



Zweite Ergänzung des Paul-Ehrlich-Institutes und des Robert Koch-Institutes zu den Stellungnahmen vom 19.6. und 31.8.2009 zu Beschaffung und Einsatz von Impfstoffen gegen Neue Influenza A/H1N1

Stand: 30.9.2009 16:30 Uhr

Inhalt

1	Zusammenfassung	2
2	Einleitung	3
3	Epidemiologie.....	4
4	Vakzinologie.....	7
4.1	Zulassungsverfahren pandemischer H1N1v-Impfstoffe	7
4.2	Impfstoff für Schwangere.	12
4.3	Pharmakovigilanz	13
4.4	Impfkonzep.....	17
5	Zusammenfassende Bewertung.....	19
6	Anhang.....	21
6.1	Anhang 1: Breaking the Waves - Modelling the Potential Impact... (eingereicht).....	21
6.2	Anhang 2: Verlauf der Neuen Grippe... (eingereicht)	36
6.3	Anhang 3: Results from serial viral testing on 10 German cases... (eingereicht)	39
6.4	Anhang 4: Response after one dose of Influenza a(H1N1) 2009 Vaccine... ..	65
6.5	Anhang 5: Zusammenfassung der Produkteigenschaften Pandemrix.....	75

1 Zusammenfassung

Die Epidemiologie der Neuen Influenza A/H1N1 in Deutschland zeigt in den letzten Wochen eine deutlich geringere Anzahl von Fallmeldungen als im Sommer, wobei der Großteil der Fälle inzwischen innerhalb Deutschlands erworben wird. Das Influenzasentinelssystem zeigt einen der Jahreszeit entsprechenden Anstieg akuter Atemwegserkrankungen. Bislang ist bei den Influenzananalysen ausschließlich das Neue Influenzavirus A/H1N1 nachgewiesen worden, was die Vermutung unterstützt, dass sich das Virus auch weiter in Deutschland verbreiten wird. Am 25.09.2009 wurde der erste Todesfall im Zusammenhang mit einer Infektion an Neuer Influenza A/H1N1 bekannt. Vor dem Hintergrund, dass die betroffene Patientin verschiedene bekannte Risikofaktoren für einen schweren Infektionsverlauf hatte, hat dieser Todesfall keine Änderung der Lageeinschätzung zur Folge. Weiterhin gilt, dass die überwiegende Zahl der Infektionen in Deutschland bislang komplikationslos verläuft, dass aber im Herbst/Winter 2009/2010 eine deutliche Zunahme der Fallzahlen mit einer dementsprechenden Zunahme schwerer Verläufe zu erwarten ist. Demnach erscheint der baldige Beginn der Impfung von Personen, die zu den bekannten Risikogruppen gehören, mit pandemischem H1N1v-Impfstoff im Rahmen der STIKO-Impfempfehlung sinnvoll.

Die europäischen Zulassungsverfahren für die pandemischen H1N1v-Impfstoffe sind inzwischen deutlich fortgeschritten. Der Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) der Europäischen Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency, EMA) hat am 24.09.2009 eine positive Empfehlung für die H1N1v-Stammanpassung des Impfstoffes Pandemrix ausgesprochen in der zwar von einer zweimaligen Impfstoffgabe ausgegangen, eine einmalige Gabe aber nicht ausgeschlossen wird. Weiterhin wird hier eine Impfung von Schwangeren weder ausgeschlossen noch ausdrücklich befürwortet. Die Europäische Kommission ist der Empfehlung gefolgt und hat am 01.10.2009 die Anpassung des Impfstoffs Pandemrix der Firma GlaxoSmithKline (GSK) an den Influenzastamm A/H1N1v genehmigt. Auf Grundlage der Zulassungsdaten und anderer Studien erscheint es sinnvoll, Kindern von 6 Monaten bis 9 Jahre zweimal eine halbe Dosis Impfstoff, Personen von 10 bis 60 Jahren vorerst, bis bereits laufende Studien Auskunft über die Notwendigkeit einer zweiten Dosis geben, einmal eine ganze Dosis Impfstoff und Erwachsenen über 60 Jahre zweimal eine ganze Dosis Impfstoff zu empfehlen. Für den Einsatz bei Schwangeren sollte Spalt-Impfstoff ohne Adjuvanz verfügbar gemacht werden. Bei Schwangeren mit erhöhtem Infektionsrisiko (z.B. Kontakt mit Kindergarten- und Schulkinder) oder erhöhtem Risiko für Komplikationen (z.B. wegen chronischen Erkrankungen) sollte, solange kein nicht-adjuvantierter Impfstoff verfügbar ist, im Zweifelsfall eher der Einsatz eines adjuvantierten Impfstoffs empfohlen werden, als auf eine Impfung ganz zu verzichten.

2 Einleitung

Am 19.06.2009 haben das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) und das Robert Koch-Institut (RKI) auf Bitte der AOLG ein Dokument erstellt mit dem Titel „Stellungnahme des Paul-Ehrlich-Institutes und des Robert Koch-Institutes zu Beschaffung und Einsatz von Impfstoffen gegen Neue Influenza A/H1N1“. Am 25. und 28.08.2009 hat das AOLG Vorsitzland um Aktualisierung und Ergänzung zu ausgewählten Aspekten dieser Thematik gebeten, die in eine aktualisierte Version vom 31.08.09 eingeflossen sind.

In Anbetracht des weiteren Erkenntnisgewinns, insbesondere zum Thema Impfstoffe ergänzt der nachfolgende Bericht die oben genannten Stellungnahmen, sowie die im Rahmen der in Kürze erscheinenden STIKO-Empfehlung und ihrer Begründung.

Das Kapitel 3 beschreibt die aktuelle epidemiologische Situation seit dem letzten Bericht. Im Kapitel 4 werden die in Deutschland in Frage kommenden Impfstoffe sowie Angaben zur Verträglichkeit und Dosierung dargestellt. Kapitel 5 stellt die zusammenfassende Bewertung dar. Kapitel 6 enthält den Anhang mit weiteren Hintergrundinformationen insbesondere zur epidemiologischen Situation, Informationen zur Modellierung der Auswirkungen von Public Health Maßnahmen auf den Verlauf der Pandemie, zu Ergebnissen einer Virusausscheidungsstudie sowie zu ersten Ergebnissen einer Impfstudie. Des Weiteren ist die Zusammenfassung der Produkteigenschaften zum Impfstoff Pandemrix aufgeführt.

Prof. J. Löwer
Paul-Ehrlich-Institut

Prof. J. Hacker
Robert Koch-Institut

3 Epidemiologie

Die Epidemiologie der Neuen Influenza A/H1N1 stellt sich bislang in Deutschland als weiterhin weitgehend unverändert dar. Seit Beginn der Pandemie im April wurden in Deutschland bis zum 29.09.2009 (15.00 Uhr) 20.514 Fälle von Neuer Influenza an das RKI übermittelt. Die Zahl der wöchentlich übermittelten Fälle ist dabei von der 32 bis zur 39 Kalenderwoche kontinuierlich zurückgegangen. Die Abnahme der Fälle kann zu einem nicht zu beziffernden Teil auch an einer in geringerem Umfang durchgeführten Labordiagnostik und einem geänderten Meldeverhalten liegen. Erwartungsgemäß ist nach Ende der Schulferien der Anteil der Infektionen, die wahrscheinlich in Deutschland erworben wurden, angestiegen und lag in der 38. Meldewoche bei knapp 60% (s. Abb. 1). Bei den autochthon erworbenen Fällen nimmt der Anteil Erwachsener auch in den mittleren Altersgruppen zu (Siehe auch Anhang 2).

Das Sentinelsystem der Arbeitsgemeinschaft Influenza verzeichnet in den letzten vier Wochen (KW 35-38) einen kontinuierlichen Anstieg der Aktivität akuter Atemwegserkrankungen, der aber im jahreszeitlich erwarteten Bereich liegt und in den Vorjahren ohne zirkulierende Grippeviren in diesem Zeitraum ebenfalls beobachtet wurde (Abb. 2). Im Nationalen Referenzzentrum lag der Anteil der positiven Proben in den letzten vier Wochen zwischen 5 und 13% relativ stabil.

