

Vacunas contra el virus de papiloma humano (VPH)

Rolando Herrero

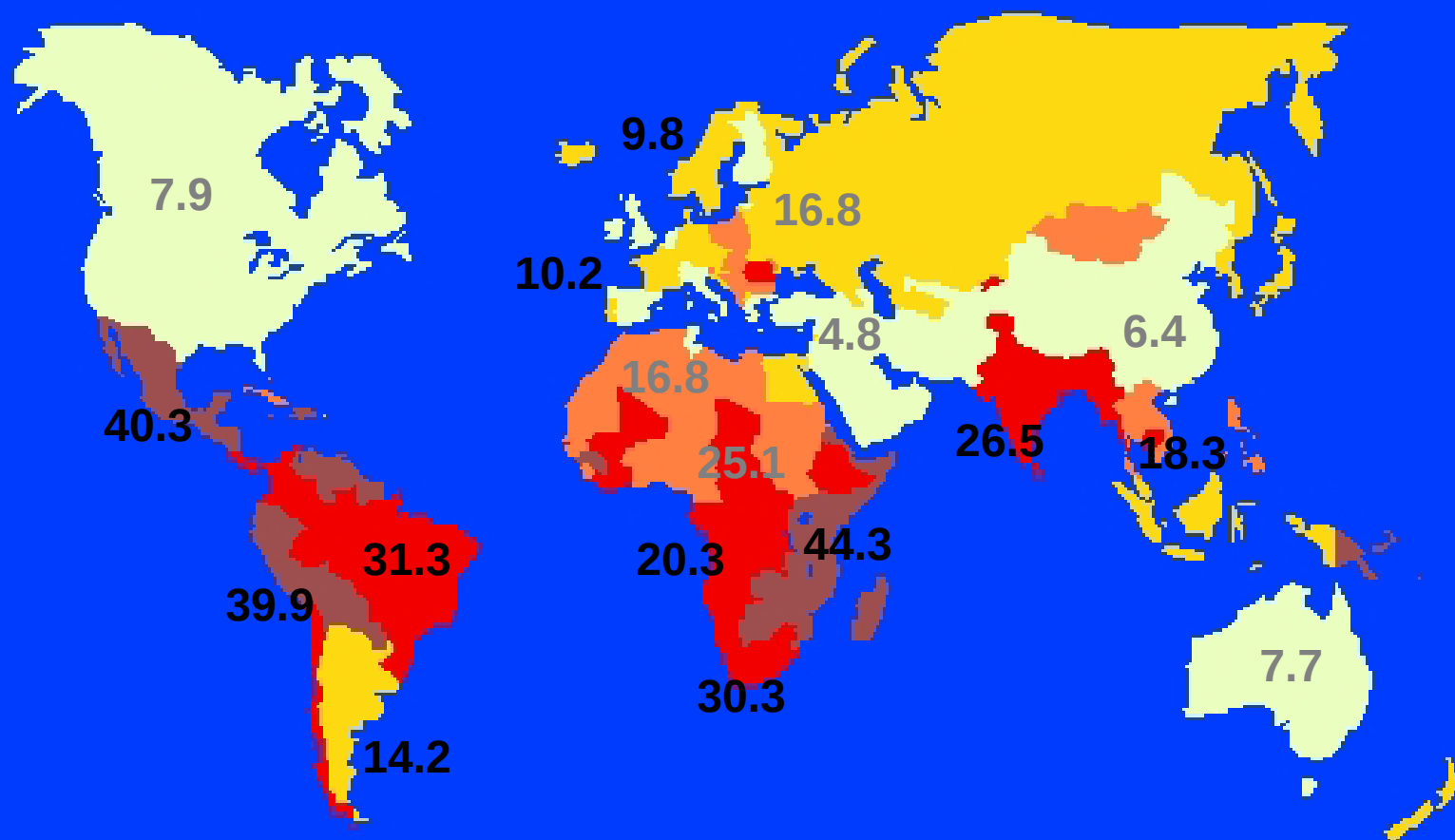
Fundación INCIENSA, Costa Rica

Reunión de America Latina sobre prevención
de cáncer de cuello del útero, Panamá

Junio, 2010

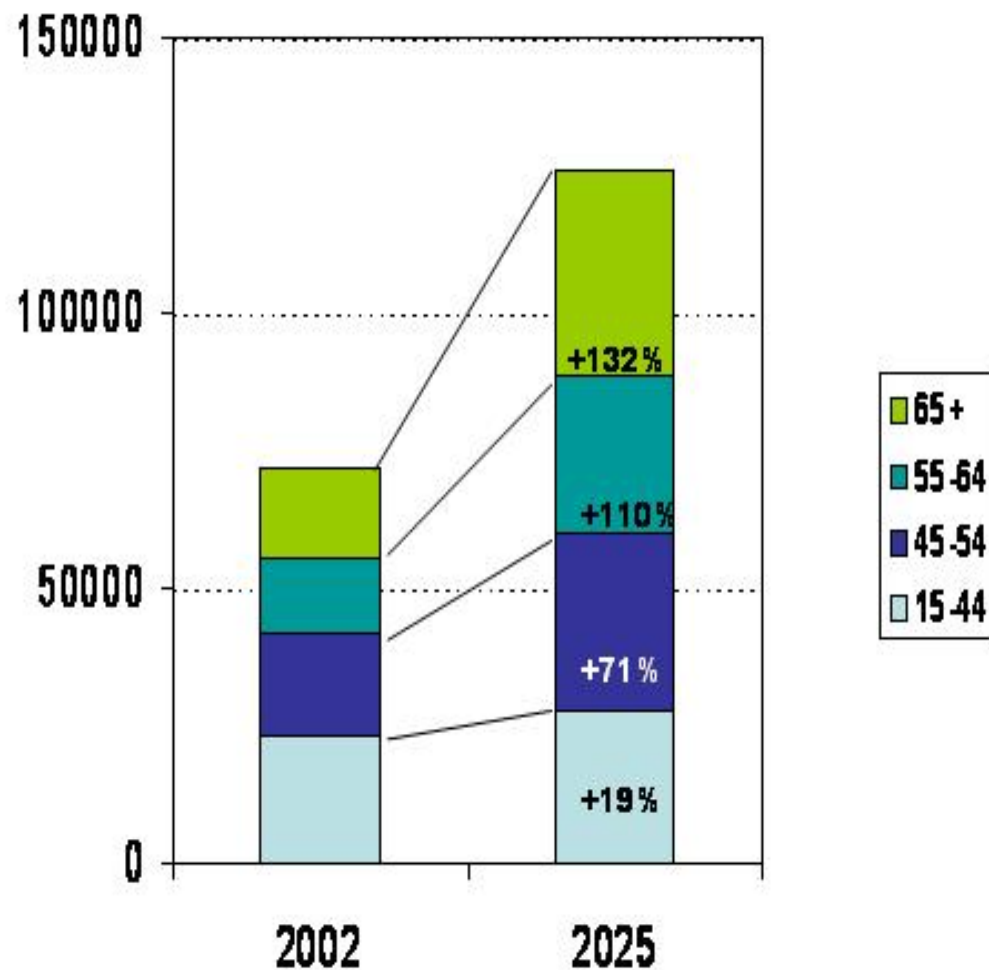
Por qué una vacuna contra
VPH?

