



AGES

Österreichische Agentur für Gesundheit
und Ernährungssicherheit GmbH

*Gesundheit. Ernährung. Sicherheit.
Unsere Verantwortung.*

Impfstoffe in Österreich: Zulassung, Chargenprüfung und Sicherheit

**Petra Falb, Gerhard Beck 08.07.2009,
AGES - Gespräch**

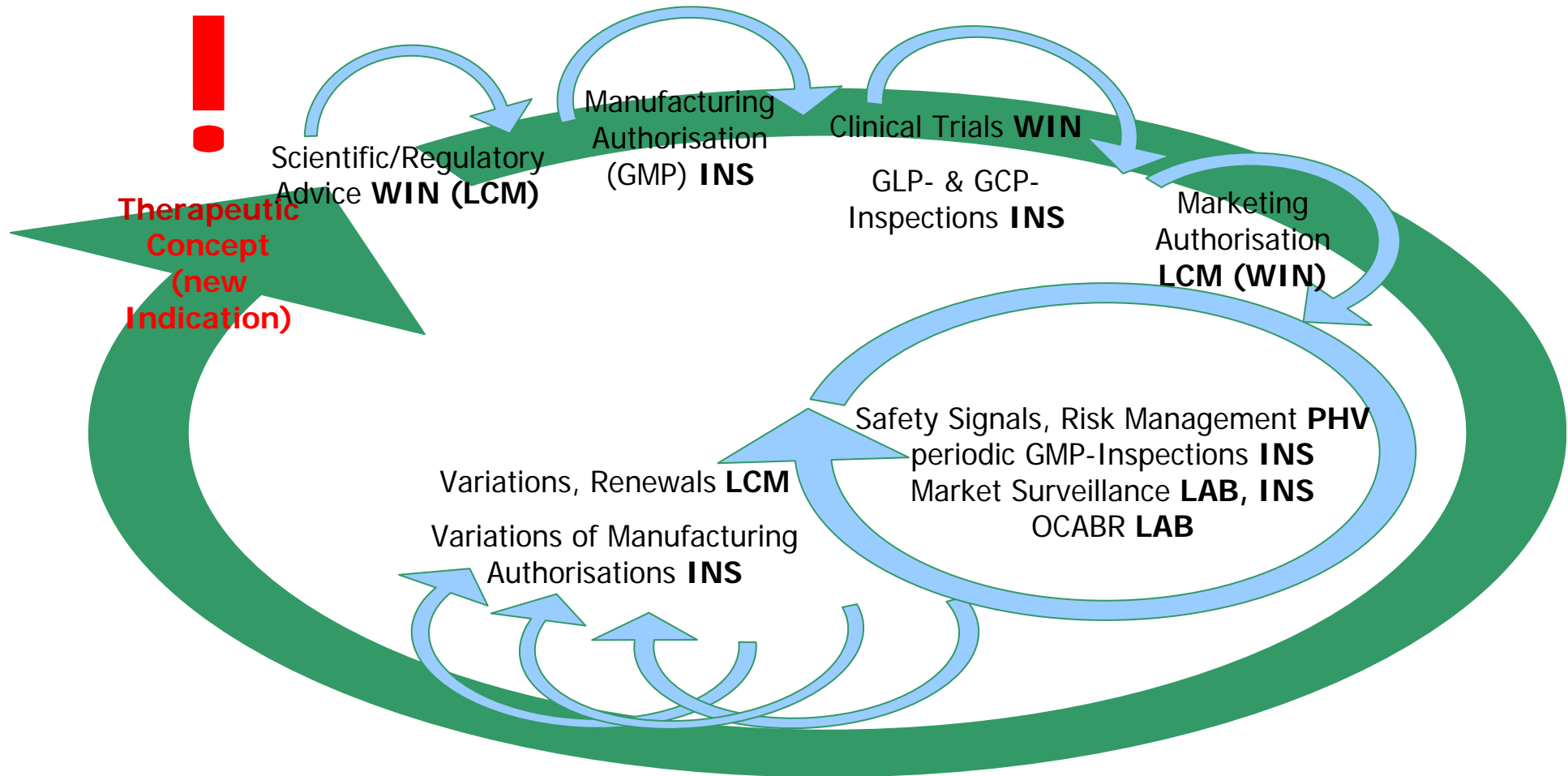
Impfen

- eine sehr erfolgreiche gesundheitspolitische Maßnahme
- Schutz des Individuums und Schutz der Gesamtbevölkerung
- gesunde Personen werden geimpft > höchste Anforderungen an die Sicherheit und Wirksamkeit
- Ausrottung von Krankheiten möglich

Impfstoffe

- sind „biologische“ Arzneimittel
- zur Zeit sind in Österreich rund 90 zugelassen
- für viele Infektionserkrankungen gibt es noch keine
- sollen in Zukunft auch nicht nur zur Vermeidung, sondern auch zur Behandlung von Krankheiten eingesetzt werden.

