

# Sicherheit pandemischer Impfstoffe



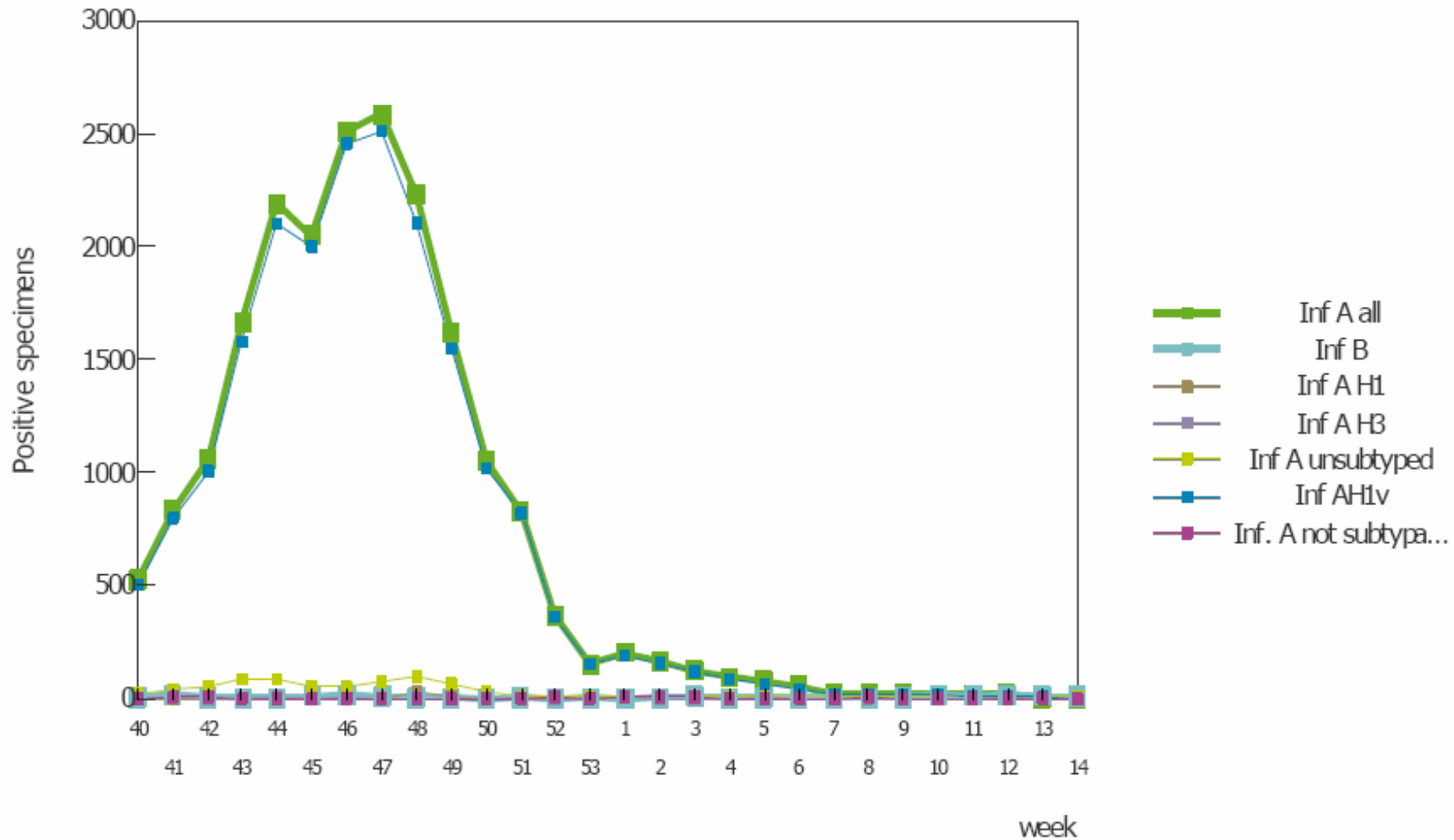
27.04.2010

Paul-Ehrlich-Institut

Bundesinstitut für Impfstoffe und  
biomedizinische Arzneimittel



# Influenza Typen aus Sentinelerhebungen in der EU, ECDC 12.2.2010



▪

● **Recommended viruses for influenza vaccines for use in the 2010-2011 northern hemisphere influenza season**

It is recommended that the following viruses be used for influenza vaccines in the 2010-2011 influenza season (northern hemisphere):

- an A/California/7/2009 (H1N1)-like virus;
- an A/Perth/16/2009 (H3N2)-like virus;\*
- a B/Brisbane/60/2008-like virus.

