

Vacunación contra el VPH

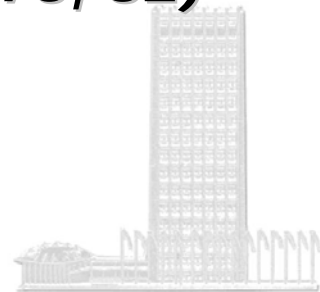
R. Sankaranarayanan MD

Head, Screening Group
World Health Organization (WHO)
International Agency for Research on Cancer (IARC)
Lyon, France
<http://screening.iarc.fr>

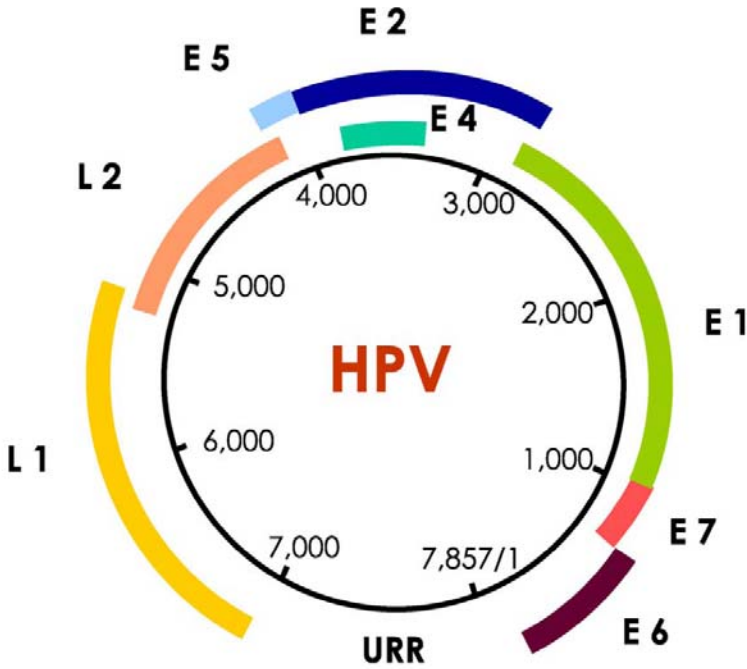


EL CANCER CERVICOUTERINO ES UN
RESULTADO ESCASO A LARGO PLAZO DE
UNA INFECCION PERSISTENTE CON UNO O
MAS DE LOS TIPOS DE VPH DE
ALTO RIESGO

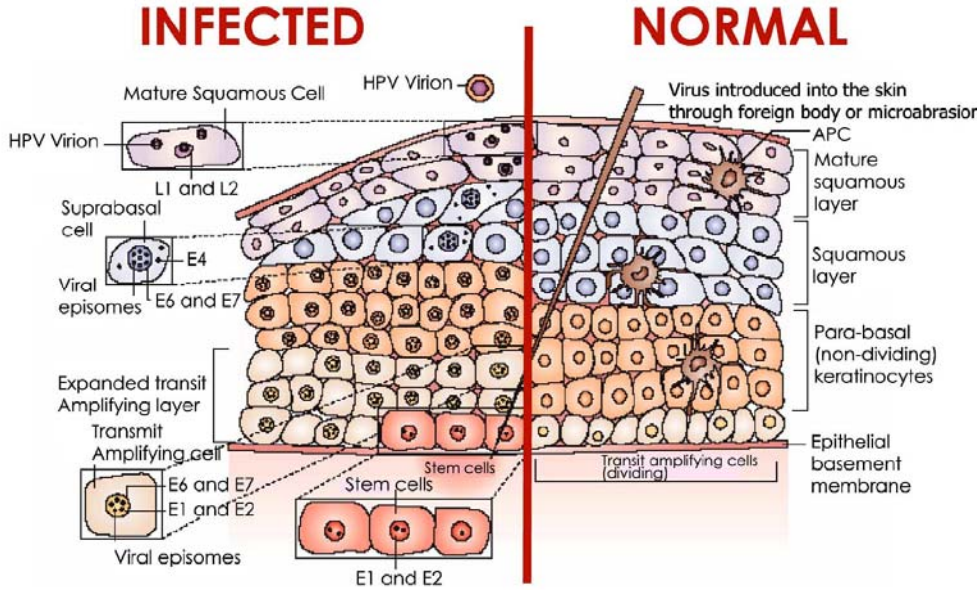
(16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82)



Presentación esquemática del genoma del VPH mostrando la disposición de los genes tempranos (E) o no estructural, de los genes de la cápside (L1 y L2) y de la región regulatoria : the upstream regulatory region (URR)

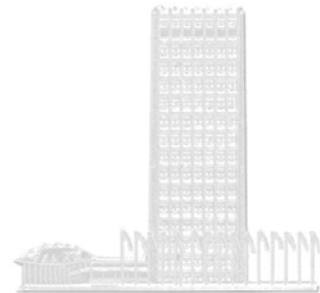


Ubicación en el epitelio escamoso durante las fases principales del ciclo de vida del virus del papiloma humano. Arquitectura celular del epitelio escamoso estratificado del cervix y la expresión de las proteínas del VPH después de una infección.

