

Ergänzung der Fachinformation zum HPV-Vierfachimpfstoff: Kreuzprotektion und Schutz vor präkanzerösen Läsionen der Vagina

*Wirksamkeit gegen den HPV-Typ 31, der in Europa nach den Typen 16 und 18 der wichtigste ist
Schutz vor Gebärmutterhalskrebs, vor präkanzerösen Läsionen der Zervix, der Vulva und der Vagina sowie vor Genitalwarzen*

Brunn am Gebirge, 15. September 2008: Die Fachinformation des HPV-Vierfachimpfstoffes (HPV 6, 11, 16 und 18) gegen humane Papillomviren wurde ergänzt und schließt jetzt einen kreuzprotektiven Effekt in der Vorbeugung präkanzeröser Läsionen der Zervix (CIN 2/3 und AISⁱ) ein, die von weiteren krebsauslösenden HPV-Typen verursacht werden, gegen die sich der Impfstoff selbst nicht direkt richtet.¹

Der HPV-Vierfachimpfstoff ist der erste und einzige HPV-Impfstoff, für den kreuzprotektive Effekte in die Fachinformationⁱⁱ aufgenommen werden. Kreuzprotektion wurde im Rahmen von klinischen Studien durch die Verhinderung präkanzeröser Läsionen der Zervix, den unmittelbaren Vorstufen von Gebärmutterhalskrebs, belegt.

„Wir haben eine Kreuzprotektion anhand des Schutzes vor präkanzerösen Läsionen der Zervix untersucht – genauso wie wir den direkten Schutz vor den Impfstoff-HPV-Typen geprüft haben und wie es von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und von der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde (FDA) zum Nachweis einer protektiven Wirkung gegen Gebärmutterhalskrebs empfohlen wird. Die Ergänzung der Fachinformation bestätigt unser Vorgehen“, so Dr. Patrick Poirot, Vizepräsident Medical and Scientific Affairs von Sanofi Pasteur MSD.

Die Wirksamkeit gegen präkanzeröse Läsionen (CIN 2/3 oder AIS)ⁱⁱⁱ gegen 10 weitere krebsauslösende HPV-Typen (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 und 59) als kombinierten Endpunkt betrug nach einer Nachbeobachtungszeit von bis zu 4 Jahren 23 %^{iv}. Die Wirksamkeit gegen HPV 31 betrug 56 %^v. HPV 31 verursacht fast 25 % der präkanzerösen Läsionen der Zervix und 15 % der Fälle von Gebärmutterhalskrebs, für die nicht die HPV-Typen 16 und 18 ursächlich sind.^{vi,2}

Patrick Poirot weiter: *„Da das primäre Ziel der HPV-Impfung der direkte Schutz ist, haben wir uns bei der Entwicklung des Impfstoffs auf den Nachweis einer direkten Wirksamkeit gegen präkanzeröse Läsionen der Zervix, der Vulva und der Vagina sowie gegen Genitalwarzen konzentriert, die durch die vier HPV-Typen hervorgerufen werden, gegen die der Impfstoff direkt*

ⁱ CIN = zervikale intraepitheliale Neoplasie Grad 2/3; AIS = Adenocarcinoma in situ.

ⁱⁱ Die Ergebnisse wurden in Kapitel 5.1 (Pharmakodynamische Eigenschaften) der Fachinformation aufgenommen.

ⁱⁱⁱ Frauen, die noch nicht dem jeweiligen HPV-Typ exponiert waren und die mindestens eine Dosis des HPV-Vierfachimpfstoffes oder Placebo erhalten hatten; der Beginn des Beurteilungszeitraums war 31 Tage nach der ersten Dosis. n (Gardasil) = 8427/8461, n (Placebo) = 8468/8508, je nach Endpunkt.