AGES PharmMed in the Life Cycle of a Medicinal Product



- Dezentrale oder zentrale Verfahren auf EU – Ebene
- Ein oder zwei MS als „Verfahrensleiter“ (RMS oder Rapporteur)
- die anderen haben die Möglichkeit, das Gutachten des leitenden MS zu kommentieren und Zusatzfragen zu stellen
- Konsens am Ende des Verfahrens

Begleitende Unterlagen

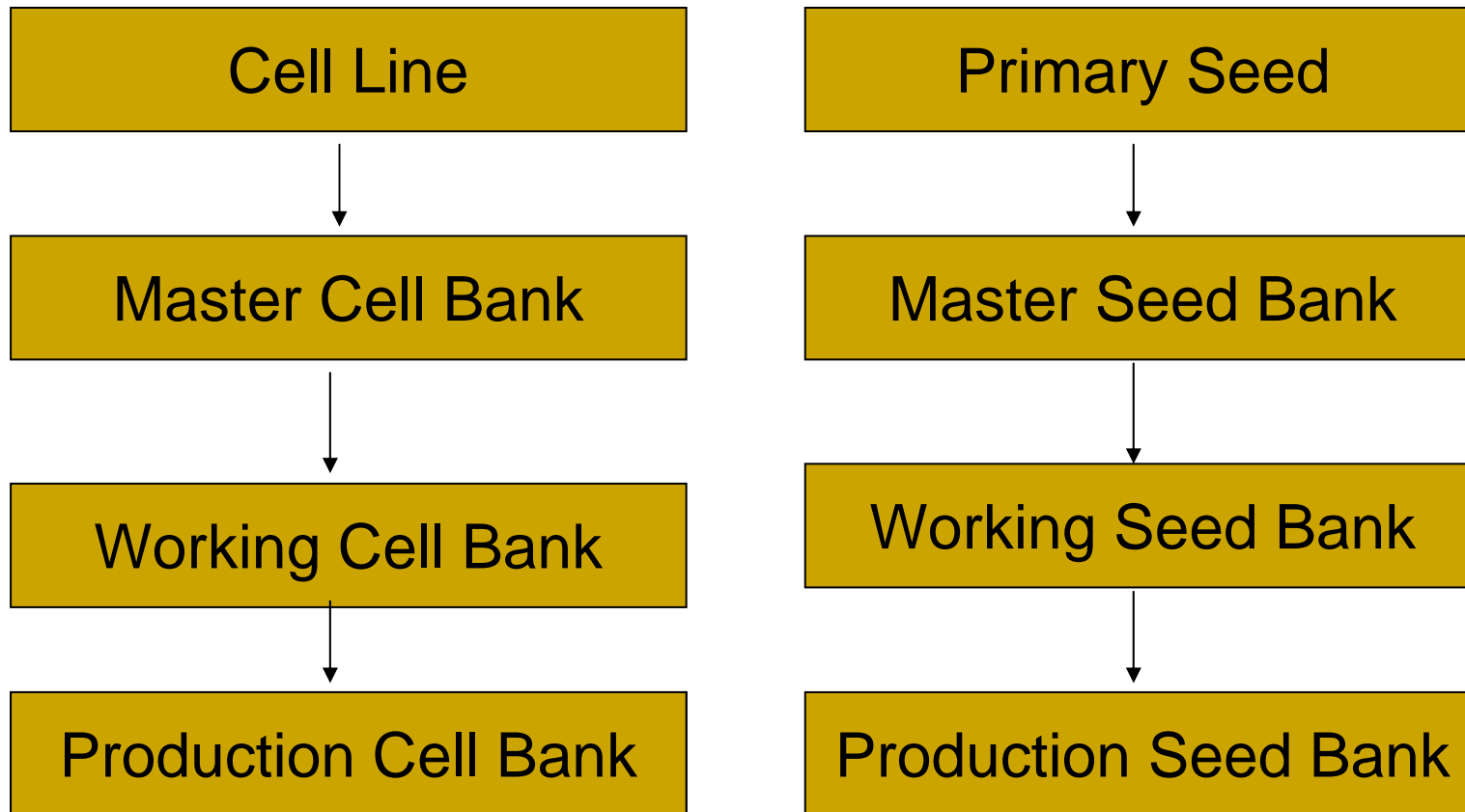
- **Direktiven EU, AMG**
- **Guidelines (EMA)**
- **Europäisches Arzneibuch**
- **Guidelines und Empfehlungen der WHO**
- **Aktuelle wissenschaftliche Fachliteratur**