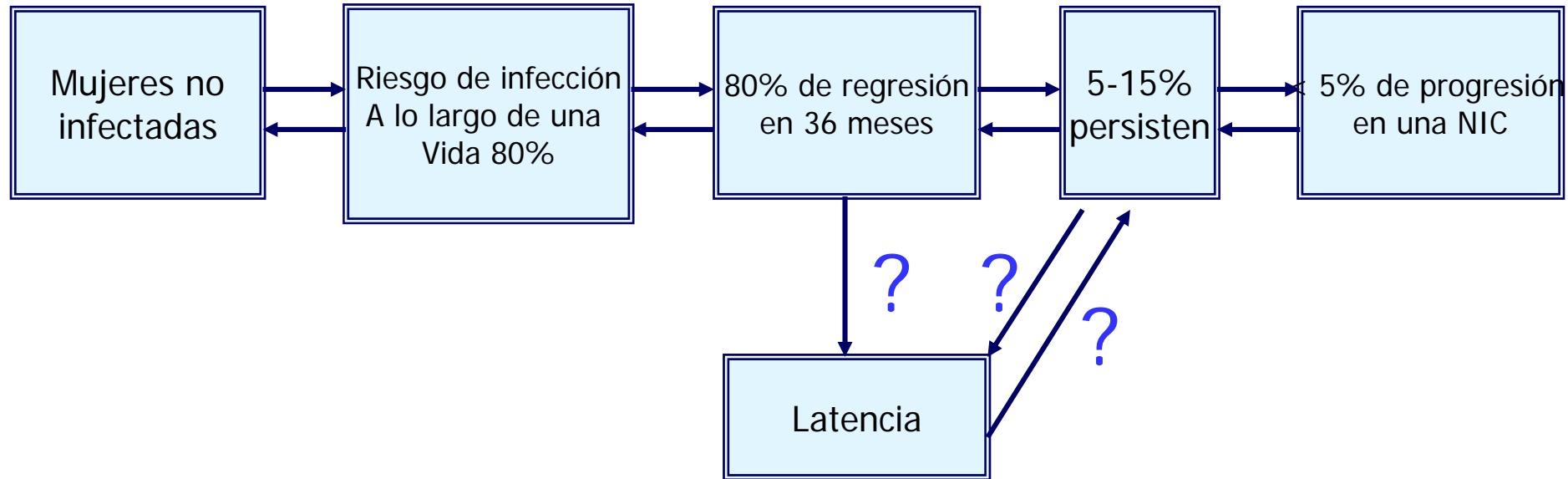


VPH y carcinoma del cuello uterino

- Series de casos > 60% de las tumores contienen el DNA de VPH 16 o 18
- Estudios caso-control Más de 100 indicando una asociación con un cáncer invasivo o una NIC
- Estudios prospectivos Una infección por VPH predice un alto riesgo de desarrollar una NIC



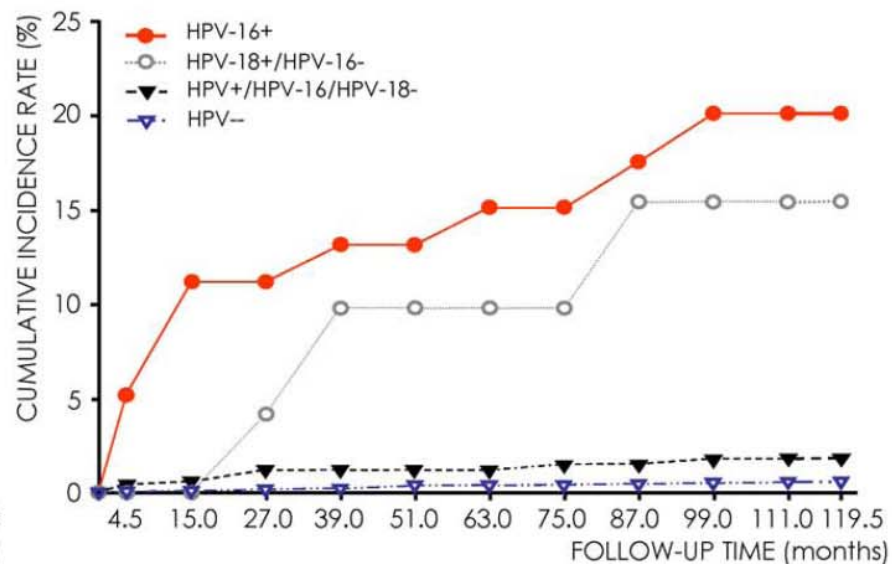
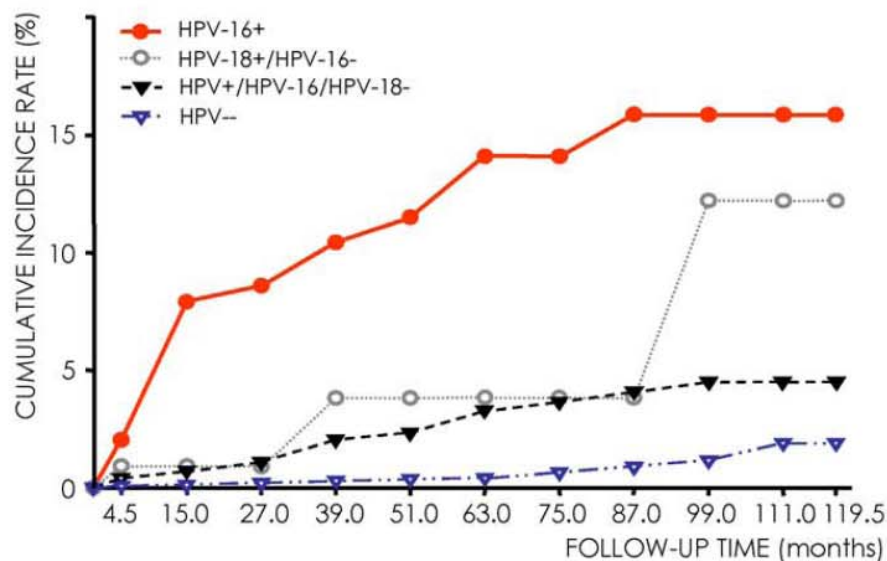
Historia natural de la infección por VPH