Am 25.09.2009 wurde auch in Deutschland ein erster Todesfall infolge einer Infektion mit Neuen Influenzaviren A/H1N1, mit einer bakteriellen Sekundärinfektionen und Multiorganversagen, gemeldet. Die 36-jährige Verstorbene war stark übergewichtig und hatte vorbestehende Erkrankungen des Atem- und des Stoffwechselsystems.

Neben oben genannten Faktoren spricht der bisherige Verlauf auch dafür, dass die in Deutschland getroffene Surveillance- und Infektionsschutzmassnahmen – neben einer günstigen zeitlichen Koinzidenz von Sommerklima und Schulferien – gemeinsam mit einer guten medizinischen Versorgung und frühen Diagnostik und Therapie zumindest dazu beigetragen haben, dass es im Sommer nicht zu einer flächendeckenden ersten Welle von autochthonen Fällen kam. Somit bleibt die Zahl schwerer und tödlicher Verläufe im Vergleich zu anderen europäischen Ländern gering (siehe dazu auch Anhänge 1 und 2). Vertiefende epidemiologische Studien des RKI in enger Zusammenarbeit mit Gesundheitsämtern vor Ort legen inzwischen nahe, dass das Neue Influenza A/H1N1 Virus in den wichtigsten epidemiologischen Ausbreitungsparametern weitgehend den saisonalen Influenzaviren entspricht (siehe Anhang 3). Dies unterstützt die Annahme, dass es im Herbst und Winter 2009/2010 zu einem deutlichen Anstieg von Fällen und somit auch von schweren und tödlichen Verläufen kommen kann.

In Europa (38. KW) meldet Irland eine starke und geographisch weit verbreitete Aktivität Influenzaartiger Erkrankungen. Teile des Vereinigten Königreichs (Nordirland) melden mittlere Influenza-Aktivität. Aus beiden Ländern wird seit der 36. Woche eine zunehmende Aktivität berichtet (Abb. 3). Die übrigen europäischen Länder melden niedrige Aktivität. Von den nachgewiesenen subtypisierten Viren waren 99% Neue Influenza A/H1N1-Viren. In Europa wurden bisher 53.042 Fälle gemeldet, davon 159 Todesfälle.

Die aktuell verfügbaren Meldungen vom amerikanischen Kontinent beziehen sich auf die Woche 36. Danach berichten die USA, Honduras, Mexiko und Peru über eine ansteigende Aktivität respiratorischer oder Influenza-ähnlicher Erkrankungen. Argentinien, Brasilien und die meisten anderen mittelamerikanischen Länder melden sinkende Zahlen.

Seit der letzten Stellungnahme sind keine Informationen bekannt geworden, die auf eine Veränderung des Erregers, eine Veränderung in der Betroffenheit von Altersgruppen oder von Risikofaktoren für einen schweren Verlauf schließen lassen.

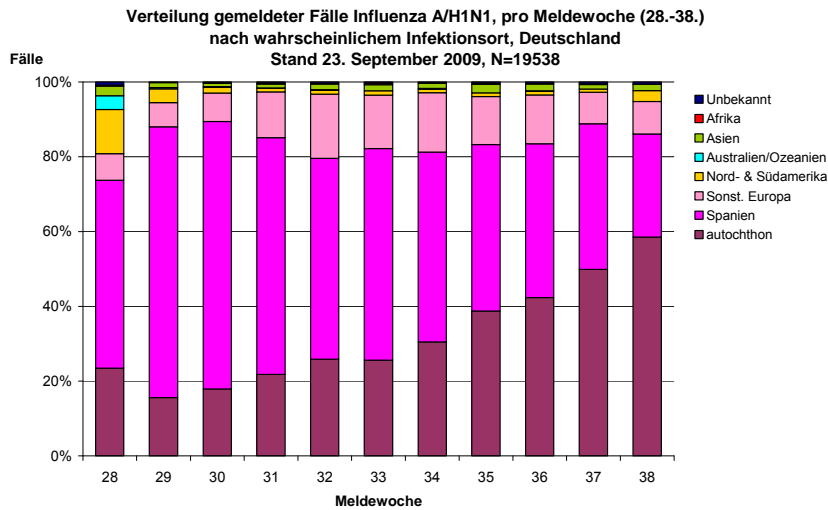


Abb. 1: Anteil gemeldeter Fälle von Neuer Influenza A/H1N1 pro Meldewoche nach wahrscheinlichem Infektionsort (Deutschland = autochthon)

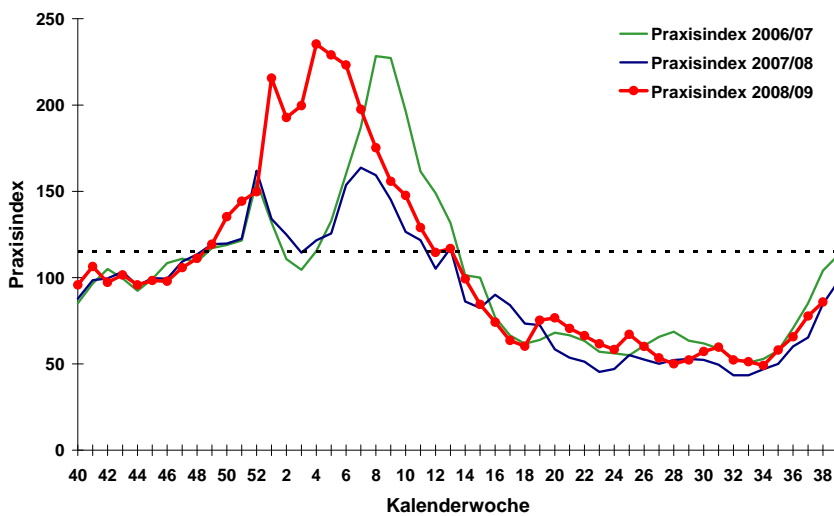


Abb. 2: Praxisindex in den KW 40 bis 38 in der Saison 2008/09 und in den KW 40 bis 39 in den Saisons 2007/08 und 2006/07. Die gestrichelte Linie zeigt die obere Grenze der Hintergrundaktivität im Winterhalbjahr an

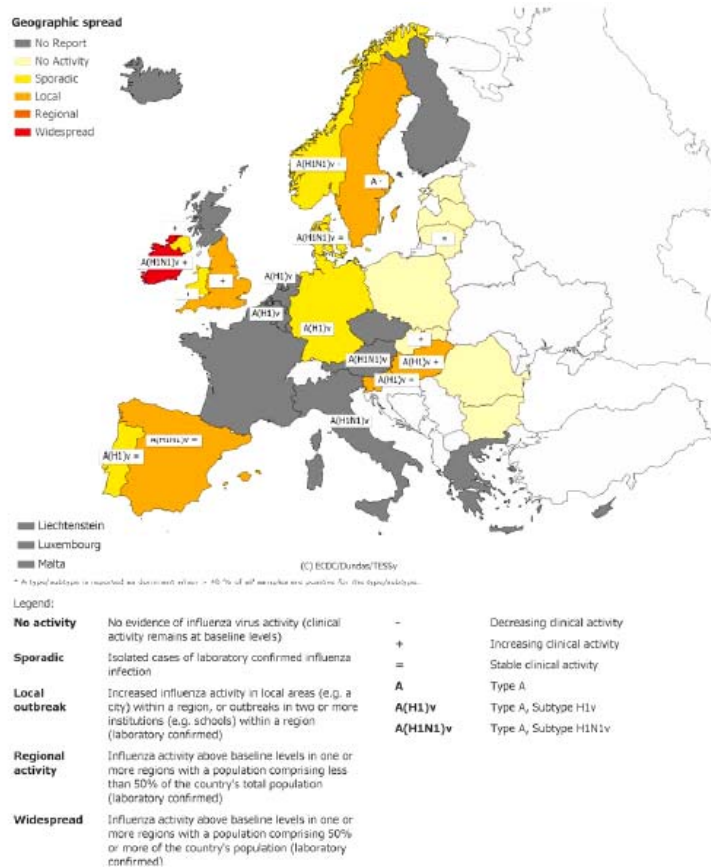


Abb. 3: Geografische Ausbreitung der Influenza Aktivität in Europa, Woche 38/2009. Quelle: ECDC-weekly influenza surveillance overview

