



Bundesamt für Sera und Impfstoffe

Kontrolle von Influenza Epidemien und Pandemien – Anforderungen an geeignete Impfstoffe -

Fortbildung für den öffentlichen Gesundheitsdienst,
Berlin, 22. – 24. März 2006

Ein **wissenschaftlicher** und **regulatorischer**
Überblick

Dr. M. Pfeleiderer
Paul-Ehrlich-Institut

Influenza-Impfstoffe

– die Ausgangsposition -

- Obwohl eine Influenzavirus-Infektion eine starke Immunantwort gegen den Stamm der sie verursacht hat hinterlässt, wird man durch die Geschwindigkeit mit der sich durch den antigenen drift neue Stämme entwickeln, wieder empfänglich für neue Infektionen.
- Die Immunisierung mit geeigneten Influenza-Impfstoffen kann Ausmaß und Stärke von Influenza-Epidemien deutlich beeinflussen.

Influenza-Impfstoffe – Grundlagen -

•Moderne Influenzaimpfstoffe enthalten Bestandteile des Virusteilchens (Spaltimpfstoffe) oder gereinigtes Hämagglutinin (Untereinheiten- Impfstoffe). Beide Varianten enthalten Antigene der drei zirkulierenden Wildtypen; diese sind gegenwärtig:

- A Stamm des H1N1 Subtyps**
- A Stamm des H3N2 Subtyps**
- B Stamm**

•Aufgrund des antigenen drifts verändert sich die Stammzusammensetzung der Grippeimpfstoffe in dem Maße wie sich neue Stämme entwickeln, die nicht von der bestehenden individuellen oder kollektiven (Herden-) Immunität kontrolliert werden können

Impfstoff-Produktion

Lebend- Influenzavirus wird in embryonierte
Hühnereier injiziert

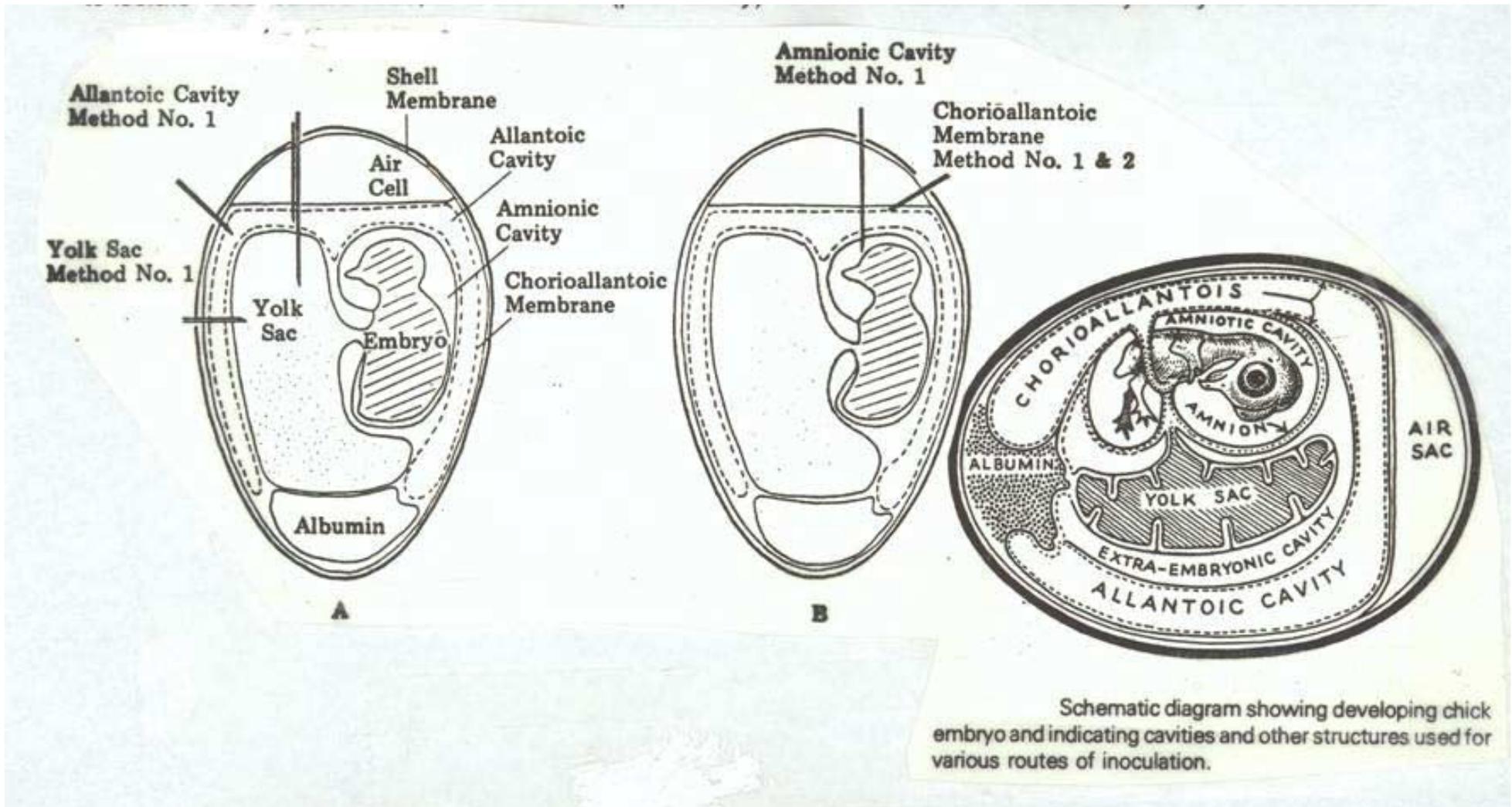


Das Impfvirus repliziert mit der
Embryoentwicklung



Virushaltiges Eiklar (Allantoisflüssigkeit)
wird geerntet

Impfstoff-Produktion im embryonierten Hühnerei



Influenza – Impfstoffe (inaktiviert)

