

## PRESSEMITTEILUNG

### **Sanofi Pasteur MSD beantragt für den Impfstoff zur Vorbeugung von Gebärmutterhalskrebs die Indikationserweiterung um die Prävention von Vulva- und Vaginalkarzinomen**

*Klinische Daten belegen 100%igen Schutz vor präkanzerösen Läsionen der Vulva und der Vagina*

**Leimen, 4. Oktober 2007** - Sanofi Pasteur MSD hat bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) beantragt, die Zulassung für den Impfstoff zur Vorbeugung von Gebärmutterhalskrebs, um die Indikation zur Prävention von Vulva- und Vaginalkarzinomen auszuweiten, die durch die Typen 16 und 18 humaner Papillomviren (HPV) bedingt sind. Die EMA hat den Antrag angenommen und mit der Prüfung begonnen. Der Impfstoff ist zurzeit zugelassen zur Prävention von Zervixkarzinomen (Gebärmutterhalskrebs), hochgradigen Dysplasien der Zervix CIN 2/3 (präkanzeröse Läsionen der Zervix), hochgradigen dysplastischen Läsionen der Vulva VIN 2/3 (präkanzeröse Läsionen der Vulva) und äußeren Genitalwarzen (Condylomata acuminata), die durch humane Papillomviren der Typen 6, 11, 16 bzw. 18 verursacht werden.

In großen klinischen Studien hat der Impfstoff zur Vorbeugung von Gebärmutterhalskrebs über einen mittleren Beobachtungszeitraum von drei Jahren nach Beginn der Impfung gezeigt, dass der Impfstoff jeweils fast 100 %<sup>a</sup> der präkanzerösen Läsionen der Vulva (VIN<sup>b</sup> 2/3) und der Vagina (VaIN<sup>c</sup> 2/3)<sup>d</sup> vorbeugt, die in Zusammenhang mit den HPV-Typen 16 und 18 stehen.<sup>1, A</sup> „Wir haben den Impfstoff zur Vorbeugung von Gebärmutterhalskrebs als umfassenden Impfstoff zur Vorbeugung zahlreicher Erkrankungen im Genitalbereich entwickelt. Die Vorbeugung von Zervixkarzinomen hatte für uns oberste Priorität. Nun könnten wir den Nutzen des Impfstoffes für die Frauen ausweiten, indem wir sie auch vor Vulva- und Vaginalkarzinomen schützen“, so Patrick Poirot, Vizepäsident Medical and Scientific Affairs von Sanofi Pasteur MSD. Gardasil<sup>®</sup> ist der einzige Impfstoff gegen Gebärmutterhalskrebs, der direkt gegen die vier HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 gerichtet ist. Schätzungen zufolge verursachen die HPV-Typen 6, 11, 16 und 18 in Europa insgesamt 75 % aller Fälle von Gebärmutterhalskrebs, 70 % der Vulva- und Vaginalkarzinome, 70 % der präkanzerösen Läsionen der Zervix, 35 bis 50 % der frühen zervikalen Läsionen, 70 % der präkanzerösen Läsionen der Vulva und der Vagina sowie 90 % der Genitalwarzen. Schätzungsweise werden in Europa jährlich 30 000 neue Fälle präkanzeröser Läsionen der Vulva und Vagina diagnostiziert, die durch humane Papillomviren verursacht werden.

„Die Vorstufen des Vulva- und des Vaginalkarzinoms werden häufig nicht erkannt und ihre Behandlung, die notwendig ist, um die Progression zum Karzinom zu verhindern, ist schwierig“, erläutert Professor Elmar Joura von der Universität Wien. „Die Behandlung kann zu entstellenden Ergebnissen führen und erfordert aufgrund häufiger Rezidivbildung eine Langzeitnachbeobachtung. Außerdem kann es bei den betroffenen Frauen zu Ängsten, Depressionen, einer sexuellen Funktionsstörung und einem eingeschränkten Selbstwertgefühl kommen.“ Vulva- und Vaginalkarzinome machen zusammen einen bedeutenden Anteil gynäkologischer Karzinome aus (in Großbritannien z. B. 6 % aller gynäkologischen Karzinome). Im Laufe der vergangenen 30 Jahre wurde eine zunehmende Inzidenz präkanzeröser Läsionen der Vulva und von Vulvakarzinomen beobachtet. Die Inzidenz von *in situ* Vulvakarzinomen hat in den USA zwischen 1973 und 2000 um 400 %, die Inzidenz von invasiven Vulvakarzinomen im selben Zeitraum um 20 % zugenommen. Bisher wurden Vulvakarzinome fast ausschließlich bei älteren Frauen beobachtet. Aktuelle Studien haben jedoch gezeigt, dass 20 % dieser Karzinome jetzt bei Frauen unter 50 Jahren auftreten. Während Vulvakarzinome bei älteren Frauen in den meisten Fällen nicht in Zusammenhang mit humanen Papillomviren stehen, werden fast alle Vulvakarzinome bei jüngeren Frauen durch humane Papillomviren verursacht.