Literatur:

RKI: Epidemiologischer Wochenbericht des Robert Koch-Instituts zur Situation der Influenza A/H1N1 vom 25.09.2009 (ÖGD intern)

RKI: Influenza Wochenbericht für die Woche 38 2009 (Arbeitsgemeinschaft Influenza, abrufbar unter: <http://influenza.rki.de/>)

ECDC: Weekly influenza surveillance overview (September 25 2009), abrufbar unter http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/090925_EISN_Weekly_Influenza_Surveillance_Overview.pdf

PAHO: Regional Update. Pandemic (H1N1) 2009. (published on September 18, 2009) abrufbar unter: http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=view&id=1797&Itemid=1167

4 Vakzinologie

4.1 Zulassungsverfahren pandemischer H1N1v-Impfstoffe

Die Zulassung pandemischer H1N1v-Influenzaimpfstoffe erfolgt entweder europaweit koordiniert durch die Europäische Arzneimittelbehörde (European Medicines Agency, EMA) oder national durch das Paul-Ehrlich-Institut. Für das Zulassungsverfahren entscheidend ist hierbei, ob ein Hersteller bereits eine bestehende Zulassung für einen pandemischen Musterimpfstoff besitzt oder ob eine Neuzulassung eines pandemischen Influenzaimpfstoffs beantragt wird.

Bisher gibt es vier europäische Zulassungen für pandemische Musterimpfstoffe. Dies sind die Impfstoffe Celvapan, Daronrix, Focetria und Pandemrix (<http://www.emea.europa.eu/htms/human/pandemicinfluenza/vaccines.htm>). Für die Zulassung dieser Musterimpfstoffe musste u.a. nachgewiesen werden, dass der Impfstoff hergestellt mit einem potentiell pandemischen Virusstamm in der Lage ist, bei immunologisch naiven Personen einen ausreichenden Immunschutz hervorzurufen. Weiterhin musste die Verträglichkeit und Unbedenklichkeit der Musterimpfstoffe durch präklinische und klinische Studien belegt werden.

Bei tatsächlichem Auftreten eines pandemischen Virusstamms wird die Herstellung und Zulassung dieser Musterimpfstoffe dann an den neuen Virusstamm angepasst. Dabei müssen der gleiche Herstellprozess und die gleichen Qualitätskontrollen, wie für die Zulassung der Musterimpfstoffe genehmigt, eingesetzt werden. Die Zusammensetzung des Impfstoffs (verwendete Hilfsstoffe, Adjuvanzkomposition, etc) bleibt bis auf den Virusstamm, der für die Herstellung des Impfantigens eingesetzt wird, gleich. Ein vergleichbares Verfahren wird jährlich für die Stammanpassung der saisonalen Grippeimpfstoffe praktiziert.

Für die pandemischen H1N1v-Impfstoffe Focetria (Novartis) und Pandemrix (GSK) wurde am 24.09.2009 eine Empfehlung zur H1N1v-Stammanpassung durch den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) ausgesprochen. Die Europäische Kommission ist dieser Empfehlung gefolgt und hat mit 01.10.2009 die Zulassung genehmigt. Für den Impfstoff Celvapan läuft das Verfahren zur H1N1v-Stammanpassung derzeit noch.

Weitere Hintergrundinformation zur Stammanpassung der Musterimpfstoffe gibt die Explanatory note on scientific considerations regarding the licensing of pandemic A(H1N1)v vaccines des CHMP vom 24.09.2009

(<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pandemicinfluenza/60825909en.pdf>).

Liegt keine Zulassung für einen pandemischen Musterimpfstoff vor und handelt es sich um einen neuartigen Impfstoff, so kann ein beschleunigtes europäisches Zulassungsverfahren (emergency procedure) oder ein beschleunigtes nationales Zulassungsverfahren beantragt werden. Bei diesen Verfahren werden die erhobenen Daten zum Herstellungsverfahren, der nichtklinischen und klinischen Prüfungen kontinuierlich bei den Zulassungsbehörden eingereicht und bewertet. Ein derartiges rein nationales Zulassungsverfahren wird derzeit für den Impfstoff Celtura (Novartis) durchgeführt.

Eine weitere Möglichkeit einer beschleunigten Zulassung eines pandemischen H1N1v-Impfstoffs in verschiedenen europäischen Staaten ergibt sich auf Grundlage einer bestehenden Zulassung eines saisonalen Grippeimpfstoffes. Auf Basis der jahrelangen Erfahrungen mit saisonalen Grippeimpfstoffen können hier insbesondere nicht-adjuvantierte monovalente H1N1v-Impfstoffe in kurzer Zeit zugelassen werden. Eine derartige Zulassung kann sowohl rein national oder auch über dezentrale Zulassungsverfahren mit einzelnen Mitgliedsstaaten der Europäischen Union erfolgen. Verschiedene Impfstoffhersteller überlegen momentan eine Zulassung für nicht-adjuvantierte H1N1v-Impfstoffe insbesondere für Schwangere zu beantragen.

4.1.1 Pandemrix, GSK

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der EMEA hat am 24.09.2009 eine positive Empfehlung für die H1N1v-Stammanpassung des Impfstoffes Pandemrix ausgesprochen, der die Europäische Kommission gefolgt ist und mit 01.10.2009 die Stammanpassung genehmigt hat. Nach Empfehlung des CHMP ist Pandemrix indiziert zur Prophylaxe gegen Influenza in einer offiziell deklarierten Pandemie.

Pandemrix (A/California/7/2009 (H1N1)v-ähnlicher Stamm (X-179A)) ist ein auf Hühnereiern gezüchteter, inaktivierter, adjuvantierter Spaltimpfstoff, der pro Dosis 3,75 µg Hämagglutinin (HA) enthält. Die Antigenherstellung entspricht der des in Dresden produzierten saisonalen Impfstoffs Influx. Das Adjuvans AS03 besteht aus Squalen (10,69mg), DL- α -Tocopherol (11,86 mg) und Polysorbat 80 (4,86 mg). Eine Impfdosis enthält 5 µg Thiomersal.

Die Zulassung des H1N1v-Impfstoffes Pandemrix basiert auf den Daten eines Musterimpfstoffes, der H5N1-Antigen enthält. Erste vorläufige Ergebnisse aus laufenden klinischen Studien an gesunden Erwachsenen im Alter zwischen 18 und 60 Jahren mit einem Influenzaimpfstoff A/H1N1 wurden ebenfalls ergänzend vom CHMP berücksichtigt. Die Fachinformation entspricht dabei dem derzeitigen Stand der wissenschaftlichen Kenntnisse. Es wird damit gerechnet, dass die Zulassung an die in Kürze zu erwartenden Ergebnissen der klinischen Studien bei Kindern und Erwachsenen angepasst wird.

4.1.1.1 Anwendungsbereich und Dosierung

4.1.1.1.1 Erwachsene zwischen 18 und 60 Jahren

➤ Klinische Daten

Die Ergebnisse einer klinischen Studie an Erwachsenen zwischen 18 und 60 Jahren mit Pandemrix H5N1, die im Abstand von drei Wochen zwei Impfdosen mit 3,75µg HA sind in Tabelle 1 dargestellt:

Tabelle 1: Immunantwort nach Impfung mit Influenzaimpfung H5N1 bei gesunden Personen im Alter zwischen 18 und 60 Jahren

Anti-HA-Antikörper	21 Tage nach der Ersten Impfung (N=925)	21 Tage nach der zweiten Impfung (N=924)
Seroprotektionsrate	44,5 %	94,3 %
Serokonversionsrate	42,5 %	93,7 %
Serokonversionsfaktor	4,1	39,8

Seroprotektionsrate: Anteil der Personen mit Hämagglutination Inhibition (HI) Titer $\geq 1:40$;

Serokonversionsrate: Anteil der Personen, die serokonvertierten bzw. nach der Impfung einen protektiven Titer von $\geq 1:40$ oder die einen vierfachen Titeranstieg hatten.