Was wird bewertet?

Qualität (Herstellungsprozess)

- Dokumentation
- Qualitätsmanagement
- GMP – Standards
- Konsistenz in der Herstellung (Seed Lot Systeme)
- Qualität ist Voraussetzung für Wirksamkeit und Sicherheit

Seed Lot System



Was wird bewertet?

Wirksamkeit + Sicherheit

- **Tiermodelle**
- **Klinische Studien**
- **Immunogenität / Effektivität**

Laufende Anpassung an

- **aktuelle gesetzliche Vorgaben**
- **Änderungen von Monographien/Guidelines**
- **Anhebung der Qualitätsstandards**
- **individuelle Änderungen, z.B. Wechsel bei einer Zulieferfirma, Änderung der Laufzeit...**

Influenzaimpfstoffe:

- **Jährliche Änderung der Zusammensetzung zur Anpassung an die neuen Stämme**
- **Besondere Mutationsfreudigkeit der Viren**
- **Zusammensetzung auf Basis der Empfehlung der WHO**

Influenzaimpfstoffe: saisonal vs. Pandemie

- **Fast Track Procedure – Mock Up Dossier**
- **Drei Stämme – Ein Stamm**
- **Egg derived – cell culture derived**
- **Pandemiestufe 6**

Chargenprüfung von Impfstoffen



- Arzneimittelgesetz §26
- Directive 2001/83/EC, 2004/27/EC Article 114
- Arzneimittelkontrolllabor:
 - > wird durch den BM für Gesundheit per Verordnung ernannt (349. VO aus 2006)
 - > stellt fest, dass die Charge (Spezifikationen) der Zulassung bzw. bei nicht zugelassenen AM dem Stand des Wissens entspricht
- Human und Tierarzneimittel
 - > Arzneimittel aus menschlichem Blut/Plasma hergestellt
 - > immunologische Arzneispezialitäten
 - > §16 Tierseuchengesetz

- **Biologische Arzneimittel:**
Ausgangsstoff ist biologisches Material (Zellen, Gewebe, Körperflüssigkeiten, ...).
Der Wirkstoff ist ein Protein (analytisch schwierig zu beschreiben, komplexe molekulare Eigenschaften), potentiell infektiös
- **Unterschied zu chem.-pharmazeutischen AM**
biologische Variabilität des Ausgangsmaterials, schwer kontrollierbare Herstellungsbedingungen, biologische Variabilität der Testmethoden für Zwischen- und Endprodukte

- **OMCL:**
Official Medicines Control Laboratory („behördliches“ Arzneimittelkontrolllabor). Europäisches Netzwerk von EDQM (European Department for the Quality of Health Care) koordiniert. Akkreditierung (ISO 17025) bzw. gleichwertiges QM System gefordert
- **Prämarketing Surveillance:**
Bei Impfstoffen und Blut bzw. Plasmaprodukten ist in Österreich eine Chargenprüfung durch ein OMCL gesetzlich vorgeschrieben, ehe eine Charge vom Hersteller in Verkehr gebracht werden darf

- **Chargenfreigabe durch den Hersteller**
 - > Dokumentation belegt Herstellung nach Zulassung und Good Manufacturing Praxis (GMP),
 - > Abweichungen müssen beschrieben und aufgrund wissenschaftlicher Schlussfolgerungen vom Verantwortlichen (Qualified Person) freigegeben sein
 - > alle in der Zulassung festgelegten Testparameter müssen den definierten Spezifikationen entsprechen
- **Chargenfreigabe durch das OMCL:**
 - > Begutachtung der Chargendokumentation
 - > experimentelle Prüfung nach Phase I (für Wirksamkeit und Sicherheit besonders kritische Parameter (Wirkwert, Limulus))

