



Informationen für die Gruppe: Zulassungsbehörde

Fragen zur Klinischen Prüfung und zur Zulassung

Das Paul-Ehrlich-Institut nimmt hier Stellung zu Bedenken, die zu den klinischen Studien und zur Zulassung der HPV-Impfstoffe geäußert wurden (Januar 2009)

(Quelle: http://www.pei.de/cln_108/nn_992504/DE/infos/fachkreise/impf-fach/hpv/studien.html).

Behauptung:

Die Zulassung der HPV-Impfstoffe sei wegen des massiven Drucks der pharmazeutischen Industrie erfolgt, nicht aber auf Grund einer soliden wissenschaftlichen Datenlage.

Stellungnahme des PEI:

Die Zulassung der HPV-Impfstoffe erfolgte im Jahr 2006 für Gardasil von Sanofi Pasteur MSD GmbH und im Jahr 2007 für Cervarix von GlaxoSmithKline Biologicals. Die Zulassungsverfahren dauerten genau so lang wie im Schnitt bei anderen Impfstoffen. Die pharmazeutischen Unternehmen setzten die zuständigen Behörden zu keiner Zeit unter Druck, das Prüfverfahren für die HPV-Impfstoffe zu verkürzen. Keiner der Hersteller hat die rechtliche Möglichkeit genutzt, einen Antrag auf beschleunigte Zulassung seines HPV-Impfstoffs zu stellen. Eine auffällige Öffentlichkeitsarbeit der Hersteller zu Gunsten der HPV-Impfstoffe fand während der Zulassungsverfahren nicht statt. Alle EU-Mitgliedstaaten haben die Zulassung der Impfstoffe übereinstimmend positiv bewertet, nachdem diese im zentralisierten Verfahren geprüft worden waren. Informationen dazu finden sich in den europäischen öffentlichen Bewertungsberichten, European Public Assessment Reports (EPAR).

- EPAR Gardasil (<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/gardasil/gardasil.htm>)
- EPAR Cervarix (<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/cervarix/cervarix.htm>)

Bevor die Hersteller die Zulassungsunterlagen einreichten, ließen sie sich zur pharmazeutischen und klinischen Entwicklung beraten. Dafür nutzten sie die Expertise der zuständigen nationalen Behörden, unter anderem des Paul-Ehrlich-Instituts, und der Europäischen Arzneimittelagentur EMA (European Medicines Agency). In einem mehrjährigen Prozess legten Unternehmen und Zulassungsstellen insbesondere die klinischen Endpunkte fest, um die Wirksamkeit der HPV-Impfstoffe zu überprüfen.

Behauptung:

Die klinische Datenlage reiche für eine Zulassung nicht aus - die HPV-Impfstoffe seien nicht und würden nicht genügend auf Unbedenklichkeit (Verträglichkeit) geprüft.

Stellungnahme des PEI:

Beide HPV-Impfstoffe wurden in klinischen Studien an jeweils etwa 20.000 Mädchen und Frauen auf Wirksamkeit und Verträglichkeit überprüft. Die Datenlage zur Verträglichkeit der HPV-Impfstoffe geht damit weit über das hinaus, was normalerweise gefordert ist. Leitfäden für Impfstoffe schreiben vor, dass Verträglichkeitsstudien so dimensioniert sein müssen, dass Nebenwirkungen im Bereich von 0.1 Prozent erkannt werden können. Dazu sind in der Regel 3.000 Probanden notwendig. Die Studien zur Verträglichkeit von Gardasil und Cervarix umfassten jeweils sechsmal mehr Teilnehmer als gefordert.

Behauptung:

Die Zusammensetzung der Placebos sei für die Untersuchung von Nebenwirkungen nicht geeignet.

Stellungnahme des PEI:

Ein Placebo ist ein Scheinmedikament, das einem echten Arzneimittel gleicht. Es wird z.B. als Kontrollmittel in klinischen Studien gegeben, um die echte Arzneiwirkung von den psychischen Wirkungen einer Heilmittelgabe auf den Patienten unterscheiden zu können.

Bei einer placebokontrollierten Impfstoff-Studie gibt es zwei Möglichkeiten, wie das Placebo aufgebaut sein kann:

- (1) Entweder erhält eine Teilnehmergruppe den zu testenden Impfstoff, die Vergleichsgruppe dagegen einen 'Scheinimpfstoff', dem das Impfantigen (der Wirkstoff) fehlt, der ansonsten aber von der Zusammensetzung her mit dem Testimpfstoff identisch ist. Dies erfordert natürlich unter anderem auch die Verwendung von Adjuvanzsystemen wie zum Beispiel Aluminiumhydroxid ($\text{Al}(\text{OH})_3$), wenn diese im Testimpfstoff verwendet werden. Dies war bei Gardasil der Fall.
- (2) Oder eine Teilnehmergruppe erhält den zu testenden Impfstoff, die andere Gruppe einen bereits zugelassenen Impfstoff, der ein anderes Impfantigen enthält. Das hat den Vorteil, dass die Placebogruppe ebenfalls einen Nutzen von der Teilnahme an der Studie hat.

Beide Ansätze erlauben es, den Anteil an Nebenwirkungen, der auf das Impfantigen zurückzuführen ist, zu ermitteln, da das Impfantigen der einzige Unterschied in der Zusammensetzung von Testimpfstoff und Placebo ist.



