeltünk meg a klinikai vizsgálatok adataihoz képest. A 3. táblázat alapján elmondható, hogy az összesített adatbázis tekintetében az eredmény statisztikailag szignifikánsnak minősült. Diagnózisokra lebontva, az eltérés szignifikáns volt a fejfájás, izomfájdalom, oltási hely fájdalma, oltási helyen bőrpír, oltási hely duzzanata, oltási hely keménysége, rossz közérzet esetében. A korcsoportok között jelentős eltérés nem volt.

A vizsgálatban megfigyelt mellékhatások előfordulási gyakoriságát továbbá a klinikai vizsgálati adatbázis, azaz az új influenzavakcina fejlesztése során végzett klinikai vizsgálatok összesített adatbázisa alapján meghatározott gyakoriságokkal hasonlítottuk össze. A gyakoriságokban jelentős eltérést nem tapasztaltunk. A vizsgálatban a hétnapos utánkövetés során nem jelent meg a klinikai vizsgálatok és az azonos gyártástechnológiával készült, magasabb, 15 µg hatóanyag-tartalmú influenzavakcinával (Fluval, Omninest) kapcsolatban nem várt mellékhatás. Az összehasonlítás céljából kizárólag deskriptív elemzés készült.

Megbeszélés

A szezonális influenzavakcinák különleges kihívást jelentenek farmakovigilancia szempontjából. Ennek oka többek között a nagy populációk tömeges immunizálása viszonylag rövid idő alatt, szezonális tényezők, a megelőzendő betegség és a vakcina által kiváltott mellékhatások hasonlósága [16]. Mindezek miatt igen fontos az új oltóanyagok gyors és alapos farmakovigilancia-vizsgálata, az esetleges új biztonságossági problémák mielőbbi felfedezése céljából, lehetőleg még a járványszegon tetőzése előtt.

A jelen vizsgálat eredményei alapján elmondható, hogy az új FluArt influenzavakcina piacra kerülését követően közvetlenül megkezdett, 587 személy bevonásával elvégzett PASS vizsgálatban nem jelent meg olyan mellékhatás, ami a klinikai fejlesztés során nem volt előzőleg ismert. A klinikai adatbázishoz képest nem volt megfigyelhető a jelentkező mellékhatások gyakoriságában lényeges eltérés, de ezek is a védőoltás beadását ritkán kísérő, spontán szűnő oltási reakciók, amelyek az immunizációs folyamat jelei. A vizsgálati eredmények alapján elmondható, hogy az új, csökkentett dózisu influenzavakcina a forgalomba hozatalát követő első szegonjában biztonságosnak bizonyult az előírt populációban vizsgálva.

A készítmény biztonságosságát tovább erősíti a vírustörzsenként 15 µg és 6 µg hatóanyag-tartalmú influenza-

3. táblázat | Mellékhatások eloszlása a beavatkozással nem járó, forgalomba hozatalt követő gyógyszerbiztonsági vizsgálat és az azonos korcsoportokat vizsgáló, fejlesztés során végzett klinikai vizsgálatok között korcsoportok és diagnózis szerint