- Auch als „**Tot**“-Impfstoffe bezeichnet
- Das Impfvirus wird durch Formaldehyd oder β -Propionlaktam inaktiviert
- Das Immunsystem erkennt das Impfantigen, obwohl es keine Zellen infizieren und sich vermehren kann

250 KDA
148 KDA

98 KDA

64 KDA

50 KDA

36 KDA

22 KDA

16 KDA

Sea Blue 2Plus Marker

Leerwert

Fluarix 05/06
Spaltimpfstoff

Begrivac 04/05
Spaltimpfstoff

Inflexal 04/05
Spaltimpfstoff

Invivac 05/06
Spaltimpfstoff

Grippeimpfstoff Chiron 05/06
Untereinheitenimpfstoff

Ganzvirus

}
M1/
M2

}
NA

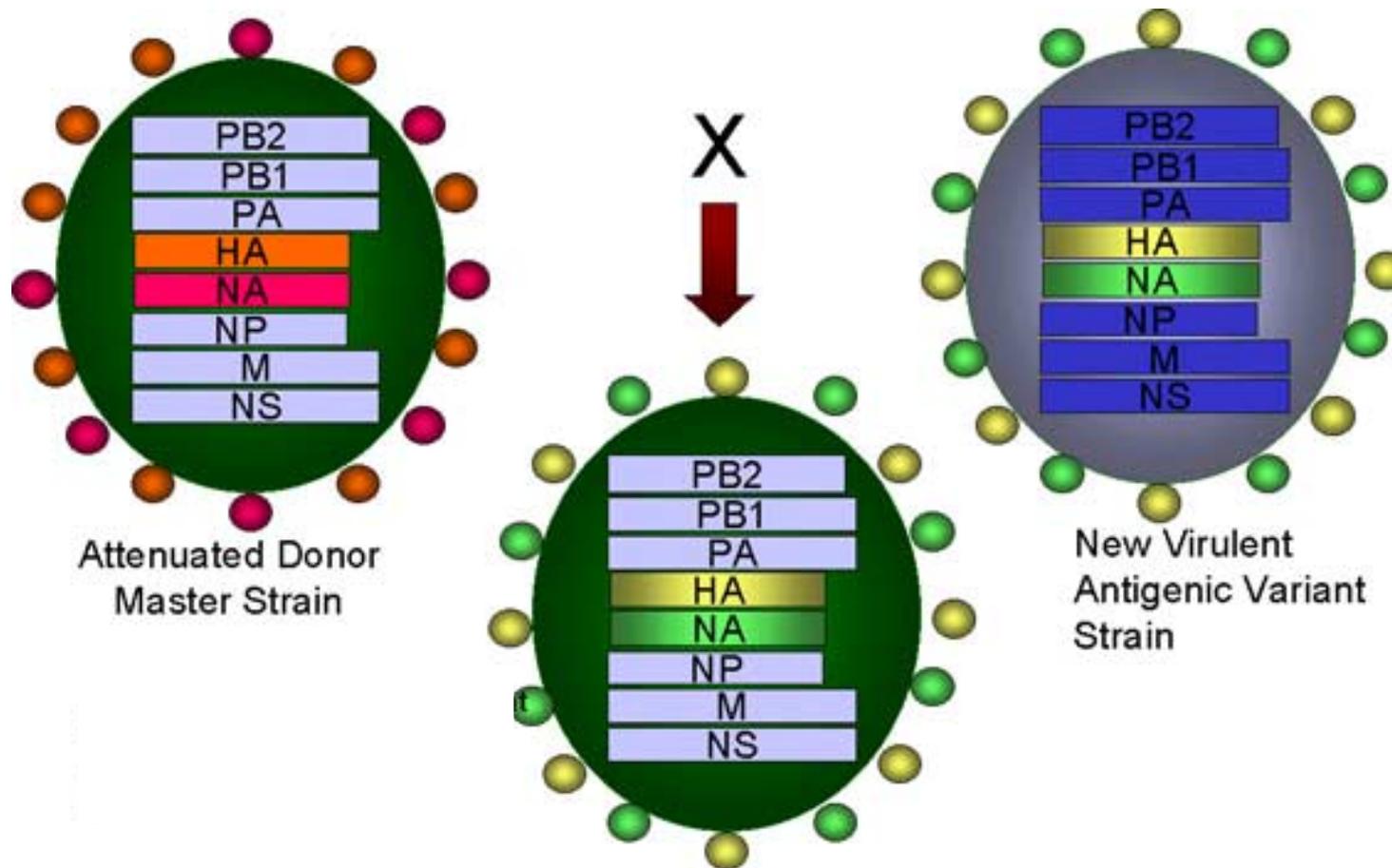
