

Conociendo el HPV

Virus de doble cadena

ADN circular¹



- >100 tipos identificados²
- ~30–40 anogenital^{2,3}
 - ~15–20 oncogénicos^{*,2,3}
 - HPV 16 and HPV 18 se encuentran en la mayoría de los cánceres cervicales en el mundo (>70%).⁴
 - Seguidos por: 45, 31, 33, 52 y 58
 - Tipos No oncogénicos^{**}
 - HPV 6 y 11 están frecuentemente asociados con verrugas anogenitales.³

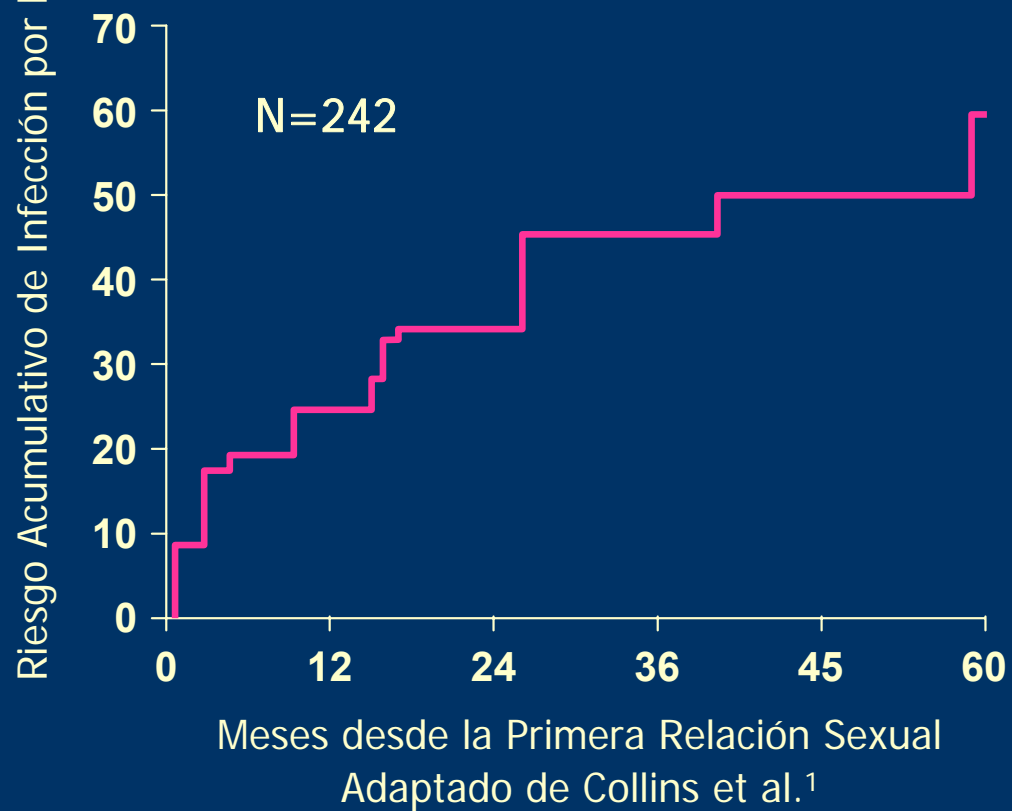
***Alto Riesgo; ** Bajo Riesgo**

1. Howley PM, Lowy DR. In: Knipe DM, Howley PM, eds. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven; 2001:2197–2229.