Serokonversionsfaktor: Verhältnis des Geometrischen Mittleren Titers (GMT) nach und vor der Impfung

Die Ergebnisse wurden im Neutralisationstest bestätigt. Die Kreuzreaktivität gegenüber Driftvarianten betrug 70-80%. Eine vergleichbare Immunantwort zeigte sich bei einem Impfabstand von 6 Monaten.

Vorläufige Ergebnisse einer klinischen Studie an 62 gesunden Erwachsenen im Alter von 18-60 Jahren mit einem Influenzaimpfstoff A/H1N1v mit erhöhtem Antigengehalt (5,25µg HA¹ im

□

¹ Zur Einstellung des Antigengehaltes auf 3,75µg HA wurde für den Prüfimpfstoff ursprünglich die HPLC-Methode eingesetzt, da die offiziellen Testreagenzien für den SRD-Test zu diesem Zeitpunkt nicht zur

Vergleich zu 3,75µg HA) haben ergeben, dass 21 Tage nach der ersten Impfung die Seroprotektions- und die Serokonversionsrate gemäß den CHMP Kriterien 98,4 % betrug.

➤ Dosisempfehlung

In der Fachinformation von Pandemrix wird für die Altersgruppe der 18-60 Jährigen zwar eine zweite Dosis im Abstand von mindestens 3 Wochen empfohlen, allerdings wird in der Fachinformation auch darauf verwiesen, dass die neuen Daten mit einem Prüfimpfstoff gegen H1N1v zeigen, dass bereits eine Dosis in dieser Altersgruppe ausreichend wirksam sein kann. Unter Berücksichtigung der in die gleiche Richtung weisenden vorläufigen Daten aus klinischen Studien anderer H1N1v-Pandemieimpfstoffe, wird empfohlen, zunächst mit einer Dosis zu beginnen und nach dem Vorliegen weiterer Studienergebnis über die Notwendigkeit einer zweiten Dosis zu entscheiden.

4.1.1.1.2 Personen über 60 Jahren

➤ Klinische Daten

In einer klinischen Studie wurde die Immunogenität von Pandemrix H5N1 mit 3,75µg HA getestet. Die Immunogenität war bei über 80 Jahre alten Personen vergleichsweise niedriger.

Tabelle 2: Immunantwort bei zweimaliger Impfung im Abstand von drei Wochen mit Pandemrix H5N1

Anti-HA Antikörper	Immunantwort gegen A/Vietnam/1194/2004 (Tag 42, 2 Dosen)		
	61- 70 Jahre (N=91)	71-80 Jahre (N=48)	>80 Jahre (N=13)
Seroprotektionsrate	84,6 %	87,5 %	61,5 %
Serokonversionsrate	74,7 %	77,1 %	38,5 %
Serokonversionsfaktor	11,8	13,7	3,8

Derzeit fehlen Daten aus klinischen Prüfungen mit Influenzaimpfstoff A/H1N1v an Personen, die älter als 60 Jahre alt sind.

➤ Dosisempfehlung

Die Zulassung umfasst bei Personen, die älter als 60 Jahre sind, zwei Dosen im Abstand von mindestens drei Wochen.

4.1.1.1.3 Kinder und Jugendliche im Alter von 10-17 Jahren

➤ Klinische Daten:

Es liegen derzeit keine Studienergebnisse in dieser Altersgruppe vor. Klinische Studien mit H1N1v-Impfstoff werden derzeit durchgeführt.

➤ Dosisempfehlung:

Es sollten die klinischen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Erwachsenen und bei Kindern im Alter von 3-9 Jahren berücksichtigt werden. Laut Fachinformation kann die Dosisempfehlung der von Erwachsenen entsprechen. Dieses Vorgehen wird in Analogie zur Zulassung der nicht-adjuvantierten Impfstoffe in den USA favorisiert.

4.1.1.1.4 Kinder im Alter von 3-9 Jahren

➤ Klinische Daten

In einer klinischen Studie erhielten Kinder im Alter von 3-9 Jahren (N=179) entweder die halbe (0,25 ml) oder die ganze Erwachsenendosis (0,5 ml) am Tag 0 und 21. Die Immunantwort wurde am Tag 42 und sechs Monate nach der zweiten Dosis untersucht.

Die Serokonversions- und –protektionsrate betrug zwischen 95,9 und 100 %. Am Tag 180 nach der zweiten Impfung zeigte sich eine höhere Immunogenität bei Gabe der Erwachsenendosis im Vergleich zur halben Dosis, allerdings war die Rate von Lokalreaktionen und systemischen Reaktionen wie Fieber, Appetitverlust etc. nach Gabe der ganzen Dosis höher als die der halben Dosis.

➤ Dosisempfehlung

Wegen der geringeren Reaktogenität im Vergleich zur ganzen Dosis (0,5 ml) sollen zwei halbe Dosen (0,25 ml) im Abstand von mindestens drei Wochen verabreicht werden.

4.1.1.1.5 Kinder im Alter von 6 Monaten und 3 Jahren

➤ Klinischen Daten

Klinische Daten lagen zum Zeitpunkt der Zulassung nicht vor. Derzeit werden klinische Studien mit H1N1 Impfstoff durchgeführt.

➤ Dosisempfehlung:

Wenn die Impfung erwogen wird, sollte wie bei Kindern zwischen 6 Monate und 3 Jahren zweimal die halbe Dosis im Abstand von mindestens drei Wochen verabreicht werden.

4.1.1.1.6 Säuglinge, die jünger als 6 Monate sind:

➤ Klinische Daten:

Keine

➤ Dosisempfehlung

Die Impfung ist laut Fachinformation nicht empfohlen.

4.1.1.1.7 Schwangere

Derzeit gibt es keine klinischen Studien mit Pandemrix in Schwangeren. Die Erfahrung mit nicht-adjuvantierten saisonalen Influenzaimpfstoffen in der Schwangerschaft hat bisher keinen Hinweis auf Embryotoxizität einschließlich Fehlbildungen des Embryos ergeben. Tierstudien mit Pandemrix geben keine Hinweise auf eine Reproduktionstoxizität.

4.1.1.1.8 Patienten, bei denen eine intramuskuläre Injektion kontraindiziert ist

Es gibt keine Daten zur subkutanen Gabe von Pandemrix. Laut Fachinformation sollen Ärzte daher eine sorgfältige Abwägung von Risiko und Nutzen bei Patienten vornehmen, bei denen wegen einer Thrombozytopenie oder anderen Blutgerinnungsstörungen bzw. bei denen wegen der Einnahme von gerinnungshemmenden Medikamenten eine intramuskuläre Injektion kontraindiziert ist.

4.1.1.1.9 Patienten mit Immunsuppression

Es gibt keine Daten zur Gabe des AS03-adjuvantierten Impfstoffes bei Patienten mit primärer oder sekundärer Immunsuppression. Die Immunantwort kann reduziert sein. Insgesamt sind die Empfehlungen der STIKO hinsichtlich Immunsuppression zu berücksichtigen.

4.1.1.1.10 Patienten mit Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Bestandteile des Impfstoffes

Besondere Vorsicht ist geboten bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen einen Bestandteil des Impfstoffes. Kontraindiziert ist die Impfung jedoch lediglich laut CHMP bei

Personen, die in der Anamnese mit einer lebensbedrohlichen anaphylaktischen Reaktion auf einen Bestandteil des Impfstoffes z.B. Hühnereiweiß etc. reagiert haben (siehe Fachinformation).

4.1.2 Celtura, Novartis

Für den adjuvantierten Impfstoff Celtura Novartis läuft derzeit ein beschleunigtes nationales Zulassungsverfahren beim Paul-Ehrlich-Institut. Der pandemische H1N1v-Impfstoff wird auf Grundlage des Herstellprozesses für den saisonalen Impfstoff Optaflu in MDCK-Zellen hergestellt und enthält wie der saisonale Grippeimpfstoff Fludac bzw. der pandemische eibasierte H1N1v-Impfstoff Focetria MF59C.1 als Adjuvanz.