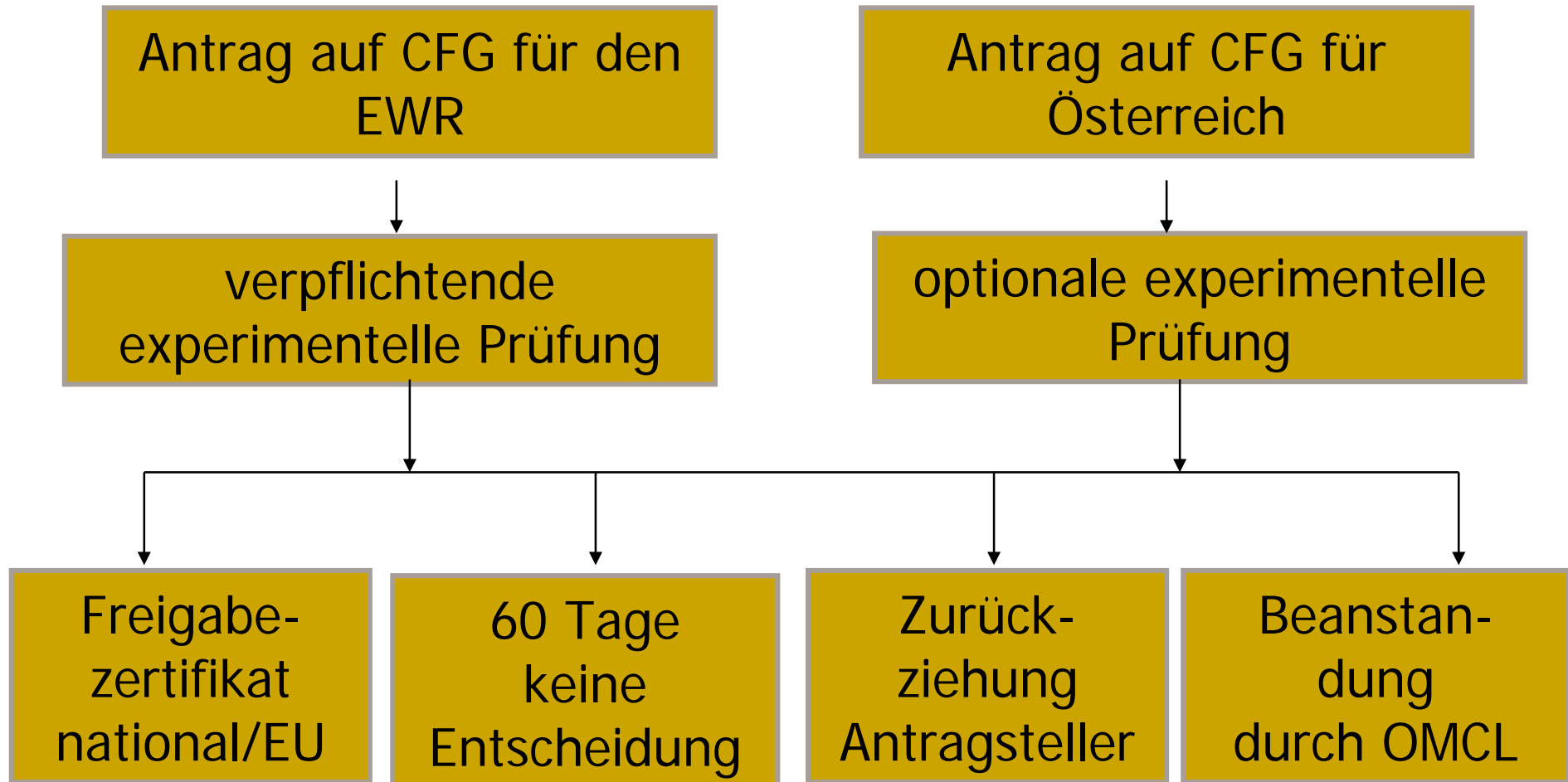
- **Notifikation:**

gegenseitige Anerkennung von Chargenfreigaben innerhalb der EU/EWR (Charge darf nicht vor Markteintritt geprüft werden, Nachkontrollen im Sinne einer Marktüberwachen sind möglich)