Duración media de una nueva infección : 8 meses



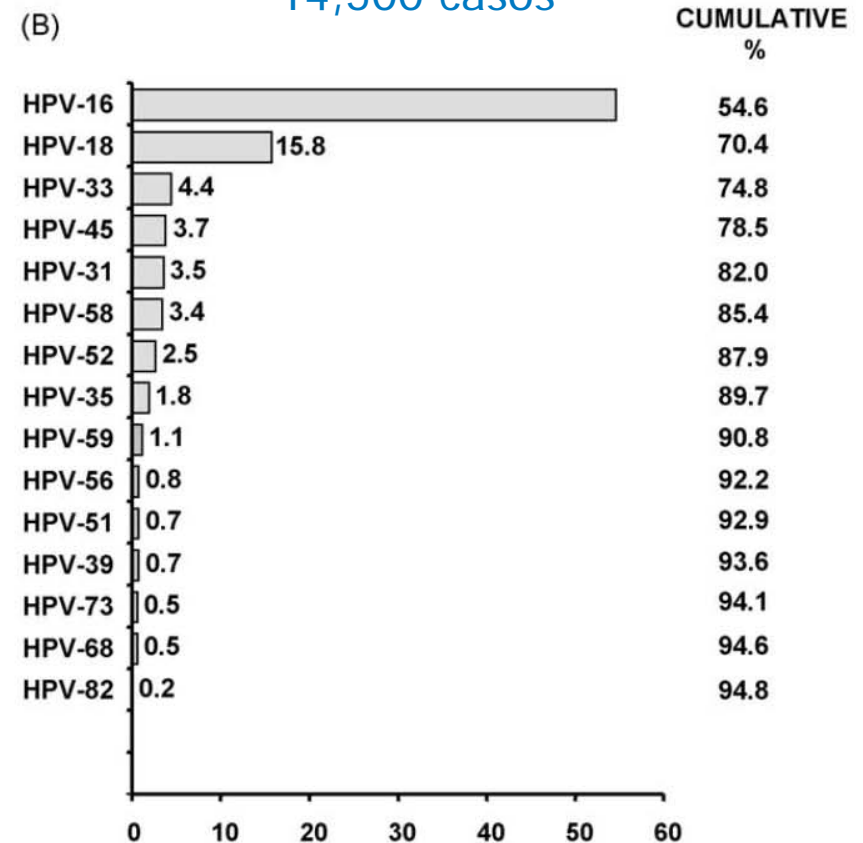
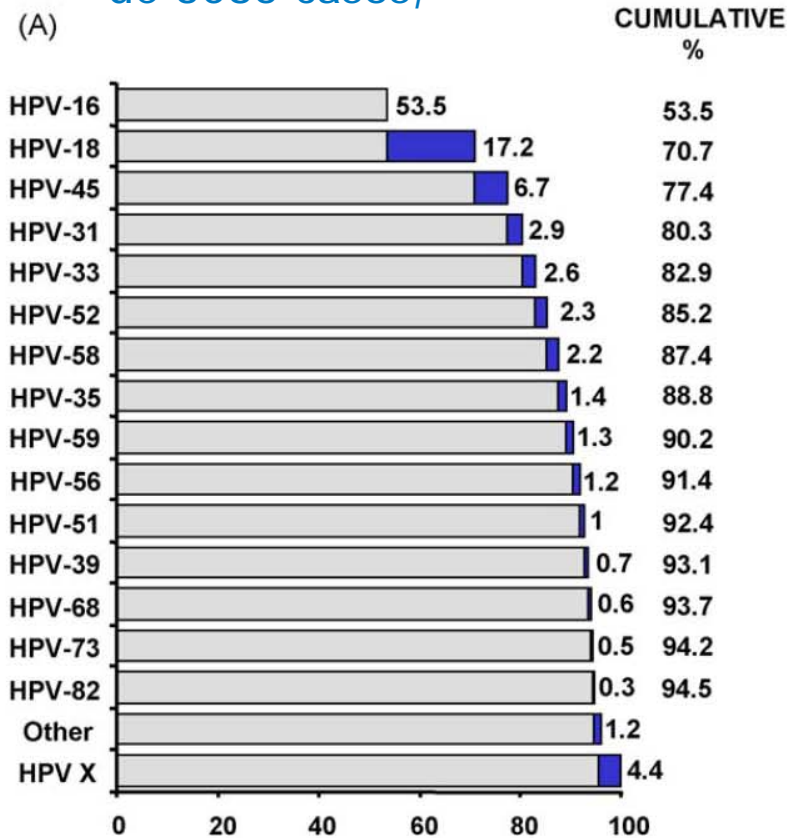
Incidencia acumulativa de las NIC 3 y del cáncer en un periodo de 10 años en (a) 7285 mujeres de < 30 años y (b) 13,229 mujeres de ≥ 30 years, según el estatuto oncogénico del VPH a la suscripción



