

## PRESSEMITTEILUNG

Auch fünf Jahre nach Impfung mit dem tetravalenten Papillomavirusimpfstoff keine Läsionen der Zervix oder des äußeren Genitals durch Virustypen, gegen die der Impfstoff gerichtet ist (6,11,16,18)

**Der tetravalente Impfstoff ist auch bei Frauen, die bereits mit humanen Papillomaviren (HPV) in Kontakt gekommen sind, zu 100 Prozent wirksam**

*BRUNN AM GEBIRGE, 28. April 2006* – In einer Langzeit-Nachbeobachtung nach der tetravalenten Impfung traten innerhalb von fünf Jahren keinerlei zervikale intraepitheliale Neoplasien (=CIN) oder äußere Genitalläsionen (Genitalwarzen) auf, die mit den humanen Papillomavirustypen 6, 11, 16 oder 18 assoziiert waren, im Gegensatz zur Placebogruppe, in der sechs Fälle auftraten (Wirksamkeit = 100 Prozent<sup>a</sup>). Der rekombinante, tetravalente Impfstoff gegen humane Papillomaviren der Typen 6, 11, 16, 18) ist der Impfstoff gegen Gebärmutterhalskrebs von Sanofi Pasteur MSD. Hochgradige zervikale intraepitheliale Neoplasien sind die direkten Vorstufen des invasiven Zervixkarzinoms.

Diese vorläufigen Ergebnisse sind die bislang längste beobachtete Wirksamkeitsdauer für einen Impfstoff gegen humane Papillomaviren. Sie wurden beim Kongress der European Research Organization on Genital Infection and Neoplasia (EUROGIN) in Paris vorgestellt. Die Ergebnisse sind Teil einer neuen Auswertung einer klinischen Studie der Phase II\*. Frühere Ergebnisse dieser Phase II-Studie wurden bereits im April 2005 in *Lancet Oncology* veröffentlicht.

*„Die neuen Ergebnisse sind äußerst spannend für uns, da sie die Impfung von heranwachsenden Mädchen und jungen Frauen mit dem tetravalenten Impfstoff weiter untermauern“*, so die Leiterin der Abteilung für Virologie am Ludwig-Institut für Krebsforschung in São Paulo, Brasilien, Dr. Luisa Villa, die als Prüferin an der Phase II-Studie beteiligt war.

*„Dies ist ein weiterer bedeutender Schritt im Kampf gegen Gebärmutterhalskrebs.“*

---

<sup>a</sup> 95% KI [12-100%]

**Der tetravalente (6,11,16,18) Impfstoff erweist sich auch bei Frauen, die bereits mit humanen Papillomaviren in Kontakt gekommen sind, als 100-prozentig wirksam**

Eine andere Auswertung von groß angelegten Phase II- und Phase III-Studien\*\* belegt eine sehr hohe Wirksamkeit auch bei Frauen, die zuvor schon mit einem oder mehreren durch den Impfstoff abgedeckten Virusstämmen in Kontakt gekommen waren. Bei diesen Frauen verhinderte der tetravalente Impfstoff 100 Prozent<sup>b</sup> der Vorstufen des invasiven Zervixkarzinoms<sup>4</sup> (*hochgradige zervikale intraepitheliale Neoplasien, CIN2/3 und Adenokarzinoma in situ, AIS*), die durch jene im Impfstoff enthaltenen Virusstämme hervorgerufen werden, mit denen die Frauen bislang keinen Kontakt gehabt hatten. In ähnlicher Weise erwies sich der Impfstoff auch bei der Prävention HPV 6-, 11-, 16- oder 18-assoziiertes äußerer Genitalläsionen – vulväre und vaginale Läsionen<sup>c</sup> sowie Genitalwarzen – als hoch wirksam. Auch diese Ergebnisse wurden auf der EUROGIN in Paris vorgestellt.

*„Die Ergebnisse bestätigen die Robustheit der Wirksamkeit des tetravalenten Impfstoffes bei der Prävention von zervikalen Neoplasien und anderen Erkrankungen des unteren Genitaltrakts, die mit humanen Papillomaviren assoziiert sind. In den meisten Fällen wissen Frauen nicht, ob sie bereits mit humanen Papillomaviren in Kontakt gekommen sind oder nicht. Nach unseren Erkenntnissen könnten auch Frauen, die bereits mit dem Virus in Kontakt gekommen sind, von einer tetravalenten Papillomavirusimpfung profitieren“,* so Darron Ferris, Director, Gynecologic Cancer Prevention Center, Medical College of Georgia, Augusta, Georgia, USA und Prüfarzt im Rahmen der Phase III-Studie.