NP

}
HA



Influenza-Lebendimpfstoffe

- Auch als lebend-attenuierte Impfstoffe bezeichnet



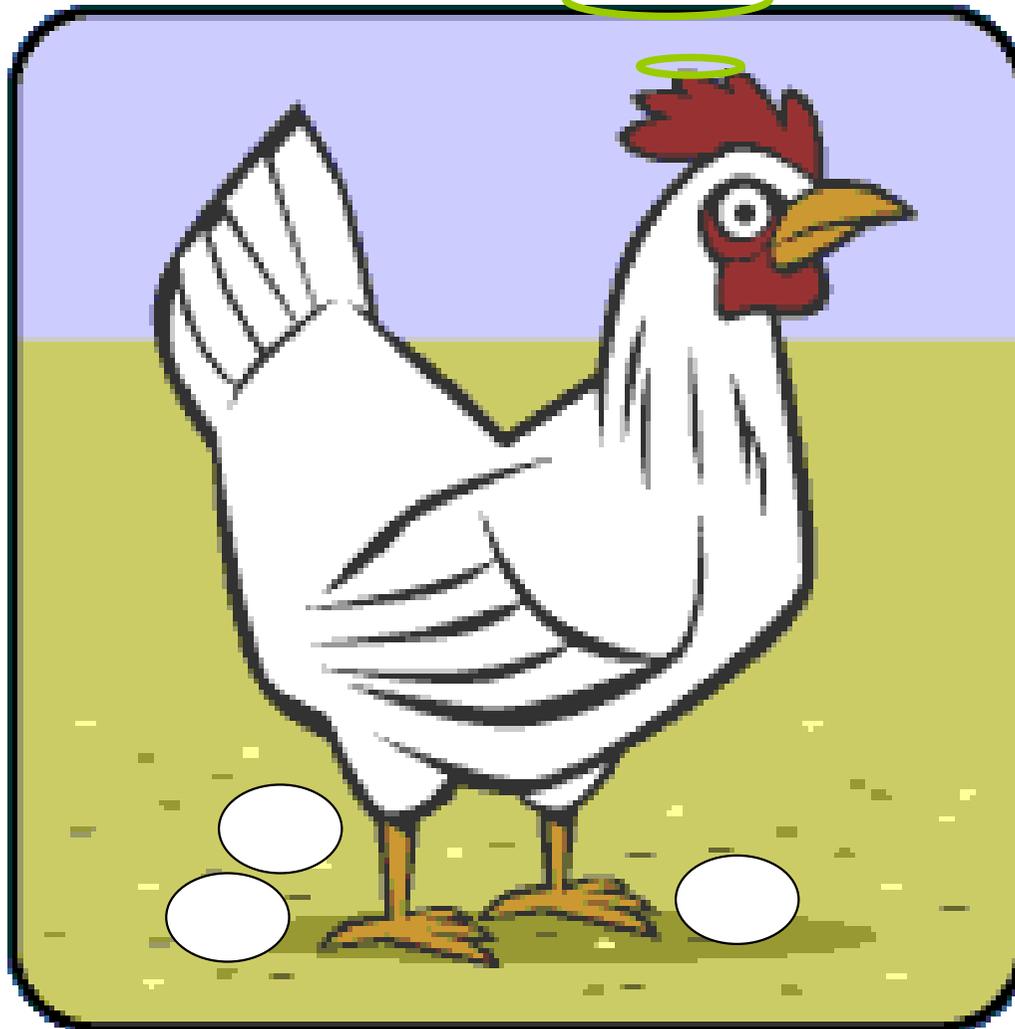
- Obwohl das Impfvirus vermehrungsfähig ist verursacht es keine Erkrankung!

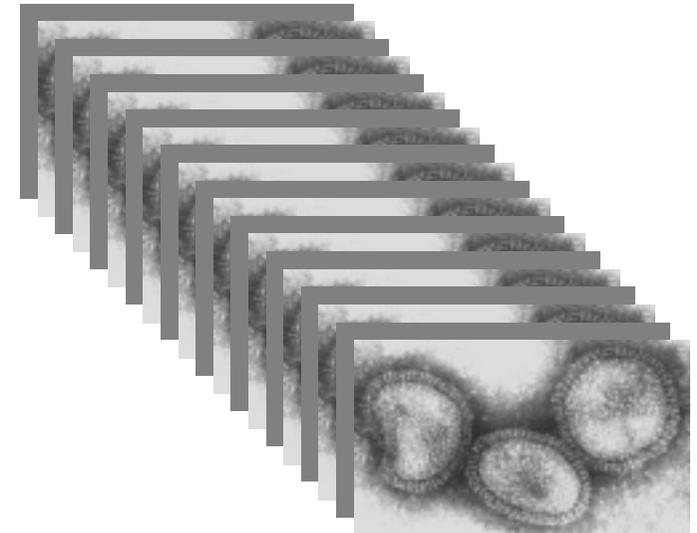
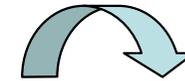
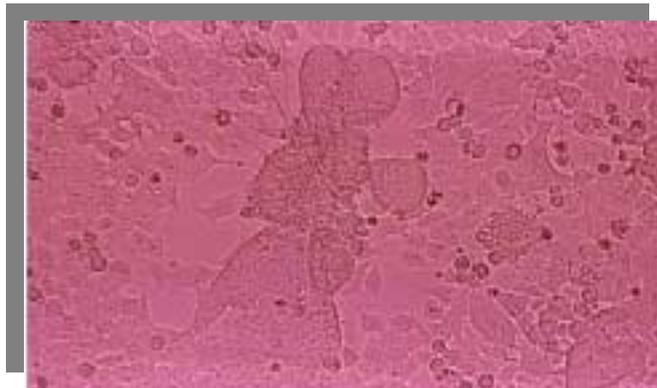
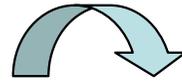
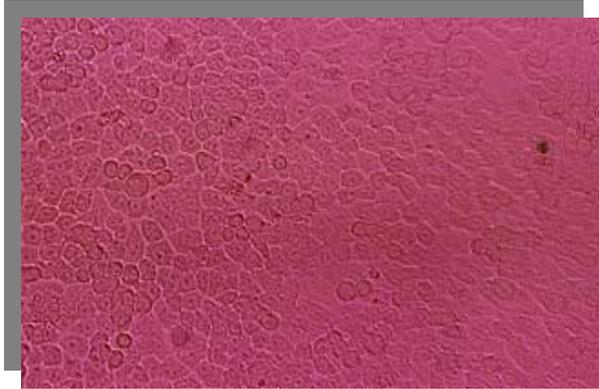
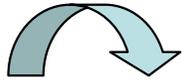
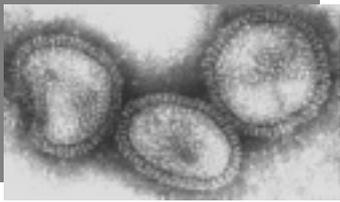
Lebendimpfstoffe (Forts.)