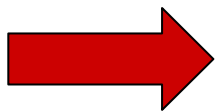
\* A/Wisconsin/15/2009 is an A/Perth/16/2009 (H3N2)-like virus and is a 2010 southern hemisphere vaccine virus.

# In Deutschland zugelassene pandemische H1N1 Impfstoffe

<b>Name/MAH</b>	<b>Specifics</b>	<b>MA procedure</b>
Focetria/ Novartis	7.5 µg H1N1 Subunit, adjuvans MF59.1	Central
Celvapan/ Baxter	7.5 µg H1N1 whole virion, non-adjuvanted, vero cells	Central
Pandemrix/GSK	3.75 µg H1N1 Split influenza virus, AS03	Central
H1N1 Vaccine CSL/ CSL Marburg	15 µg H1N1 Split influenza virus, thiomersal free , non-adjuvanted	MRP
Panenza/ Sanofi	15 µg H1N1 Split influenza virus	MRP
Celtura/ Novartis	3.75 µg H1N1 Subunit, adjuvans MF59.1, MDCK cells	MRP
Arepanrix/ GSK	3.75 µg H1N1 Split influenza virus, AS03	Central
Humenza/ Sanofi	3.8 µg H1N1 Split influenza virus, AF03	Central

# Passive Surveillance Vor der Impfcampagne

- ✓ **Erweiterung der existierenden öffentlichen AEFI Datenbank**
- ✓ **Melden von AEFI über das Internet**
- ✓ **Implementierung des EU-Meldebogens**
- ✓ **Observed versus expected Analyse**
- ✓ **Hintergrundmorbidity**
- ✓ **AEFI Fall Definition Brighton Collaboration**



**Standardisierung der AEFI Meldungen und  
Bewertung**

# Meldungen von AEFI

**Bericht über Verdachtsfälle einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung (Verdacht auf Impfkomplication) nach IfSG**  
im Rahmen einer Pandemie

**Eingaben prüfen** | **Anwendung beenden**

Informationen

**Pandemie-Meldeformular**

**> Patient**

- Patient
- Frühere Erkrankungen, Diagnosen und anamnestische Besonderheiten
- Frühere Anwendung von Arzneimitteln, die für die Beurteilung aufgetretener Nebenwirkungen wichtig sind

> Tests

> Nebenwirkungen

> Arzneimittel

> Absender

 Datenschutzerklärung

 Haftungsausschluss

 Impressum

\* = Pflichtfeld

**Weiter >>**

**Patient** (Bitte möglichst vollständig ausfüllen.)

Initialen\*  Geschlecht\*  Männlich  Weiblich Geburtsdatum  ... oder Alter  Zeiteinheit

Größe (in cm)  Gewicht (in kg)

**+ Frühere Erkrankungen, Diagnosen und anamnestische Besonderheiten** (z.B. Alkohol, Nikotin)

**+ Frühere Anwendung von Arzneimitteln, die für die Beurteilung aufgetretener Nebenwirkungen wichtig sind**

**Weiter >>**

# Aktive Surveillance vor der Impfcampagne

- ✓ **Self Controlled Case Series Studie GBS and H1N1/ trivalente Grippeimpfung**
  - ✓ **Study protocol**
    - ✓ **EK Votum**
  - ✓ **Logistik**
    - ✓ **Studiendatenbank**
      - ✓ **Adressen von ca. 600 Kliniken**
- ✓ **Schwangerschaftsregister in Berlin**
  - ✓ **Ausweitung der Kapazität auf bis zu 20 000 zu erfassende Schwangere**
  - ✓ **Berichtsformular**
  - ✓ **Studienprotokoll**
    - ✓ **EK Votum (Anfang Dezember 2009)**
- ✓ **Studie zu Effektivität (RKI)**

# EU Risiko Management Plan H1N1 Impfstoffe



European Medicines Agency  
Post-authorisation Evaluation of Medicines for Human Use