Frühere Auswertungen von groß angelegten klinischen Studien der Phase II und III hatten sich auf die Wirksamkeit des tetravalenten Papillomavirusimpfstoffes bei Frauen konzentriert, die bei Studieneinschluss noch nicht mit den vom Impfstoff abgedeckten Virustypen in Kontakt gekommen waren. Die Ergebnisse bei diesen Frauen belegten eine 100-prozentige Wirksamkeit bei der Prävention der Vorstufen des invasiven Zervixkarzinoms (*hochgradige zervikale intraepitheliale Neoplasien, CIN2/3 und Adenokarzinoma in situ, AIS*) durch die humanen Papillomavirustypen 16 und 18.

---

<sup>b</sup> 95% KI [55-100%]

<sup>c</sup> Vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN) 1-3 und vaginale intraepitheliale Neoplasie (VAIN) 1-3

### **Täglich sterben 40 Frauen in Europa an Gebärmutterhalskrebs**

In Europa<sup>d</sup> ist Gebärmutterhalskrebs nach Brustkrebs die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache junger Frauen zwischen 15 und 44 Jahren. Jedes Jahr wird hier bei etwa 33.500 Frauen die Diagnose Zervixkarzinom gestellt; 15.000 Frauen sterben jährlich an dieser Erkrankung. Demnach sterben europaweit täglich 40 Frauen am Zervixkarzinom<sup>1</sup>.

Gebärmutterhalskrebs wird durch humane Papillomaviren verursacht. Schätzungsweise 70 Prozent aller sexuell aktiven Menschen können irgendwann im Laufe ihres Lebens Kontakt mit Papillomaviren haben. Genitale Infektionen mit humanen Papillomaviren sind weit verbreitet<sup>2,3,4</sup> und die Eindämmung der Übertragung gestaltet sich sehr schwierig.

In der Regel wird das Virus innerhalb eines Jahres von selbst eliminiert ohne Symptome zu verursachen<sup>5,6</sup>. Bisweilen kann das Virus allerdings Läsionen am Gebärmutterhals hervorrufen, die von geringgradigen über mittel- zu hochgradigen Läsionen bzw. Krebsvorstufen fortschreiten können. Letztendliche Folge kann Gebärmutterhalskrebs sein. humane Papillomaviren können auch äußere Genitalläsionen verursachen. Hierzu zählen vulväre (äußerer Genitalbereich der Frau) und vaginale (Scheiden-) Läsionen sowie Genitalwarzen. Niedriggradige Läsionen des äußeren Genitalbereichs und der Scheide können sich zu höhergradigen Läsionen bzw. zu Krebsvorstufen weiterentwickeln, die letztendlich zum Krebs führen können.

### **Tetravalenter Papillomavirusimpfstoff (6,11,16,18)**

Der Impfstoff wurde zum Schutz gegen die vier Typen des humanen Papillomavirus (6, 11, 16 und 18) entwickelt, die für die meisten HPV-induzierten Erkrankungen verantwortlich sind: Gebärmutterhalskrebs und seine Vorstufen, Zervixläsionen im Frühstadium und äußere Genitalläsionen. Dabei handelt es sich um vulväre und vaginale Läsionen, aus denen Karzinome der Vulva und Vagina entstehen können, sowie Genitalwarzen.

Der Impfstoff wurde von Merck & Co. Inc. (USA) entwickelt. In Europa wird der Impfstoff durch Sanofi Pasteur MSD vermarktet werden. Sanofi Pasteur MSD hat die Zulassung für den tetravalenten HPV Impfstoff im Dezember 2005 bei der Europäischen Zulassungsbehörde EMEA beantragt. Ebenfalls im Dezember 2005 hat Merck einen Antrag auf Zulassung bei der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA eingereicht. Dem tetravalenten Impfstoff wurde eine prioritäre Bearbeitung durch die FDA gewährt, und Merck wurde von der FDA darüber informiert, dass der Abschluss des Zulassungsverfahrens für den 8. Juni 2006 angestrebt wird.

---

<sup>d</sup> Die 25 Mitgliedsstaaten der Europäischen Union plus Island, Norwegen und die Schweiz.

**\* Informationen zur Studie**

*Die Auswertung zur Prävention zervikaler intraepithelialer Neoplasien und externer genitaler Läsionen ist Teil einer neuen Analyse der Langzeit-Follow-up-Gruppe aus der klinischen Phase II-Studie. Diese Studie untersuchte die Wirksamkeit des Impfstoffes sowohl hinsichtlich der Verhinderung persistierender Infektionen mit dem humanen Papillomavirus als auch der Entwicklung zervikaler intraepithelialer Neoplasien und externer genitaler Läsionen. Bis fünf Jahre nach Aufnahme in die Studie reduzierte der Impfstoff die kombinierte Inzidenz aller HPV 6-, 11-, 16- oder 18-assoziierten persistierenden Infektionen oder zervikalen intraepithelialen Neoplasien und externen genitalen Läsionen bei den Geimpften um 96 Prozent<sup>e</sup>, im Vergleich zu Placebo. Wie in Lancet Oncology im April 2005 berichtet, hatte der Impfstoff bis dahin im Vergleich zu Placebo die kombinierte Inzidenz aller HPV 6-, 11-, 16- oder 18-assoziierten persistierenden Infektionen oder zervikalen intraepithelialen Neoplasien und externen genitalen Läsionen bei den Geimpften bis drei Jahre nach Aufnahme in die Studie um 90 Prozent<sup>f</sup> reduziert.*