MedDRA-kód ⁽⁴⁾	18 év alatti személyek		18 év feletti személyek		Összesen		P-érték ⁽⁷⁾
SOC ⁽⁵⁾ /PT ⁽⁶⁾	Vizsgálat ⁽¹⁾	Klinikai vizsgálat 1 ⁽²⁾	Vizsgálat ⁽¹⁾	Klinikai vizsgálat 2 ⁽³⁾	Vizsgálat ⁽¹⁾	Klinikai vizsgálat 1–2 ^(2,3)	
	226	120	361	601	587	721	n. a.
Reaktogenitási végpontként meghatározott mellékhatások ⁽⁸⁾							
<i>Idegrendszeri betegségek és tünetek</i>							
Fejfájás	0 (0,00%)	4 (3,33%)	0 (0,00%)	15 (2,50%)	0 (0,00%)	19 (2,64%)	1,61e-05
Szédülés	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (0,17%)	0 (0,00%)	1 (0,14%)	1,00
Zsibbadás	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (0,17%)	0 (0,00%)	1 (0,14%)	1,00
<i>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</i>							
Hányinger	1 (0,44%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (0,17%)	1 (0,17%)	1 (0,14%)	1,00
Hányás	0 (0,00%)	1 (0,83%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (0,14%)	1,00
Hasi fájdalom	0 (0,00%)	1 (0,83%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (0,14%)	1,00
<i>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</i>							
Izomfájdalom	0 (0,00%)	12 (10,00%)	0 (0,00%)	19 (3,16%)	0 (0,00%)	31 (4,30%)	7,55e-09
Végtagfájdalom	1 (0,44%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (0,17%)	0 (0,00%)	0,449
<i>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</i>							
Oltási hely fájdalma	3 (1,33%)	38 (31,67%)	5 (1,39%)	135 (22,46%)	8 (1,36%)	173 (23,99%)	7,44e-39
Oltási helyen bőrpír	3 (1,33%)	9 (7,5%)	1 (0,28%)	60 (9,98%)	4 (0,68%)	69 (9,57%)	2,34e-14
Oltási hely duzzanata	2 (0,89%)	9 (7,5%)	0 (0,00%)	47 (7,82%)	2 (0,34%)	56 (7,77%)	7,98e-13
Oltási hely keménysége	0 (0,00%)	8 (6,67%)	0 (0,00%)	54 (8,99%)	0 (0,00%)	62 (8,60%)	3,09e-17
Oltási hely bevérvése	0 (0,00%)	2 (1,67%)	1 (0,28%)	3 (0,50%)	1 (0,17%)	5 (0,69%)	0,232
Láz	2 (0,89%)	3 (2,5%)	0 (0,00%)	10 (1,66%)	2 (0,34%)	13 (1,80%)	0,0165
Rossz közérzet	1 (0,44%)	8 (6,67%)	0 (0,00%)	20 (3,33%)	1 (0,17%)	28 (3,88%)	1,09e-06
Fáradékonyág	2 (0,89%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	2 (0,34%)	0 (0,00%)	0,201
Hidegrázás	0 (0,00%)	1 (0,83%)	0 (0,00%)	8 (1,33%)	0 (0,00%)	9 (1,25%)	0,00531
<i>Műtéti és orvosi eljárások</i>							
Gyógyszeres kezelés (vény nélküli)	1 (0,44%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (0,17%)	0 (0,00%)	0,449
Reaktogenitási végpontként nem meghatározott mellékhatások ⁽⁹⁾							
<i>A bőr és kötőszövet betegségei és tünetei</i>							
Bőrkíütés	1 (0,44%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	0 (0,00%)	1 (0,17%)	0 (0,00%)	0,449
Összesen	17 (7,52%)	96 (80,00%)	7 (1,94%)	374 (62,23%)	24 (4,09%)	470 (65,19%)	2,58e-132

⁽¹⁾Vizsgálat: Prospektív, beavatkozással nem járó, kohorszvizsgálat a készítmény biztonságosságának követése céljából a vakcinával beoltott gyermek, serdülő, felnőtt és időskorú személyeknél (EU PAS szám: EUPAS10350).

⁽²⁾Klinikai vizsgálat 1: A törzsenként 6 µg HA/0,5 ml hatóanyag-tartalmú trivalens, szezonális Fluval AB Novo szuszpenziós injekció (influenza-vakcina) immunogenitásának és tolerálhatóságának vizsgálata gyermekekben és serdülőkben (EudraCT-szám: 2013-003449-40).

⁽³⁾Klinikai vizsgálat 2: Randomizált, kettős vak, multicentrikus vizsgálat az egy adag Fluval AB-szerű influenzavakcina (trivalens, teljes vírust és alumínium-foszfat adjuvánt tartalmazó, aktív hatóanyag-tartalom: 6µg HA a szezonális A/H1N1, A/H3N2, és B influenza-antigénekből) tolerabilitásának és immunogenitásának vizsgálata felnőttek és időskorúak esetében (EudraCT-szám: 2011-003314-16).

⁽⁴⁾MedDRA: Az egységes hatásági kommunikációt támogató terminológia (fizikai tünetek, diagnózisok, vizsgálatok, beavatkozások meghatározása, csoportosítása).

⁽⁵⁾SOC: Szervrendszer szintű terminológia.

⁽⁶⁾PT: Élettani-kórtani szempontból pontos, egységes terminológia.

⁽⁷⁾p-érték: szignifikanciaszint.

⁽⁸⁾Reaktogenitási végpontként meghatározott mellékhatások: Mellékhatás a gyógyszerek által kiváltott káros és nem kívánt hatás. Mellékhatásnak minősülnek a gyógyszerek szokásos adagolása során a forgalomba hozatali engedély szerinti alkalmazásból eredő káros és nem kívánt hatásokon kívül a gyógyszerelési hibából, valamint a forgalomba hozatali engedélyben nem szereplő felhasználásból eredő káros, nem kívánt hatások is, beleértve a gyógyszer helytelen használatát és az azzal való visszaélést. A reaktogenitási végpontok a következők voltak: oltási hely fájdalma, oltási helyen bőrpír, oltási hely duzzanata, oltási hely keménysége, oltási hely bevérvése, urticaria, bőrpír, fejfájás, hőemelkedés/láz, rossz közérzet, hidegrázás, fáradékonyág, verejtékezés, sápadtság, szédülés, zsibbadás, rekedtség, hányinger, izomfájdalom, ízületi fájdalom, végtagfájdalom, hiperszenzitivitási reakciók, beleértve a szemészeti tüneteket is, fájdalom és láz csökkentésére szolgáló vény nélküli gyógyszer alkalmazására.