FluMist™ nasales Spray

- Die Impfviren vermehren sich optimal bei kühleren Temperaturen (ca. 28°C)
- Die Vermehrungsfähigkeit der Impfviren bei Körpertemperatur ist erheblich eingeschränkt
- Die Immunantwort wird genau dort etabliert wo sie unmittelbar benötigt wird

Geht's nicht auch anders???



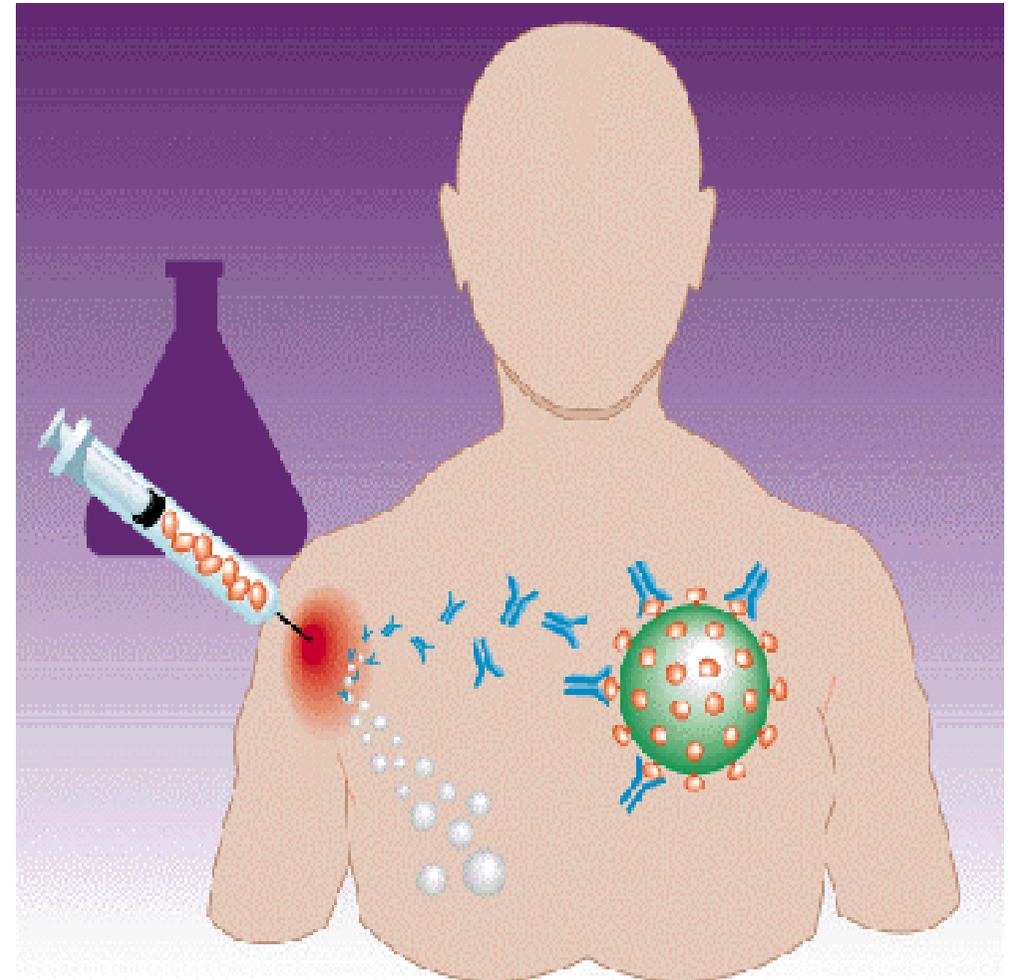


Impfstoffproduktion in Gewebekulturzellen

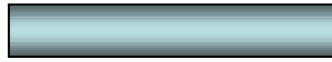
- Vero (Affe)
- MDCK (Hund)
- PER.C6 (Mensch)

Rekombinante Influenzaimpfstoffe

- HA und/oder NA Proteine
- Expression der H and N Gene in Bakterien, Hefe, Zellen
- Komplexer Herstellungs- und Reinigungsprozess
- Medizinischer Vorteil fraglich



