

London, 26. Juni 2008
Doc. Ref. EMEA/545136/2008

FRAGEN UND ANTWORTEN ZUR RÜCKNAHME DES ANTRAGS AUF GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

von AFLUNOV

Gebräuchliche Bezeichnung: ***Präpandemischer Influenza-Impfstoff (H5N1) (Oberflächenantigen,
inaktiviert, adjuvantiert) (A/VietNam/1194/2004)***

Am 13. Juni 2008 teilte Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l. dem Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) offiziell mit, dass das Unternehmen seinen Antrag auf Genehmigung für das Inverkehrbringen von Aflunov zur Vorbeugung der aviären H5N1-Influenza bei Erwachsenen und älteren Menschen zurücknimmt.

Was ist Aflunov?

Aflunov ist ein Impfstoff. Dieser besteht aus einer Injektionssuspension, die einige Bestandteile (Oberflächeneiweiße) des Stamms A/VietNam/1194/2004 des Influenzavirus (Grippevirus) enthält.

Wofür sollte Aflunov angewendet werden?

Aflunov sollte bei Erwachsenen und älteren Menschen zum Schutz gegen Grippe, die durch den Stamm (Typ) H5N1 des Influenza-A-Virus verursacht wird, angewendet werden.

Aflunov ist ein „präpandemischer“ Impfstoff. Dies ist eine spezielle Art von Impfstoff, die vor einem Stamm des Grippevirus, der eine zukünftige Pandemie verursachen könnte, schützen soll. Eine Grippepandemie bricht aus, wenn ein neuer Stamm des Grippevirus auftaucht, der sich leicht von Mensch zu Mensch verbreiten kann, weil die Menschen noch keine Immunität (keinen Schutz) dagegen aufgebaut haben. Eine Pandemie kann sich in fast alle Länder und Regionen der Welt ausbreiten. Gesundheitsexperten befürchten, dass die nächste Grippepandemie durch den Stamm H5N1 des Virus verursacht werden könnte. Aflunov sollte Schutz gegen diesen Stamm des Grippevirus bieten und deshalb vor oder während einer Grippepandemie eingesetzt werden können.

Wie soll Aflunov wirken?

Impfstoffe „lehren“ das Immunsystem (die natürlichen Abwehrkräfte des Körpers), wie es den Körper vor einer Krankheit schützen kann. Nach Verabreichung des Impfstoffs erkennt das Immunsystem die im Impfstoff enthaltenen Teile des Grippevirus als „körperfremd“ und bildet Antikörper dagegen.

Dadurch ist das Immunsystem später in der Lage, bei einem Kontakt mit einem Grippevirus dieses Stamms schneller Antikörper zu bilden. Dies schützt den Körper vor der Krankheit.

Aflunov enthält kleine Teile des H5N1-Stamms des Grippevirus. Das im Impfstoff verwendete Virus wurde vorher inaktiviert (abgetötet), damit es keine Erkrankung verursachen kann. Anschließend wurde die Membranhülle des Virus mit den „Oberflächenantigenen“ (Proteine auf der Membranoberfläche, die der menschliche Körper als körperfremd erkennt) abgetrennt, aufgereinigt und als ein Bestandteil des Impfstoffs verwendet. Aflunov enthält zusätzlich ein „Adjuvans“ (eine ölhaltige Substanz), das eine stärkere Immunreaktion stimulieren soll.

Welche Unterlagen hat das Unternehmen dem CHMP zur Stützung seines Antrags vorgelegt?

Die Wirkungen von Aflunov wurden zunächst in Versuchsmodellen getestet, bevor sie an Menschen untersucht wurden.

Die klinische Hauptstudie mit Aflunov umfasste über 4 000 Erwachsene. Sie verglich die Sicherheit von Aflunov und seine Fähigkeit, die Bildung von Antikörpern anzuregen („Immunogenität“), mit

einem ähnlichen Impfstoff gegen saisonale Grippe. Der Vergleichsimpfstoff enthielt verschiedene Stämme von saisonalen Grippeviren, doch die übrigen Bestandteile waren gleich wie in Aflunov.

In welchem Stadium der Beurteilung befand sich der Antrag zum Zeitpunkt der Rücknahme?

Als das Unternehmen den Antrag zurücknahm, war im Antragsverfahren Tag 190 erreicht. Nachdem der CHMP die Antworten des Unternehmens auf die ihm gestellten Fragen geprüft hatte, waren immer noch einige Fragen ungeklärt.

Zur Beurteilung eines neuen Antrags benötigt der CHMP in der Regel bis zu 210 Tage. Basierend auf der Prüfung der anfänglich eingereichten Unterlagen erstellt der CHMP an Tag 120 eine Liste von Fragen, die dem Unternehmen zugesandt wird. Sobald das Unternehmen Antworten auf diese Fragen übermittelt hat, werden diese vom CHMP geprüft. Bevor der CHMP ein Gutachten abgibt, kann er dem Unternehmen an Tag 180 etwaig verbleibende Fragen stellen. Im Anschluss an das Gutachten des CHMP dauert es in der Regel etwa zwei Monate, bis die Europäische Kommission eine Zulassung erteilt.

Wie lautete die Empfehlung des CHMP zu diesem Zeitpunkt?

Aufgrund der geprüften Daten und der Antworten des Unternehmens auf die Liste von Fragen des CHMP bestanden seitens des Ausschusses zum Zeitpunkt der Rücknahme gewisse Bedenken. Der Ausschuss war der vorläufigen Ansicht, dass Aflunov zur Vorbeugung der aviären H5N1-Influenza nicht hätte zugelassen werden können.

Was waren die wesentlichen Bedenken des CHMP?

Der CHMP hatte Bedenken hinsichtlich der Art und Weise, wie die klinische Hauptstudie durchgeführt worden war. Eine Inspektion einiger der Studienzentren zeigte, dass die Studie nicht gemäß der „guten klinischen Praxis“ (GCP) durchgeführt worden war. Infolgedessen konnten die Studienergebnisse nicht als verlässlich angesehen und daher nicht zur Beurteilung des Impfstoffs herangezogen werden. Dadurch reichte der Umfang der klinischen Datenbasis für die Bewertung der Sicherheit des Impfstoffs nicht aus, um die Anforderungen der Leitlinien der EMEA für präpandemische Impfstoffe zu erfüllen.

Aus diesem Grund konnte der CHMP zum Zeitpunkt der Rücknahme des Antrags keine Schlussfolgerung zum Nutzen-Risiko-Verhältnis von Aflunov ziehen.

Aus welchen Gründen hat das Unternehmen den Antrag zurückgenommen?

Das Schreiben, in dem das Unternehmen der EMEA über die Rücknahme des Antrags informiert, kann [hier](#) aufgerufen werden.

Welche Konsequenzen hat die Rücknahme für Patienten, die derzeit an klinischen Studien mit Aflunov teilnehmen?

Das Unternehmen setzte den CHMP davon in Kenntnis, dass die Entscheidung keine Konsequenzen für Menschen hat, die derzeit an klinischen Studien mit Aflunov teilnehmen. Sollten Sie an einer klinischen Prüfung teilnehmen und weitere Informationen zu Ihrer Behandlung benötigen, wenden Sie sich bitte an Ihren behandelnden Arzt.