Porcentajes de los casos de cáncer cérvicouterino atribuidos a los tipos de VPH más frecuentes en todas las regiones del mundo combinadas, como estimado

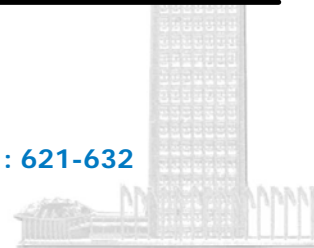
El análisis conjunto de la IARC de 3085 casos,

Meta-análisis de más de 14,500 casos



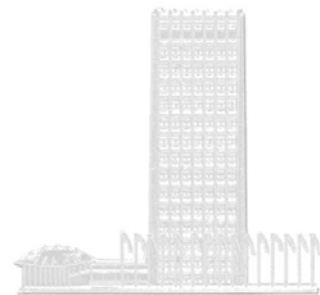
Prevalencia del Virus del Papiloma Humano (VPH)

Regiones	Prevalencia del VPH (% de los casos probados)							
	Cáncer cérvicouterino invasivo (14 595 casos)				Lesiones de tipo neoplasia cervical intraepitelial de grado 2-y 3 (7094 casos)			
	Cualquier VPH	VPH 16	VPH 18	VPH 31, 33, 35, 45, 52, 58	Cualquier VPH	VPH 16	VPH 18	VPH 31, 33, 35, 45, 52, 58
África	93.9	54.5	15.5	22.3	85.2	40.9	7.4	34.9
Asia	85.9	52.0	14.9	19.8	78.0	33.7	6.6	37.2
Europa	85.7	58.1	15.7	14.7	87.8	51.5	6.0	30.5
America del Norte	86.9	54.2	22.2	13.0	85.6	45.3	9.8	36.1
America Central /Sur	91.1	52.4	12.7	25.5	84.4	40.5	7.5	33.7
Oceanía	88.7	56.5	21.1	10.6	95.8	33.3	10.4	31.3
Total	87.3	54.4	15.9	19.1	84.9	45.4	6.9	34.1

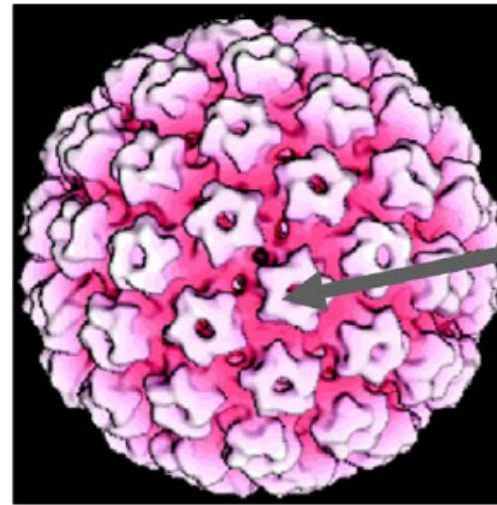


Control del cáncer cérvicouterino

- Vacunación
- Detección temprana por tamizaje
- Detección clínica temprana
- Tratamiento



(A) MODEL OF THE VIRUS CAPSID



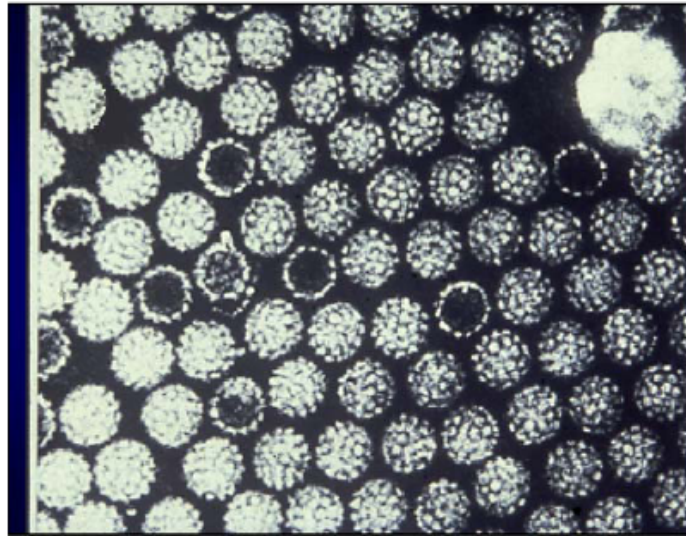
L1 pentamer

(A) Un modelo de la cápside del virus papiloma humano. Las estructuras con una superficie semejante a la escarapela son pentaméricos y cada uno está constituido por 5 moléculas de L1; una molécula de L2 se encaja en el hoyuelo central de cada pentamérico.

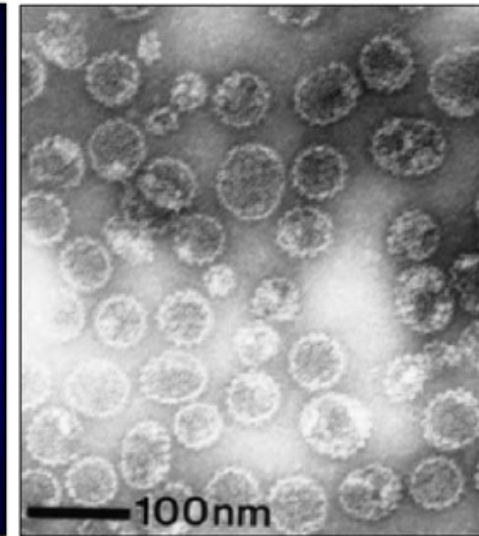
(B) Partículas del virus del papiloma humano; se pueden observar las partículas llenas (contienen el DNA) y vacías .