London, 25 September 2009  
Doc. Ref: EMEA/359381/2009

## CHMP Recommendations for the Pharmacovigilance Plan as part of the Risk Management Plan to be submitted with the Marketing Authorisation Application for a Pandemic Influenza Vaccine

Adopted by CHMP in November 2006  
Revision 1.0 adopted by CHMP on 25 June 2009

Revision 1.1 adopted by CHMP on 24 September 2009

### 1. INTRODUCTION

The CHMP Guideline on dossier structure and content for pandemic influenza vaccine marketing authorisation application (CPMP/VEG/4717/03) specifies that, as part of the post-approval commitments, Marketing Authorisation Holders (MAHs) should have protocols in place at the time of authorisation of the mock-up vaccine to ensure that immunogenicity, effectiveness and safety of the final pandemic vaccine are adequately documented during use in the field (i.e. during the pandemic), since there will be only limited immunogenicity and safety data and no efficacy data at the time of licensing. Marketing Authorisation Holders may seek scientific advice from European competent authorities, and should collaborate with European health authorities to assure adequate performance of post-marketing surveillance. In 2005, all European influenza vaccine manufacturers agreed to collaborate in the preparation of a common core risk management to be submitted with the Marketing Authorisation Application for a pandemic influenza vaccine.

This document provides recommendations on how routine and additional pharmacovigilance activities should be conducted during the pandemic period, as well as the preparatory activities to be undertaken in the pre-pandemic period to achieve a high level of preparedness. These recommendations have been drafted following discussions between representatives from the Pharmacovigilance Working Party (PhVWP), the Vaccine Working Party (VWP), the European Vaccine Manufacturers association (EVM), the CHMP, EMA and ECDC.

Revision 1.0 has been prepared by EMA in collaboration with the PhVWP, EVM and individual vaccine manufacturers in the context of the influenza A/H1N1 pandemic. The A/H1N1 influenza pandemic and the likelihood of a mass vaccination with A/H1N1 pandemic influenza vaccines have highlighted the need to revise this document taking into account differences between the situation in 2009 and the one foreseen in 2006. The following elements have been taken into account:

- the influenza pandemic has already been declared;
- the epidemiological characteristics of the A/H1N1 pandemic may differ from those foreseen for the H5N1 pandemic, with a lower case-fatality rate; in benefit-risk assessment, greater attention may therefore be given to less severe adverse reactions;
- the pilot testing of the simplified PSUR (S-PSUR) showed there was a need to revise its content and format.

Revision 1.1 includes changes mainly related to:

- the simplified PSUR, following the re-testing of the revised version
- the definition of vaccination failure to include a documented laboratory confirmation.

■  
Monatliche sPSURs  
AESI  
Observed versus Expected Analyse  
PASS  
GBS Surveillance  
Schwangerschaftsregister  
Effektivitätsstudien