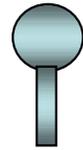
DNA Impfstoffe



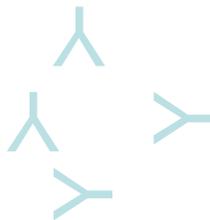
z.B. H-Gen DNA



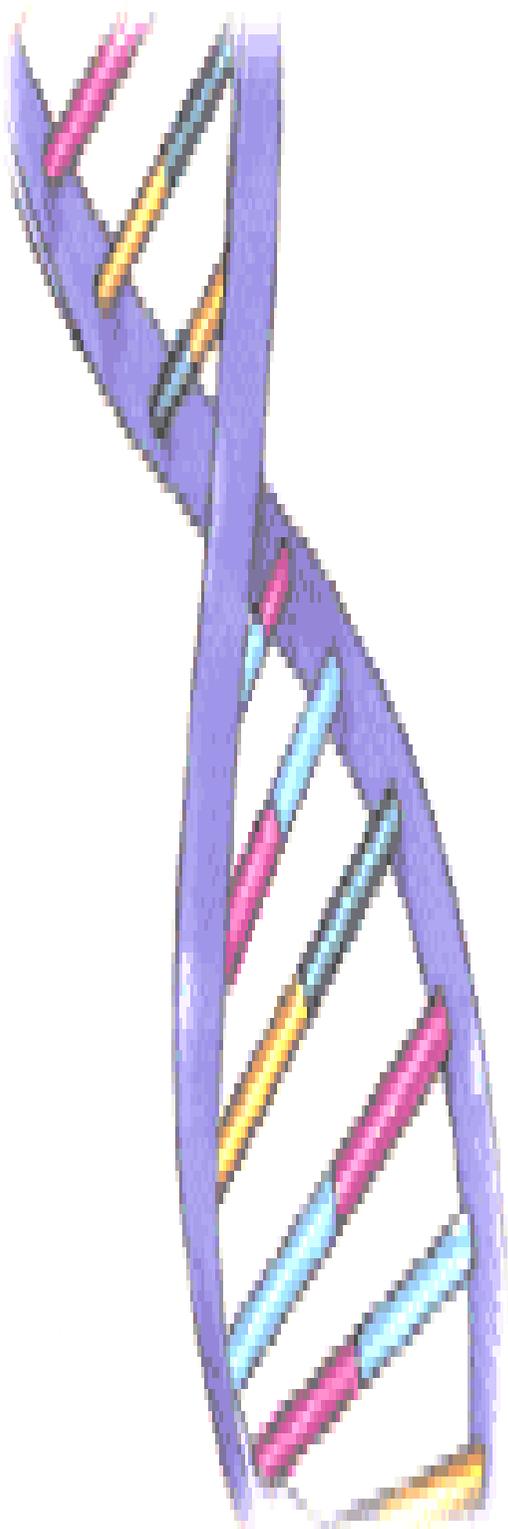
Impfung



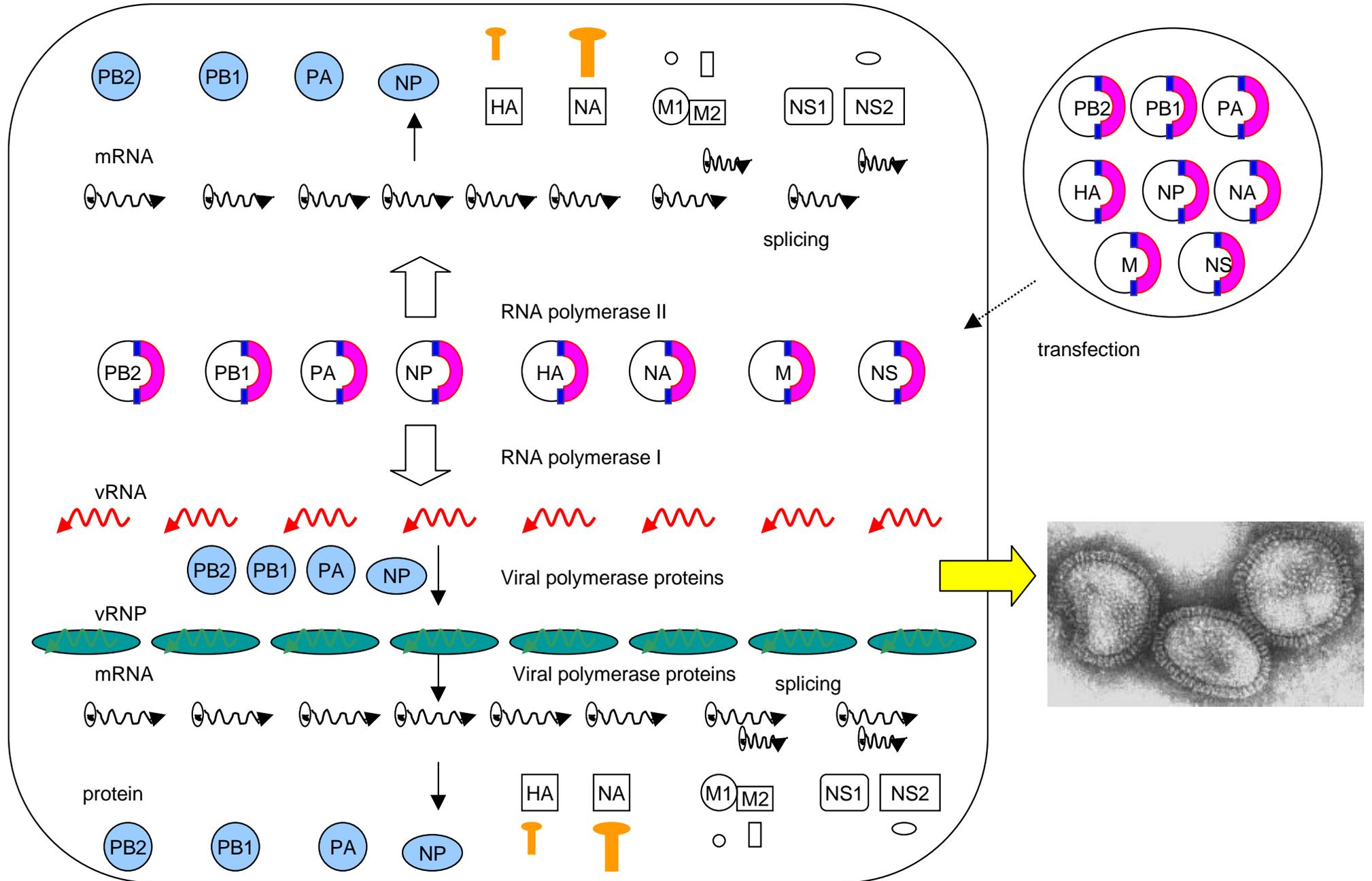
Zellen produzieren HA Protein

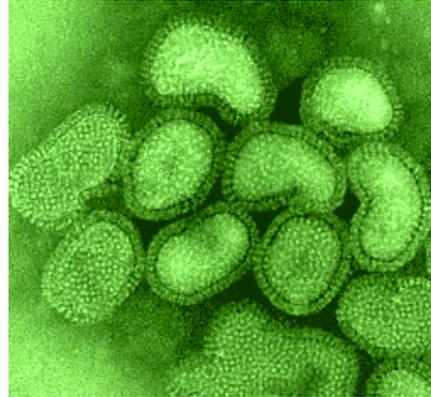


HA-spezifische Immunantwort



Das 8 Plasmid polI - polII System zur Herstellung von Influenzaviren - "Reverse Genetics"





Influenza Pandemie Planung

- *Optionen für optimale
pandemische
Influenzaimpfstoffe -*

Überblick

- Einleitung
 - “Annual updates” der Zulassungen inter pandemischer Influenzaimpfstoffe
 - Aktivitäten der European Medicines Agency (EMA) im Bezug auf die Zulassung pandemischer Influenzaimpfstoffe
- Guidelines on technical data requirements for applications for Marketing Authorisations (MA), and review procedures for influenza pandemic vaccines MA
 - **Wissenschaftlicher Leitfaden** (Struktur und Inhalt der Anträge)
 - **Regulatorischer Leitfaden** (zentrales Zulassungsverfahren)
- Nächste Schritte

“Annual Updates” der Zulassungen für Influenzaimpfstoffe

- Alle Influenzaimpfstoffe sind national zugelassen
- Das Zulassungsverfahren ist harmonisiert
- Die Zulassungen werden jährlich erneuert
- WHO Empfehlung
- Ad-hoc influenza WP des Committee for Human Medicinal Products (CHMP) prüft und empfiehlt Stammzusammensetzung für die EU
- Der CHMP informiert die Hersteller, die Impfstoffproduktion beginnt und die Anträge auf Änderung der Zulassung werden eingereicht

“Annual Updates” der Zulassungen für Influenzaimpfstoffe

- Die Genehmigung der Änderung der Zulassung für Influenzaimpfstoffe erfolgt unter folgenden Voraussetzungen
 - **Zuerst** – Daten zur Herstellung und Kontrolle
 - **In der Folge** – Klinische Daten
- Genehmigung erfolgt im Schnellverfahren (Art. 7 der Verordnung (EC) 1084/2003)
- Das Verfahren ist in der Regel nach 73 Tagen abgeschlossen