Novartis strebt eine Zulassung für den H1N1v-Impfstoff Celtura mit der folgenden Zusammensetzung an: 3,75µg Hämagglutinin (HA) adjuvantiert mit MF59C.1 (halbe Dosis: 4,875mg Squalen, 0,59mg Polysorbat, 0,59mg Sorbitantrioleat). Diese Zusammensetzung ist vergleichbar mit einer halben Dosis des pandemischen H1N1v-Impfstoffs Focetria der Firma Novartis.

Im Juli 2009 wurde eine erste klinische Studie mit unterschiedlichen Impfstoffformulierungen und unterschiedlichen Impfschemata in gesunden Erwachsenen (Altersbereich: 18-50 Jahre; N=25: 2 Dosen 3,75µgHA + MF59C.1) in Zusammenarbeit mit der Universität Leicester im Vereinigten Königreich initiiert. Erste Daten wurden vor kurzem im New England Journal of Medicine publiziert (Clark et al. NEJM 2009; 361 10.1056/NEJMoa0907650; September 10, 2009). Diese klinische Studie ist inzwischen abgeschlossen und der Endbericht wurde dem Paul-Ehrlich-Institut am 25.09.2009 vorgelegt. Mitte August 2009 wurde mit weiteren klinischen Studien in Erwachsenen, Älteren und Kindern mit unterschiedlichen Impfstoffformulierungen (3,75µg HA + halbe Dosis Adjuvanz; 7,5µg HA + volle Dosis Adjuvanz, nur bei Erwachsenen 15µg HA nicht-adjuvantiert) begonnen. Vorläufige Ergebnisse nach der ersten Impfung bei Erwachsenen (~540 Probanden) und Älteren (~260 Probanden) liegen inzwischen vor.

Auf Grundlage dieser vorläufigen klinischen Ergebnisse erscheint eine einmalige Impfung in Erwachsenen nur im Altersbereich von 18 bis 39 Jahren als ausreichend. Erwachsene ab 40 Jahren benötigen für einen zuverlässigen Immunschutz zwei Dosen, unabhängig von der Antigenmenge (3,75µg HA + MF59C.1; 7,5µg HA + MF59C.1; 15µg HA) und ob ein adjuvantiertes oder nicht-adjuvantiertes Impfstoff eingesetzt wird. Für Kinder liegen noch keine klinischen Daten vor. Allerdings muss man auch hier von der Notwendigkeit einer zweimaligen Impfung vor allem in jüngeren Kindern (unter 9 Jahre) ausgehen.

Nach den derzeit vorliegenden Daten ist eine zweimalige Impfung für alle Altersgruppen mit dem Impfstoff Celtura (3,75µg HA+MF59C.1) angezeigt.

Mit einer Zulassung des Impfstoffs Celtura in Erwachsenen kann frühestens Ende Oktober gerechnet werden. Die Erweiterung der Zulassung für die Anwendung bei Kindern wird voraussichtlich Ende November erfolgen. Daten aus klinischen Studien bei Schwangeren werden nicht vorliegen.

4.2 Verfügbarkeit von nicht-adjuvantiertem Impfstoff für Schwangere und Einschätzung welcher Impfstoff am ehesten für Schwangere geeignet wäre.

4.2.1 Celvapan, nicht-adjuvantierter H1N1v-Ganzvirusimpfstoff

Der nicht-adjuvantierte Ganzvirus H1N1v-Impfstoff Celvapan der Firma Baxter ist derzeit noch nicht zugelassen. Der Ausschuss für Humanarzneimittel hat die Firma aufgefordert, weitere Informationen zur Herstellung des Impfstoffs einzureichen, und hat eine ad hoc Inspektion der Herstellstätte angeordnet. Sind die noch vorliegenden Unklarheiten bei der Produktion des Impfstoffs (Ursachenanalyse für aufgetretene Kontaminationen bei der Produktion dreier Chargen) zur Zufriedenheit geklärt, wird der Ausschuss für Humanarzneimittel in einem schriftlichen Verfahren erneut über die Zulassung des Impfstoffs beraten.

Anwendung bei Schwangeren

Im Rahmen der Musterzulassungen von pandemischen Influenzaimpfstoffen wurden aus ethischen Gründen keine klinischen Studien an Schwangeren gefordert und durchgeführt. Dies gilt auch für den Ganzvirus-Impfstoff der Firma Baxter. Klinische Studien an Schwangeren mit den neuen Influenza A/H1N1v Impfstoffen sind in der EU nicht geplant.

Formalininaktivierte Ganzvirus-Impfstoffe waren 1945 die ersten in den USA zugelassenen Influenzaimpfstoffe. Die damaligen Impfstoffe verursachten jedoch eine hohe Rate von Lokalreaktionen und Fieber sowie Fieberkrämpfen bei Kindern. Die Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang gebracht mit Verunreinigungen bei der Herstellung in Eiern, insbesondere bei der Herstellung von Influenza B Stämmen. In den 1960ern und 70ern wurden diese Impfstoffe daher größtenteils ersetzt durch weniger reaktogene Spalt- und Untereinheiten-Impfstoffe (zitiert nach Geeraedts F et al, www.plospathogens.org, Plotkin, Orenstein IV Edition, p. 346). Vermutlich wurden Schwangere zumindest in der Vergangenheit in den USA mit saisonalen Ganzvirus-Impfstoffen geimpft. So wird berichtet, dass zwischen 1959 und 1965 über 2000 geimpfte Schwangere in einer Studie nach beobachtet wurden. 650 Frauen wurden in den ersten vier Schwangerschaftsmonaten geimpft. Es wurde keine Assoziation zwischen Impfung und Missbildungen gefunden. Es wurden auch keine kognitiven oder neurologischen Defizite bei den Kindern festgestellt (zitiert nach Munoz FM et al, Am J Obstet & Gyn, 2005, 192, 1098-106). In den nachfolgenden Studien mit sehr viel kleineren Fallzahlen und kürzerer Nachbeobachtung wurden die Impfungen zumeist nicht im ersten Trimester durchgeführt, auch ist davon auszugehen, dass nicht ausschließlich Ganzvirus-Impfstoffe verabreicht wurden. Zusammenfassend sind sehr wenige Daten zur Sicherheit von Ganzvirus-Impfstoffen in der Schwangerschaft bekannt. Eine robuste Aussage über Abortrisiko oder Fehlbildungen wäre nur bei höheren Fallzahlen von Frauen in der frühen Schwangerschaft möglich.

Insgesamt gibt es zu Celvapan wie für Pandemrix keine Erfahrung in Schwangeren. Eine Extrapolation von Daten zu anderen saisonalen Impfstoffen aus der Vergangenheit erscheint wegen der Produktunterschiede und der insgesamt limitierten Daten schwierig.

Ganzvirus-Impfstoffzubereitungen können über zelluläre Lipide der Virushülle einen Adjuvanzeffekt bewirken. Ohne dass Daten mit einem Ganzvirus-Impfstoff vorliegen, wird auf Basis veröffentlichter Daten zu Spalt-Impfstoffen, die als weniger immunogen gelten, davon ausgegangen, dass eine einzelne Dosis einen ausreichenden Immunschutz hervorruft. In welchem Zeitraum eine entsprechende Anzahl von Dosen von der Firma Baxter geliefert werden kann, ist nicht bekannt.

4.2.2 Nicht adjuvantierte H1N1v-Impfstoffe (Spalt- und Untereinheiten-Impfstoffe)

Derzeit gibt es keine nationale oder europäische Zulassung für einen nicht-adjuvantierten Spalt- oder Untereinheiten-H1N1v-Impfstoff. Verschiedene Firmen überlegen, eine Zulassung für einen derartigen Impfstoff insbesondere für die Anwendung bei Schwangeren zu beantragen. Sanofi Pasteur (SP) hat eine Anfrage zu den Voraussetzungen für eine entsprechende Zulassung an das Paul-Ehrlich-Institut gerichtet. SP plant ein dezentrales Zulassungsverfahren mit Frankreich (Referenzstaat/Berichterstatter), Spanien, Italien und Deutschland. Der nicht-adjuvantierte H1N1v-Impfstoff würde nach dem gleichen Herstellungsverfahren wie der saisonale Grippeimpfstoff Mutagrip hergestellt. Eine nicht-adjuvantierte Impfstoffformulierung von 15µg HA wird in den momentan laufenden klinischen Studien für eine Zulassung eines pandemischen H1N1v-Impfstoffes von SP ebenfalls untersucht. Die Einreichung des Zulassungsantrags ist für Anfang Oktober 2009 geplant. Mit einer Zulassung dieses Impfstoffs ist frühestens ab Mitte November zu rechnen.

