

Neue Arzneimittel

Information der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)



Pandemische Influenza-Impfstoffe A/H1N1: Celvapan[®], Focetria[®], Pandemrix[®]

Bezeichnung/ Hersteller	Stoff- oder Indikationsgruppe	Virusstamm Herstellung	Gehalt an Antigen/ Adjuvans; Verpackung	Weitere Informationen
Celvapan [®] Baxter	Pandemischer Influenza-Impfstoff (inaktiviertes H1N1- Ganzvirus, nicht adjuvantiert)	A/California/07/ 2009 (H1N1)v Vero-Zellen (Modell-Impfstoff: A/VietNam/1203/ 2004 (H5N1))	7,5 µg / nicht adjuvantiert; Mehrfachgebinde	EPAR
Focetria [®] Novartis Vaccines and Diagnostics	Pandemischer Influenza-Impfstoff (inaktiviertes H1N1- Virus – Oberflächenantigen adjuvantiert)	A/California/7/ 2009 (H1N1)v like strain (X-181) Hühnerei (Modell-Impfstoff: A/VietNam/1194/ 2004 (H5N1))	7,5 µg / 9,75 mg Adjuvans MF59C.1; Einzeldosis und Mehrfachgebinde	EPAR
Pandemrix [®] GlaxoSmithKline Biologicals	Pandemischer Influenza-Impfstoff (inaktiviertes H1N1- Spaltvirus, adjuvantiert)	A/California/7/ 2009 (H1N1)v-like strain (X-179A) Hühnerei (Modell-Impfstoff: A/VietNam/1194/ 2004 (H5N1))	3,75 µg / 10,69 mg Adjuvans AS03; Mehrfachgebinde konserviert mit Thiomersal	EPAR

Indikation

Influenza-Prophylaxe im Falle einer offiziell ausgerufenen pandemischen Situation.

Bewertung

Um einen saisonalen (auch pandemischen) Impfstoff in der kurzen Zeitspanne zwischen Identifizierung der Viren und dem für den Schutz der Bevölkerung notwendigen Einsatz zur Verfügung stellen zu können, ist das Konzept von Modell-Impfstoffen entwickelt worden. Man geht davon aus, dass die für einen Influenza-Virustyp (Modell-Impfstoff) vorgelegten und als valide akzeptierten Daten zur pharmazeutischen Qualität, einschließlich Herstellung, sowie die mit diesem Impfstoff durchgeführten präklinischen und klinischen Untersuchungen auch für die Bewertung von Impfstoffen, die durch eine Modifikation gegen neue Influenza-Virustypen oder -subtypen aktiv sein sollen, herangezogen werden und eine Grundlage für eine positive Zulassungsentscheidung bilden können. Dieses Konzept wurde auch auf die Impfstoffe gegen das pandemische Influenza-Virus A/H1N1 angewandt. Die europäische Arzneimittelbehörde EMA hat vier pandemischen Modell-Impfstoffen die Zulassung erteilt. Ein Modell-Impfstoff entspricht dem Pandemie-Impfstoff hinsichtlich Zusammensetzung und Herstellungsprozess, enthält jedoch als Antigen einen Influenza-Stamm (z. B. Influenza A/H5N1), dem die Bevölkerung bislang nicht exponiert war. Es war nachzuweisen, dass mit dem Modell-Impfstoff bei immunologisch naiven Personen

Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Postfach 12 08 64
10598 Berlin

Telefon 030 400456-500
Telefax 030 400456-555

sekretariat@akdae.de
www.akdae.de

eine ausreichende Immunantwort zu erzielen ist. Die Verträglichkeit und Unbedenklichkeit der Modell-Impfstoffe mussten durch präklinische und klinische Studien belegt werden. Das Influenza-Virus A/H1N1 wurde in drei der vier Impfstoffe (Celvapan[®], Focetria[®], Pandemrix[®]) als neues Antigen in den Modell-Impfstoff eingefügt (Stammanpassung). Die Zulassung hierfür wurde erteilt bei gleichzeitig fortlaufender Bewertung von Studiendaten. Focetria[®] und Pandemrix[®] enthalten Adjuvantien (MF59 bzw. AS03) zur Verstärkung der immunologischen Reaktion. Celvapan[®] enthält kein Adjuvans. Bei dem vierten zugelassenen Modell-Impfstoff (Daronix[®]) wurde keine Stammanpassung durchgeführt.

