

HGE	FEI	Komm	MuE
Recht	BLK	GSZI	ZD
08. März 2012			
Bearbeiter:			



Paul-Ehrlich-Institut Postfach 63207 Langen

An den  
Verband forschender Arzneimittelher-  
steller e. V. (vfa)  
Hausvogteiplatz 13  
10117 Berlin

**Der Präsident**

Ansprechpartner/in: Dr. Michael Pfeleiderer  
Telefon/Phone: +49 (0) 6103 77-2100  
Fax: +49 (0) 6103 77-1234  
E-Mail: michael.pfeleiderer@pei.de

Unser Zeichen: 2/1 – 2.01.01  
Ihr Zeichen: UG-dt

05.03.2012

## Austauschbarkeit von Impfstoffen

Ihr Schreiben vom: 06.01.12 Aktenzeichen: UG-dt

Sehr geehrte Damen und Herren,

vielen Dank für Ihr Schreiben vom 06.01.12 betreffend die Austauschbarkeit von Impfstoffen, auf das das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) wie folgt Stellung nimmt:

Die Inhalte der Stellungnahme des PEI vom 15.01.2002 behalten weiterhin ihre Gültigkeit und sollen wie folgt präzisiert bzw. dem sich heutigen Stand des Wissens angepasst werden:

Im Grundsatz gilt nach wie vor, dass Impfstoffe komplexe biologische Arzneimittel sind. Selbst Impfstoffe, die zu derselben Klasse gehören oder zur Prävention derselben Infektionskrankheit eingesetzt werden, sind als separate Produkte zu betrachten, weshalb für sie eine eigene Zulassung erteilt wird. Die Prinzipien zur Bestimmung der „Biosimilarität“ eines Impfstoffs, also der biologischen Ähnlichkeit oder Vergleichbarkeit mit einem anderen Impfstoff, wie sie im Anhang I, Teil 2, Kapitel 4 der Richtlinie 2001/83 EG niedergelegt sind, finden für Impfstoffe im Sinne der „GUIDELINE ON SIMILAR BIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS, CHMP/437/04“ keine unmittelbare Anwendung, sondern unterliegen einer Fall-zu-Fall-Bewertung. Der nachfolgende Auszug aus dem zitierten Leitfaden verdeutlicht dies:

### **„3.3 IMMUNOLOGICALS SUCH AS VACCINES AND ALLERGENS**

*Vaccines are complex biological medicinal products. Currently, it seems unlikely*





*that these products may be thoroughly characterised at a molecular level. Consequently, vaccines have to be considered on a case-by-case basis. Applicants should take appropriate advice from the EU Regulatory Authorities“.*

Auf der anderen Seite ergibt sich in der Praxis aber immer wieder die Notwendigkeit zum wechselseitigen Gebrauch von Impfstoffen, insbesondere dann, wenn das Produkt eines Herstellers vorübergehend nicht verfügbar ist und dieser Ausfall von einem anderen Hersteller kompensiert werden muss. Beispiele aus den vergangenen Jahren sind die FSME- und insbesondere die Tollwutimpfstoffe, deren uneingeschränkte Verfügbarkeit produktions- oder nachfragebedingt nicht immer sichergestellt werden konnte, so dass die wechselweise Anwendung unterschiedlicher Produkte zweier Hersteller letztendlich als einzige Option verblieb. Die Unbedenklichkeit dieses Vorgehens erschloss sich allerdings erst aus einer gründlichen Prüfung aller vorhandenen klinischen Daten durch das PEI.

Für viele andere Impfstoffe, insbesondere den seit der letzten Stellungnahme neu zugelassenen HPV-Impfstoffen, Rotavirusimpfstoffen, MMRV- Impfstoffen und DTaP/IPV/Hib/(HepB)- Kombinationsimpfstoffen, die alle von zwei unterschiedlichen Herstellern in den Verkehr gebracht werden, ist eine Austauschbarkeit derzeit klinisch nicht geprüft und somit nicht zu rechtfertigen.

Eine Sonderstellung nehmen die Influenzaimpfstoffe ein. Historisch gesehen impliziert die Begrifflichkeit „Influenzaimpfung“ jeden in einer bestimmten Impfsaison verfügbaren Influenzaimpfstoff. Die sich insbesondere seit der Influenzapandemie von 2009/2010 ständig erweiternde klinische Datenbasis zu individuellen Influenzaimpfstoffen erlaubt eine solche generische Ansichts- und Handlungsweise allerdings nicht mehr. Die nun verfügbaren Daten belegen deutliche Unterschiede in der Immunogenität und Wirksamkeit der nachfolgend zusammengestellten unterschiedlichen Influenzaimpfstoffklassen:

- Untereinheitenimpfstoffe
- Spaltimpfstoffe
- Ganzvirusimpfstoffe
- virosomale Impfstoffe
- zellbasierte Impfstoffe
- adjuvantierte Impfstoffe
- lebend-attenuierte Impfstoffe

Insbesondere ergeben sich bei den zuvor aufgezählten Influenzaimpfstoffklassen bedeutende Unterschiede in der alters- und risikogruppen-spezifischen Wirkungsweise. Darüber hinaus haben die einzelnen Impfstoffklassen und Individualprodukte unterschiedliche Nebenwirkungsprofile, die letztendlich zu nicht vergleichbaren

Nutzen/Risiko-Verhältnissen führen und die zudem noch von Saison zu Saison in Abhängigkeit von der Stammzusammensetzung schwanken können.

Letztendlich muss gerade bei Influenzaimpfstoffen der für eine bestimmte Zielgruppe optimale Influenzaimpfstoff definiert werden, der in der Folge nicht ohne weitere Prüfung durch ein Alternativprodukt ersetzt werden kann.

Eine generische Betrachtung von biologischen Arzneimitteln entspricht nach Ansicht des PEI nicht den geltenden wissenschaftlichen Vorgaben zur sicheren Anwendung, insbesondere von Impfstoffen.

Die Applikation des Impfstoffes erfolgt in jedem Fall durch den Arzt. Eine klassische "aut-idem-Situation", bei der in der Apotheke ein anderes Arzneimittel zur unmittelbaren Anwendung durch den Patienten abgegeben wird, besteht bei Impfstoffen nicht. Der Arzt hat damit in jedem Einzelfall die Pflicht über die individuelle Applikation des Impfstoffes zu entscheiden und somit auch darüber, ob der Impfstoff für den einzelnen Patienten geeignet ist. Dies gilt unabhängig von einer grundsätzlichen Auswahlentscheidung für einen bestimmten Impfstoff (Ausschreibung durch Krankenkassen, Bezug von Großpackungen über SSB-Vereinbarung o.a.).

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. K. Cichutek