Behauptung

Die Studien könnten nicht nachweisen, dass die HPV-Impfungen wirklich vor Gebärmutterhalskrebs schützen.

Stellungnahme des PEI:

Gebärmutterhalskrebs war nie Endpunkt der Studien. Der klinische Endpunkt 'therapiebedürftige Schleimhautveränderung' ist zum Nachweis der Wirksamkeit ebenso gut geeignet, denn es ist wissenschaftlich erwiesen, dass diese Schleimhautveränderungen unbehandelt zur Ausbildung von Krebs führen.

Sobald Probandinnen aus der Placebo-Gruppe bestimmte therapiebedürftige Krebsvorstufen entwickelten, wurden sie dem derzeitigen ärztlichen Standard entsprechend behandelt. In diesem Stadium lässt sich die Erkrankung nämlich noch gut therapieren. Es ist ethisch nicht vertretbar, bei Frauen aus der Vergleichsgruppe auf eine Therapie zu verzichten und zu warten, bis sie tatsächlich unter Gebärmutterhalskrebs leiden.

Behauptung:

Es sei nicht sichergestellt, dass die Impfstoffe auch überprüft werden, nachdem sie auf dem Markt sind.

Stellungnahme des PEI:

Es gibt für alle Impfstoffe ein standardisiertes Überwachungssystem auch nach der Zulassung. Dieses besteht aus verschiedenen Komponenten. So sind für die HPV-Impfstoffe schon während des Zulassungsverfahrens Langzeitstudien beschlossen worden, teilweise als Weiterführung („Follow Up“) der eigentlichen klinischen Studien, teilweise als neu angelegte Studien. Solche Langzeitstudien verbessern die Erkenntnisse zum Nebenwirkungsprofil, das sich zunächst aus den klinischen Studien ergeben hat. Insbesondere können in solchen Langzeitstudien Hinweise auf besonders seltene Nebenwirkungen, wenn sie denn auftreten, gewonnen werden. Zudem ermöglichen sie Aussagen zum Langzeitschutz.

Neben solchen Langzeitstudien beinhaltet das Überwachungssystem immer die so genannte Spontanerfassung durch die Ärzte - also die Meldung unerwünschter Reaktionen im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung. Außerdem sind durch die Zulassungsinhaber in festgelegten Zeitabständen „regelmäßig aktualisierte Berichte zur Sicherheit“ bei den Behörden vorzulegen (PSURs – Periodic Safety Update Reports).

Sind aus diesen Überwachungssystemen Risikosignale erkennbar, so werden diese von den zuständigen Behörden analysiert. Sofern notwendig, werden Maßnahmen ergriffen. Dazu gehören Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformation aber auch weiter greifende Maßnahmen, wie z.B. die direkte Information der Ärzteschaft zu neuen und besonderen Risiken, das Anordnen des Ruhens der Zulassung sowie der Widerruf der Zulassung.

Behauptung:

Die HPV-Impfstoffe führten dazu, dass die Geimpften sich nicht mehr vor Geschlechtskrankheiten schützen und sie so verbreiten.

Stellungnahme des PEI:

Diese Argumentation wird immer dann geführt, wenn Impfstoffe oder andere Arzneimittel sexuell übertragbare Krankheiten verhindern können. Dies trifft antivirale Wirkstoffe gegen HIV / AIDS, Hepatitis B und C genauso wie potentielle Impfstoffe gegen HIV / AIDS und Impfstoffe zum Schutz vor Hepatitis B und aktuell HPV. Information und Aufklärung können dieses Problem lösen, nicht aber das Verbot von Arzneimitteln gegen sexuell übertragbare Krankheiten. Wenn diese Arzneimittel nicht mehr entwickelt würden, wären die Folgen nicht absehbar.

Behauptung:

Die HPV-Impfstoffe können gynäkologische Früherkennungsuntersuchungen nicht ersetzen.

Stellungnahme des PEI:

Weder die Zulassungsbehörden noch die Hersteller behaupten, dass eine HPV-Impfung die regelmäßigen gynäkologischen Vorsorgeuntersuchungen ersetzt. Zum einen decken die zugelassenen HPV-Impfstoffe nicht alle HPV-Hochrisikotypen ab, die Gebärmutterhalskrebs verursachen können. Zum anderen sind die Impfstoffe nur dann vollständig wirksam, wenn zur Zeit der abgeschlossenen Impfung weder eine Infektion mit den im Impfstoff enthaltenen HPV-Typen noch eine dadurch verursachte Gewebeveränderung der Gebärmutterhalsschleimhaut vorliegt. Zudem untersucht der Gynäkologe / die Gynäkologin vor der Impfung üblicherweise nicht, ob bereits eine Infektion vorliegt. Deshalb sollten alle Frauen die altersgemäßen Routineuntersuchungen nutzen.

Die Impfung bietet aber eine sehr gute Ergänzung zur Untersuchung und reduziert das Risiko einer krankhaften Veränderung der Schleimhaut deutlich. Da eine solche Veränderung therapiebedürftig ist und, je nachdem in welchem Stadium sie entdeckt wird, einen Eingriff erfordert, hat die Impfung einen hohen Nutzen. Denn dieser Eingriff bleibt dann einem Großteil der Frauen erspart.