Pandemische Influenzaimpfstoffe: Leitfäden

Zwei Leitfäden stehen zur Verfügung:

- Note for guidance on dossier structure and content of marketing authorisation for pandemic influenza vaccines
= ***Wissenschaftliche Anleitung*** (EMEA/CPMP/4717/03)
- Guideline on submission of marketing authorisation applications for pandemic influenza vaccines via the centralised procedure
= ***Regulatorische Anleitung*** (EMEA/CPMP/4986/03)

Published on EMEA website: <http://www.emea.eu.int/index/indexh1.htm>

Pandemische Influenzaimpfstoffe: *Wissenschaftliche Anleitung*

- “Core pandemic dossier”
 - Daten zur Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit für einen “mock-up” Pandemie-Impfstoff
 - Einreichung und Genehmigung während der interpandemischen Phase (“also jetzt”)
- “Pandemic variation”
 - Ausschließlich Daten zur Qualität des tatsächlichen pandemischen Influenzavirus Subtyps erforderlich
 - Verpflichtung zur Erhebung von klinischen Daten während der Anwendung
 - Genehmigung im Schnell(st)-Verfahren (Art. 8 der Verordnung (EC) 1085/2003)

Pandemische Influenzaimpfstoffe: Core dossier / Mock-Up Impfstoff (1/3)

- Das Prinzip eines “Mock-up” Pandemieimpfstoffs:
 - Daten zu einem oder mehreren Kandidatimpfstoffen mit Inflenzavirusantigenen gegen die es keinen Immunschutz im Menschen gibt (z.B. H9N2, H7N2, H5N1, H5N3, H2N2) sollen “jetzt” erhoben werden.
 - Das Virusantigen in einem “Mock-up” Impfstoff unterscheidet sich von inter pandemischen Impfstoffen.
 - Klinische Daten inter pandemischer Inflenzaimpfstoffe können nicht auf den Pandemiefall übertragen werden
 - Die reine Änderung der Zulassung eines inter pandemischen Inflenzaimpfstoffs (3 Stämme, 3 x 15 µg, i.a. nicht adjuvantiert, 1 Dosis) in einen pandemischen Impfstoff (1 Stamm, unterschiedlicher Antigengehalt, adjuvantiert, mit Konservierungsmittel, unterschiedliche Dosierung) ist wissenschaftlich nicht vertretbar!