# UAW-Meldungen H1N1 Impfung bis 2.2.2010

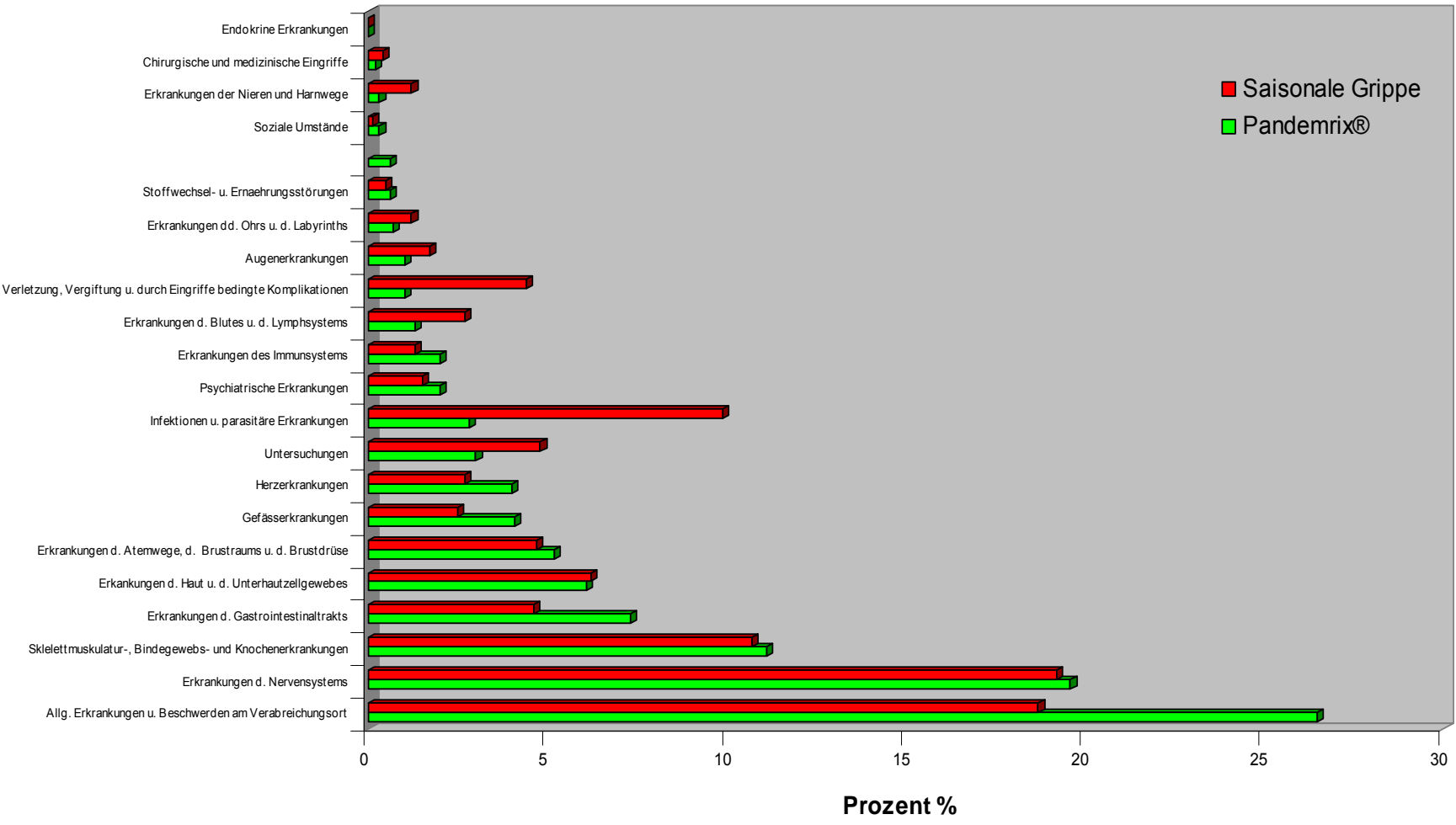
	Alle	Kinder
Zahl der UAW-Meldungen	1903	257
Schwerwiegende UAW	779 (40,9 %)	115 (44,7 %)
Alter (MW)	39,9 J	9,7 J
Geschlecht w/m	55,8 %/ 41,9 %	49,4 %/ 47,1 %
Ausgang Tod	54 (2,9 %)	3 (1,2 %)
Bleibender Schaden	3	2
Wiederhergestellt	749 (39,4 %)	119 (46,3 %)
Allgemeinzustand gebessert	42 (0,2 %)	4 (1,6 %)
Noch nicht wiederhergestellt	557 (29,3 %)	58 (22,6 %)
Unbekannter Ausgang	497 (26,1 %)	71 (27,6 %)

# Häufig gemeldete UAW nach H1N1 Impfung im Vergleich zur saisonalen Grippeimpfung

<b>UAW</b>	<b>H1N1-Impfung % Gesamtreaktionen</b>	<b>Trivalente Grippeimpfung % Gesamtreaktionen</b>
<b>Fieber</b>	<b>6,3 %</b>	<b>4,5 %</b>
<b>Schmerzen in d. Extremität</b>	<b>5,8 %</b>	<b>2,4 %</b>
<b>Kopfschmerzen</b>	<b>5,3 %</b>	<b>2,5 %</b>
<b>Schüttelfrost</b>	<b>2,9 %</b>	<b>1,7 %</b>
<b>Übelkeit</b>	<b>2,7 %</b>	<b>1,3 %</b>
<b>Schwindelgefühl</b>	<b>2,2 %</b>	<b>0,8 %</b>
<b>Ermüdung</b>	<b>2,2 %</b>	<b>1,2 %</b>
<b>Paraesthesie</b>	<b>1,7 %</b>	<b>1,6 %</b>
<b>Arthralgie</b>	<b>1,6 %</b>	<b>1,8 %</b>
<b>Myalgie</b>	<b>1,5 %</b>	<b>1,4 %</b>
<b>Lokale Reaktion</b>	<b>1,4 %</b>	<b>0,8 %</b>
<b>Kreislaufkollaps</b>	<b>1,3 %</b>	<b>0,1 %</b>
<b>Erbrechen</b>	<b>1,2 %</b>	<b>0,9 %</b>
<b>Schmerz</b>	<b>1,1 %</b>	<b>0,8 %</b>