^{iv} 95 %-KI [5,1, 31,7]. Insgesamt war der Wirksamkeitsnachweis hauptsächlich auf die Wirksamkeit gegen den HPV-Typ 31 und weniger auf die Wirksamkeit gegen andere HPV-Typen zurückzuführen. Die Trennschärfe der Studien war nicht hoch genug, um Aussagen über die Wirksamkeit gegen einzelne HPV-Typen, gegen die der Impfstoff nicht direkt gerichtet ist, treffen zu können.

^v 95 %-KI [26,2, 74,1]

^{vi} Präkanzeröse Läsionen der Zervix: Die HPV-Typen 16 (51,5 %) und 18 (6 %) verursachen zusammen 57,5 % aller Fälle. Der HPV-Typ 31 ruft 9,8 % der Fälle hervor. Dies entspricht 23 % von denjenigen 42,5 % der Fälle, die nicht auf die HPV-Typen 16 und 18 zurückzuführen sind. Gebärmutterhalskrebs: Die HPV-Typen 16 (58,1 %) und 18 (15,7 %) verursachen zusammen 73,8 % aller Fälle. Der HPV-Typ 31 ruft 4 % der Fälle hervor. Dies entspricht 15 % von denjenigen 26,2 % der Fälle, die nicht auf die HPV-Typen 16 und 18 zurückzuführen sind.

gerichtet ist. Die Tatsache, dass die dauerhaft hohe Wirksamkeit und das einzigartige Profil des HPV-Vierfachimpfstoffes weltweit anerkannt werden, bestätigt unseren Standpunkt. Wir freuen uns, dass jetzt auch der zusätzliche Nutzen, den die kreuzprotektive Wirkung des HPV Vierfachimpfstoffes für die Gesundheit von Frauen haben kann, Anerkennung findet.“

Die neue Fachinformation schließt jetzt außerdem auch den Schutz vor präkanzerösen Läsionen der Vagina (VaIN2/3^{vii}) ein, die auf eine Infektion mit den HPV-Typen 16 und 18 zurückzuführen sind und die 90% der HPV-bedingten Vulva- und Vaginalkarzinome verursachen.^{3,4,viii}

„Präkanzeröse Läsionen der Vagina sind schwer zu erkennen“, erklärt Professor Dr. Elmar Joura von der Abteilung für Allgemeine Gynäkologie und gynäkologische Onkologie an der Universitätsklinik Wien. „Um ein mögliches Fortschreiten zu Krebs zu vermeiden, muss sich die Patientin einer schwierigen Behandlung unterziehen, die häufig eine ablativ Therapie, eine partielle Kolpektomie und – im Falle eines invasiven Karzinoms – eine Strahlentherapie erfordert. In vielen Fällen kommt es zu Rezidiven. Außerdem kann es bei den betroffenen Frauen zu Ängsten, Depressionen, sexuellen Funktionsstörungen und eingeschränktem Selbstwertgefühl kommen.“

Daten^{5,6} aus großangelegten klinischen Studien der Phasen II und III belegten, dass der HPV-Vierfachimpfstoff einen dauerhaften, 100 %-igen Schutz^{ix} gegen präkanzeröse Läsionen der Vulva (VIN2/3) und der Vagina bietet, die durch die HPV-Typen verursacht werden, gegen die der Impfstoff gerichtet ist.

Hinweise zur Veröffentlichung

Weltweite Anerkennung der Wirksamkeit und Sicherheit des HPV-Vierfachimpfstoffes

Die hohe Wirksamkeit und das gute Sicherheitsprofil des HPV-Vierfachimpfstoffes wurden im Rahmen von klinischen Studien mit mehr als 25.000 Frauen in 33 Ländern und mit einer Dauer von mehr als zehn Jahren belegt und haben sich während der letzten zwei Jahre im umfangreichen Einsatz in der klinischen Praxis weltweit bestätigt. Dies wird von Zulassungs- und Gesundheitsbehörden aus aller Welt anerkannt. Der HPV-Vierfachimpfstoff wurde in 104 Ländern zugelassen und seit Juni 2006 in 76 Ländern auf den Markt gebracht. Bis Ende Juni 2008 wurden weltweit mehr als 30 Mio. Dosen ausgeliefert.