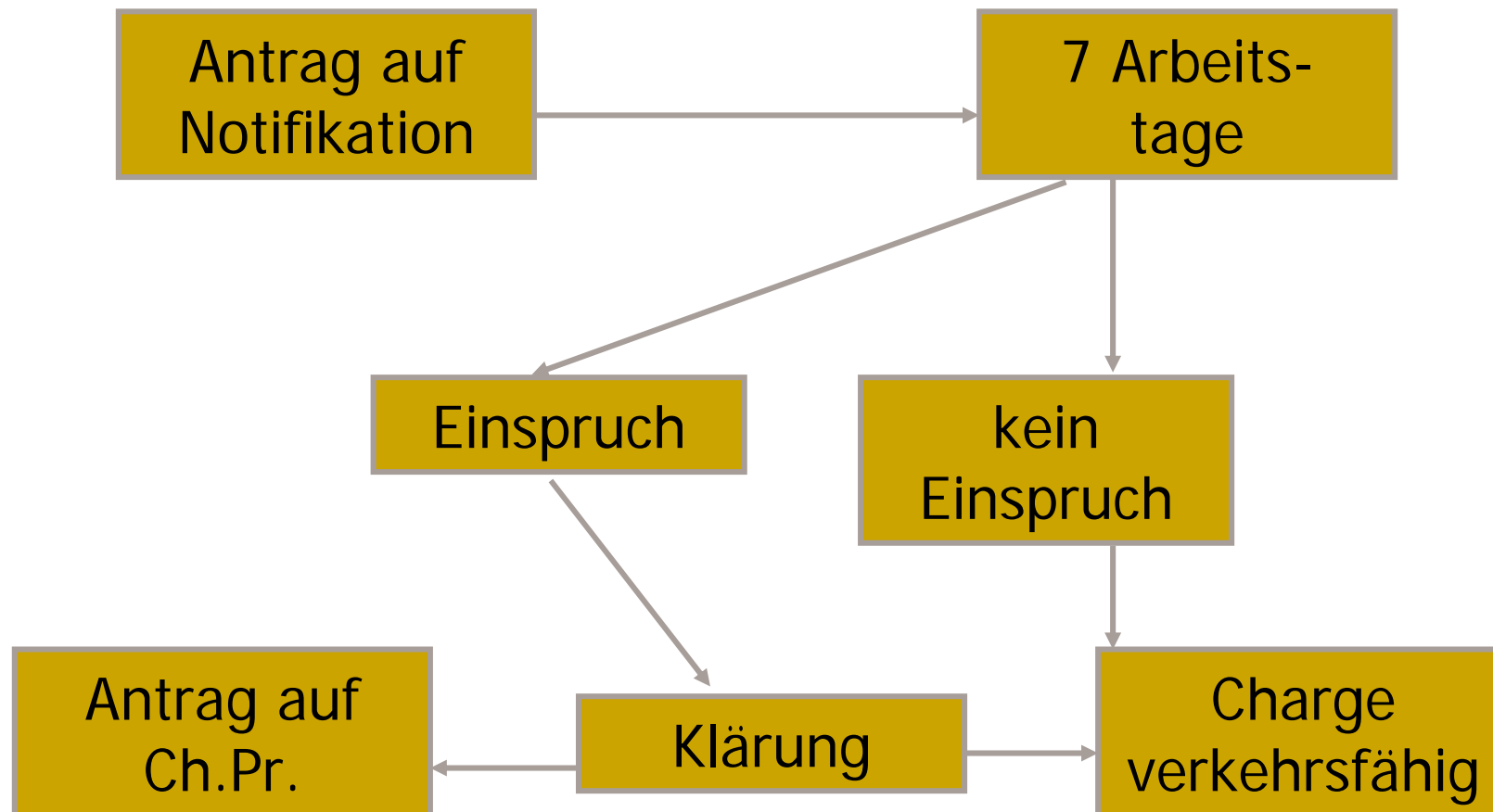
- **Voraussetzungen und Ablauf:**

Impfstoff ist im Freigabe Land mit gleichen Spezifikationen wie in Österreich zugelassen
es liegt eine EU-Freigabe vor
österreichisches OMCL wird informiert und hat innerhalb von sieben Tagen eine Einspruchsmöglichkeit

Chargenprüfung von Impfstoffen



Chargenprüfung von Impfstoffen



Sicherheit von Impfstoffen



- Sehr viele gesunde Menschen (v.a. Kinder) werden geimpft
- Wie hoch ist das Risiko zu überhaupt zu erkranken?
- Risiko/Nutzen Analyse für die Gesamtzahl der zu behandelnden Personen > Zulassungsbehörden
- Individueller Nutzen muss vom Arzt bewertet werden