# SOC Aufteilung Pandemrix® und saisonale Grippeimpfstoffe

## SOC



Prozent %

# Meldungen mit tödlichem Ausgang Pandemrix (bis 26.04.2010)

- **Anzahl:** n= 54, davon 3 Kinder/Jugendliche
- **Geschlecht:** n=36 Männer, n=18 Frauen
- **Alter:** Mittelwert: 62,4 Jahre, Median: 65,0 Jahre
- **Vorerkrankungen:**
  - Schwere/multiple Vorerkrankungen: n= 46
  - Leichte Vorerkrankungen: n=2 (arterielle Hypertonie, Z.n. Thrombose)
  - Keine bekannten Vorerkrankungen: n= 4
  - Keine Angabe: n= 2
- **Autopsie:**
  - Autopsie: n= 29
  - Keine Autopsie: N=22
  - Unbekannt: N=3
- **Todesursache**
  - Nach Autopsie geklärt: n= 24
  - Nach Autopsie morphologisch weiterhin unklar: n= 2 Fällen
  - Autopsiebericht steht noch aus: n= 3 Fällen
  - **Bewertung:**
    - Möglich: n=1 (Patient verstarb sekundär an den Folgen eines GBS im zeitlichen Zusammenhang mit Pandemrix)
    - Unwahrscheinlich, da eine andere Todesursache festgestellt wurde: n= 36
    - Ergebnisse stehen noch aus: n= 3
    - Nicht sicher beurteilbar: n= 14
- **Fälle, die nicht sicher beurteilbar sind:**
  - Andere Todesursache wahrscheinlicher bei schwerster Vorerkrankung: n= 5 Fälle
  - Laut Hausarzt Todesursache Myokardinfarkt, jedoch ohne diagnostische Hinweise: n= 1 Fall
  - Unzureichende Information: n= 6 Fälle
  - Autopsie ergab einen plötzlichen ungeklärten Tod: n= 2 Fälle

Spontaneous reports (n=17) of GBS/ FS after Pandemrix according to the case definition of the Brighton Collaboration (reported until 01-March-2010)

<b>Time intervall between Pandemrix and onset of GBS/ FS</b>	<b>GBS/ FS Level 1</b>	<b>GBS/ FS Level 2</b>	<b>GBS/ FS Level 4</b>	<b>BC case definition not fulfilled (Level 5)</b>
<b>&lt; 5 days</b>				<b>1</b>
<b>5 - 42 days</b>	<b>7</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>3</b>
<b>&gt; 42 days</b>	<b>1</b>			
<b>Not reported</b>			<b>1</b>	
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>4</b>

=> 10 spontaneous reports of GBS/ FS within 42 days after Pandemrix-vaccination, which fulfil the criteria of the Brighton Collaboration

No case with level 3 of diagnostic certainty.

# EMA Expert Meeting GBS 29 March 2010

- „...From an analysis of spontaneous reports originating from European countries, the United-States and Canada, the experts concluded that the available data are reassuring and there is no sign of a risk of a similar magnitude as that found in the pandemic situation of 1976.
- A possible association between the pandemic A/H1N1 vaccines and GBS cannot be totally ruled out given the uncertainties in the current information. However, if this association exists, it would probably translate in a very small increase in the risk.
- The experts reviewed the epidemiological studies currently being carried out in several Member States to estimate the risk of GBS associated with the A/H1N1 vaccines. They concluded that these studies will provide valid information provided there is a complete reporting of cases to the study. As the vaccination coverage may be lower than expected, a possible problem is the ability of these studies to detect if there is a small increase in the risk. Preliminary results from studies are expected in June 2010...”