Die Firma GSK führt zurzeit Gespräche mit der Europäischen Arzneimittelbehörde über die Zulassung eines nicht-adjuvantierten H1N1v-Impfstoffs. Bei der Firma Novartis bestehen ebenfalls Überlegungen einen nicht-adjuvantierten H1N1v-Impfstoff auf Ei-Basis (Agrippal-, Fluvirin- oder Begrivac-Plattform) bereitzustellen. Die Zulassung eines nicht-adjuvantierten H1N1v-Impfstoffs auf Grundlage des in Marburg etablierten Zellkulturprozesses ist nicht geplant, da bei einer 15µg HA-Formulierung der Anteil an Fremdprotein die Zulassungskriterien nicht erfüllen würde.

Anwendung bei Schwangeren

Nicht-adjuvantierte inaktivierte Impfstoffe, die Spalt- und Untereinheiten-Antigen enthalten, können bei Schwangeren angewendet werden, da sie prinzipiell mit saisonalen Grippeimpfstoffen vergleichbar sind. Die WHO empfiehlt inaktivierte saisonale Impfstoffe in der Schwangerschaft vom ersten bis zum dritten Trimester. Diese Empfehlung wurde von den USA und Kanada übernommen.

4.3 Pharmakovigilanz

4.3.1 Impfstoffhersteller

Bei Anwendung des Impfstoffs sind alle Impfstoffhersteller verpflichtet, die im Rahmen der Zulassung festgelegten CHMP Anforderungen für die Pharmakovigilanz als Bestandteil des Risikomanagementplans zu erfüllen

(<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pandemicinfluenza/35938109en.pdf>).

Die Hersteller müssen monatlich aktualisierte Berichte zur Unbedenklichkeit (Simplified Periodic Safety Update Report, s-PSUR) bei den Zulassungsbehörden einzureichen. Alle auftretenden schwerwiegenden Nebenwirkungen müssen innerhalb von 7 Tagen gemeldet werden.

Die Impfstoffhersteller sind weiterhin verpflichtet, bei Beginn der Impfkampagne eine prospektive Kohortenstudie zum Nachweis der Unbedenklichkeit des Impfstoffs in 9000 Impfungen aller Alters- und Risikogruppen durchzuführen. Über die Ergebnisse dieser Kohortenstudie muss in regelmäßigen Abständen berichtet werden. Für die Anwendung des Impfstoffs bei Schwangeren muss eine Studie in Zusammenarbeit mit einem Schwangerschaftsregister erfolgen. Die Wirksamkeit des Impfstoffs muss in einer Wirksamkeitsstudie entsprechend dem vom European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) festgelegten Studienprotokolls untersucht werden. GSK wird die Kohortenstudie im Vereinigten Königreich in Zusammenarbeit mit der Health Protection Agency durchführen.

4.3.2 In Deutschland

4.3.2.1 Passive Surveillance

Das Paul-Ehrlich-Institut plant die gemeldeten Verdachtsfälle von Impfkomplicationen nach dem Infektionsschutzgesetz bzw. von Nebenwirkungen nach dem Arzneimittelgesetz wöchentlich in der öffentlich zugängigen Nebenwirkungsdatenbank zu publizieren.

Das PEI wird einmal pro Monat einen Bericht zum Sicherheitsprofil der Impfstoffe dem Robert Koch-Institut und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur Verfügung stellen und nach Diskussion auf seiner Homepage veröffentlichen.

Signale werden durch regelmäßige Datenbankabfrage, mittels automatischer Datenbankanalyse und durch eine Analyse der erwarteten im Vergleich zu den gemeldeten Fällen (observed versus expected analysis, O/E) detektiert. Um eine solche O/E Analyse durchführen zu können benötigt das PEI Angaben zur Exposition. Da die vom PEI freigegeben Chargen und die von GSK zur Verfügung gestellten Impfdosen vermutlich nur ein sehr schlechtes Maß für die Exposition sind, benötigt das PEI von den Bundesländern Unterstützung. Das PEI wird dazu die Bundesländer anschreiben und bitten dem PEI in regelmäßigen Abständen die Erkenntnisse zu den verimpften Dosen zur Verfügung zu stellen.

4.3.2.2 Aktive Surveillance

4.3.2.2.1 Surveillance in der Schwangerschaft

Um mögliche Risiken der Immunisierung gegen H1N1v für die Schwangere und das ungeborene Leben beurteilen zu können, strebt das PEI eine Studie zur (freiwilligen) Überwachung der geimpften Schwangeren und die Untersuchung der Neugeborenen auf mögliche Schädigungen in Zusammenarbeit mit dem Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie (BBGes) Berlin an, und zwar unabhängig davon, welcher Impfstoff eingesetzt wird.

Ziel der Surveillance-Studie zum Imprisiko bei Schwangeren ist es, Verlauf und Ergebnis der Schwangerschaften zu dokumentieren und genauestens hinsichtlich möglicher Risiken zu untersuchen. Weiterhin soll schwangeren Frauen ein Beratungsangebot gemacht werden, was insbesondere bei Risikoschwangerschaften (z.B. chronische Erkrankungen, Begleitmedikation) von hohem Nutzen sein wird.

4.3.2.2.2 Epidemiologische Untersuchung (Self Control Case Series Study) zur Assoziation von Influenza Impfung und Guillain-Barré-Syndrom (GBS)

In der Folge eines Ausbruchs von Schweineinfluenza 1976 bei Rekruten im Fort Dix und Befürchtungen einer Schweineinfluenzaepidemie wurden Influenzaimpfstoffe in den USA produziert und verimpft. Bereits kurz nach Beginn der Impfkampagne kam es zu gehäuften Meldungen eines GBS. Während die Epidemie ausblieb, besteht heute kaum Zweifel daran, dass die eingesetzten Schweineinfluenza-Impfstoffe (insgesamt vier verschiedene nicht-adjuvantierte Impfstoffe) mit einem erhöhten Risiko für GBS bei Erwachsenen assoziiert waren. Insgesamt acht kontrollierte Studien in der erwachsenen Zivilbevölkerung ergaben zwischen 4,9 bis 11,7 zusätzliche Fälle eines GBS auf eine Millionen Impfungen innerhalb von 6 Wochen nach der Impfung. Bei Kindern wurde kein erhöhtes Risiko für ein GBS festgestellt.

Die Ursache für die erhöhte Inzidenz ist bis heute ungeklärt. Bisher sind mehrere kontrollierte Studien zum Risiko eines GBS nach saisonalen (derzeit verfügbaren) Grippeimpfstoffen veröffentlicht worden. Mit Ausnahme von zwei Studien, die ein geringfügig erhöhtes Risiko

fanden, wurde keine Assoziation zwischen GBS und den saisonalen Impfstoffen festgestellt. Sofern überhaupt ein Risiko für GBS nach saisonalen Grippeimpfstoffen besteht, ist es ausgesprochen gering und würde nicht den Nutzen der Impfung überwiegen. GBS ist in der Fachinformation von trivalenten Influenzaimpfstoffen als Nebenwirkung genannt.

Für die jetzigen Influenzaimpfstoffe A/H1N1 ist GBS in Zusammenhang mit einer möglichen Impfung bei Erwachsenen zumindest als rein theoretisches Risiko zu bedenken. Da in zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung auch rein zufällig Fälle eines GBS auftreten und berichtet werden, ist eine Untersuchung der möglichen Assoziation mit der Impfung geboten.