Incidence of cervix uteri cancer : ASR (world) (all ages)

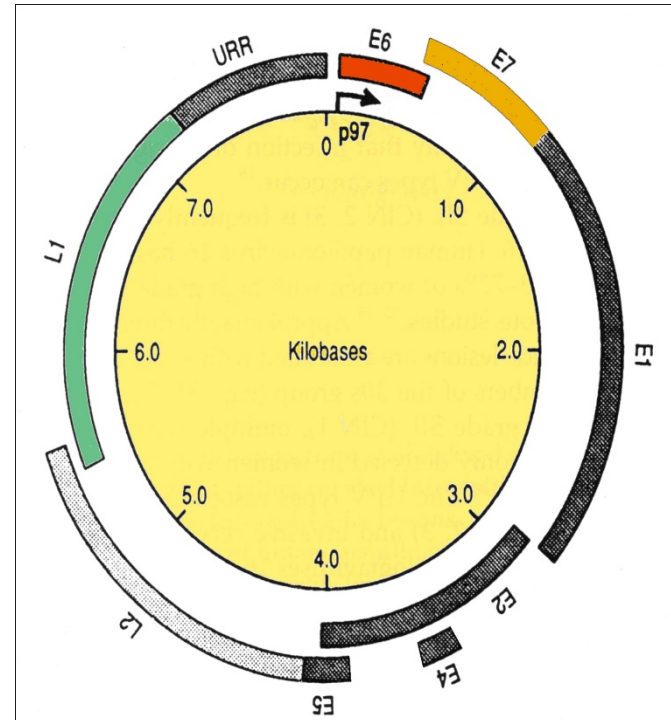
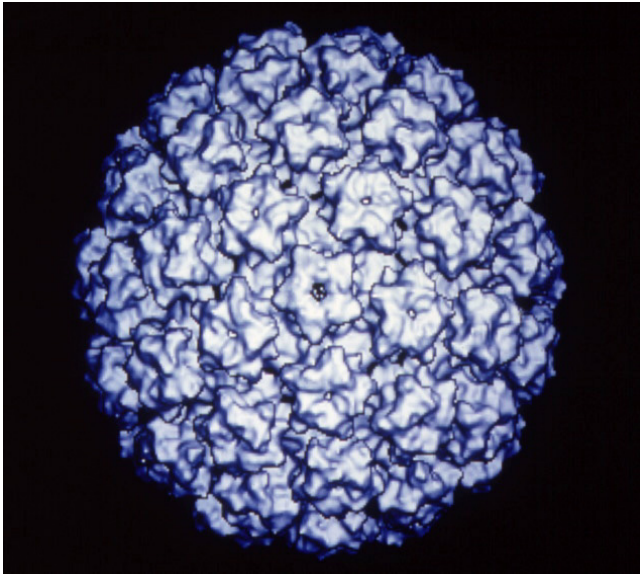


Latin America accounts for about 16% of all cases worldwide

Casos de cáncer cervical en América Latina, 2002 y estimaciones para 2025

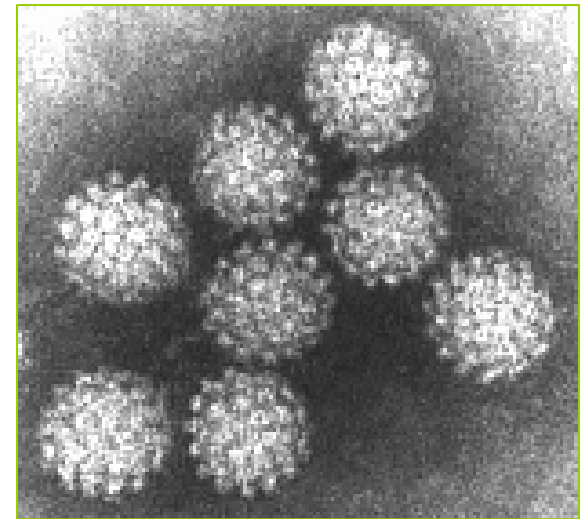


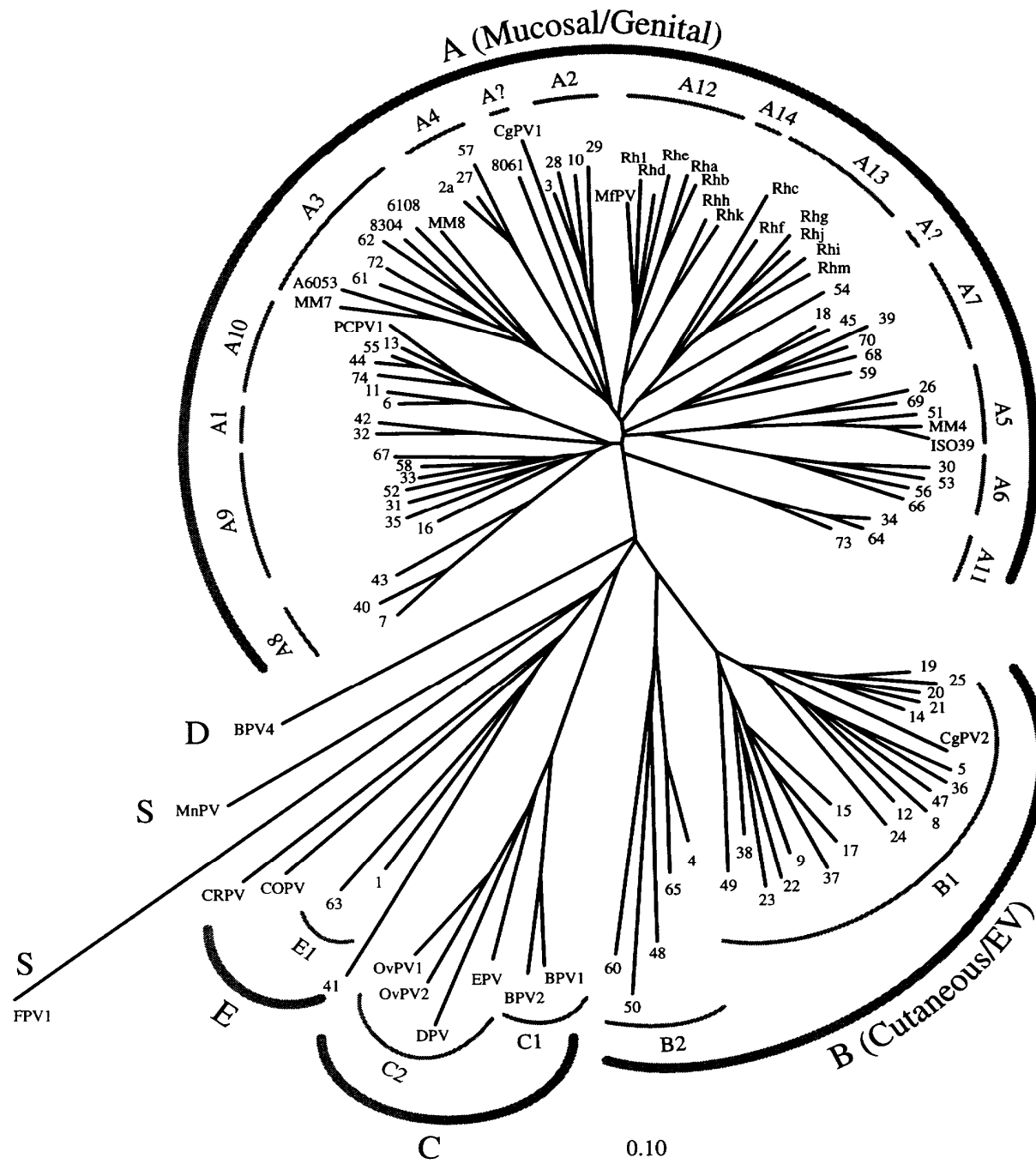
El VPH causa todos los cánceres de cérvix



Riesgo Atribuible a VPH para Diversos Cánceres

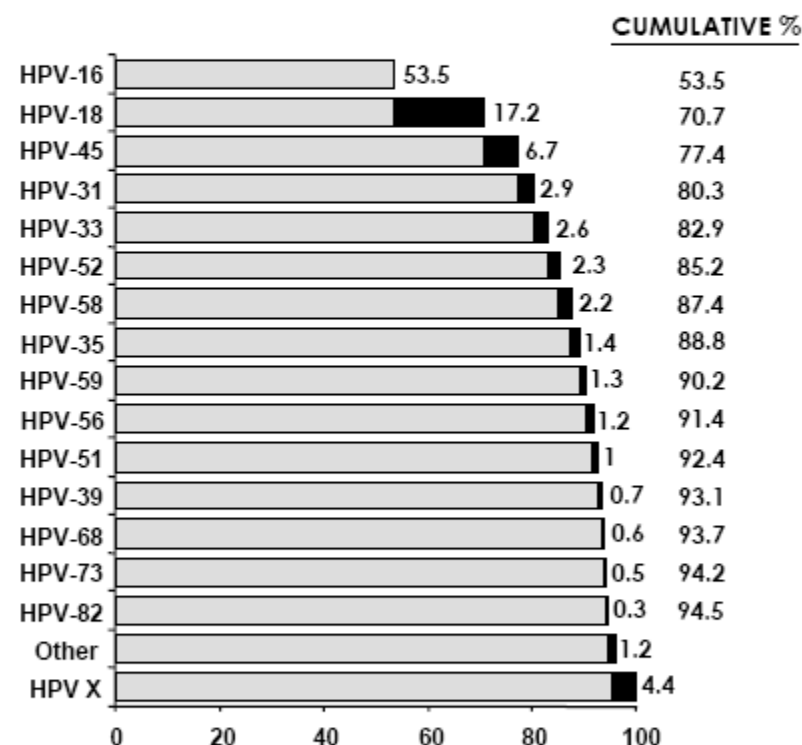
- **Cérvix** **100%**
- **Ano** **86%**
- **Vulva** **30 %**
- **Pene** **25 %**
- **Orofaringe** **20 %**
- **Laringe** **10%**
- **Cavidad oral** **10%**