(C) Partículas semejantes al virus L1 VPH-16 hechas por la expresión de L1 HPV-16 en el bacilo virus. Entonces, la proteína L1 expresada se reúne de forma espontánea en cápsides vacías o VLPs cuya morfología es semejantes a la de las partículas vacías del virus observadas en el panel (B).

(B) VIRUS PARTICLES



(C) VIRUS-LIKE PARTICLES



Perfiles de las vacunas

	VPH 16/18 vacuna Cervarix		VPH 6/11/16/18 vacuna Gardasil	
Fabricante	GlaxoSmithKline		MSD	
Volumen	Per dosis	0.5 mL	Per dosis	0.5 mL
Adyuvante	AS04: Al(OH) ₃ MPL®	500 µg 50 µg	Sal de aluminio	225 µg
Antígenos	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
Sistema de expresión	Hi-5 Bacilovirus		Levadura	
Administración	Intramuscular	0, 1, 6 meses	Intramuscular	0, 2, 6 meses



Evaluar las vacunas

- ¿Funciona?
Eficacia contra un criterio de evaluación clínica relevante y que puede ser medido
- ¿Tolerabilidad/perfil de seguridad?
Controlado en los ensayos clínicos y las cohortes vacunadas
- ¿Cuándo dura la protección?
Seguimiento a largo plazo de las cohortes vacunadas



Medir las respuestas a la vacunación

Immunogenicidad (Respuesta por anticuerpos)

- Una de las etapas iniciales en el desarrollo de la vacuna ¹
- Utiliza la serología para medir la seroconversión y la concentración de los anticuerpos contra el/los antígeno/s de la vacuna ¹

Eficacia y seguridad

- Medida clínica relevante de la respuesta a la vacuna ²⁻⁴
- La prevención de la enfermedad es el objetivo final de la vacunación contra cualquier patógeno ²

Memoria inmunológica (Respuesta Anamnésica)

- La capacidad de organizar una respuesta inmune más específica y más rápida sobre un encuentro subsiguiente con el antígeno ⁵
- La memoria inmunológica sugiere que la vacuna va a proteger contra el patógeno específico durante un largo período ^{5,6}

Protección contra la enfermedad a largo plazo

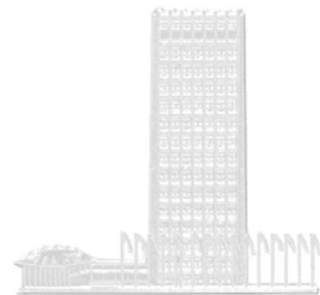
- Objetivo de la vacunación contra los patógenos que confieren un riesgo a largo plazo de infección y de enfermedad ⁷
- Medida a través del seguimiento a largo plazo de las cohortes vacunadas* ³

* In the absence of an immune correlate of long-term protection ³

1. Farrington CP et al. Mol Biotechnol 2001; 17:43-58. 2. Clemens J et al. JAMA 1996;275:390-397. 3. World Health Organization Expert Committee on Biological Standardization. Guidelines to Assure the Quality, Safety and Efficacy of Recombinant Human Papillomavirus Virus Like particle Vaccines. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2006. 4. Pagliusi SR et al. Vaccine 2004;23:569-578. 5. Gourley TS et al. Semin Imm Unol 2004;16:323-333. 6. Crotty S et al. J Immunol 2003;171:4969-4973. 7. Banatavala J et al. Vaccine 2001;19:877-885.