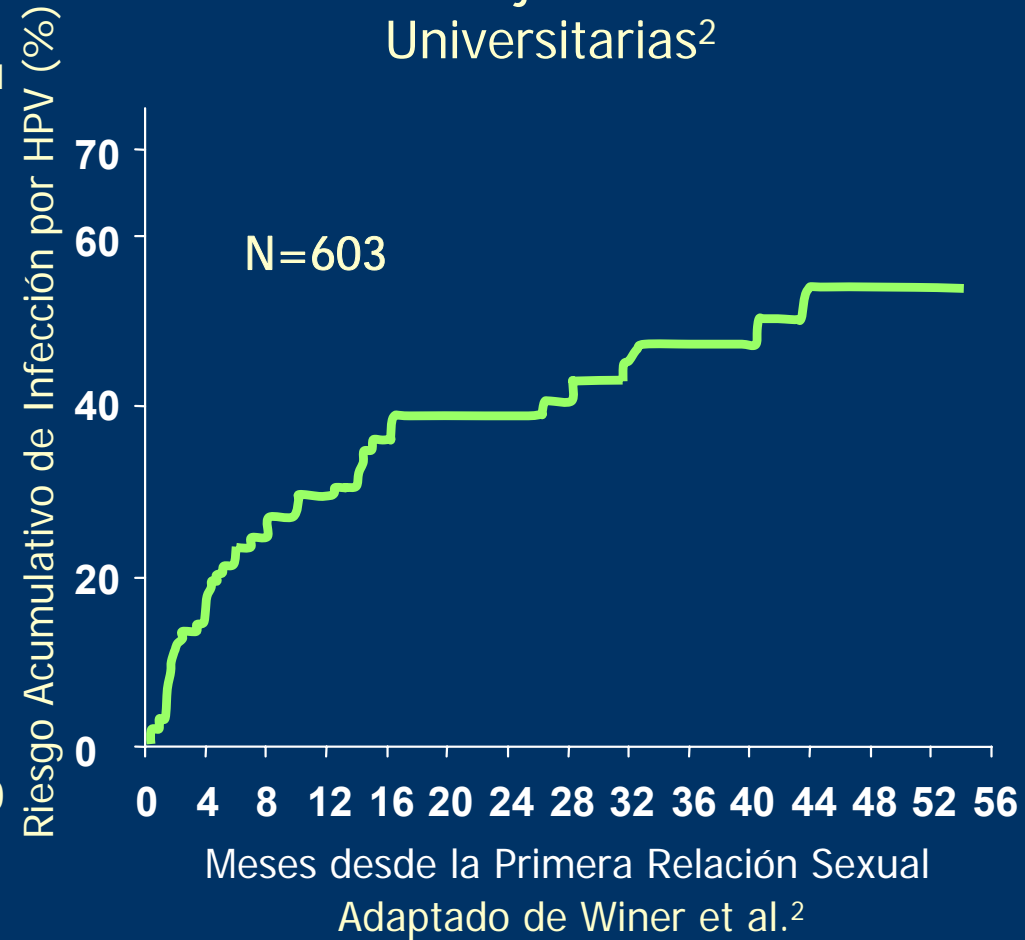
2. Schiffman M, Castle PE. *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127:930–934. 3. Wiley DJ, Douglas J, Beutner K, et al. *Clin Infect Dis.* 2002;35(suppl 2):S210–S224. 4. Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, et al. *Int J Cancer.* 2004;111:278–285.

Riesgo de Adquirir HPV luego de la Primera Relación Sexual

Riesgo Acumulativo de Infección Cervical por HPV en Mujeres Adolescentes con única pareja sexual¹



Estudio en Mujeres Estudiantes Universitarias²



1. Collins S, Mazloomzadeh S, Winter H, et al. *BJOG*. 2002;109:96-98. 2. Winer RL, Lee S-K, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: Incidence and risk factors in a cohort of female university students. *Am J Epidemiol*. 2003;157:218-226, by permission of Oxford University Press.

HPV y Verrugas Genitales



Perianal warts

- HPV 6 y 11 son responsables de >90% de las verrugas anogenitales¹
- Clínicamente aparentes en ~1% de la población sexualmente activa en US²
- El riesgo estimado de desarrollar verrugas genitales a lo largo de la vida es de ~10%^{3,4}