Informationen zur Wirksamkeit und Sicherheit der Pandemie-Impfstoffe gegen die Neue Influenza A/H1N1 liegen laut EPAR in begrenztem Umfang vor. Für die Zulassung wurden neben den Daten mit den Modell-Impfstoffen auch Erfahrungen zu den Adjuvantien aus der Anwendung in anderen Impfstoffen herangezogen.

Im Folgenden werden nur die Daten zu den beiden in Deutschland bestellten Impfstoffen Celvapan[®] und Pandemrix[®] dargestellt.

Klinische Studien

Celvapan[®]

– Daten zum Impfstoff mit dem Antigen **H1N1** werden im EPAR nicht mitgeteilt

– Daten der Impfung mit nicht-adjuvantiertem Stamm A/Vietnam/1203/2004 (**H5N1**)

In klinischen Studien bei Erwachsenen im Alter von 18–59 Jahren (n = 312) und im Alter von 60 Jahren und älter (n = 272) wurde die Immunogenität des Impfstoffs mit 7,5 µg eines Modell-Impfstoffs nach einem 0–21-Tage-Impfschema gemessen:

Anti-HA-Antikörper	18 bis 59 Jahre 21 Tage n = 312		60 Jahre und älter 21 Tage n = 272	
	nach 1. Dosis	nach 2. Dosis	nach 1. Dosis	nach 2. Dosis
Seroprotektionsrate	55,5 %	65,4 %	57,9 %	67,7 %

Pandemrix[®]

– Daten der Impfung mit einem Stamm A/California/7/2009 (**H1N1**)v-like

In einer klinischen Studie, in der die Immunogenität eines AS03-adjuvantierten Impfstoffes (3,75 µg Hämagglutinin/Dosis) bei 61 gesunden Probanden untersucht wurde, war die Seroprotektionsrate wie folgt:

Anti-Hämagglutinin A (HA)-Antikörper	18 bis 60 Jahre 21 Tage nach der 1. Dosis n = 61
Seroprotektionsrate	100 %

Daten von Studien mit einem AS03-adjuvantierten Stamm A/Vietnam/1194/2004 (**H5N1**) sowie dem AS03-adjuvantierten Stamm A/Indonesia/05/2005 (**H5N1**) wurden bei der Zulassungsentscheidung ergänzend herangezogen. Die Seroprotektionsraten lagen in klinischen Studien, in denen gesunde Probanden (etwa 1250 Personen, unter ihnen rund 100 Kinder im Alter zwischen 3 und 9 Jahren) untersucht wurden, in Abhängigkeit vom Impfschema und der Dosis zwischen 45 % und 90 % (Einzelheiten siehe EPAR).

Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Postfach 12 08 64
10598 Berlin

Telefon 030 400456-500
Telefax 030 400456-555

sekretariat@akdae.de
www.akdae.de

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen



Für die rechtzeitige Erkennung möglicher Risiken einer Immunisierung gibt es in Deutschland ein Überwachungssystem zur Meldung von auftretenden unerwünschten Wirkungen. Ärzte sind nach § 6 des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) gesetzlich zur namentlichen Meldung eines jeden Verdachts auf übermäßige Impfreaktion innerhalb von 24 Stunden verpflichtet. Die Hersteller der Impfstoffe müssen alle auftretenden schwerwiegenden Nebenwirkungen innerhalb von 7 Tagen melden und monatlich aktualisierte Berichte zur Unbedenklichkeit bei den Zulassungsbehörden einreichen. Zusätzlich müssen die Ärzte gemäß ihrer Berufsordnung unerwünschte Arzneimittelwirkungen melden. Zur Beurteilung von Risiken einer Impfung gegen Neue Influenza A/H1N1 für Schwangere und das ungeborene Leben führt die zuständige Bundesoberbehörde (Paul-Ehrlich-Institut, PEI) in Zusammenarbeit mit dem Pharmakovigilanz- und Beratungszentrum für Embryonaltoxikologie (BBGes) Berlin eine Studie zur freiwilligen Überwachung der geimpften Schwangeren und die Untersuchung der Neugeborenen auf mögliche Schädigungen durch.