PERCENTAGES OF CERVICAL CANCER CASES ATTRIBUTED TO THE MOST FREQUENT HPV TYPES IN ALL WORLD REGIONS COMBINED

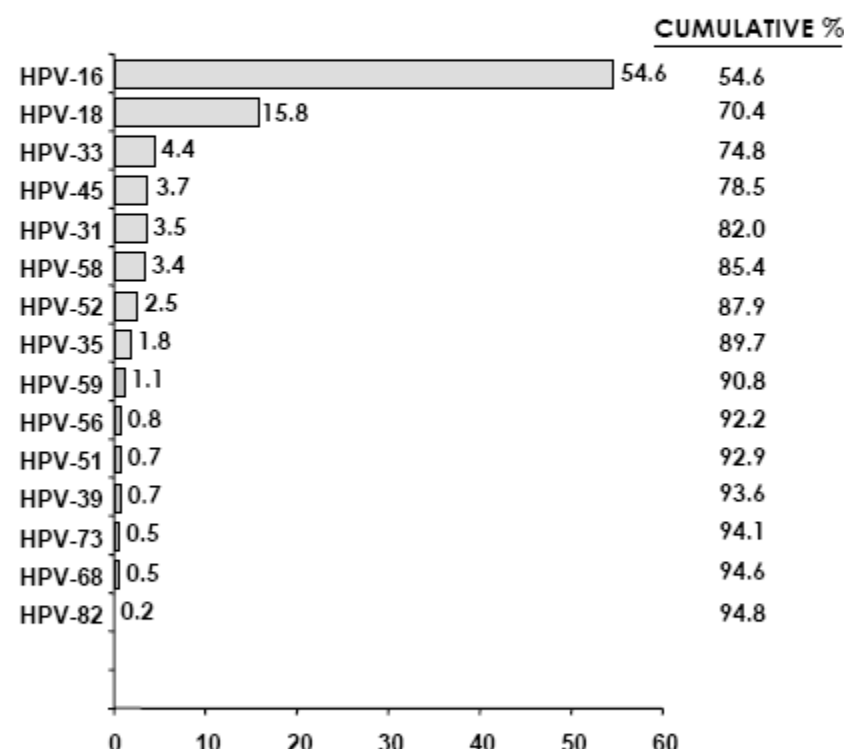
(A) IARC POOLED-ANALYSIS OF 3,085 CASES



Estimates adapted from Munoz N, et al. *Int J Cancer* 2004;111(2):278-85

IARC: International Agency for Research on Cancer

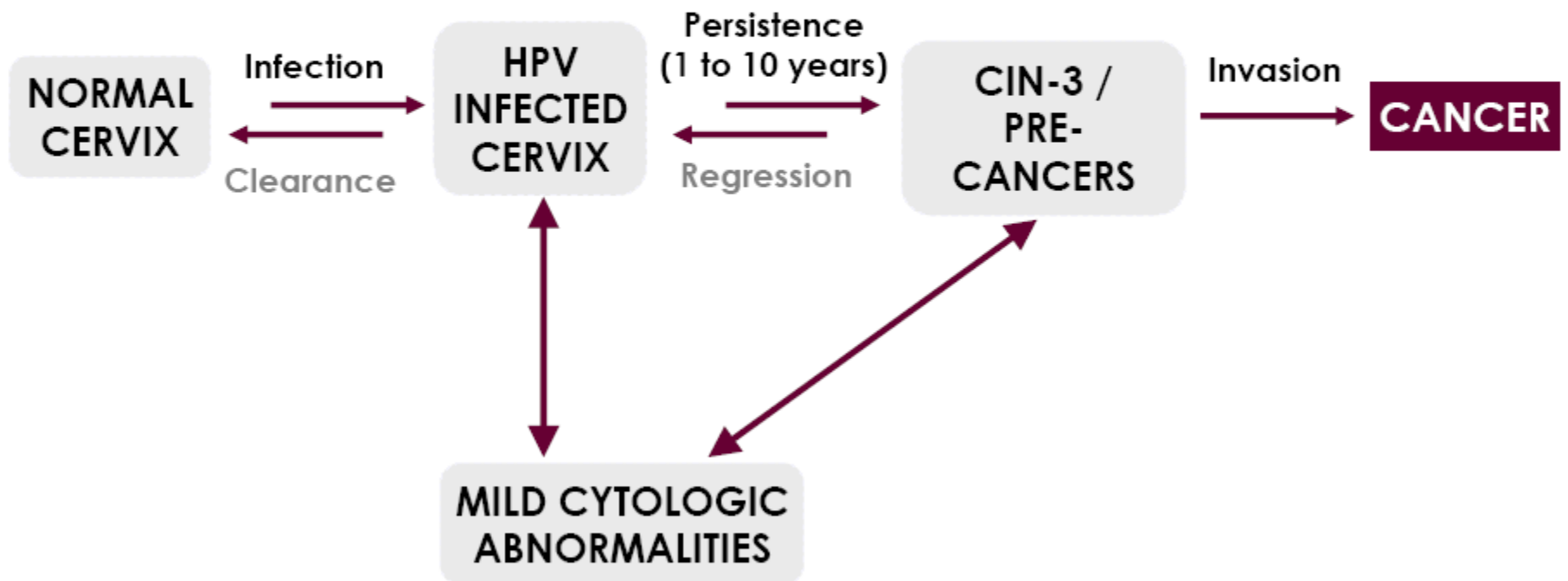
(B) META-ANALYSIS OF 14,500 CASES



Estimates adapted from Smith JS, et al. *Br J Cancer*, Submitted.