Medidas de la eficacia de la vacuna: balance infección/enfermedad

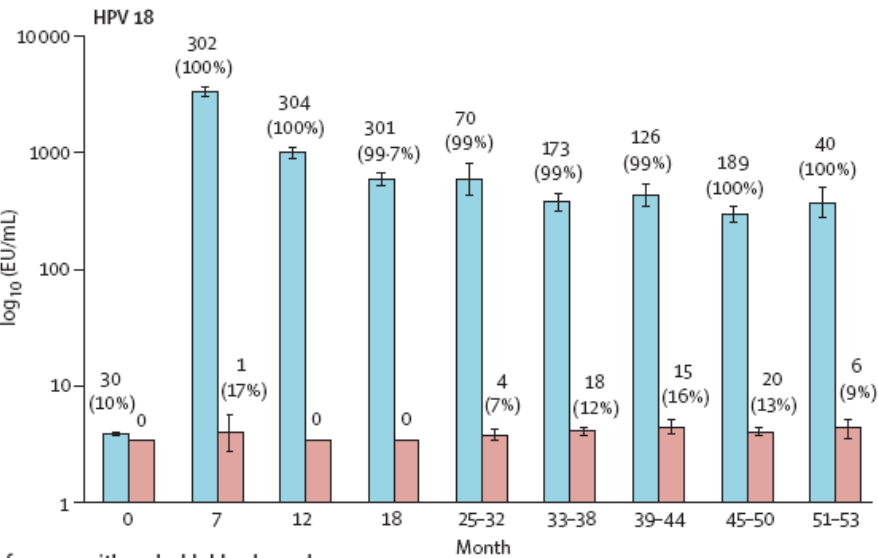
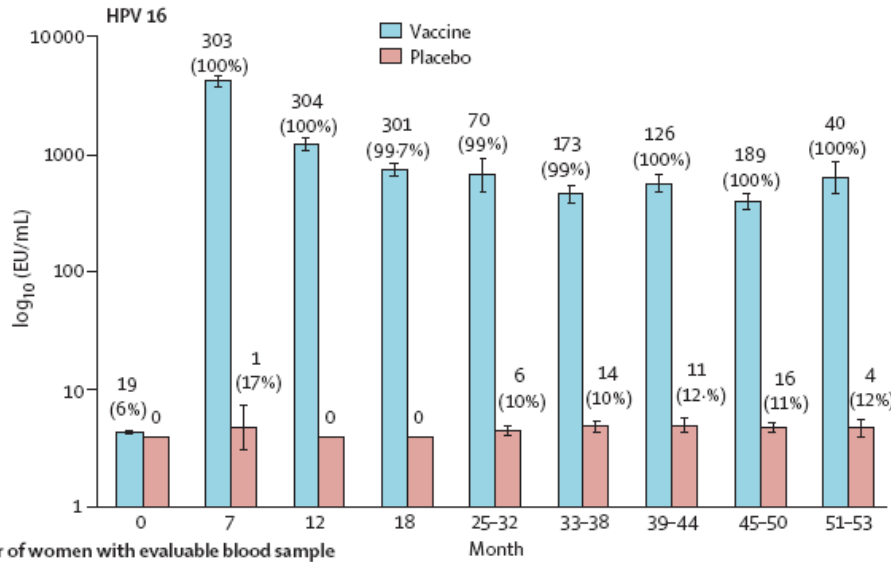
- Infección incidente
- Infección persistente
- citología anormal
- NIC, adenocarcinoma *in-situ*



Lo que sabemos

	Cervarix™	Gardasil™
Immunogenicidad	<p>VPH 16:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 100% seroconversión • Seropositividad permanece a los >98% a los 6.4 años • Las concentraciones de anticuerpos permanecen 8 veces más elevadas que las concentraciones naturales de la infección a los 6.4 años 	<p>VPH 16:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 100% seroconversión • Seropositividad permanece >98% a los 5 años • Las concentraciones de anticuerpos permanecen más elevadas que las de la infección natural a los 5 años
	<p>VPH 18:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 100% seroconversión • Seropositividad permanece a los >98% a los 6.4 años • Las concentraciones de anticuerpos permanecen 8 veces más elevadas que las concentraciones naturales de la infección a los 6.4 años 	<p>VPH 18:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 100% seroconversión • Seropositividad disminuye después de 2 años • Las concentraciones de anticuerpos se acercan de las concentraciones de la infección natural a los 5 años
	<p>VPH 45:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 100% seroconversión • Seropositividad permanece >98% a los 4.5 años • Las concentraciones de anticuerpos permanecen más elevadas que las concentraciones naturales de la infección a los 4.5 años 	
	<p>VPH 31:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 100% seroconversión • Seropositividad permanecía los >62% a los 4.5 años • Las concentraciones de anticuerpos permanecen más elevadas que las concentraciones naturales de la infección a los 4.5 años 	
Cérvico vaginal Ab Transudación	VPH 16 y 18 en alta concentración	

Vacuna bivalente concentración de anticuerpos en las vacunas y los placebos durante 5 años



Lo que sabemos

	Cervarix™	Gardasil™
Seguridad	Generalmente seguro y bien tolerado	Generalmente seguro y bien tolerado
Eficacia	100% de protección contra las NIC 2/3 causadas por los VPH 16/18 por un mínimo de 6.4 años en la población naïve al VPH	100% de protección contra las NIC 2/3 causadas por los VPH 16/18 por un mínimo de 5 años en la población naïve al VPH
	68% de protección contra las NIC 2/3 causadas por los VPH 16/18 durante 6.4 años en la población general	44% de protección contra las NIC 2/3 causadas por los VPH 16/18 después de 3 años en la población general
	--	17% de protección contra las NIC 2/3 causadas por cualquier tipo de VPH después de 3 años en la población general
	88% de protección contra el VPH 45 por un mínimo de 6.4 años	No protección contra el PVH 45
	54% de protección contra el VPH 31 por un mínimo de 6.4 años	45% de protección contra el VPH 31 por un mínimo de 3 años

Seguridad

	Cervarix™	Gardasil™
Dolor en el lugar de inyección, Eritema, Edema	Yes	Yes
Tasa de acontecimientos adversos aceptable	Yes	Yes
Comienzo nuevo de enfermedades crónicas después de 5.5 años	No	No
Acontecimientos adversos graves	No	No

Sistema de Notificación de Acontecimientos Adversos tras la Vacunación:

Sincope vasovagal con Gardasil™— vacunación sujeta a 15 minutos de observación

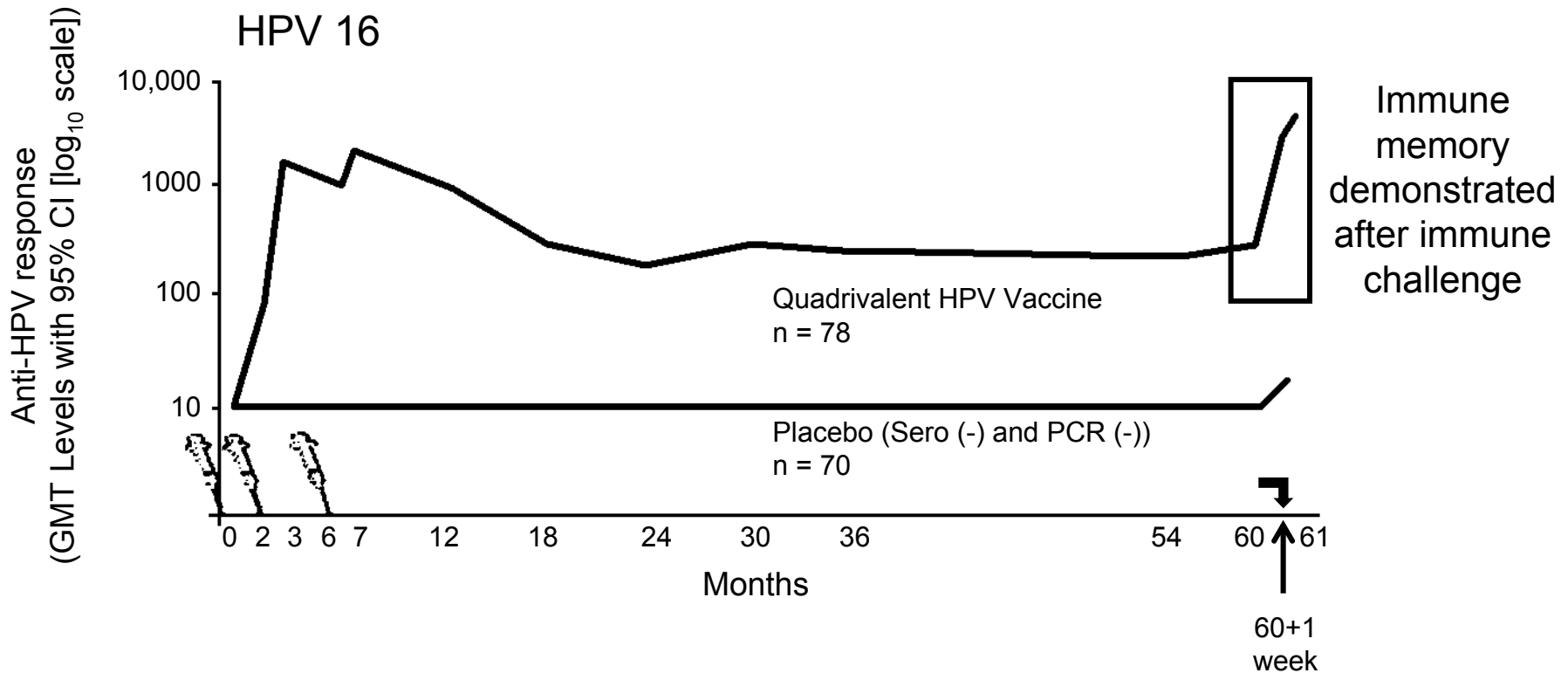
Efecto de la administración concomitante de Gardasil™ con otras vacunas no conocido

- En los acontecimientos adversos notificados por los pacientes de ≤ 16 años de edad, 25.2 por ciento había recibido 2 o más vacunas
- 19 vacunas que pueden posiblemente estar administrados con la vacuna anti VPH:
 - DPP, DTAP, DTOX, FLU, FLUN, HEPA, HEPAB, HEP, IPV, MEN, MMR, MNQ, TDAP, TTOX, VARCEL, HIB, MMRV, PNC, TD

Casos con el Síndrome de Guillain-Barré (GBS) después de la inyección de Gardasil™, no relacionado

Hubo Muertes, no relacionado con la administración de Gardasil™

Demostración de la Memoria Inmune con un reto antigénico al mes 60



Vaccination on day 0, at two and six months
Immune challenge at 60 months

Similar results seen with HPV 18, 6, and 11

* In subjects naïve to the relevant HPV type from day 1 through month 60
Olsson et al. Vaccine 2007;25:4931-9

Vacuna bivalente : eficacia de la vacuna contra una infección persistente de 6 meses con tipos de VPH no incluidos en la vacuna

VPH	Grupo	N	n	% Eficacia	95% IC
45	VPH	6724	10	59.9	2.6-85.2
	Testigo	6747	25		
31	VPH	6615	47	36.1	0.5-59.5
	Testigo	6667	74		
33	VPH	6702	31	36.5	-9.9-64.0
	Testigo	6736	49		
52	VPH	6532	79	31.6	3.5-51.9
	Testigo	6573	116		
58	VPH	6688	43	-31.4	-132.1-24.7
	Testigo	6734	33		

Subjects DNA-ve, sero-ve for all high risk types, sero-eve for 16/18, normal cytology month zero. Follow up starts 1 day post dose 1, for at least 5 months post month 6.

