



## Stellungnahme des Paul-Ehrlich-Instituts zum

**Antrag der Abgeordneten Dr. Harald Terpe, Birgitt Bender, Elisabeth Scharfenberg, Maria Klein-Schmeink, Fritz Kuhn, Alexander Bonde und der Fraktion BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN**

**„Mehr Flexibilität und Transparenz bei der Pandemiebekämpfung“  
BT-Drs. 17/3544**

**anlässlich der Anhörung im Gesundheitsausschuss des Deutschen Bundestages am 30.01.2013**

### Zulassung, Chargenprüfung und Nebenwirkungsprofil der Influenza-Pandemieimpfstoffe 2009/2010

Am 11.06.2009 wurde von der WHO die Pandemiestufe 6 ausgerufen, was dazu führte, dass, wie vorgesehen, die Influenza-Impfstoffhersteller weltweit ihre Produktion auf die Herstellung von Influenza-Pandemie-Impfstoffen umstellten.

Bereits 2007 wurde von der Europäischen Arzneimittelagentur EMA unter Mitwirkung der „Vaccine Working Party“ mit Vorsitz eines Experten des Paul-Ehrlich-Instituts das Konzept der Musterimpfstoffzulassung („mock-up vaccines“) entworfen. Die Musterimpfstoffzulassungen gegen potentiell pandemische Influenza-Virusstämme (z.B. H5N1) wurden auf der Basis von Daten zur Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit erteilt, die grundsätzlich den Anforderungen einer regulären Zulassung entsprachen. Mit dem Ausrufen der Pandemie konnten diese Musterzulassungen im Rahmen einer Variation zur Stammanpassung an den pandemischen Virusstamm H1N1 in relativ kurzer Zeit angepasst werden (Pandemrix: 01.10.2009). Aus Sicht des Paul-Ehrlich-Instituts hat sich die Musterimpfstoffzulassung im Rahmen der 2009/2010-Influenzapandemie bewährt.

Ab Oktober 2009 erfolgte sukzessiv die Prüfung und Freigabe der H1N1 Pandemieimpfstoff-Chargen. Die Freigaben konnten in der Regel innerhalb weniger Tage nach Einreichung der Anträge durch den jeweiligen Hersteller erteilt werden. Die erste Freigabe erfolgte am 08.10.2009. Insgesamt wurden 15.346.486 Behältnisse mit je 10 Impfdosen sowie die dazugehörige Menge an Adjuvanz-Chargen (AS03) geprüft und freigegeben, die in Deutschland und möglicherweise in anderen EU-Mitgliedstaaten auf den Markt gebracht wurden. Die Produktionszeit von Beginn der Herstellung des Saatvirus bis zur Einreichung der ersten Charge und deren Freigabe entsprach etwa der erwarteten Zeit von 7 Monaten. Die Herstellung des Pandemieimpfstoffs verlief in dem vorher angenommenen Zeitrahmen, obwohl es Ausbeuteprobleme bei der Herstellung aufgrund der besonderen



Eigenschaften des Pandemie-Virusstammes gab. Aus Sicht des Paul-Ehrlich-Instituts war seine Beratung hinsichtlich Zeitrahmen für die Herstellung zielführend und richtig. Die Chargenfreigabe durch das Paul-Ehrlich-Institut verlief reibungslos.

Das Antigen-Sparkkonzept hat sich aus Sicht des Paul-Ehrlich-Instituts bewährt, weil dadurch eine vielfach höhere Anzahl Impfstoffdosen zur Verfügung gestellt werden konnte (s.o.). Antigen-reduzierte Pandemie-Impfstoffe enthielten 3,75 Mikrogramm Antigen mit einem Öl-in-Wasser-Adjuvanz, statt der bei saisonalen nicht-adjuvantierten Influenzaimpfstoffen üblichen 15 Mikrogramm pro Antigen.

Der in Deutschland hauptsächlich verwendete Influenza-Pandemieimpfstoff Pandemrix war verträglich (zu sehr seltenen Nebenwirkungen: s.u.). Im Rahmen der für Impfstoffe typischen Größenordnungen für klinische Zulassungsstudien wurde eine erhöhte Rate lokaler und systemischer Impfreaktionen beobachtet. Diese Nebenwirkungen sind typisch für Impfstoffe, die ein Adjuvanzsystem enthalten.

In besonderen Anwendungs- und Nachbeobachtungstudien wurden sehr seltene Nebenwirkungen untersucht, die bereits früher nach der Anwendung von Influenzaimpfstoffen beobachtet wurden, jedoch in Zulassungsstudien aufgrund der geringen Fallzahl nicht erkennbar sind. Hier wurde eine geringe Erhöhung der Fallzahl des Guillain-Barré-Syndroms (GBS) festgestellt, ein Phänomen, das auch im Rahmen der Anwendung von saisonalen Influenzaimpfstoffen zu beobachten ist. Beleg dafür ist, dass auch in den USA ein erhöhtes Risiko für GBS beobachtet wurde, obwohl hier ausschließlich nicht-adjuvantierte Impfstoffe verabreicht wurden.

In mehreren europäischen Ländern wurde eine Assoziation zwischen Pandemrix Impfung und Narkolepsie bei Kindern und Jugendlichen festgestellt. Diese sehr seltene Nebenwirkung war bis dahin in Folge der Verabreichung eines Impfstoffes unbekannt. Nach derzeitiger Studienlage wird davon ausgegangen, dass zwischen 2-6 zusätzliche Fälle einer Narkolepsie auf 100.000 geimpfte Kinder und Jugendliche aufgetreten sind. Die Ursache für die Narkolepsie ist unbekannt, eine genetische Disposition ist belegt, erklärt aber das Auftreten der Narkolepsie nach Pandemrix nicht allein.