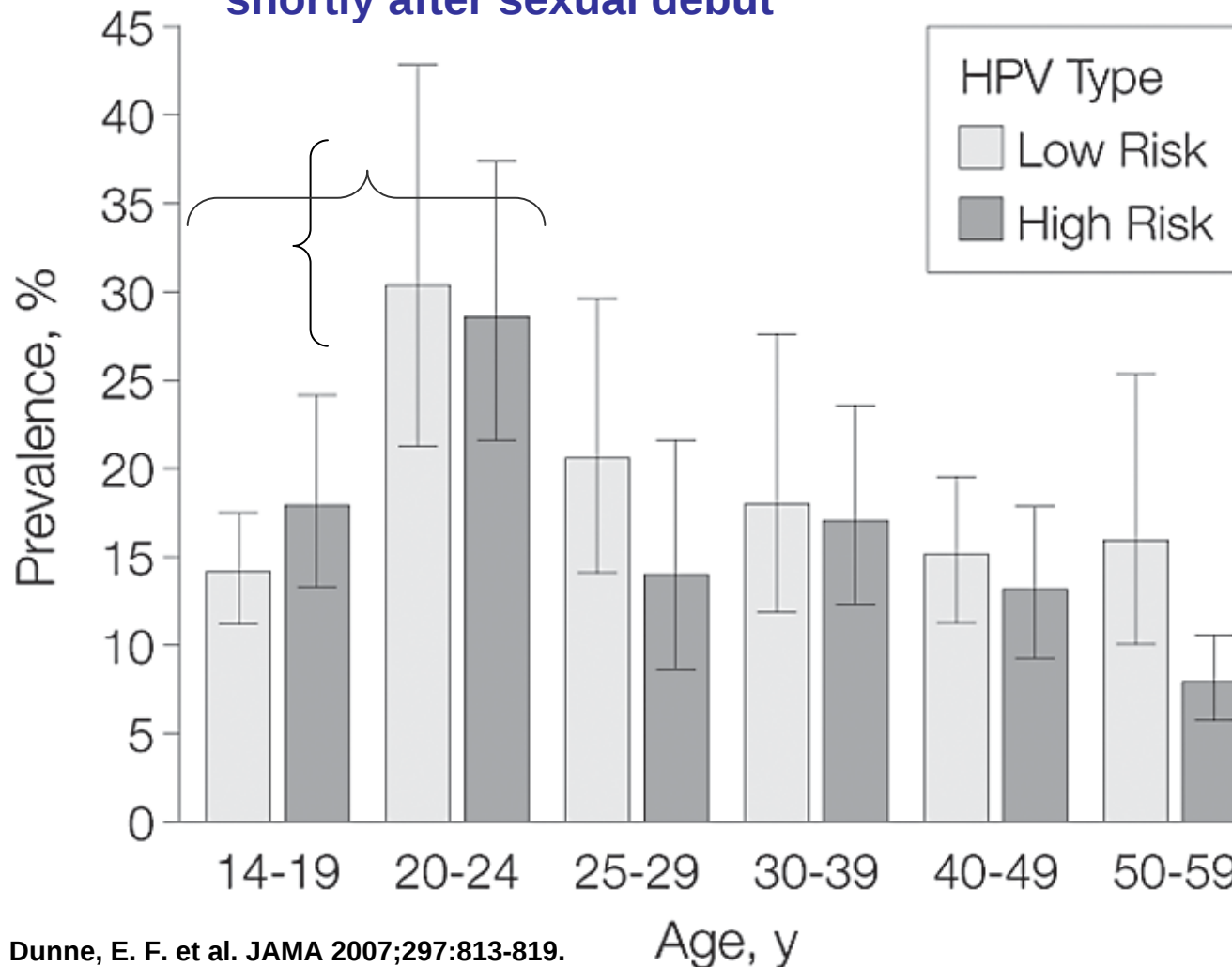
Historia natural del VPH

MAJOR STEPS IN CERVICAL CARCINOGENESIS



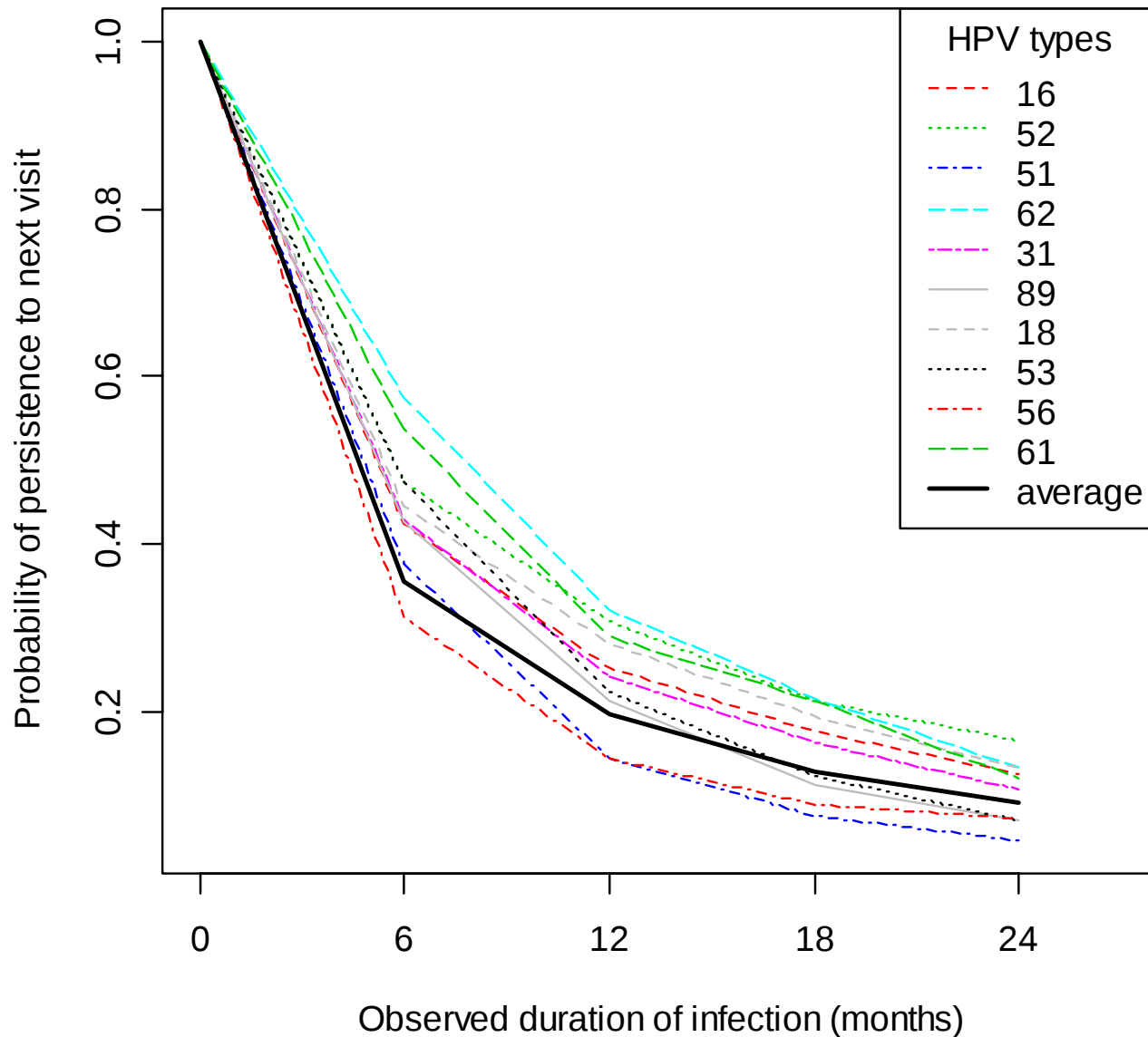
Prevalence of Low-Risk and High-Risk HPV Types Among Females Aged 14 to 59 Years, NHANES 2003-2004