Sicherheit von Impfstoffen

- **Impfreaktion $>1\%$** : meist harmlose Beschwerden, die durch die Immunantwort bedingt sind (Temperaturanstieg, Lokalreaktionen)
in klinischen Studien erfassbar
- **Impfkrankheit $<1\%$** : Bsp. Lebendimpfstoffe
in klinischen Studien erfassbar
- **Impfkomplikationen $<1\text{‰}$** : therapiebedürftige Erkrankung, die nachweislich bzw. sehr wahrscheinlich von Impfung verursacht wurde, in klinischen Studien nicht erfassbar
- **Impfschaden $\sim 1:1\text{Mio}$** : dauernde Gesundheitsschädigung
in klinischen Studien nicht erfassbar

- **WHO Kriterien: Beeinträchtigung durch Impfungen:**
 - > durch Impfung verursachte unerwünschte Reaktion (Bsp. Impfmasern, Lokalreaktionen, Temperaturerhöhung)
 - > durch Impfung ausgelöste unerwünschte Reaktion (Prädisposition vorhanden, z.B. Fieberkrampf, dürfte für Erkrankungen mit vermuteter Immunpathogenese nicht zutreffen)
 - > durch fehlerhafte Produktion, Dosierung bzw. Anwendung eingetretene unerwünschte Reaktion (QM-Mangel, iv. Injektion)
 - > Erkrankungen die rein zufällig mit der Impfung zusammentreffen

- Sicherheitsprofil von Impfstoffen
 - > klinische Studien:
vor und nach Zulassung, Probandenzahlen ~ 1.000 – 70.000, sehr seltene Nebenwirkungen können aus statistischen Gründen nicht erfasst werden
 - > Pharmakovigilanz:
Spontanmeldungen, Signaldetektion
(weltweite Datenbankrecherchen, breite Anwendung, sehr seltene Nebenwirkungen werden erfasst > Ursächlichkeit??)
Periodic Safety Reports,

Sicherheit von Impfstoffen

Nebenwirkungsmeldungen zu Impfstoffen in Österreich 2007

Jahr	Nittschweizer Meldungen	Konkret	Schweizer Meldungen	Konkret
2007	58	21 Meldungen über evale Ne, 4 Meldungen über evale Ne	57	21 Meldungen über evale Ne, 3 Meldungen über evale Ne
2008	98	21 Meldungen über evale Ne, 7 Meldungen über evale Ne	58	31 Meldungen über evale Ne, 2 Meldungen über evale Ne
Summe	156		115	

Sicherheit von Impfstoffen



- Nicht-schwerwiegende Meldungen:
v.a. Lokalreaktionen und Reaktionen, die das Allgemeinbefinden betreffen (Fieber, Gliederschmerzen etc.).
- Schwerwiegend-unerwartete Nebenwirkungen
Symptome durch die Grunderkrankungen bzw. Krankengeschichte oder Ko-Medikation erklärbar
unerklärbare NWs > Datenbankrecherche, Signaldetektion

- Beurteilung von Impfnebenwirkungen:
 - Differentialdiagnose:
entsprechen Symptome einer Impfreaktion oder
Komplikation?
Ausschlussdiagnostik
 - ist das Zeitintervall zwischen Impfung und Nebenwirkung
schlüssig
 - Liegen Herstellungs-, Dosierungs- bzw. Anwendungsfehler
vor?

Sicherheit von Impfstoffen

- Es ist notwendig, beim Impfen besondere Sorgfalt zu fordern und strittige Punkte auch kritisch zu diskutieren – nicht zuletzt deshalb, weil Impfungen zu den häufigsten medizinischen Maßnahmen überhaupt gehören.
- Die durch Impfungen verhinderten Krankheiten verlaufen oft um vieles schlimmer als sehr seltene Impfkomplicationen (Risiko/Nutzen Profil ist eindeutig positiv)
- Impfungen sind so häufig > viele Gesundheitsstörungen können daher ganz zufällig nach der Immunisierung auftreten.



AGES

Österreichische Agentur für Gesundheit
und Ernährungssicherheit GmbH

*Gesundheit. Ernährung. Sicherheit.
Unsere Verantwortung.*

www.ages.at