*Im Rahmen einer randomisierten, doppel-blinden, Placebo-kontrollierten Phase II-Studie erhielten 552 Frauen im Alter von 16 bis 23 Jahren an Tag 1 sowie in Monat 2 und 6 entweder den Impfstoff oder Placebo. Alle Frauen wurden über einen Zeitraum von drei Jahren nachuntersucht. In dieser Zeit erfolgten gynäkologische Untersuchungen, zervikovaginale Probeentnahmen zum Nachweis von HPV-DNA, Anti-HPV-Antikörperbestimmung im Serum sowie Pap-Abstriche mit nachfolgender Biopsie, falls indiziert. Eine Untergruppe von 241 Frauen (alle Studienteilnehmerinnen aus Brasilien und Europa) wurde weitere zwei Jahre lang nachbeobachtet. Die primäre Wirksamkeitsanalyse schloss Frauen ein, die auch nach sieben Monaten (einen Monat nach der dritten Dosis) nicht mit HPV 6, 11, 16 oder 18 infiziert waren, alle Dosen des Impfstoffs bzw. des Placebos erhalten hatten und bei denen keine Verstöße gegen den Prüfplan vorlagen. Primärer Endpunkt war die kombinierte Inzidenz persistierender Infektionen durch die HPV-Stämme 6, 11, 16 oder 18 oder den damit verbundenen Erkrankungen; diese wurden ermittelt durch HPV-DNA Nachweis in Proben aus mindestens zwei aufeinander folgenden Untersuchungen in mindestens viermonatigem Abstand, durch HPV-DNA Nachweis bei der letzten dokumentierten Untersuchung oder durch Gewebeproben, in denen HPV-DNA nachgewiesen und Dysplasien der Zervix, Vulva oder Vagina oder Genitalwarzen diagnostiziert wurden.*

[Villa LL et al. Efficacy and Immunogenicity of a Prophylactic Quadrivalent Human Papillomavirus (HPV) Types 6/11/16/18 L1 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine Through Up to 5 Years of Follow-Up, EUROGIN, Paris, Frankreich, 26. April 2006]

**\*\* Informationen zur Studie**

*Insgesamt wurden 17.599 Frauen zwischen 16 und 26 Jahren aus Nord-, Mittel- und Südamerika, Europa und Asien randomisiert einem Dreidosenschema zugeordnet und erhielten entweder den tetravalenten Papillomavirusimpfstoff oder Placebo an Tag 1 sowie in Monat 2 und 6. Die Fallzahlanalyse begann 30 Tage nach der ersten Impfung. Im Schnitt wurden die Probandinnen über einen Zeitraum von zwei Jahren nachbeobachtet.*

[Ferris D. For the FUTURE II Study Group. Efficacy of a Quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) L1 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine in Women with Virologic Evidence of HPV Infection: A Combined Analysis, EUROGIN, Paris, Frankreich, 26. April 2006]

---

<sup>e</sup> 95% KI [84-100%]

<sup>f</sup> 95% KI [91-97%]

\*\*\*\*\*  
*Sanofi Pasteur MSD GmbH 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 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, Wirksamkeit und die Akzeptanz von Impfungen zu optimieren.*

**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](mailto:bprager@spmsd.com)*

***<http://www.cervicalcancermediacenter.com/>***

**Referenzen**

- 1 Ferlay J, Bray F, Pisani P et al., editors. Globocan 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC Cancer Base No.5. version 2.0. IARC Press, Lyon 2004.
- 2 Koutsky LA Epidemiology of genital human papillomavirus infection. Am J Med 1997;102:3-6.
- 3 Koutsky LA et al. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. Epidemiology Rev 1988;10:122-63.
- 4 Syrjänen K et al. Prevalence, incidence, and estimated life-time risk of cervical human papillomavirus infections in a nonselected Finnish female population. Sex Transm Dis 1990;17:15-19.
- 5 Sawaya GF, McConnell KJ, Kulasingam SL et al. Risk of cervical cancer associated with extending the interval between cervical-cancer screenings. N Engl J Med 2003;349:1501-09.
- 6 Pagliusi SR, Aguado MT. Efficacy and other milestones for Human Papillomavirus vaccine introduction. Vaccine 2004;23:569-78.