First exposure typically occurs shortly after sexual debut

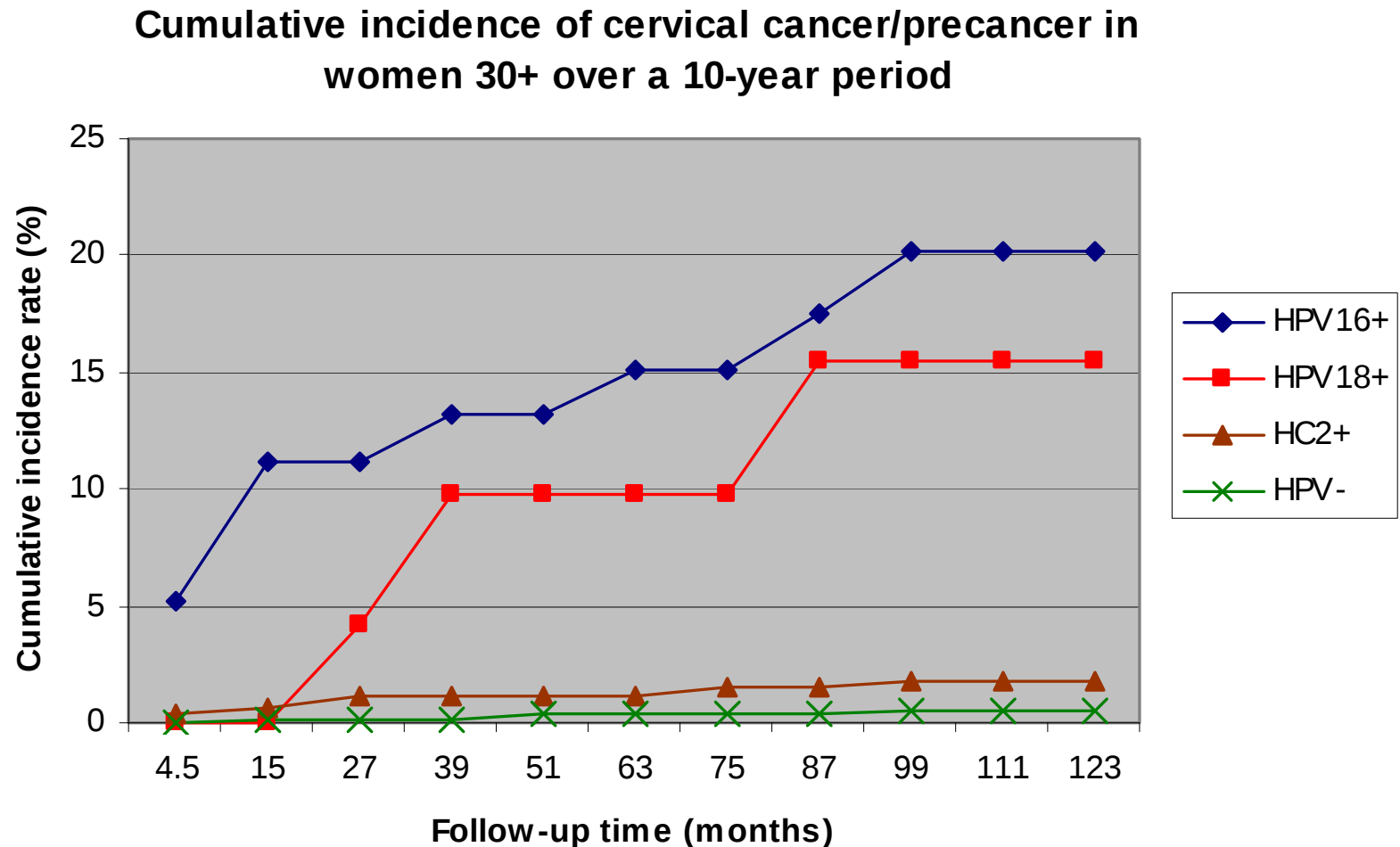


Clearance of Prevalent HPV Infection is the Norm

ALTS Study



Prospective Evidence (Portland) that HPV16 is the Most Important Type



Vacunas disponibles

Tipos generales de vacunas contra VPH

➤ Profilácticas

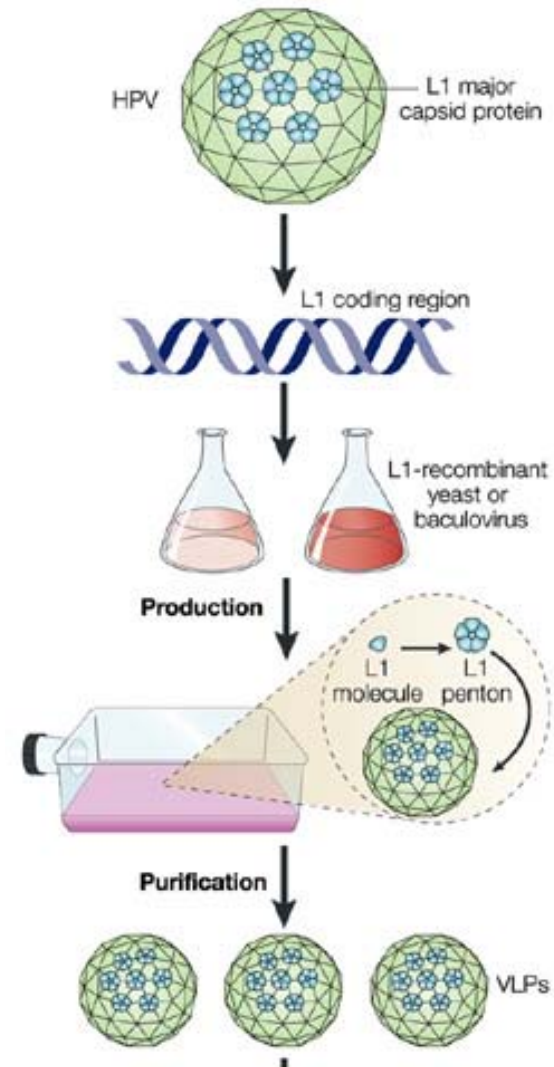
- Protección mediada por anticuerpos
- Respuesta contra proteínas estructurales (L1 VLPs)

➤ Terapéuticas

- Protección mediada por inmunidad celular
- Respuesta contra proteínas requeridas para mantener la infección y la transformación (E2/E6/E7)

Vacunas profilácticas basadas en VLPs de L1

- Cápsides vacías de proteína viral mayor (L1)
- Producida en levadura o baculovirus/cels. insecto
- Inducen altos títulos de anticuerpos tipo-específicos



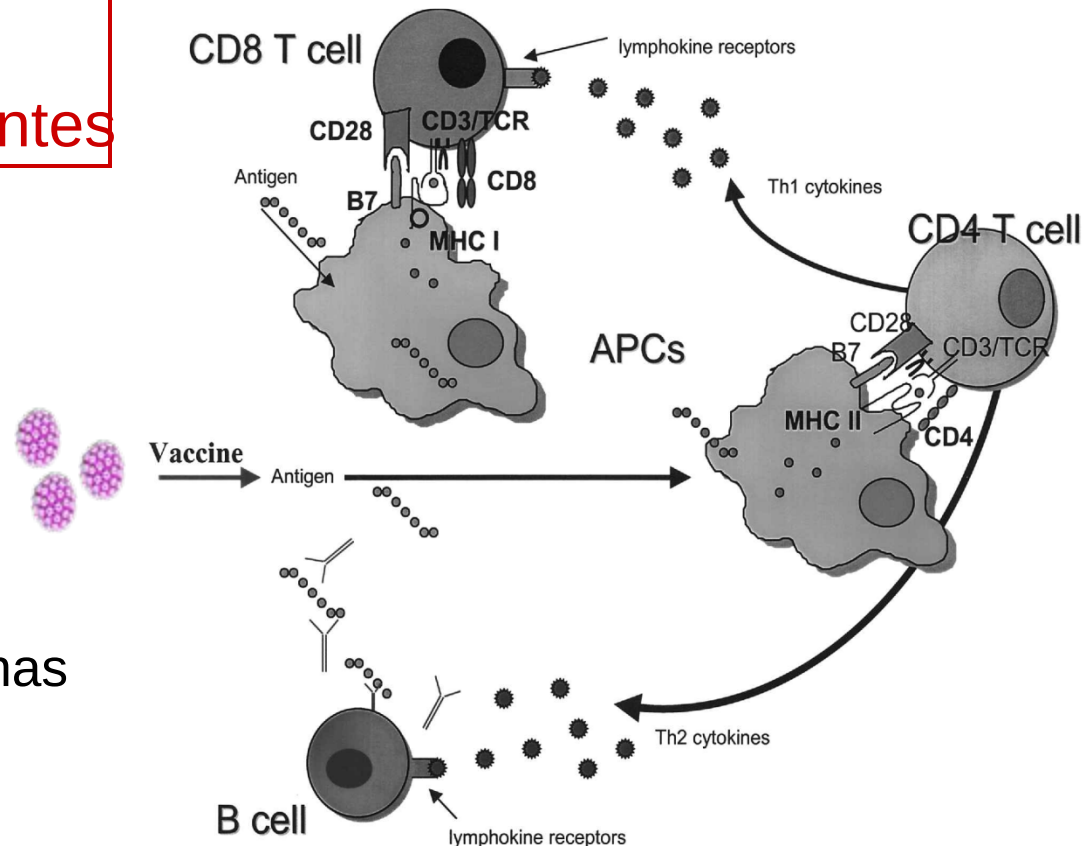
Mecanismos potenciales de protección

– Inmunidad humoral

- Anticuerpos neutralizantes

– Inmunidad celular

- Directa
 - CTL
- Indirecta
 - T helper
 - Efecto antiviral de citoquinas (IFNs, TNF- α)