# BULLETIN ZUR ARZNEIMITTELSICHERHEIT

Informationen aus BfArM und PEI

BfArM   Ausgabe 1   März 2010		
<b>EDITORIAL</b>	Sicherheit durch Wissen	03
<b>ARZNEIMITTEL IM BLICK</b>	Anaphylaktische Reaktionen nach Impfung mit Pandemrix®	04
	PML nach Behandlung mit Natalizumab (Tysabri®) bei Patienten mit multipler Sklerose	08
	Pentoxifyllin: Potenziell pro-arrhythmogene Effekte	12
<b>PHARMAKOVIGILANZ TRANSPARENT</b>	Einführung in die Grundlagen der Pharmakovigilanz (Teil I) – Verdachtsfälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen	14
<b>FORSCHUNG</b>	Kardiotoxizität und Blutglukoseveränderungen durch Arzneimittelwirkungen an Kaliumkanälen	18
<b>RISIKOINFORMATIONEN IN KÜRZE</b>	Aktuelles aus BfArM und PEI	20

## **Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)**

Das BfArM überprüft die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln in der Anwendung beim Menschen. Es reguliert die klinische Prüfung, die Zulassung und Registrierung von Arzneimitteln sowie deren Sicherheit nach der Zulassung. Zu dem Verantwortungsbereich gehören ferner der Betäubungsmittel- und Grundstoffverkehr sowie die Genehmigung klinischer Prüfungen von Medizinprodukten und die Erfassung und Bewertung von Risiken bei ihrer Anwendung.

## **Paul-Ehrlich-Institut (PEI)**

Das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel überprüft die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Human- und Veterinär-Impfstoffen sowie von Allergenen und von anderen biomedizinischen Arzneimitteln für den Menschen. Zu den Aufgaben gehören die Genehmigung klinischer Prüfungen, Zulassung, staatliche Chargeprüfung sowie die Bewertung der Sicherheit biomedizinischer Arzneimittel.

## **ZIEL**

Das vierteljährlich erscheinende Bulletin zur Arzneimittelsicherheit informiert aus beiden Bundesoberbehörden zu aktuellen Aspekten der Risikobewertung von Arzneimitteln. Ziel ist es, die Kommunikation möglicher Risiken von Arzneimitteln zu verbessern und die Bedeutung der Überwachung vor und nach der Zulassung (Pharmakovigilanz) in den Blickpunkt zu rücken.

## **MELDUNG VON VERDACHTSFÄLLEN**

Das Meldesystem von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen ist eines der wichtigsten Früherkennungssysteme im Bereich der Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung. Daher ist das Melden von Nebenwirkungen im klinischen Alltag ein wichtiger Beitrag für die Sicherheit von Arzneimitteln. Beide Behörden rufen alle Angehörigen von Heilberufen nachdrücklich dazu auf, Verdachtsfälle auf Arzneimittelnebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen nach der Zulassung zu melden. Weitere Informationen unter [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) und [www.pei.de](http://www.pei.de).

# Hypersensitivität (bis 31.12.2009)

- 132 Meldungen
- Davon 38 Meldungen innerhalb von 24 Stunden



# Anaphylaxie bis 31.12.2009

Schwere- grad nach Leitlinie	N=	Brighton Collaboration					3-14 Lbj (%)	Frauen (%)	Alter MW Jahre	Zeit Impfung/Reaktion			
		1	2	3	4	0#				sofort	bis 20 min	h	unklar
Grad I	13	-	-	-	-	13	31 %	69 %	29	0	3	6	4
Grad II	8	3	1	0	0	4	0 %	88 %	35	1	5	1	1
Grad III	17	6	1	0	5	5	18 %	82%	28	4	11	0	2
Grad IV	0	-	-	-	-	-	--	--	--	--	--	--	--
Gesamt	38	9	2	0	5	22	18 %	79 %	31	5	19	7	7