Pandemische Influenzaimpfstoffe: Core dossier / Mock-Up Impfstoff (2/3)

- Herstellungsprozess für den pandemischen Impfstoff im idealen Fall identisch zum inter pandemischen Impfstoff
- Zellkultur / Brutei
 - Ganzvirus / Spalt- oder Untereinheiten-Impfstoff
- Selber Antigengehalt wie der spätere Pandemieimpfstoff
- Selbes Adjuvanssystem (falls verwendet) wie der spätere Pandemieimpfstoff

Pandemische Influenzaimpfstoffe: Core dossier / Mock-Up Impfstoff (3/3)

- Ausführliches präklinisches Testprogramm zur Sicherstellung der Sicherheit und Wirksamkeit
- Klinische Studien mit dem “Mock-Up” Impfstoff
 - Sicherheit und Wirksamkeit
 - Dosierung und Impfschema

Pandemische Influenzaimpfstoffe: ***Regulatorische Anleitung*** (1/6)

- **Bildung von “Task Force” Gruppen**
 - **Gemeinsame EMEA – Industrie “Task Force”**
 - Regelmäßige (jährliche) Treffen während der inter pandemischen Phase
 - Allgemeine und gegenseitige Beratungsfunktion
 - **EMEA Task Force (ETF)**
 - Beratung von Behörden und Herstellern bevor im Pandemiefall Änderungsanträge für pandemische Impfstoffe gestellt werden
 - Bewertung von Sicherheit und Wirksamkeit während der Pandemie
 - **Bewertungsteams**
 - Produkt spezifisch
 - Bewertung der Unterlagen im Rahmen des pandemischen Änderungsverfahrens

Pandemische Influenzaimpfstoffe:

Regulatorische Anleitung (2/6)

- Einreichung der Unterlagen zum “core dossier”
 - **Zentrales Zulassungsverfahren**
 - **“Flexible” Einreichung so weit möglich**
 - Start des Verfahrens bevor alle Unterlagen vorliegen
 - **Zulassung erfolgt durch die EU-Kommission**
 - **Veröffentlichung des „European Public Assessment Report (EPAR)“ auf der EMEA website**
 - **“Mock-up” Impfstoff wird nicht vermarktet werden bevor das Änderungsverfahren für das eigentliche pandemische Influenzavirus genehmigt wurde**

Pandemische Influenzaimpfstoffe: ***Regulatorische Anleitung*** (3/6)

- Aktivitäten (auf EMEA Ebene) **bevor** eine Influenzapandemie bestätigt wird
- **WHO Phase 3: Regelmäßige Treffen der EMEA – Industrie “task force”**
 - Identifizierung der Hersteller
 - Verfügbarkeit von Referenzviren und Referenzreagenzien
 - Status der “core dossier” Verfahren
 - Official Medicines Control Laboratories (OMCL) Verfahren zur Chargenfreigabe
 - Probleme bei der Herstellung
 - ...