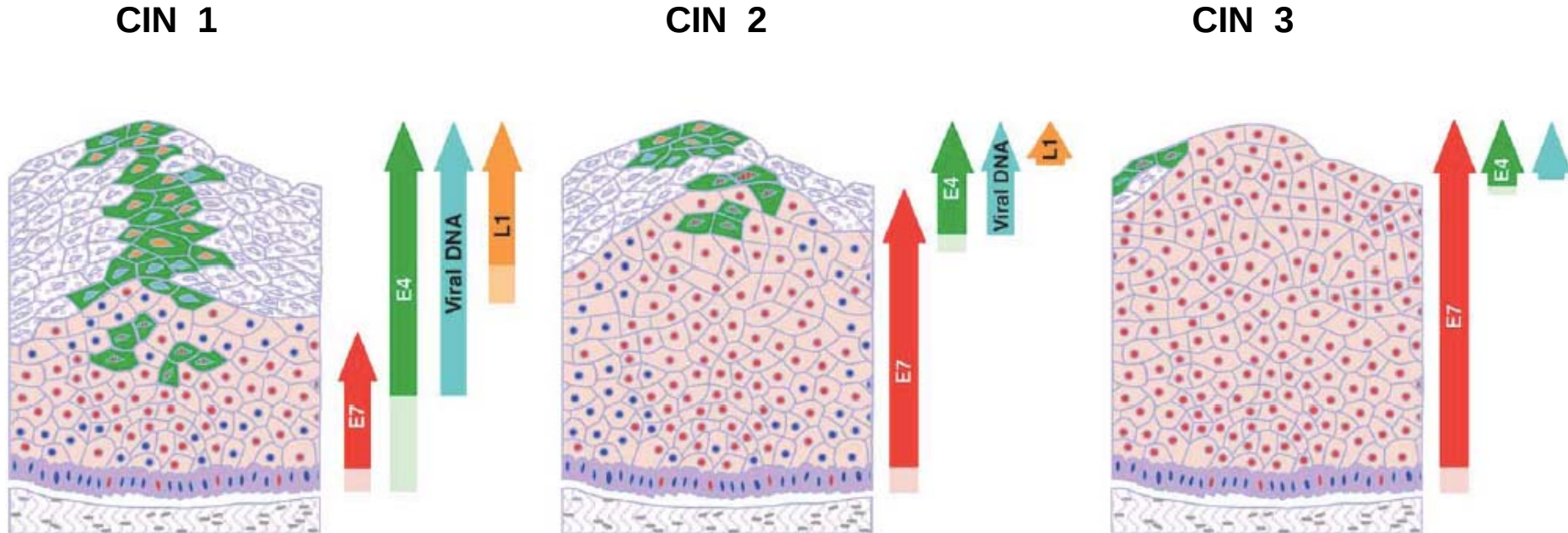


Vaccine profiles

	HPV 16/18 vaccine cervarix®		HPV 6/11/16/18 vaccine gardasil®	
Manufacturer	GlaxoSmithKline		MSD	
Volume	Per dose	0.5 ml	Per dose	0.5 ml
Adjuvant	ASO4: Al (OH) ₃ MPL ₃	500 µg 50 µg	Aluminium salt	225 µg
Antigens	L1 HPV 16 L1 HPV 18	20 µg 20 µg	L1 HPV 6 L1 HPV 11 L1 HPV 16 L1 HPV 18	20 µg 40 µg 40 µg 20 µg
Expression system	Hi-5 Baculovirus		Yeast	
Schedule	Intramuscular	0, 1, 6 mths	Intramuscular	0, 2, 6 mths



Inmunidad celular contra L1 no tiene eficacia terapéutica



Eficacia profiláctica

Protección de Gardasil contra lesiones por VPH 16/18 en mujeres negativas por 14 tipos

Lesión	Vacuna	Placebo	Eventos Vacuna	Eventos placebo	Eficacia (95%CI)
CIN1	4616	4680	3	107	97.2 (91.5, 99.4)
CIN2	4616	4680	0	45	100.0 (91.4, 100.0)
CIN3	4616	4680	0	41	100.0 (90.5, 100.0)
AIS	4616	4680	0	3	100.0 (<0, 100.0)
Verrugas genitales*	4689	4735	5	140	96.4 (91.4, 98.9)
VIN or VaIN 1	4689	4735	0	13	100.0 (66.8, 100.0)
VIN or VaIN 2+	4689	4735	1	20	94.9 (68.3, 98.9)

Protección de Gardasil contra lesiones por VPH 16/18 en mujeres vacunadas (ITT)

Lesión	Vacuna	Placebo	Eventos Vacuna	Eventos placebo	Eficacia (95%CI)
CIN1	8562	8598	99	304	67.5 (59.1, 74.4)
CIN2	8562	8598	79	168	53.0 (38.2, 64.5)
CIN3	8562	8598	100	177	43.5 (27.3, 56.2)
AIS	8562	8598	6	15	60.0 (<0, 87.3)
Verrugas genitales*	8689	8702	63	305	79.5 (73.0, 84.6)
VIN or VaIN 1	8689	8702	3	24	87.5 (58.7, 97.6)
VIN or VaIN 2+	8689	8702	9	27	75.6 (48.5, 89.6)

Protección contra lesiones por cualquier tipo VPH en mujeres vacunadas (ITT)

Lesión	Vacuna	Placebo	Eventos Vacuna	Eventos placebo	Eficacia (95%CI)
CIN2+	8562	8598	421	520	19.0 (5.7, 31.0)

Gardasil

- Aprobada en 2006 para mujeres de 9-26 años
- Recomendada en USA por ACIP para vacunación rutinaria de mujeres de 11-12 años con catch-up hasta los 26

Resumen de estudios recientes con Cervarix

Ref	Vacuna	Control	Edad	Seg	Outcome	ATP	ATP*	ITT1	ITT2
1	7344	7312	15-25	34.9 m	CIN 2+	92.7	98.1	70.2	30.4
1	7344	7312	15-25	34.9 m	CIN 3+	80.0	100.0	87.0	33.4

1. Paavonen 2009

* VPH 16/18 en lesión y en citologías previas

Cervarix

- Aprobada por la FDA en Octubre 2009 para uso en mujeres de 10-25

Eficacia profiláctica en hombres

Eficacia de Gardasil contra verrugas genitales en hombres

Vacuna	Control	Outcome	ATP	ITT1	ITT2
			Eficacia (%)		
1397	1408	Verrugas	89.4	67.2	62.1

Eficacia en hombres

- Gardasil aprobada por FDA Oct 2009 para hombres para prevención de verrugas genitales
- ACIP no recomienda uso rutinario de Gardasil en hombres

Protección cruzada

Resumen de protección cruzada vacuna Cervarix

- Infección persistente 12 meses

HPV type (% of cancers)	Vaccine Efficacy 97.9% CI			
	%	<i>LL</i>	<i>UL</i>	
HPV-45 (6.7%)	63.0	18.4	84.7	
HPV-31 (2.9%)	79.4	66.1	88.1	
HPV-33 (2.6%)	38.0	-1.4-	62.6	
HPV-52 (2.3%)	-4.7	-34.3	18.3	

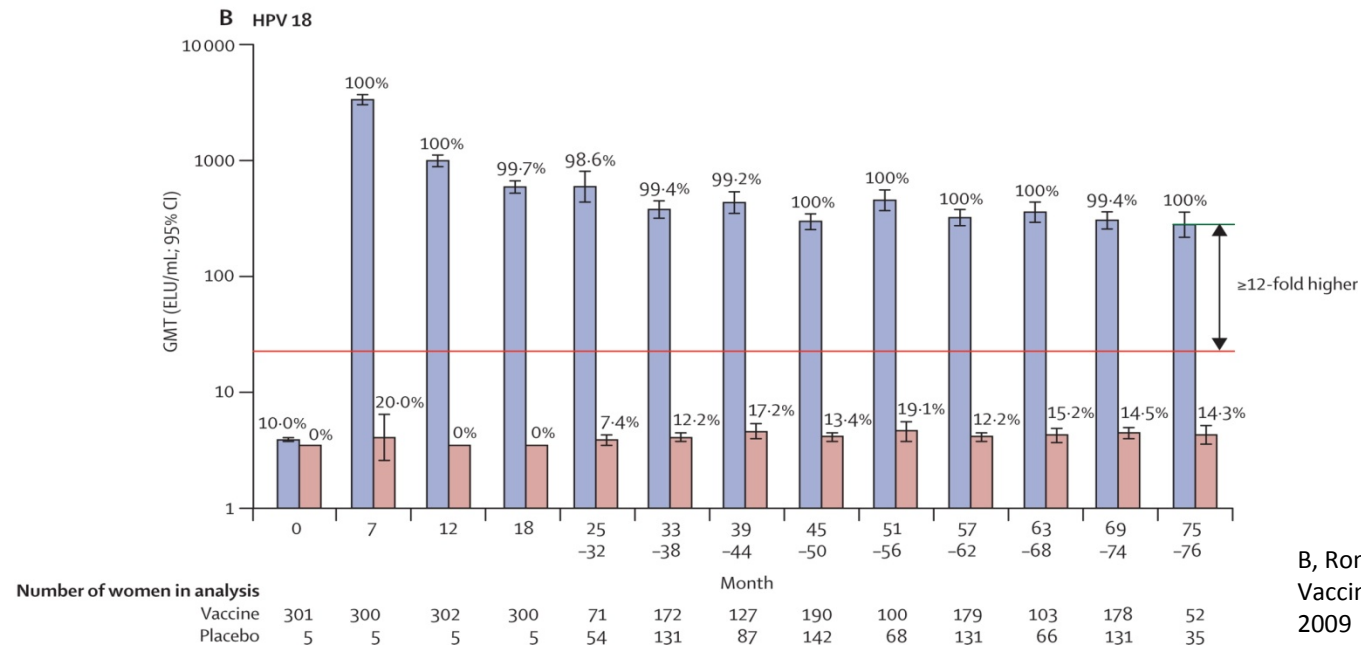
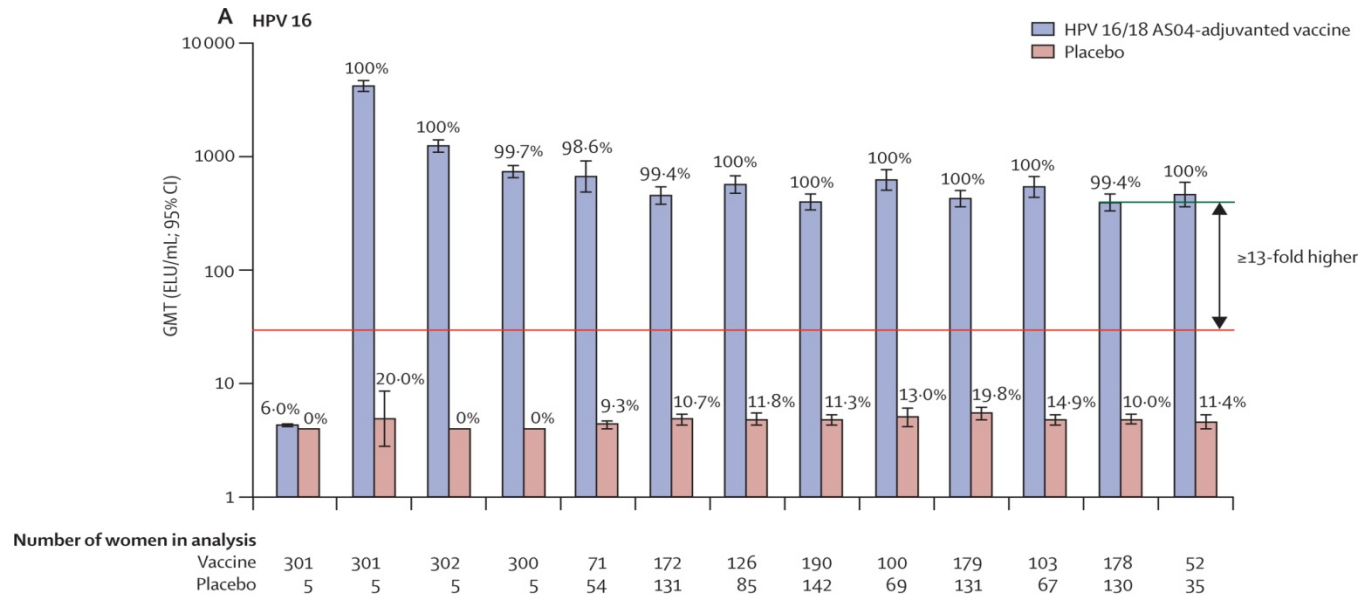
Protección cruzada de Gardasil contra tipos específicos