Die epidemiologische Bedeutung von Gebärmutterhalskrebs und anderer HPV-bedingter Erkrankungen im Genitalbereich

Trotz Krebsfrüherkennungsuntersuchungen bleibt Gebärmutterhalskrebs in Europa nach Brustkrebs die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache junger Frauen (15 bis 44Jahre).⁷ Jedes Jahr wird bei rund 37.800 Frauen Gebärmutterhalskrebs diagnostiziert, und jedes Jahr sterben etwa 17.000 Frauen an dieser Erkrankung.⁸ Das bedeutet, dass pro Tag 47 Frauen an einem invasiven Zervixkarzinom sterben – jede halbe Stunde eine.

Die HPV-Typen 16 und 18 verursachen in Europa ca. 70 % aller Fälle von Gebärmutterhalskrebs⁹, 90 % der HPV-bedingten Vulva- und Vaginalkarzinome¹⁰, 45-70 % der präkanzerösen Läsionen der Zervix^{11,12}, 25 % der frühen zervikalen Läsionen¹³, 70 % der HPV-bedingten präkanzerösen Läsionen der Vulva und der Vagina.^{14,15,16} Die HPV-Typen 6 und 11 verursachen 10 % der frühen zervikalen Läsionen sowie 90 % der Genitalwarzen.^{17,18}

EU-Indikation für den HPV-Vierfachimpfstoff

Der HPV-Vierfachimpfstoff ist ein Impfstoff zur Prävention von Vorstufen maligner Läsionen im Genitalbereich (Zervix, Vulva und Vagina), Zervixkarzinomen und äußeren Genitalwarzen (Condylomata acuminata), die durch die Typen 6, 11, 16 oder 18 humaner Papillomviren (HPV) verursacht werden (weitere Details siehe Fachinformation, Abschnitt 5.1).

^{vii} VaIN = vaginale intraepitheliale Neoplasie Grad 2/3; VIN = vulväre intraepitheliale Neoplasie Grad 2/3

^{viii} Im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ (Abschnitt 4.1) der Fachinformation.

^{ix} 95 %-KI: 82,6-100. Frauen im Alter von 16 bis 26 Jahren, die nicht mit den HPV-Typen 6, 11, 16 oder 18 infiziert waren, wurden der Anwendung von entweder HPV-Vierfachimpfstoff (n=7.900) oder Placebo (n=7.902) an Tag 1 und in den Monaten 2 und 6 zugewiesen und ab der ersten Impfung bis zu 4 Jahre lang beobachtet.

Die Indikation beruht auf dem Nachweis der Wirksamkeit des HPV-Vierfachimpfstoffes bei erwachsenen Frauen von 16 bis 26 Jahren und dem Nachweis der Immunogenität bei Kindern und Jugendlichen von 9 bis 15 Jahren. Die protektive Wirksamkeit bei Männern wurde nicht untersucht (weitere Details siehe Fachinformation, Abschnitt 5.1).

Der HPV-Vierfachimpfstoff sollte entsprechend den offiziellen Impfeempfehlungen angewendet werden.

Informationen zu Sanofi Pasteur MSD

Sanofi Pasteur MSD kann als Gemeinschaftsunternehmen auf die Innovationen und die Erfahrungen von Sanofi Pasteur – der Impfstoff-Sparte von Sanofi-Aventis – und von Merck & Co. zurückgreifen. Sanofi Pasteur MSD ist das einzige Unternehmen in Europa, das sich ausschließlich auf Impfstoffe spezialisiert hat. Weltweit arbeiten erfahrene Forschungsteams von Sanofi Pasteur und Merck & Co für Sanofi Pasteur MSD an der Entwicklung neuer Impfstoffe für Europa, die darauf abzielen, den Impfschutz auf weitere Krankheiten auszudehnen und bestehende Impfstoffe zu perfektionieren, um so die Verträglichkeit, die Wirksamkeit und die Akzeptanz von Impfungen zu verbessern.