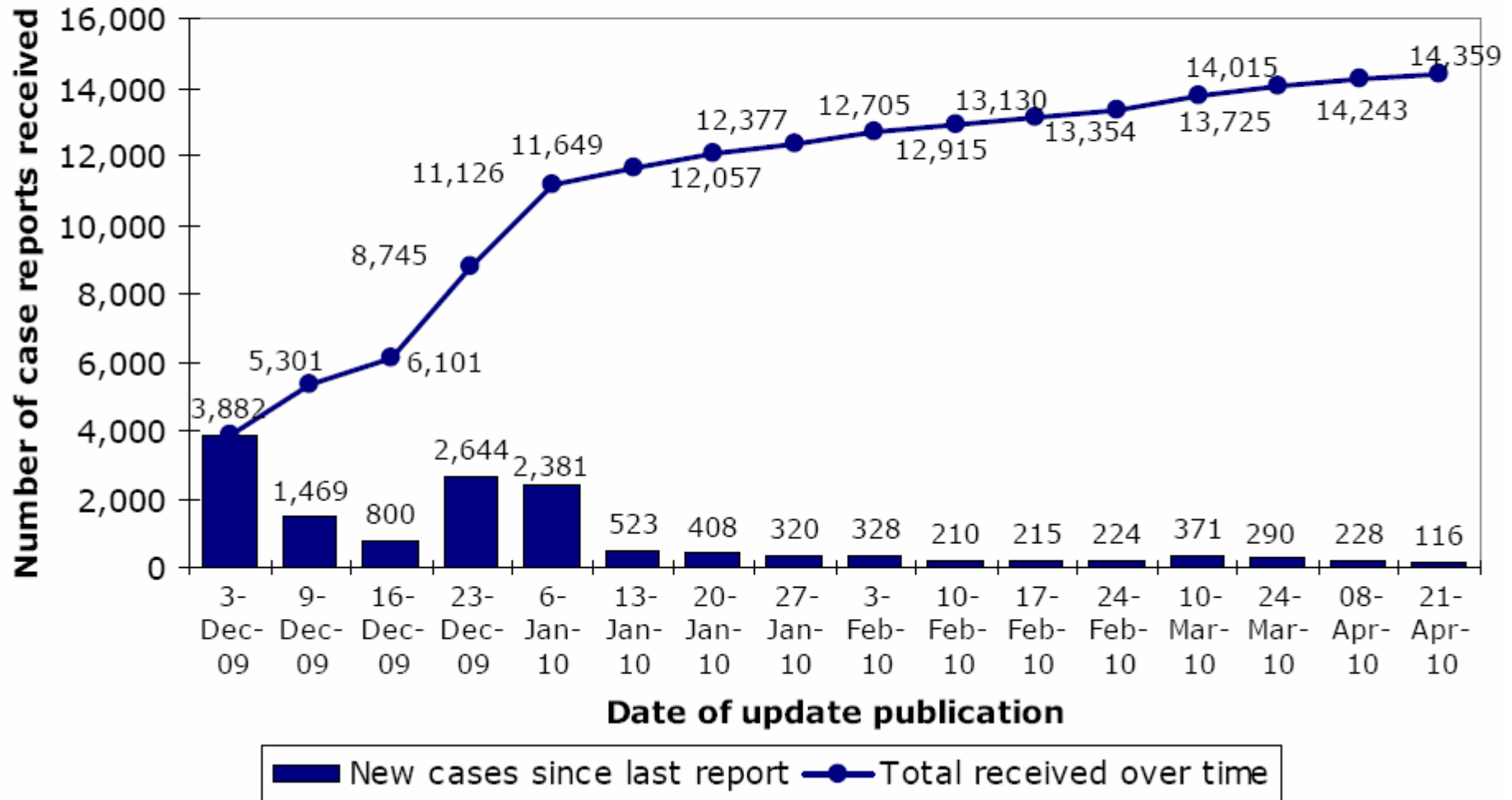
Grad I: ausschließlich Hautreaktion, Grad II gering-gradige systemische Reaktion, Grad III Schock, Grad IV Kreislaufstillstand

*# Kriterien zur Bewertung der diagnostischen Sicherheit nach Brighton nicht erfüllt*

# AESI

- Abort
  - n=1 Frühabort
  - n=1 eingeleiteter Abort
- MS
  - 2 Fälle einer MS 5 bzw. 14 d p.v. (1 Fall Consumer report, 1 Fall Humira Behandlung + saisonale Gripeschutzimpfung)
  - 11 Fälle Schub oder Verschlechterung einer bekannten MS zw. 12 h und 39 Tagen
  - 1 KIS
  - 1 ADEM
- Impfversager
  - H1N1v Infektion  $\geq$  21 Tage p.v.: n=14
  - H1N1v Infektion  $<$  21 Tage p.v.: n= 10
  - Nicht beurteilbar, da Zeitabgaben fehlen: n=1