Für die jetzt verfügbaren pandemischen A/H1N1-Impfstoffe ist ein Guillain-Barré-Syndrom (GBS) als unerwünschte Wirkung in Betracht zu ziehen. Das PEI wird eine epidemiologische Studie durchführen, mit der die Assoziation zwischen GBS und der Grippeimpfung (saisonal und gegen Neue Influenza A/H1N1-Viren) untersucht werden soll. Dazu soll ein Surveillance-System etabliert werden, um Patientencharakteristika, Anamnese, Impfanamnese und das Auftreten von GBS zu erfassen.

Die nachstehend aufgeführten unerwünschten Wirkungen der zugelassenen Impfstoffe beziehen sich auf die Modell-Impfstoffe mit dem Influenza-Stamm A/H5N1. Für beide Impfstoffe mit dem Antigen H1N1 werden Sicherheitsdaten im öffentlich zugänglichen EPAR (European Public Assessment Report; Europäischer Öffentlicher Beurteilungsbericht) nicht mitgeteilt. Für Celvapan® wird mitgeteilt, dass eine vorläufige Analyse von Sicherheitsdaten an 387 Probanden (21 Tage nach der 1. Impfung) ein vergleichbares Profil mit dem das Antigen H5N1 enthaltenden Impfstoff ergab.

Celvapan®:

Sehr häufig ($\geq 1/10$): Schmerzen an der Injektionsstelle; häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Nasopharyngitis, Kopfschmerzen, Schwindel, Vertigo, Schmerzen im Hals- und Rachenraum, übermäßiges Schwitzen, Arthralgie, Myalgie, Fieber, Schüttelfrost Ermüdung, Unwohlsein, Verhärtung, Erythem, Schwellung und Blutung an der Injektionsstelle; gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Lymphadenopathie, Schlaflosigkeit, Unruhe, Benommenheit, Dysästhesie, Konjunktivitis, Hörsturz, Hypotonie, Atemnot, Husten, Rhinorrhö, Verstopfung Nase, gastrointestinale Symptome, Ausschlag, Pruritus, Reizung an der Injektionsstelle, Urtikaria; selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$): Neuralgie, Parästhesien, Krämpfe, Thrombozytopenie, allergische Schockreaktionen, Vaskulitis; sehr selten ($< 1/10.000$): Enzephalomyelitis, Neuritis, Guillain-Barré-Syndrom.

Pandemrix®:

Sehr häufig ($\geq 1/10$): Kopfschmerzen, Arthralgie, Myalgie, Verhärtung, Schwellung, Schmerzen und Rötung an der Injektionsstelle, Fieber; häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Lymphadenopathie, Schüttelfrost, grippeähnliche Erkrankungen, Schwitzen, Hautblutungen an der Injektionsstelle; gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$): Parästhesie, Benommenheit, Schwindel, Schlaflosigkeit, gastrointestinale Symptome, Juckreiz, Hautausschlag, Urtikaria; selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$): Neuralgie, Krampfanfälle, vorübergehende Thrombozytopenie, allergischer Schock; sehr selten ($< 1/10.000$): Vaskulitis, Enzephalomyelitis, Neuritis, Guillain-Barré-Syndrom.

Bewertung von Thiomersal: In epidemiologischen Studien ließ sich der lange diskutierte Verdacht auf einen Zusammenhang zwischen neuropsychiatrischen Erkrankungen und Thiomersal-haltigen Impfstoffen nicht bestätigen. Die Anwendung von Thiomersal als Konservierungsstoff in Mehrfachgebinden ist nicht mit einem gesundheitlichen Risiko verbunden und wurde von der EMEA eindeutig befürwortet.

Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Postfach 12 08 64
10598 Berlin

Telefon 030 400456-500
Telefax 030 400456-555

sekretariat@akdae.de
www.akdae.de

Celvapan® (Pandemischer Influenza-Impfstoff A/H1N1)	
Ältere Patienten	Keine Dosisanpassung erforderlich.
Kinder und Jugendliche	Kinder unter 6 Monaten: Momentan wird eine Impfung nicht empfohlen. 6 Monate bis 17 Jahre: Es liegen keine Daten an Kindern oder Jugendlichen vor. Sollte die Impfung jedoch als notwendig erachtet werden, lässt die Erfahrung mit ähnlich aufgebauten Impfstoffen vermuten, dass eine der Erwachsenenendosis entsprechende Dosierung angebracht sein kann. Die gewählte Dosierung sollte das Ausmaß der Daten und die Krankheitscharakteristika der momentanen Grippe-Pandemie in Betracht ziehen.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Keine Angaben.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Keine Angaben.
Anwendung bei Schwangeren	Daten von Schwangeren, die mit verschiedenen, nicht-adjuvantierten, saisonalen Impfstoffen geimpft wurden, lassen keine Missbildungen bei Föten und keine neonatale Toxizität vermuten. Die Anwendung kann während der Schwangerschaft in Betracht gezogen werden, wenn es gemäß offiziellen Empfehlungen als notwendig erachtet wird.
Anwendung bei Stillenden	Kann während der Stillzeit verabreicht werden.

Pandemrix® (Pandemischer Influenza-Impfstoff A/H1N1)	
Ältere Patienten	Keine Dosisanpassung erforderlich. Eine zweite Impfdosis sollte nach 3 Wochen verabreicht werden.
Kinder und Jugendliche	Kinder unter 6 Monaten: Zurzeit wird eine Impfung nicht empfohlen. 6 Monate bis 9 Jahre: Dosierung: 0,25 ml Impfstoff sowie eine zweite Impfstoffdosis nach mind. 3 Wochen. 10 bis 17 Jahre: Dosierung entsprechend der Dosierungsempfehlung für Erwachsene.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Keine Angaben.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Keine Angaben.
Anwendung bei Schwangeren	Daten von Schwangeren, die mit verschiedenen inaktivierten, nicht-adjuvantierten, saisonalen Impfstoffen geimpft wurden, weisen nicht auf Missbildungen oder fötale oder neonatale Toxizität hin. Die Anwendung in der Schwangerschaft kann, wenn eine Impfung für notwendig erachtet wird, unter Berücksichtigung der offiziellen Empfehlungen in Betracht gezogen werden.
Anwendung bei Stillenden	Kann während der Stillzeit verabreicht werden.

Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Postfach 12 08 64
10598 Berlin

Telefon 030 400456-500
Telefax 030 400456-555

sekretariat@akdae.de
www.akdae.de

Impfempfehlungen



Nach den aktuellen Empfehlungen zur Impfung gegen die Neue Influenza A/H1N1 der Ständigen Impfkommission (STIKO) des Robert Koch-Institutes orientiert sich die Indikationsstellung einer Impfung gegen die Neue Influenza A/H1N1 am Expositionsrisiko (z. B. bei Beschäftigten im Gesundheitswesen mit Patientenkontakt) sowie am individuellen Risikoprofil der Person.

Die STIKO empfiehlt bei der Impfung folgende zeitliche Reihenfolge und Abstufung:

1. Beschäftigte in Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege mit Kontakt zu Patienten oder infektiösem Material
2. Personen ab einem Alter von 6 Monaten mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens, wie chronische Krankheiten der Atmungsorgane, chronische Herz-Kreislauf-, Leber- und Nierenkrankheiten, Malignome, Diabetes, neurologische und neuromuskuläre Grundkrankheiten, angeborene oder erworbene Immundefekte mit Restfunktion, HIV-Infektion
3. Schwangere (vorzugsweise ab dem 2. Trimenon) und Wöchnerinnen
4. Haushaltskontaktpersonen, die eine mögliche Infektionsquelle für ungeimpfte Risikopersonen (inkl. Kinder < 6 Monate) sein können
5. alle übrigen Personen ab dem Alter von 6 Monaten bis 24 Jahren
6. alle übrigen Personen im Alter von 25 bis 59 Jahren
7. alle übrigen Personen ab 60 Jahre

Schwangere und Wöchnerinnen:

Für Schwangere und Wöchnerinnen liegen zurzeit keine Daten zur Sicherheit der adjuvantierten pandemischen Impfstoffe vor, sodass bis zum Vorliegen weiterer Daten mit nicht-adjuvantierten Spaltimpfstoffen geimpft werden sollte. Bis ein zugelassener nicht-adjuvantiertes pandemischer H1N1-Spaltimpfstoff in Deutschland oder den EU-Mitgliedsstaaten zur Verfügung steht, kann im Rahmen einer sorgfältigen individuellen Nutzen-Risiko-Analyse bei Schwangeren die Anwendung eines adjuvantierten Spaltimpfstoffes indiziert sein. Das individuelle Risiko einer Schwangeren, insbesondere das erhöhte Risiko für eine schwer verlaufende Neue Influenza A/H1N1-Erkrankung in Folge einer bereits vorbestehenden Grunderkrankung, ist ebenso zu berücksichtigen wie ein mögliches erhöhtes Infektionsrisiko für eine Neue Influenza A/H1N1-Infektion, z. B. durch weitere Kinder im Haushalt, eine besondere berufliche Exposition und dergleichen.

Kinder:

Aufgrund der sehr limitierten Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Impfung von Kindern und Jugendlichen gegen die Neue Influenza A/H1N1 sollten genauso wie im Erwachsenenalter zunächst Kinder und Jugendliche ab 6 Monaten mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung infolge eines Grundleidens (chronische Atemwegserkrankungen, chronische Herz-, Kreislauf-, Leber- und Nierenkrankheiten, Malignome, Diabetes, HIV-Infektion etc.) mit einem zugelassenen adjuvantierten Impfstoff geimpft werden. Für Kinder unter 6 Monaten steht zurzeit kein zugelassener Impfstoff zur Immunisierung gegen die Neue Influenza A/H1N1 zur Verfügung.

Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Postfach 12 08 64
10598 Berlin

Telefon 030 400456-500
Telefax 030 400456-555

sekretariat@akdae.de
www.akdae.de

Dosierung und Kosten



Darreichungsform	Impfdosis ¹	Impfkosten [€] ²
Celvapan[®] 3: Injektionssuspension	1. Impfung: 0,5 ml i.m. 2. Impfung ^{4,5} : 0,5 ml i.m.	28,00
Pandemrix[®] 3: Injektion und Suspension zur Herstellung einer Emulsion zur Injektion	1. Impfung: 0,5 ml i.m. 2. Impfung ^{4,5,6} : 0,5 ml i.m.	

¹Dosierung gemäß Fachinformation; ²nach § 2 Absatz 1 Satz 4 der Verordnung über die Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenversicherung bei Schutzimpfungen gegen die Neue Influenza A/H1N1 (Influenzaschutzimpfung-GKV-Leistungspflichtverordnung – ISchGKVLV) sollen die Gesamtkosten für die Impfung nach § 1 Absatz 1 Satz 1 in der Regel einen Betrag von 28 Euro nicht überschreiten; der Betrag setzt sich bei einer erforderlichen zweimaligen Impfung je Impfvorgang aus Kosten für den Impfstoff von 9 Euro und Kosten für die mit der Verimpfung verbundenen Leistungen von 5 Euro zusammen; ³in Deutschland wurden lediglich Celvapan[®] und Pandemrix[®] für die Pandemie-Impfung bestellt; ⁴frühestens nach drei Wochen; ⁵die Immunisierung sollte mit dem Präparat fortgesetzt werden, das für die erste Impfdosis verwendet wurde; ⁶vorzugsweise sollte eine zweite Impfdosis verabreicht werden.

Weitere Informationen sind den Fachinformationen und aktuellen Empfehlungen der STIKO des [Robert Koch-Institutes](#) und den Informationen des [Paul-Ehrlich-Institutes](#) zu entnehmen.

Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Postfach 12 08 64
10598 Berlin

Telefon 030 400456-500
Telefax 030 400456-555

sekretariat@akdae.de
www.akdae.de

Aktuelle Informationen über neu zugelassene Arzneimittel in der Europäischen Union; erstellt auf der Basis der Europäischen Öffentlichen Beurteilungsberichte ([EPAR](#)).