<sup>a</sup> 95 %-KI: [41-100]

<sup>b</sup> VIN = vulväre intraepitheliale Neoplasie

<sup>c</sup> VaIN = vaginale intraepitheliale Neoplasie

<sup>d</sup> 95 %-KI: [31-100]

## **Hinweise zur Veröffentlichung**

### ***Die epidemiologische Bedeutung von Gebärmutterhalskrebs und anderen HPV-bedingten Erkrankungen***

Trotz Krebsfrüherkennungsuntersuchungen bleibt Gebärmutterhalskrebs in Europa<sup>e</sup> nach Brustkrebs die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache junger Frauen (15 bis 44 Jahre). Jedes Jahr wird bei rund 33 500 Frauen ein Zervixkarzinom diagnostiziert, und 15 000 Frauen sterben an dieser Erkrankung. Außerdem werden bei hunderttausenden Frauen Vorstufen von Gebärmutterhalskrebs oder weitere HPV-bedingte Erkrankungen im Genitalbereich diagnostiziert. Zu diesen Erkrankungen zählen präkanzeröse und potenziell präkanzeröse Läsionen der Zervix, Vulva- und Vaginalkarzinome, präkanzeröse Läsionen der Vulva und der Vagina sowie Genitalwarzen.

### ***Unerreichte klinische Wirksamkeit des Impfstoffes gegen präkanzeröse Läsionen der Zervix, frühe zervikale Läsionen und Genitalwarzen***

Der Impfstoff zur Vorbeugung von Gebärmutterhalskrebs verhinderte während einer mittleren Nachbeobachtungsdauer von drei Jahren nach Beginn der Impfung 99 % der präkanzerösen Läsionen der Zervix (CIN<sup>f</sup> 2/3), die durch die HPV-Typen 16 und 18 bedingt sind. Die Wirksamkeit wurde sowohl gegen die HPV-Typen 16 und 18 zusammen (99 %<sup>g</sup>) als auch typenspezifisch (99 %<sup>h</sup> gegen den HPV-Typ 16 und 100 %<sup>i</sup> gegen den HPV-Typ 18) belegt. Darüber hinaus bot der Impfstoff zur Vorbeugung von Gebärmutterhalskrebs Schutz vor 96 %<sup>j</sup> der frühen zervikalen Läsionen (CIN 1) und vor 99 %<sup>k</sup> der Genitalwarzen (jeweils bedingt durch die HPV-Typen 6, 11, 16 bzw. 18).

### ***Klinischer Nachweis eines immunologischen Gedächtnisses lässt auf Langzeitschutz schließen***

In einer Follow-up-Studie zeigte Impfstoff zur Vorbeugung von Gebärmutterhalskrebs über einen Zeitraum von fünf Jahren nach Beginn der Impfung eine fast 100%<sup>l</sup> Wirksamkeit gegen zervikale Läsionen und Genitalwarzen, die von den vier HPV-Typen ausgelöst werden, gegen die der Impfstoff direkt gerichtet ist. Fünf Jahre nach Beginn der Impfung wurde eine starke und schnelle Immunantwort beobachtet, nachdem das Immunsystem erneut mit den HPV-Typen konfrontiert wurde, gegen die der Impfstoff vorbeugt. Dies deutet darauf hin, dass der durch den Impfstoff vermittelte Schutz langfristig anhält. Dieses Phänomen bezeichnet man als immunologisches Gedächtnis, das als Kennzeichen eines Langzeitschutzes gilt.

### ***Der einzige Impfstoff zur Vorbeugung von Gebärmutterhalskrebs mit signifikanter Kreuzprotektion gegen präkanzeröse Läsionen der Zervix, die durch HPV-Typen bedingt sind, gegen die der Impfstoff nicht direkt gerichtet ist***

Die ersten Ergebnisse einer Subanalyse<sup>m</sup> von zwei groß angelegten Phase III-Studien zeigen, dass sich die Vorbeugung von präkanzerösen Läsionen der Zervix (CIN 2/3, AIS<sup>n</sup>) durch den Impfstoff zur Vorbeugung von Gebärmutterhalskrebs nicht nur auf Läsionen infolge der vier Virustypen erstreckt, gegen die der Impfstoff direkt gerichtet ist, sondern auch auf Läsionen durch zehn weitere krebsauslösende HPV-Typen (Wirksamkeit von 38 %<sup>o</sup>). Diese zehn weiteren Virustypen verursachen in Europa zusammen ca. 16 % und weltweit bis zu 22 % der Zervixkarzinome.