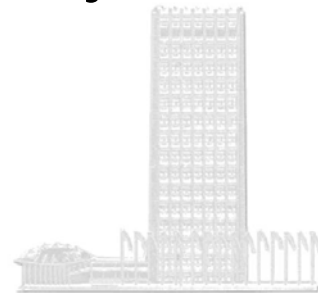
Gardasil[®]: prevención por protección cruzada de las NIC 2/3 o AIS

Resultados combinados del futuro I/II FIN DE ESTUDIO-
~4 años de seguimiento de la mujeres de 16-26 años

NIC 2/3 o AIS	Naïve al VPH del tipo relevante % Eficacia (95% IC)	Generalmente Naïve al VPH % Eficacia (95% IC)
10 tipos de VPH no incluidos en la vacuna (HPV 31/33/35/39/45/51/52/56/58/59)	23.0 (5.1, 37.7)	32.5 (6.0, 51.9)
VPH 31/33/45/52/58	25.8 (4.6, 42.5)	32.5 (-0.3, 55.0)
VPH 31/45	43.2 (12.1, 63.9)	58.7 (14.1, 81.5)
VPH 31	55.6 (26.0, 74.1)	70.0 (32.1, 88.2)
9 tipos de VPH no incluidos en la vacuna (sin VPH 31)	19.3 (-0.7, 35.4)	28.0 (-1.7, 49.4)

Vacunas profilácticas con partículas L1 VPH semejantes al virus (VLP)– Lo que sabemos hoy

- **Eficacia** 98% contra la enfermedad (5 años después de la vacunación) en las mujeres no positivas a los tipos de VPH de la vacuna
- **Immunogenicidad** Concentración máxima de anticuerpos hasta 1000x de la infección natural al VPH
- **Memoria inmune** Concentración de anticuerpos inducida por la vacuna se mantiene durante 5 años (ambas vacunas) robusto recuerdo de la respuesta (quadivalente)
- **Seguridad** No acontecimientos graves relacionados con la vacunación identificados durante los ensayos o la vigilancia post vacunación



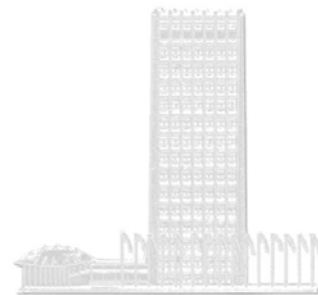
Estatuto global de la licencia de la vacuna contra el VPH , Dec 2008

WHO Region	Quadrivalente (109)	Bivalente (90)
Africa	Botswana, Burkina Faso, CAR, Cameroon, Chad, Congo, DR Congo, Cote d'Ivoire, Equatorial Guinea, Ethiopia, Gabon, Guinea-Conakry, Kenya, Malawi, Mauritania, Mauritius, South Africa, Togo, Uganda	Cote d'Ivoire, Gabon, Ghana, Kenya, Namibia, Nigeria, Senegal, South Africa, Uganda
Americas	Argentina, Aruba, Bahamas, Barbados, Bermuda, Bolivia, Brazil, Canada, Cayman Is, Chile, Colombia, Costa Rica, Curacao, Dominican Republic, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Honduras, Jamaica, Mexico, Nicaragua, Panama, Peru, Puerto Rico, Trinidad/Tobago, Uruguay, USA	Argentina, Aruba, Brasil, Chile, Colombia, Curacao, Dominican Republic, El Salvador, Guatemala, Guyana, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, Perú, Suriname, Trinidad/Tobago, Uruguay
Europe	EU (27), Belarus, Bosnia, Croatia, Georgia, Iceland, Israel, Macedonia, Montenegro, Norway, Russian Federation, Serbia, Switzerland, Turkey, Ukraine	EU (27), Albania, Azerbaijan, Belarus, Bosnia, Croatia, Georgia, Iceland, Israel, Kazakhstan, Macedonia, Moldova, Norway, Russian Federation, Serbia, Turkey, Ukraine
Middle East	Bahrain, Egypt, Jordan, Kuwait, Morocco, Pakistan, Saudi Arabia, UAE	Bahrain, Egypt, Kuwait, Morocco, Saudi Arabia, UAE
SE Asia	India, Indonesia, Thailand	Bangladesh, India, Indonesia, Myanmar, Thailand
W Pacific	Australia, HK, Macau, Malaysia, New Zealand, Philippines, Singapore, South Korea, Taiwan, Vietnam	Australia, HK, Malaysia, New Zealand, Philippines, Singapore, South Korea, Taiwan, Vietnam

En razón de la importación, la distribución, y otros requisitos regulatorios, así como las negociaciones de precio, es posible que una vacuna autorizada no este comercializada en un país dado.

VPH vacunación: promesa y desafío

- Costes
- Plataforma de vacuna
- Edad del grupo por vacunar
- Género
- Protección cruzada
- Eficacia a largo plazo
- Seguridad
- Papel del tamizaje



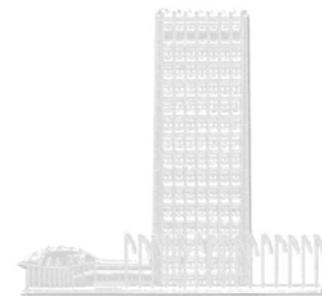
Introducir una nueva vacuna contra el VPH
en una población
es una Decisión política compartida

Entre

Las autoridades de salud pública
las agencias de fondos del Gobierno

Los profesionales de salud

El público



Ensayo aleatorio de 2 contra 3 dosis de vacunación contra el VPH en India

World Health Organization (WHO)- International Agency for Research on Cancer (IARC)
Lyon, France

In collaboration with

TMH-Mumbai

NDMCH-Barshi

JCDC-Pune

CFCHC-Ambillikai and CI(WIA)-Chennai

GCRI-Ahmedabad

AIIMS-New Delhi

MNJ Institute of Oncology and RCC, Hyderabad

Cancer Foundation of India, Kolkata

Supported by the Bill & Melinda Gates Foundation