	6 month persistence [¥]		CIN1-3 AIS [£]		CIN2-3 AIS [£]	
	Percent efficacy against indicated HPV type or group*					
	Naïve [¶]	ITT ^µ	Naïve	ITT	Naïve	ITT
A9 species	21.9*	15.1	31.9	19.2	35.4	-
HPV 31	46.2	33.6	56.9	26.0	70.0	-
HPV 33	28.7	22.5	39.2	22.0	24.0	-
HPV 35	17.8	-3.7	20.4	11.5	-1.5	-
HPV 52	18.4	2.3	30.6	13.9	25.2	-
HPV 58	5.5	12.8	17.1	28.1	18.9	-
A7 species	14.8	22.9	27.3	14.7	47.0	-
HPV 39	-	-	32.6	1.7	59.6	-
HPV 45	7.8	20.1	-11.3	18.4	-51.9	-
HPV 59	18.7	24.6	22.3	37.6	43.8	-
A5 species						
HPV 51	-	-	-4.3	8.2	-8.1	-
A6 species						
HPV 56	-	-	27.6	16.7	24.1	-
HPV 31, 45	40.3	31.6	43.6	22.2	58.7	21.4
HPV 31, 33, 45, 52, 58	25.0	17.7	29.2	18.8	32.5	14.6
All 10 types	-	-	23.4	15.1	32.5	-
All 10 types excluding HPV 31	-	-	21.2	15.5	28.0	14.8

Brown JID 2009
Wheeler JID 2009
Herrero JID 2009
(Editorial)

Duración de la protección

Respuesta de anticuerpos contra Cervarix hasta los 6.4 años



Seguridad

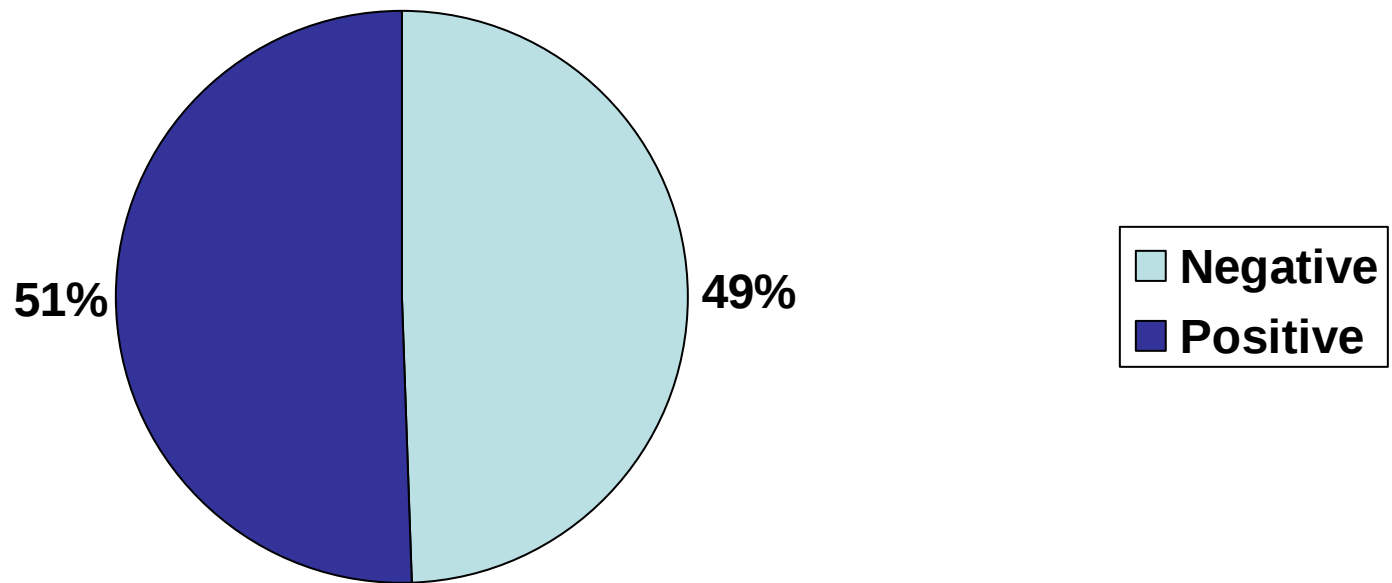
- Ensayos clínicos muestran reacciones locales y posibilidad de síncope post-aplicación
- No hay diferencias significativas en incidencia de eventos adversos serios
- GACVS (OMS) concluyó en 2007 y Dic 2008 que ambas vacunas tienen buen perfil de seguridad
- FDA, CDC, EMEA y otros organismos consideran seguras ambas vacunas (revisión Agorastos, Vaccine 2009)