⁽⁹⁾Reaktogenitási végpontként nem meghatározott mellékhatások: azok a mellékhatások, amelyek reaktogenitási végpontként nem kerültek meghatározásra.

A statisztikai elemzés alapján a „vizsgálat”-ban előforduló mellékhatások előfordulási gyakorisága (4,09% vs. 65,19%) a „klinikai vizsgálat 1–2”-vel összehasonlításban lényegesen alacsonyabb volt. Az összesített adatbázis tekintetében az eredmény szignifikáns volt, 2,58e-132 p-értékkel. Diagnózisokra lebontva az eltérés szignifikáns fejfájás, izomfájdalom, oltási hely fájdalma, oltási helyen bőrpír, oltási hely duzzanata, oltási hely keménysége, rossz közérzet esetében.

vakcinák alapjaiban véve hasonló felépítésű, forgalomba hozatalt követő gyógyszerbiztonsági vizsgálata során jelentett mellékhatások, amelyek jellegükben és előfordulási gyakoriságukban jelentős eltérést nem mutattak.

Következtetések

Elmondható, hogy a vizsgálat az új, 6 µg hemagglutinin-tartalmú influenzavaccina eredményes alkalmazását támasztja alá, amely a tapasztalatok alapján a vírustörzsenként 15 µg hemagglutint tartalmazó, tojáson szaporított, inaktivált és adjuvált influenzavaccina (Fluval, Omninest) megfelelő utódjának bizonyult. Ez lehetővé teszi a gyártókapacitás növelését, aminek jelentős gazdasági és népegészségügyi jelentősége van.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: V. Z.: A kézirat elkészítése, irodalmak gyűjtése és feldolgozása. Gy. O., Sz. Á. M.: Statisztikai próbák, adatfeldolgozás. V. P.: Számítástechnikai feladatok, táblázatok elkészítése, irodalomjegyzék, kézirat formai rendezése, fordítás. T. P.: Betegbevonás, betegkövetés, adatgyűjtés, kézirat elkészítése. K. L.: A kézirat végső formába öntése, munka koordinálása. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] World Health Organization, 2005. Technical Report Series, No. 927, Annex 3. Recommendations for the production and control of influenza vaccine (inactivated). Available from: http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/influenza/ANNEX_3_InfluenzaP99-134.pdf [accessed: July 24, 2017].
- [2] Couch RB, Winokur P, Brady R, et al. Safety and immunogenicity of a high dosage trivalent influenza vaccine among elderly subjects. *Vaccine* 2007; 25: 7656–7663.
- [3] Chaloupka I, Schuler A, Marschall M, et al. Comparative analysis of six European influenza vaccines. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1996; 15: 121–127.
- [4] Kempe A, Daley MF, Stokley S, et al. Impact of a severe influenza vaccine shortage on primary care practice. *Am J Prev Med*. 2007; 33: 486–491.
- [5] Vajo Z, Tamas F, Sinka L, et al. Safety and immunogenicity of a 2009 pandemic influenza A H1N1 vaccine when administered alone or simultaneously with the seasonal influenza vaccine for the 2009–10 influenza season: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 49–55.
- [6] Vajo Z, Tamas F, Jankovics I. A reduced-dose seasonal trivalent influenza vaccine is safe and immunogenic in adult and elderly patients in a randomised controlled trial. *Clin Vaccine Immunol*. 2012; 19: 313–318.
- [7] Vajo Z, Balaton G, Vajo P, et al. Dose sparing and lack of a dose-response relationship with an influenza vaccine in adult and elderly patients – A randomised, double-blind clinical trial. *Br J Clin Pharmacol*. 2017; 83: 1912–1920.
- [8] Report of the National Epidemiology Center of the Influenza Surveillance Service, Hungary, 14th Week of 2017. [Az Országos Epidemiológiai Központ tájékoztatója az influenza figyelőszolgálat adatairól, Magyarország, 2017, 14. hét.] Available from: https://www.antsz.hu/data/cms81692/Inf_2017_14.het_honlap.pdf [accessed: July 24, 2017]. [Hungarian]
- [9] Guidelines of the National Epidemiology Center regarding vaccines for 2015. [Az Országos Epidemiológiai Központ módszertani levele a 2015. évi védőoltásokról.] EPINFO 2015; 22(Suppl 1), 2015. március 30. [Hungarian]
- [10] Advisory of the National Chief Medical Officer for the preparation for the 2015/16 influenza season. [Az országos tisztifőorvos körlevele a 2015/2016. évi influenzaszezonra történő felkészülésről.] EPINFO 2015; 22(42–43), 2015. október 30. [Hungarian]
- [11] European Medicines Agency. BWP Ad-hoc Influenza Working Group – Amended EU recommendations for the seasonal influenza vaccine composition for the season 2015/2016. EMA/CHMP/BWP/305331/2015. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/03/WC500184916.pdf
- [12] Vajo Z, Wood J, Kosa L, et al. A single-dose influenza A (H5N1) vaccine safe and immunogenic in adult and elderly patients: an approach to pandemic vaccine development. *J Virol*. 2010; 84: 1237–1242.
- [13] Vajo Z, Kosa L, Visontay I, et al. Inactivated whole virus influenza A (H5N1) vaccine. *Emerg Infect Dis*. 2007; 13: 807–808.
- [14] Vajo Z, Kosa L, Szilvasy I, et al. Safety and immunogenicity of a pre-pandemic influenza A (H5N1) vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2008; 27: 1052–1056.
- [15] Vajo Z, Kosa L, Szilvasy I, et al. Yearly licensing studies from 1997 to 2007 of the inactivated whole virus seasonal influenza vaccine fluval – a useful approach to pandemic vaccine development even in less well developed countries? *Influenza Other Respir Viruses* 2008; 2: 221–228.
- [16] European Medicines Agency. Interim guidance on enhanced safety surveillance for seasonal influenza vaccines in the EU. EMA/PRAC/222346/2014 (2014). Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/04/WC500165492.pdf (accessed: July 24, 2017).
- [17] European Medicines Agency. Explanatory note on the withdrawal of the note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines and of the core SmPC/PL for inactivated seasonal influenza vaccines. EMA/CHMP/VWP/40560/2014. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/02/WC500161022.pdf (accessed: July 24, 2017).
- [18] European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Product- or Population-Specific Considerations I: Vaccines for prophylaxis against infectious diseases. EMA/488220/2012. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/12/WC500157839.pdf (accessed: July 24, 2017).
- [19] European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP). Module VIII – Post-authorization safety studies (Rev 3). EMA/813938/2011 Rev 3 (2013). Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/_guideline/2012/06/WC500Scientific.pdf (accessed: Nov 24, 2017).
- [20] The Council of the European Communities. Council Regulation (EEC) 2309/93 of 22 July 1993 laying down Community procedures for the authorization and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. OJ No L 214 of 24.8.1993. Available from: <http://ec.europa.eu/health/>

sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_1993_2309/reg_1993_2309_en.pdf (accessed: July 24, 2017).

- [21] WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Available from: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/> (accessed: July 24, 2017).
- [22] The 2005 XCV Law regarding the modifications of the laws regulating the medicine products for human use. [2005. évi XCV. törvény az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerekről és egyéb, a gyógyszerpiacot szabályozó törvények módosításáról.] Available from: [https://net.jogtar.hu/jr/gen/hjegy_doc.](https://net.jogtar.hu/jr/gen/hjegy_doc.cgi?docid=A0500095.TV)

cgi?docid=A0500095.TV (accessed: July 24, 2017). [Hungarian]

- [23] The 15/2012 Ministry of Human Capacities regulation of the pharmacovigilance of the medicine products for human use. [15/2012. (VIII. 22.) EMMI rendelet az emberi alkalmazásra kerülő gyógyszerek farmakovigilanciájáról.] Available from: https://net.jogtar.hu/jr/gen/hjegy_doc.cgi?docid=a1200015.emm (accessed: July 24, 2017). [Hungarian]

(Torzsa Péter dr.,
Budapest, Kútvölgyi út 4., 1125
e-mail: torzsa.peter@med.semmelweis-univ.hu)

Zalaegerszegi praxis eladó

Zalaegerszeg kertvárosában TEK-el rendelkező,
2700 kártyás praxis teljes informatikai hálózattal eladó.
Ár megegyezés szerint.
Érdeklődni a következő telefonszámon lehet: +36 30 348 8744

Felhívás előfizetésre

Legyen Olvasónk a következő évben is!
Fizessen elő az *Orvosi Hetilap* 2018-as évfolyamára!
Egy füzet ára: 950 Ft.
Éves előfizetési díj: 39 900 Ft, nyugdíjasoknak: 29 925 Ft.
Az online változat éves előfizetési díja: 24 990 Ft.