## Pandemic A/H1N1 influenza vaccines: Reports of ADRs (EEA; up to 11 Apr 2010)





## Informationen für

Patienten und Verbraucher

Antragsteller und Pharmazeutische Unternehmer

## Ärzte und Apotheker

▶ Meldeformulare

▶ Arzneimittel

▶ Pharmakovigilanz

▶ Hämovigilanz

▶ In-vitro-Diagnostika

▶ Genehmigung klinischer Prüfungen

▶ Blut und Blutprodukte

▶ Deutsches Hämophileregister

▶ Gentherapie

▶ Immunglobuline / monoklonale Antikörper

## ▼ Impfungen / Impfstoffe

▶ Impfstoffe

▶ FSME

▶ Informationen zu HPV Impfstoffen

## ▼ Influenza Pandemie (Schweinegrippe)

▶ Sicherheit pandemischer Impfstoffe

▶ Bewertung von UAW-Meldungen

▶ Impfung und Schwangerschaft

▶ Stellungnahmen zu

[▶ HOME](#)
[▶ Informationen](#)
[▶ Ärzte und Apotheker](#)
[▶ Impfungen / Impfstoffe](#)
[▶ Influenza Pandemie \(Schweinegrippe\)](#)
[▶ Bewertung von UAW-Meldungen](#)

## Bewertung von Verdachtsfallberichten auf Nebenwirkungen und Impfkomplicationen in Deutschland

Alle Informationen des PEI zum Thema: [www.pei.de/schweinegrippe](http://www.pei.de/schweinegrippe)

### Überblick

Die folgende Tabelle listet die zusammenfassenden Bewertungen der Verdachtsfallberichte von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen nach Impfung mit Schweinegrippe-Impfstoff für den jeweils genannten Zeitraum.

Datum	Titel	
25.01.2010	7. Bericht: Information zu Verdachtsfallberichten, KW 44-53	<a href="#">↗ zum Beitrag</a>
28.12.2009	6. Bericht: Information zu Verdachtsfallberichten, KW 44-50	<a href="#">↗ zum Beitrag</a>
15.12.2009	5. Bericht: Information zu Verdachtsfallberichten, KW 44-49	<a href="#">↗ zum Beitrag</a>
02.12.2009	4. Bericht: Information zu Verdachtsfallberichten, KW 44-48	<a href="#">↗ zum Beitrag</a>
25.11.2009	3. Bericht: Information zu Verdachtsfallberichten, KW 44-47	<a href="#">↗ zum Beitrag</a>
16.11.2009	2. Bericht: Information zu Verdachtsfallberichten, KW 44-46	<a href="#">↗ zum Beitrag</a>
09.11.2009	1. Bericht: Information zu Verdachtsfallberichten, KW 44-45	<a href="#">↗ zum Beitrag</a>

### Weitere Informationen:

[↗ EMEA Weekly updates on pandemic safety monitoring](#)

[↗ Summary of Adverse Drug Reaction reports in Sweden with Pandemrix received through January 8 \(Medical Products Agency Sweden\)](#)

[↗ Datenbank Verdachtsfälle von Impfkomplicationen](#)

### weitere Informationen

European Strategy for Influenza A/H1N1 Vaccine Benefit-Risk Monitoring

[↗ mehr...](#)



## Einführung zur „Datenbank mit Verdachtsfällen von Impfkomplicationen und Arzneimittelwirkungen“

[Startseite](#)[Information und Links](#)[Datenbank Funktion](#)[Definition und Begriffe \(1\)](#)[Definition und Begriffe \(2\)](#)[Statistik](#)

### Startseite der Datenbank

[Deutsche Version](#)

**Bitte klicken Sie auf die deutsche Fahne für die deutsche Version der Datenbank mit den Verdachtsfällen von unerwünschten Arzneimittelreaktionen nach der Gabe von:**

#### Verfügbare Produkt Gruppen

[Impfstoffe](#)[Pandemische Grippeimpfstoffe](#)[- Pandemrix](#)[- Celvapan](#)

### Start page of Database

[English Version](#)

**Please click on the UK flag for the English version of the database on suspected cases of adverse drug reactions and adverse events following the administration of:**

#### Available groups of products

[Vaccine](#)[pandemic influenza vaccine](#)[- Pandemrix](#)[- Celvapan](#)