Eficacia terapéutica

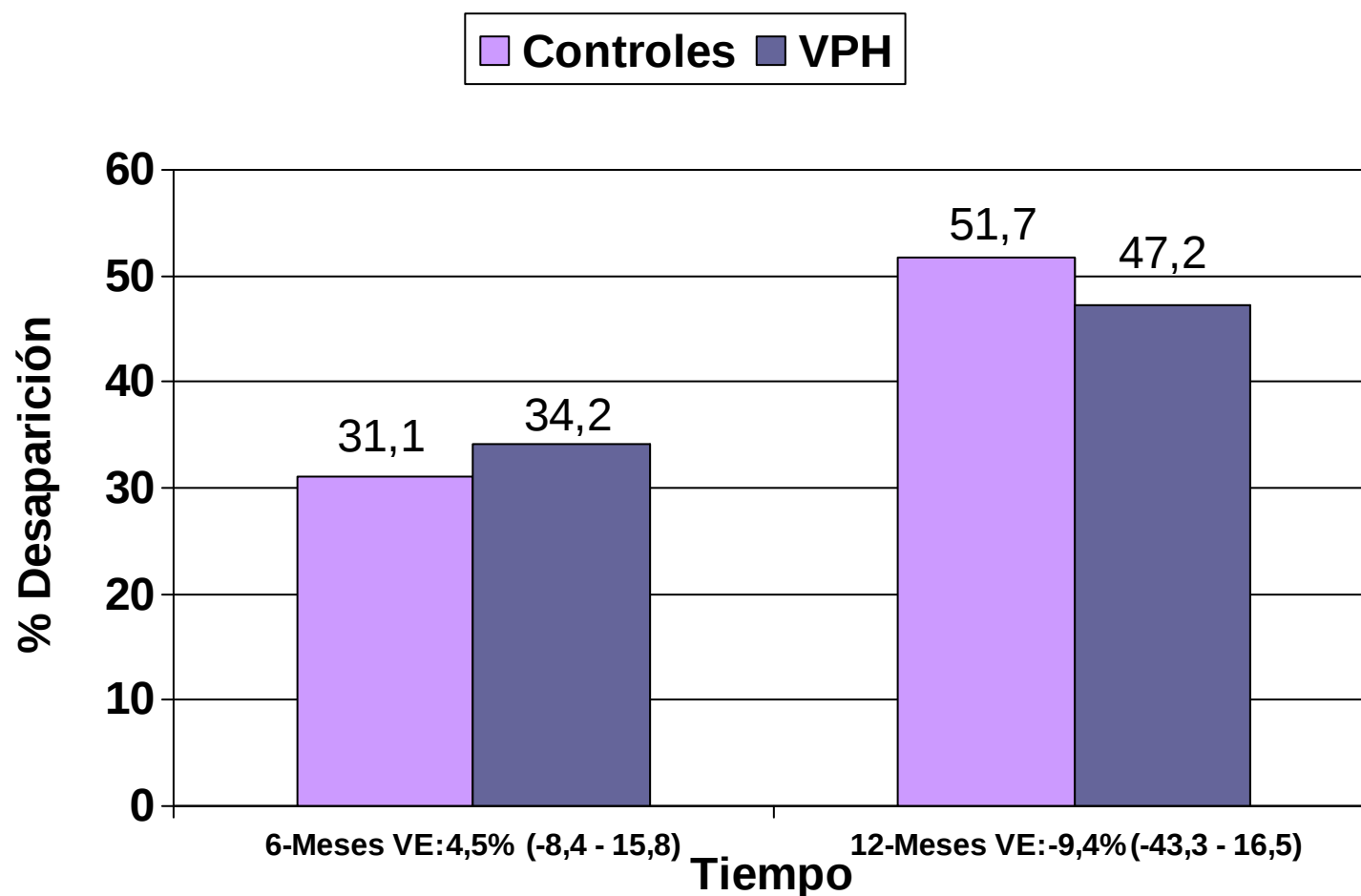
Ensayo clínico poblacional de eficacia de una vacuna contra VPH 16/18

- Población: 7,466 mujeres de 18-25 años
- Diseño: Aleatorización en 2 brazos (0,1,6 meses)
 - Brazo 1 – Vacuna contra Hepatitis A (Havrix)
 - Brazo 2 – Vacuna contra VPH 16/18 (GSK)
- Reclutamiento: Junio 2004 - Diciembre 2005

Infección por VPH con SPF/LIPA PCR (n=5,503)



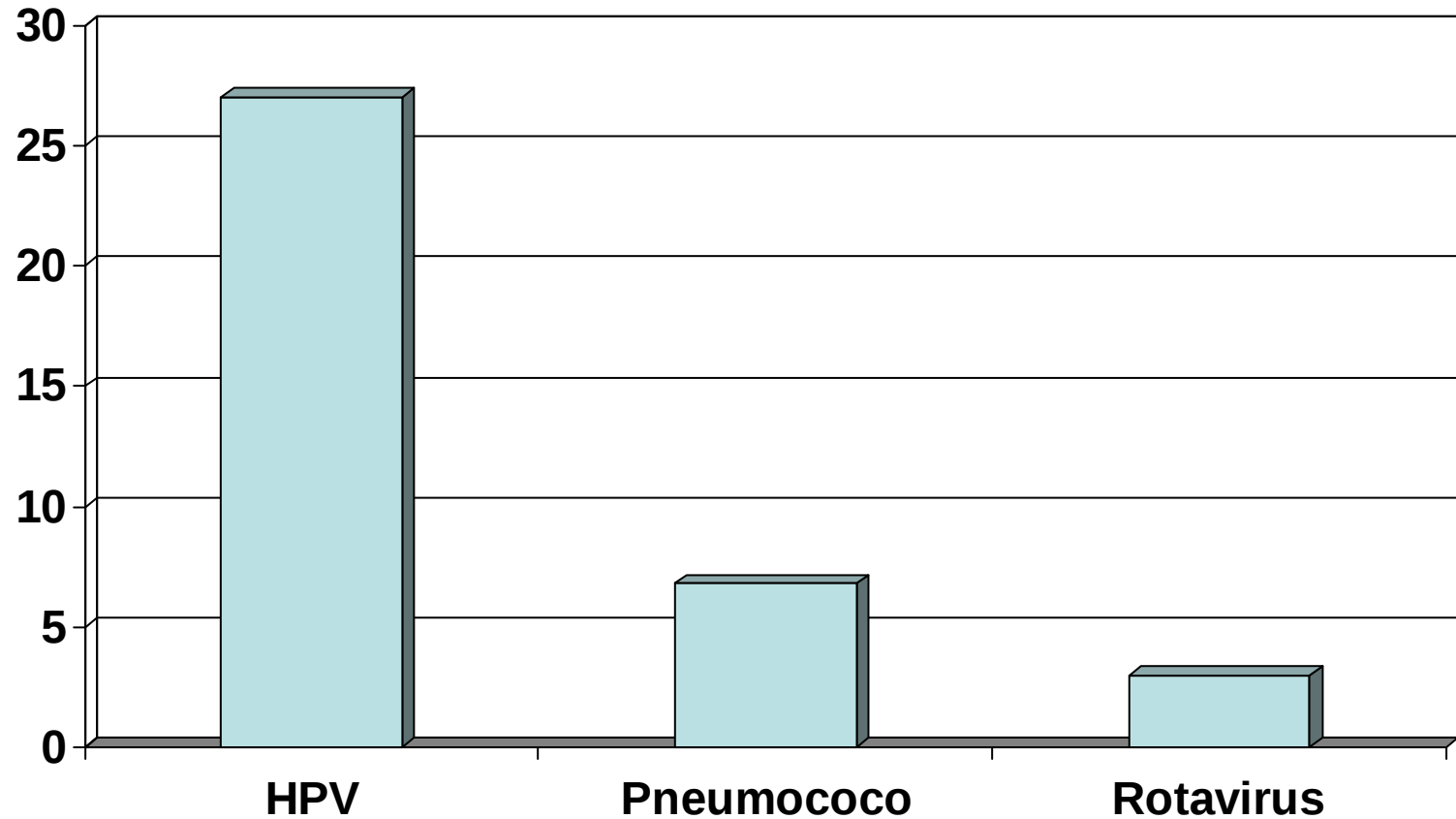
Tasa de desaparición de la infección por VPH 16/18 según tipo de tratamiento



Costo-beneficio

- Vacunación contra VPH sería costo-eficaz a un costo de \$10-25 dólares por mujer vacunada (Goldie 2008)
- Vacunar 70% de adolescentes por 10 años en los 72 países GAVI, China, Tailandia y América Latina prevendría más de 4 millones de muertes y más de 10 millones de huérfanos (1.5-2.9 M <18)
- La vacunación de hombres no es costo-eficaz si la cobertura en mujeres es alta

Muertes prevenibles por 1000 sujetos vacunados en América Latina



Dosis requeridas para lograr protección

- Si se logra el mismo efecto con menos dosis se reduce el costo y dificultad programática
- Inmunogenicidad comparable en algunos reportes (British Columbia)
- Algunos ensayos comparando eficacia (Costa Rica, India)

Posición de la OMS, 2009 (resumen)

- Recomendación de vacunación contra VPH de rutina en los programas de inmunización nacionales
- Considerando la carga de enfermedad y costo.beneficio
- Mujeres adolescentes de 10-11 hasta 13 años
- No se recomienda vacunación de varones

Conclusión

- Las vacunas contra VPH no tendrán impacto en la incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix a nivel mundial hasta que se apliquen masivamente en los países de alta incidencia
- En vista de que el beneficio es para mujeres que desarrollarán cáncer muchos años en el futuro, deben establecerse o continuarse los programas de tamizaje para los grupos de mujeres que no se beneficiarán con la vacuna