### ***Aktuelle EU-Indikation für Gardasil®***

Der Impfstoff zur Vorbeugung von Gebärmutterhalskrebs, ein rekombinanter, adsorbierter Impfstoff gegen die Typen 6, 11, 16 und 18 humaner Papillomviren, kann Kindern und Jugendlichen im Alter von 9 bis 15 Jahren sowie Frauen ab 16 Jahren verabreicht werden. Der Impfstoff ist zugelassen zur Prävention von Zervixkarzinomen (Gebärmutterhalskrebs), hochgradigen Dysplasien der Zervix CIN 2/3 (präkanzeröse Läsionen der Zervix), hochgradigen dysplastischen Läsionen der Vulva VIN 2/3 (präkanzeröse Läsionen der Vulva) und äußeren Genitalwarzen (Condylomata acuminata), die durch humane Papillomviren der Typen 6, 11, 16 bzw. 18 verursacht werden.

<sup>e</sup> EU-Mitgliedstaaten (außer Rumänien und Bulgarien) plus Island, Norwegen und die Schweiz

<sup>f</sup> CIN = zervikale intraepitheliale Neoplasie

<sup>g</sup> 95 %-KI: [93-100]

<sup>h</sup> 95 %-KI: [92-100]

<sup>i</sup> 95 %-KI: [78-100]

<sup>j</sup> 95 %-KI: [89,2-98,6]

<sup>k</sup> 95 %-KI: [95,4-99,9]

<sup>l</sup> 95% CI [12,100]

<sup>m</sup> In einem Kollektiv von Frauen, bei denen zuvor generell keine Exposition gegenüber HPV-Typen bestanden hatte, beurteilt nach einer mittleren Nachbeobachtungsdauer von drei Jahren nach Beginn der Impfung

<sup>n</sup> Adenocarcinoma in situ

<sup>o</sup> 95 %-KI [6-60]

### **Einzelheiten zu der klinischen Studie**

A In eine kombinierte Analyse von drei klinischen Studien wurden insgesamt 18 174 Frauen (16 bis 26 Jahre) eingeschlossen, die auf randomisierte Weise des Impfstoffes zur Vorbeugung von Gebärmutterhalskrebs oder Placebo (an Tag 1, in Monat 2 und in Monat 6) erhielten. Dabei bekamen 18 150 Frauen mindestens eine Injektion mit dem tetravalenten Impfstoff bzw. Placebo. Bei den Probandinnen wurde an Tag 1, einen Monat nach der Anwendung der dritten Dosis und über einen Zeitraum von 48 Monaten jeweils im Abstand von 6 bis 12 Monaten eine ausführliche Untersuchung des Anogenitalbereichs durchgeführt. Von auffälligen Läsionen im Genitalbereich wurden Zellbiopsien entnommen und von einem Pathologen-Gremium histologisch untersucht. Außerdem wurden nachgewiesene HP-Viren mit einer DNA-Analyse typisiert. Der primäre Endpunkt war die kombinierte Inzidenz von VIN 2/3 oder VaIN 2/3, die durch die HPV-Typen 16 und 18 verursacht wurden. Die Primäranalysen der Wirksamkeit wurden in einem Per-Protocol-Kollektiv durchgeführt.

### **Informationen zu Sanofi Pasteur MSD**

*Sanofi Pasteur MSD ist das einzige Unternehmen in Europa, das sich auf die Herstellung und den Vertrieb von Impfstoffen spezialisiert hat. Dabei kann der Impfstoffexperte auf die Produktinnovationen und die Forschungserfahrungen von Sanofi Pasteur (Frankreich) und Merck & Co., Inc. (USA) zurückgreifen. Beide Anteilseigner halten je 50 Prozent am Gemeinschaftsunternehmen Sanofi Pasteur MSD. Die deutsche Niederlassung hat ihren Sitz in Leimen bei Heidelberg. Weltweit arbeiten Forscherteams an der Entwicklung neuer Impfstoffe für Europa. Dabei stehen zwei Ziele im Vordergrund: Zum einen die Ausdehnung des Impfschutzes auf Krankheiten, gegen die es bisher keinen Impfstoff gibt. Zum anderen die Verbesserung bestehender Impfstoffe, um die Verträglichkeit, die Wirksamkeit und die Akzeptanz von Impfungen zu optimieren.*

**Diesen Text finden Sie zum Download unter: <http://www.spmsd.de>**

#### **Kontakt:**

#### **Sanofi Pasteur MSD GmbH**

Tel : (06224) 594-233

Fax : (06224) 594-161

Michael Kölsch

Leiter Presse- und Öffentlichkeitsarbeit/

Pressesprecher

MKoelsch@spmsd.com

---

<sup>1</sup> 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, *Lancet* 2007;369:1693-1703.