Das Paul-Ehrlich-Institut wird eine epidemiologische Studie durchführen, mit der die Assoziation zwischen GBS und der Grippeimpfung (saisonal und gegen neuartige H1N1v-Viren) eingehend untersucht werden soll. Dazu soll ein Surveillance-System etabliert werden, um Patientencharakteristika, Anamnese, Impfhistorie und das Auftreten von GBS detailliert zu erfassen. Die Daten werden über die Kontaktadressen der AFP (acute flaccid paralysis, Poliosurveillance) Surveillance und zusätzlichen neurologischen Kliniken abgefragt. Es ist vorgesehen, dass die Auswertung der Daten am PEI erfolgt. Das PEI hat ein positives Votum der zuständigen Ethikkommission erhalten.

4.3.3 In der Europäischen Union

Das PEI hat keine gesicherten Kenntnisse zur geplanten Surveillance in anderen EU-Mitgliedsländern. Im Rahmen einer Sitzung bei der EMEA am 17.09.2009 haben mehrere Mitgliedsländer mitgeteilt, dass sie derzeit die Planung noch nicht abgeschlossen haben.

Offenbar planen mehrere Mitgliedsländer eine aktive Surveillance des GBS. Die Health Protection Agency im Vereinigten Königreich will eine ähnliche Studie wie das PEI durchführen. Darüber hinaus wird vom European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) ein Projekt gefördert, das in mehreren EU-Ländern auf der Basis von medizinischen Datenbanken und ICD Codes eine Assoziation zwischen GBS und Influenza A/H1N1v-Impfung untersuchen möchte. Ob diese Auswertung zu validen Daten führt ist fraglich, da Daten aus verschiedensten Datenbanken gepoolt werden sollen. Der Ansatz ist aber von großem Interesse, da er Länder übergreifend Daten zusammenführt.

Im Rahmen dieses vom ECDC geförderten Projektes sollen auch bevölkerungsbezogene Hintergrunddaten für unerwünschte Ereignisse mit besonderem Interesse gemäß CHMP Recommendations for the Pharmacovigilance Plan as part of the Risk Management Plan to be submitted with the Marketing Authorisation, EMEA/359381/2009 ermittelt werden.

In mehreren Ländern, darunter die Niederlande, Schweden und das Vereinigte Königreich, wird offenbar eine aktive Schwangerschaftssurveillance erwogen.

Ein vom ECDC gefördertes Studienkonsortium plant die Untersuchung der Effektivität der pandemischen Impfstoffe im Rahmen von Fall-Kontroll- und Kohorten-Studien. Die Studienprotokolle sind auf der Homepage des ECDC unter (http://ecdc.europa.eu/en/publications/pages/technical_documents.aspx) verfügbar. Es wird angestrebt, dass diese Studien z.T. von den Herstellern finanziert werden, da die Untersuchung der Effektivität der Impfstoffe von der EMEA gefordert ist (CHMP Recommendations for the Pharmacovigilance Plan as part of the Risk Management Plan to be submitted with the Marketing Authorisation, EMEA/359381/2009). Der genaue Stand der Vertragverhandlungen ist nicht bekannt.

Offenbar hat ein EU-weites HIV Kompetenznetz ebenfalls eine Erhebung der Sicherheit pandemischer Impfstoffe in mehreren europäischen Ländern geplant.

4.3.4 In den USA

Mündlich haben Kollegen von der FDA mitgeteilt, dass verschiedene epidemiologische Studien zur Sicherheit pandemischer Impfstoffe durchgeführt werden. Darunter auch eine prospektive Surveillance des GBS.

4.4 Impfkonzzept

In dem Dossier „Pandemische Influenza-Impfstoffe“ Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts über Möglichkeiten zur raschen Versorgung der Bevölkerung“ vom 31. Mai 2005 hat das Paul-Ehrlich-Institut ein Konzept vorgelegt, nach dem die Bevölkerung zum Schutz gegen eine Pandemie zweimal im Abstand von sechs Wochen mit einem adjuvantierten, antigenreduzierten Impfstoff geimpft werden sollte. Grundüberlegungen waren, dass eine rasche Versorgung nur mit einem antigenreduzierten Impfstoff möglich ist, dass nur ein adjuvantierter antigenreduzierter Impfstoff in einer immunologisch naiven Bevölkerung, wie für das Entstehen einer Pandemie vorausgesetzt werden muss, in allen Altersgruppen wirksam ist, und zwar nur nach zweimaliger Verabreichung. Dieses Konzept hat sich bei klinischen Studien mit Impfstoffen gegen Influenza A/H5N1 („Vogelgrippe“) als machbar und als allein wirksam erwiesen. Auf diesem Konzept beruhen letztlich die europäischen Musterzulassungen für die Impfstoffe der Firmen GSK („Pandemrix“) und Novartis („Focetria“). Die Firma Baxter modifizierte das Konzept für ihren Musterimpfstoff („Celvapan“) insofern, als durch Einsatz eines Ganzvirusimpfstoffes (im Gegensatz zu einem Spalt-Impfstoff (GSK) oder Untereinheiten-Impfstoff (Novartis) auf ein Adjuvanz verzichtet wurde.

4.4.1 Anzahl Impfdosen

Die Analyse der bisher dem Paul-Ehrlich-Institut vorliegenden Daten zu Celtura ergibt, dass mit einer einzelnen Dosis die Wirksamkeitskriterien nur in der Altersgruppe der 18- bis 39-Jährigen, nicht jedoch in Personen über 39 Jahre erreicht werden. Ergebnisse zu Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahre liegen nicht vor. Da demnach der überwiegenden Mehrheit der Bevölkerung zwei Dosen Impfstoff verabreicht werden müssten, um den gewünschten Schutz zu erreichen, liegt es nahe, grundsätzlich die Verabreichung von zwei Dosen für den Untereinheiten-Impfstoff Celtura festzulegen. Dies entspricht auch der derzeitigen CHMP-Empfehlung für den eibasierten Untereinheiten-Impfstoff Focetria, der ebenfalls MF59C.1 erhält.

Zur Dosierung von Pandemrix finden sich in der SmPC die bereits oben aufgeführten Aussagen. Danach wird empfohlen, nach mindestens drei Wochen eine zweite Dosis Pandemrix zu verabreichen. Es wird darauf hingewiesen, dass nach vorläufigen Daten in der Altersgruppe der 18- bis 60-Jährigen eine einzelne Dosis auszureichen scheint. Es wird ebenfalls darauf hingewiesen, dass bei Kindern zwischen einem halben und neun Jahren die zweifache Verabreichung der halben Dosis für den Aufbau eines Immunschutzes geeignet sein könnte.

Die klinische Studie, in der die Wirksamkeit einer einzelnen Dosis gezeigt wurde, umfasste eine Gruppe von 62 gesunden Probanden und hat damit eine Größe, wie sie zur Wirksamkeitsuntersuchung bei einer Stammanpassung eines saisonalen Impfstoffes üblich ist. Nach Aussagen der WHO (Telekonferenz am 25.09.2009) ist für die zugelassenen Pandemieimpfstoffe in China (Hersteller: Sinovac und Hualan, acht weitere Produkte in der Zulassung), Australien (Hersteller: CSL) und USA (Hersteller: CSL, Sanofi Pasteur; Novartis, MedImmune) die Gabe nur einer Dosis vorgesehen. Bei diesen Impfstoffen handelt es sich um nicht-adjuvantierte Impfstoffe mit 15 µg Hämagglutinin (außer bei MedImmune, das über einen attenuierten Lebendimpfstoff verfügt, dessen Zulassung in Europa derzeit erst betrieben wird). Da die Wirksamkeit der adjuvantierten Spaltvirus-Impfstoffe wie Pandemrix als gleichwertig, wenn nicht besser als nicht-adjuvantierte Impfstoffe mit 15 µg Hämagglutinin eingeschätzt wird, ist es wissenschaftlich vertretbar, die Gabe einer Einzeldosis von Pandemrix, zunächst für die Altersgruppe der 18- bis 60-Jährigen, zu empfehlen. Weitere klinische Daten zu Erwachsenen, die die Empfehlung einer einmaligen Impfung weiter stützen können, müssen am 06.11.2009 den Zulassungsbehörden vorgelegt werden. Sollten diese Daten eine einmalige Impfung nicht rechtfertigen, kann immer noch rechtzeitig die Empfehlung für eine zweite Impfung

ausgesprochen werden. In der SmPC von Pandemrix wird auch darauf hingewiesen, dass bei Kindern zwischen einem halben und neun Jahren zwar zweimal geimpft werden muss, dass es aber begrenzte Daten für den H5N1-Musterimpfstoff gibt, die belegen, dass eine zweimalige Verabreichung einer halben Dosis ausreichend ist.