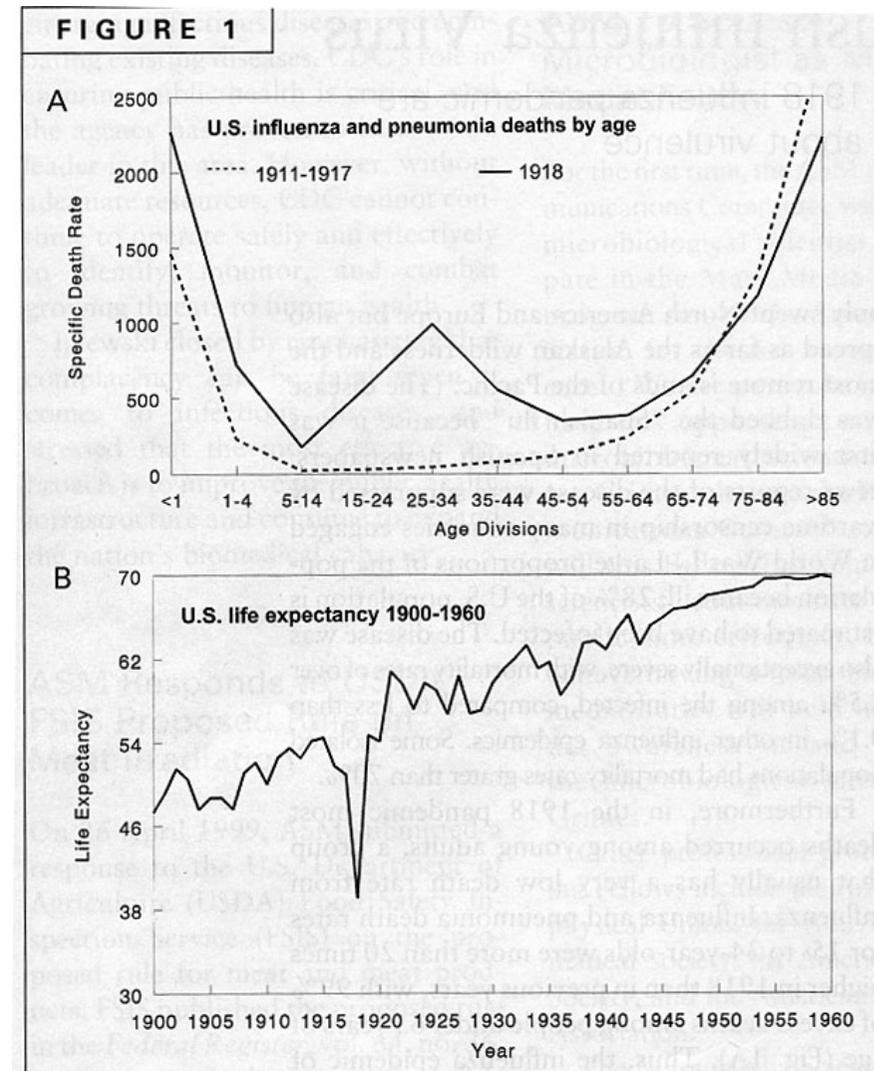
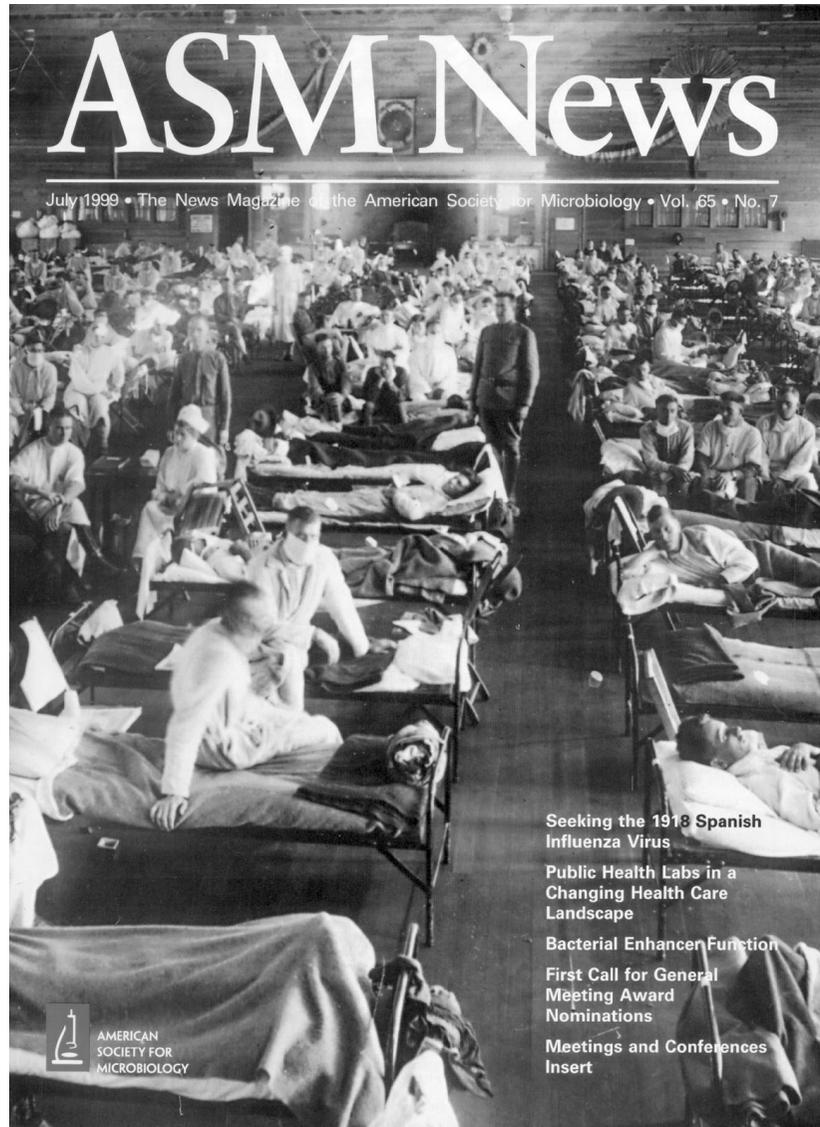
Pandemische Influenzaimpfstoffe: ***Regulatorische Anleitung*** (4/6)

- Aktivitäten (auf EMEA Ebene) nachdem eine Influenzapandemie bestätigt wurde
 - CHMP Ad hoc influenza working party Treffen – Empfehlung des pandemischen Influenzavirus-Subtyps für die EU
 - Offener Dialog zwischen Herstellern und der EMEA „task force“: Klärung wissenschaftlicher und herstellungstechnischer Fragestellungen welche die Einreichung und Bewertung von Unterlagen zum pandemischen Änderungsverfahren erleichtern

Pandemische Influenzaimpfstoffe: ***Regulatorische Anleitung*** (5/6)

- Einreichung der Unterlagen zum pandemischen Änderungsverfahren
 - **Bewertungsfrist begrenzt sich auf drei Tage**
 - » Regler Informationsaustausch zwischen den Bewertungsteams und den Herstellern (Zulassungsinhabern)
 - » Nur möglich wenn hierzu in der inter pandemischen Phase die Voraussetzungen geschaffen wurden
 - **Genehmigung durch den CHMP innerhalb von 24 Stunden**
 - **Beschleunigte Entscheidung der EU Kommission**
 - **Änderung des European Public Assessment Reports (EPAR)**

The big pandemic of 1918



Pandemische Influenzaimpfstoffe: ***Regulatorische Anleitung*** (6/6)

- Beobachtungsphase nach der Zulassung
 - Verpflichtung der Hersteller zur Sammlung von Daten zur Immunogenität, Wirksamkeit und Sicherheit des Impfstoffs während der Pandemie.
 - Häufige Berichte an die EMA (Periodic Safety Update Report, PSUR) → Bewertung durch Rapporteur/Co-Rapporteur.
 - Im Falle alarmierender Wirksamkeits/Sicherheitssignale: EMA Task Force (ETF) erwägt Änderungen im Bezug auf den Impfstoff, das Impfschema oder das gesamte Impfprogramm
 - CHMP genehmigt die „EMA task force“ Empfehlungen im Bezug auf notwendige und angemessene Änderungen.

H5N1 überschreitet weitere Speziesgrenze