Kontakt:

Sanofi Pasteur MSD
2345, Brunn am Gebirge
Campus 21, Europaring F11/402
Tel : + 43 – 1 866 70 – 22 200
Fax :+ 43 – 1 866 70 – 22 204

Ansprechpartner:

Anfragen Medizin: Dr. Astrid Dworan-Timler
Anfragen Marketing: Mag. Bernhard Prager
e-mail: bprager@spmsd.com

<http://www.spmsd.at>

Diesen Text finden Sie zum Download unter: <http://www.spmsd.at/presse>

Bei Veröffentlichung freuen wir uns über ein Belegexemplar:

Literatur

- 1 Fachinformation zu Gardasil®, September 2008
- 2 Smith JS, Lindsay L, Hoots B *et al.* Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions. *Int J Cancer* 2007; 121:621-632.
- 3 Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM *et al.* A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors. *Gynecol Oncol* 2002;84:263-270.
- 4 Nascimento C *et al.* HPV prevalence and type distribution in carcinomas and intraepithelial neoplasia lesions of the vulva and vagina, the first in a series of meta-analysis in anogenital sites other than cervix. Abstract, vorgestellt auf der 24. *International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop (IPCCW)*. Peking, China, 3.-9. November 2007.
- 5 Joura EA *et al.* Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three clinical trials *The Lancet* 2007;369:1693-1702
- 6 Lacey CJN *et al.* Continued efficacy of quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) L1 VLP Vaccine in preventing cervical or external genital disease: 4 years of follow up. Poster, vorgestellt auf dem 20th European Congress of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG), 4.-8. März 2008, Lissabon, Portugal.
- 7 Ferlay J, Bray F, Pisani P *et al.* (Hrsg.) *Globocan 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide*. IARC Cancer Base No.5. version 1.0. IARC Press, Lyon 2001.
- 8 Ferlay J, Bray F, Pisani P *et al.* (Hrsg.) *Globocan 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide*. IARC Cancer Base No.5. version 2.0. IARC Press, Lyon 2004.
- 9 Clifford GM, Smith JS, Plummer M *et al.* Human Papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: A meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;88:63-73.
- 10 Madeleine MM, Daling JR, Carter JJ *et al.* Cofactors with Human Papillomavirus in a population-based study of vulvar cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1516-1523.
- 11 Clifford GM, Smith JS, Aguado T *et al.* Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: A meta-analysis. *Br J Cancer* 2003;89:101-105.
- 12 Sotlar K, Diemer D, Dethlefs A *et al.* Detection and typing of Human Papillomavirus by E6 nested multiplex PCR. *J Clin Microbiol* 2004;42:3176-3184.
- 13 Clifford GM, Rana RK, Franceschi S *et al.* Human Papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: Comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1157-1164.
- 14 van Beurden M, ten Kate FJW, Smits HL *et al.* Multifocal intraepithelial neoplasia grade III and multicentric lower genital tract neoplasia is associated with transcriptionally active Human Papillomavirus. *Cancer* 1995;75:2879-2884.
- 15 Hording U, Junge J, Poulson H *et al.* Vulvar intraepithelial neoplasia III: A viral disease of undetermined progressive potential. *Gynecol Oncol* 1995;56:276-279.

-
- 16 Nascimento C *et al.* HPV prevalence and type distribution in carcinomas and intraepithelial neoplasia lesions of the vulva and vagina, the first in a series of meta-analysis in anogenital sites other than cervix. Abstract, vorgestellt auf der 24. *International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop (IPCCW)*. Peking, China, 3.-9. November 2007.
 - 17 Wieland U, Pfister H. papillomaviruses in human pathology: Epidemiology, pathogenesis and oncologic role. In: Gross, Barasso EDS. *Human Papillomavirus Infection: A clinical atlas*. Ullstein Mosby 1997; S. 1-18.
 - 18 Von Krogh G. Management of anogenital warts (condylomata acuminata). *Eur J Dermatol* 2001;11:598–603.