4.4.2 Impfung von Schwangeren

Die SmPC von Pandemrix macht zur Frage der Impfung von Schwangeren folgende Angaben:

„4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es sind zurzeit keine Daten zur Anwendung von Pandemrix in der Schwangerschaft verfügbar. Daten von schwangeren Frauen, die mit verschiedenen inaktivierten, nicht-adjuvantierten, saisonalen Impfstoffen geimpft wurden, weisen nicht auf Missbildungen oder fötale oder neonatale Toxizität hin.

Tierexperimentelle Studien mit Pandemrix zeigen keine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Pandemrix in der Schwangerschaft kann, wenn eine Impfung für notwendig erachtet wird, unter Berücksichtigung der offiziellen Empfehlungen in Betracht gezogen werden.

Pandemrix kann stillenden Frauen verabreicht werden.“

Das Thema wird ausführlicher in der „Explanatory note“ des CHMP behandelt (<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/pandemicinfluenza/60825909en.pdf>.) Danach wird die Impfung von Schwangeren mit einem adjuvantierten Impfstoff für vertretbar gehalten.

Dem steht die Empfehlung der STIKO gegenüber, nach der für die Impfung von Schwangeren ein nicht-adjuvantierter Impfstoff vorzuziehen sei. Die Möglichkeiten zur Beschaffung eines solchen Impfstoffes sind allerdings begrenzt, die derzeitige Situation wurde weiter oben beschrieben.

Es ist daher abzuwägen, ob bis zu einer möglichen Lieferung eines nicht-adjuvantierten Impfstoffes ein adjuvantiertes Impfstoff eingesetzt werden soll. In diese Risiko-Nutzen-Abwägung geht die epidemiologische Entwicklung der Neuen Influenza A/H1N1 der nächsten Wochen sowie das individuelle Risiko der Schwangeren bzgl. eines erhöhten Risikos für eine schwer verlaufende A/H1N1-Erkrankungen bei vorbestehender Grundkrankheiten ein. Zudem sollte ein mögliches erhöhtes Infektionsrisiko für eine A/H1N1-Infektion (z.B. weitere(s) Kind/Kinder im Haushalt, berufliche Exposition etc) berücksichtigt werden.

5 Zusammenfassende Bewertung

Epidemiologische Lage

Nach dem Abklingen der im Sommer überwiegend durch Import dominierten epidemiologischen Lage, ist die übermittelte Fallzahl nachgewiesener Fälle von Neuer Influenza A/H1N1 inzwischen deutlich gesunken. Derzeit wird ein der Jahreszeit entsprechender Anstieg akuter Atemwegserkrankungen verzeichnet. Trotz des bekannt gewordenen Todesfalls gilt weiterhin, dass die überwiegende Zahl der Infektionen in Deutschland bislang komplikationslos verläuft. Im Herbst/Winter 2009/2010 ist eine deutliche Zunahme der Fallzahlen mit einer dementsprechenden Zunahme schwerer Verläufe zu erwarten, so dass eine Impfung mit pandemischen H1N1v-Impfstoff insbesondere für die Personen empfohlen ist, die zu den identifizierten Risikogruppen gehören.

Zu impfende Personen

Grundlage für die Entscheidung welchen Personen überhaupt und welchen Personen vorrangig eine Impfung angeboten werden soll, ist zum einen die STIKO-Empfehlung. Zum anderen ist zu berücksichtigen, in welchem Umfang dem Personal zur Aufrechterhaltung der öffentlichen Sicherheit und Ordnung gemäß Festlegung der Landesbehörden ebenfalls eine Impfung angeboten werden soll. Aus diesem Grund wird an dieser Stelle auf die jeweiligen Empfehlungen bzw. auf die jeweiligen Pandemiepläne verwiesen.

Anzahl der Impfungen

Die STIKO-Empfehlung definiert nicht die Anzahl der Impfstoffdosen bei der Impfung gegen die Neue Influenza A/H1N1 gegeben werden sollten. Auch die Produktbeschreibung des Ausschuss für Humanarzneimittel der EMEA lässt die Möglichkeit offen, dass die Behörden der Länder neben der im Zulassungsverfahren vorgesehenen zweimaligen Impfung auch eine einmalige Impfung empfehlen.

Nachfolgende Überlegungen müssen bei der Entscheidung für eine ein- oder zweimalige Impfung zugrunde gelegt werden:

Eine grundsätzlich einmalige Impfung hat – vorausgesetzt, dass die Schutzwirkung ausreichend hoch ist – den Vorteil, dass

- innerhalb derselben Zeit mehr Personen geimpft werden können
- die zu Impfenden selbst nur noch einen Impftermin wahrnehmen müssen, was sich wiederum positiv auf die Impfbereitschaft auswirken dürfte
- in der Summe weniger Impfnebenwirkungen zu erwarten sind.

Allerdings könnten

- bei einer deutlich schlechteren Schutzwirkung bei einmalig Geimpften eine relevante Zahl schwerer Krankheitsverläufe durch trotzdem stattgefundenen Infektionen an Neuer Influenza A/H1N1 auftreten

Eine grundsätzliche zweimalige Impfstoffgabe bietet eine größere Gewissheit bezüglich der individuellen Schutzwirkung.

Vor dem Hintergrund dieser Vor- und Nachteile, ist ein nach Alter differenziertes Konzept denkbar: Demnach würde für eine Altersgruppe eine einmalige Impfung empfohlen, wenn die Daten aus dem Zulassungsverfahren dies nahelegen. Für die übrigen Altersgruppen würde man dann der von der EMEA empfohlenen zweimaligen Impfeempfehlung folgen. Dies würde bedeuten, dass Kindern von 6 Monaten bis 9 Jahre zweimal eine halbe Dosis Impfstoff, Personen von 10 bis 60 Jahre einmal eine ganze und Erwachsenen über 60 Jahre zweimal eine Dosis Impfstoff empfohlen würde. Mit diesem differenzierten Konzept würden die Vorgaben aus dem Europäischen Zulassungsverfahren weitestgehend befolgt. Die Abweichung bezüglich der

Erwachsenen von 18- bis 60 Jahren ließe sich dadurch rechtfertigen, dass hierfür klinische Daten vorliegen, die auf eine ausreichende Wirksamkeit einer einmaligen Impfung schließen lassen und somit eine zweimalige Impfung nicht geboten wäre. Sollte sich durch weitere klinische Daten, die am 06.11.2009 erwartet werden, zeigen, dass die Empfehlung einer einmaligen Impfung nicht angemessen ist, kann hier ohne weiteres noch eine zweite Impfung nachgeholt werden.

Impfstoffeinsatz für Schwangere

Die STIKO-Empfehlung legt nahe, dass bei Schwangeren bevorzugt ein pandemischer Impfstoff ohne Adjuvanz eingesetzt werden sollte. Demnach muss versucht werden, entsprechende Mengen von zugelassenen Impfstoffen ohne Adjuvanz – und hier bevorzugt Spalt-Impfstoffe – für diese Indikationsgruppe verfügbar zu machen. Aufgrund der oben stehenden Ausführungen bezüglich des Impfstoffeinsatzes bei Schwangeren und der Risiken nach Infektion mit Neuer Influenza A/H1N1 sollte - solange kein nicht-adjuvantierter Impfstoff verfügbar ist und eine Impfindikation besteht - im Zweifelsfall eher eine Impfung mit adjuvantiertem Impfstoff erwogen werden. Einer Impfung mit adjuvantiertem Impfstoff sollte die individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung durch den impfenden Arzt vorausgehen (siehe S. 18). Danach ist – bei entsprechender Entwicklung der A/H1N1-Epidemiologie in den nächsten Wochen – eine Impfindikation für Schwangere insbesondere gegeben, wenn ein erhöhtes Infektionsrisiko vorliegt, oder durch chronische Vorerkrankungen im Falle einer Infektion ein schwerer Verlauf zu wahrscheinlicher wird.