Auf Basis der Erfahrungen der 2009/2010-Pandemie insgesamt unterstützt das Paul-Ehrlich-Institut zusammen mit der Bundesregierung die Länder bei der Vorbereitung eines Impfstoffkonzepts, das jedem möglichen pandemischen Szenario, d.h. von sehr leichten bis sehr schweren Verläufen, mit der jeweils angepassten Art des Impfstoffs begegnen kann.

Weitere „Lessons learned“ aus der Influenzapandemie 2009/2010 wurden sowohl von der Europäischen Arzneimittelagentur EMA<sup>1</sup> als auch für Deutschland vom Robert Koch-Institut unter Mitwirkung des Paul-Ehrlich-Instituts<sup>2</sup> veröffentlicht.

Anmerkungen zu den Punkten der Antragsteller, der Bundestag möge die Bundesregierung auffordern:

1. Zum ersten Spiegelstrich „die nationalen Pandemiepläne dahingehend zu flexibilisieren, dass eine angepasste Reaktion je nach Ausbreitung und Gefährlichkeit des Erregers möglich ist“

Es ist nachvollziehbar, dass unter Einbeziehung der Erfahrungen der hohen Mortalitätsrate bei den Influenza-Pandemien 1918, 1957 und 1968 und bei seltenen Tier-Mensch-Übertragungen des Vogelgrippevirus die Pandemieplanung vor 2009/2010 von einem Szenario eines virulenten, hochpathogenen pandemischen Influenza-Virusstammes ausging. Ebenso nachvollziehbar ist, dass von nicht vorhandener oder nicht ausreichender Basisimmunität der in Deutschland lebenden Bevölkerung ausgegangen wurde, weil ein Kriterium vor Ausrufen einer Pandemie durch die WHO die schnelle Ausbreitung eines neuen Influenzastammes ist, der auf eine nicht geschützte Bevölkerung trifft. Auf Basis der Erfahrungen der 2009/2010-Pandemie ist eine Flexibilisierung der Pandemieplanung, soweit möglich, dringend anzuraten. Das Paul-Ehrlich-Institut berät entsprechend.

2. Zum dritten Spiegelstrich „die Produktion und den Kauf von Impfstoffen von den Pandemiewarnstufen der WHO abzukoppeln“

Die Influenza-Impfstoffhersteller mit ausreichender Produktionskapazität operieren global und reagieren deshalb auf die von der WHO ausgerufenen Pandemiestufen. Auch das von der WHO installierte System der Beratung über den Zeitpunkt des Ausrufens einer bestimmten Pandemiestufe durch ein Gremium internationaler Wissenschaftler ist aus Sicht des Paul-Ehrlich-Instituts zu unterstützen. Die Unabhängigkeit der Wissenschaftler und, im Falle der Befangenheit, die Bekundung eines Interessenkonflikts mit der Folge des Ausschlusses von Entscheidungen und Beschlüssen ist selbstverständlich zu fordern. Soweit Experten der Arzneimittelbehörden in solche Gremien eingebunden werden, befolgen diese strikt entsprechende Vorgaben zur Sicherung ihrer Unabhängigkeit.

---

<sup>1</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2012/05/WC500127920.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2012/05/WC500127920.pdf)

<sup>2</sup> <http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/I/Influenza/Pandemie/Pandemie.html>

3. Zum sechsten Spiegelstrich „unabhängige Studien zu Grippeimpfstoffen zu fördern und die Ergebnisse vollständig öffentlich zugänglich machen“

Ergebnisse confirmatorischer klinischer Prüfungen sind gem. §42b Arzneimittelgesetz (AMG) vom pharmazeutischen Unternehmer, dessen Impfstoff in Deutschland zugelassen ist, dem Paul-Ehrlich-Institut zur Eingabe in eine Datenbank und Veröffentlichung zur Verfügung zu stellen. Dies hat unabhängig davon zu geschehen, ob die Ergebnisse der klinischen Prüfungen günstig oder ungünstig waren. Auch im Rahmen einer Zulassung sind stets die Ergebnisse aller klinischer Studien (von denen der Antragsteller Kenntnis hat) vorzulegen.

Neben von Impfstoffherstellern durchgeführten Studien und Studien der Bundesinstitute können auch andere wissenschaftliche Studien wertvolle Erkenntnisse liefern. Auch diese Studien, ebenso wie alle Studien, die keine positiven Ergebnisse ergaben, sind bei der Zulassung vorzulegen und im Rahmen der Risiko-Managementpläne zu diskutieren. Dass auch Hersteller-unabhängige Studien interpretatorischen Einflüssen unterliegen können, zeigt der hinlänglich bekannte „Publikationsbias“<sup>3</sup>.

4. Zum siebten Spiegelstrich „Beratergremien auf nationaler Ebene soweit wie möglich mit unabhängigen Experten ohne Interessenkonflikte zu besetzen und sich dafür einzusetzen, dass dies auf europäischer und internationaler Ebene ebenfalls der Fall ist, sowie dafür Sorge zu tragen, dass bestehende Interessenkonflikte offengelegt werden“

Siehe Antwort unter Punkt „2. Zum dritten Spiegelstrich“.

Langen, den 28.01.2013

---

<sup>3</sup> Der Publikationsbias ist die statistisch verzerrte Darstellung der Datenlage in wissenschaftlichen Zeitschriften infolge einer bevorzugten Veröffentlichung von Studien mit „positiven“ bzw. signifikanten Ergebnissen. Positive Befunde sind leichter zu publizieren als solche mit „negativen“, also nicht-signifikanten Ergebnissen und sind zudem häufiger in Fachzeitschriften mit hohem *Impact Factor* veröffentlicht. (Quelle: Wikipedia)