HPV y Verrugas Anogenitales

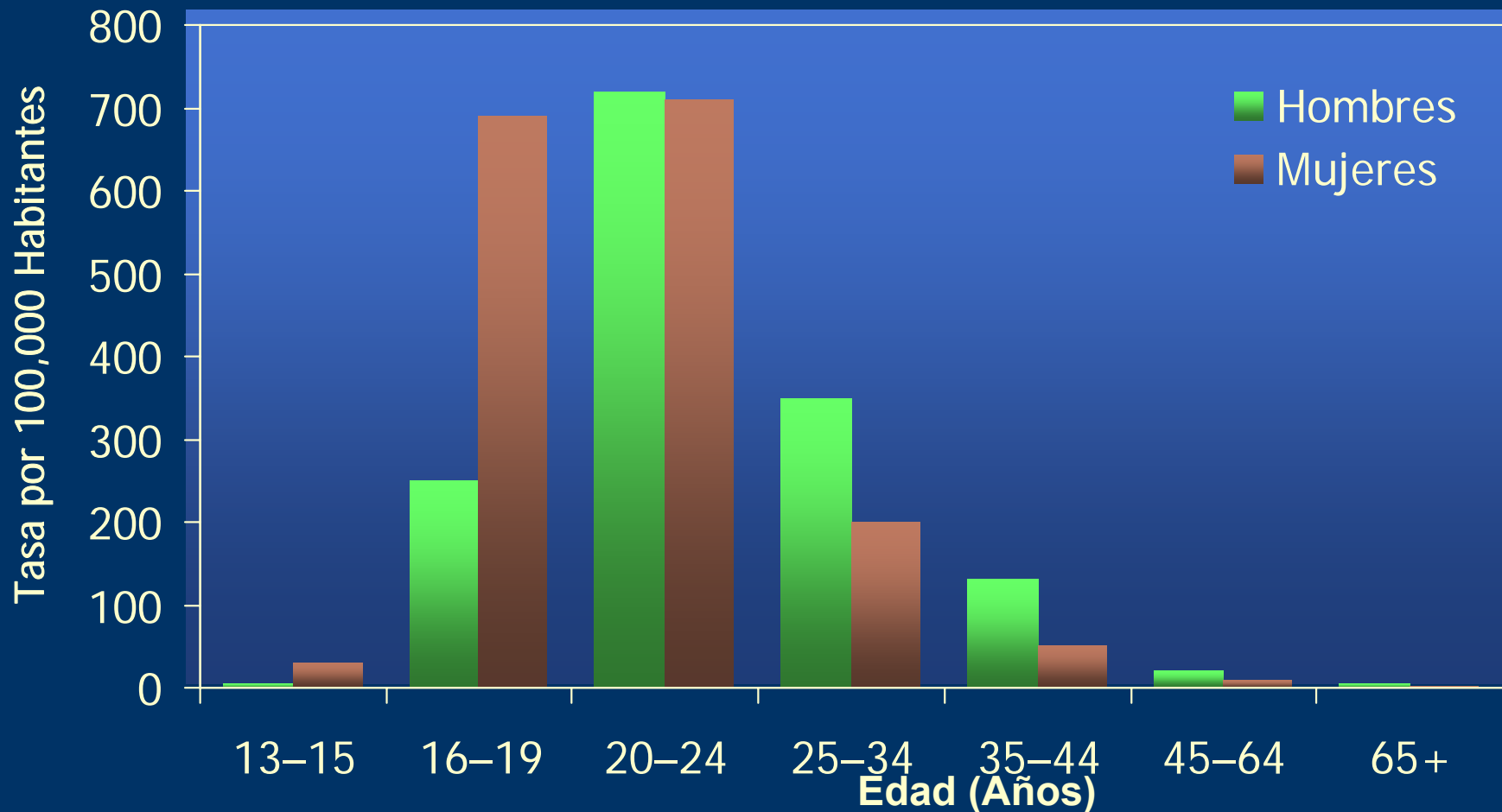


Genital warts

- Infectividad >75%¹
- Cerca del 40% remiten espontáneamente.²
- El tratamiento puede ser doloroso e intimidante.³
- Existen terapias tópicas y quirúrgicas.⁴
- Las tasas de recurrencia varía ampliamente.⁴
 - tan bajo como 5% (con el tratamiento láser)
 - tan alto como 65% (con otros tratamientos)

Verrugas Genitales: Una Patología de Jóvenes¹

Tasa de diagnóstico de verrugas anogenitales (primer episodio) en Clínicas de Medicina Genitourinaria en Inglaterra y Gales (2000)



1. *CDR Wkly (Online)*. 2001;11(35). Available at: <http://www.hpa.org.uk/cdr/archives/2001/cdr3501.pdf>.

HPV y Cáncer: Un Amplio Espectro¹

Cáncer	% Asociado a Ciertos Tipos de HPV
Cervical ^{*,1}	>99%
Vaginal ²	~50%
Vulvar ²	~50%
Peneano ²	~50%
Anal ²	~85%
Orofaringeo ^{2,3}	~20%
Laringeo y Tracto Aerodigestivo ²	~10%

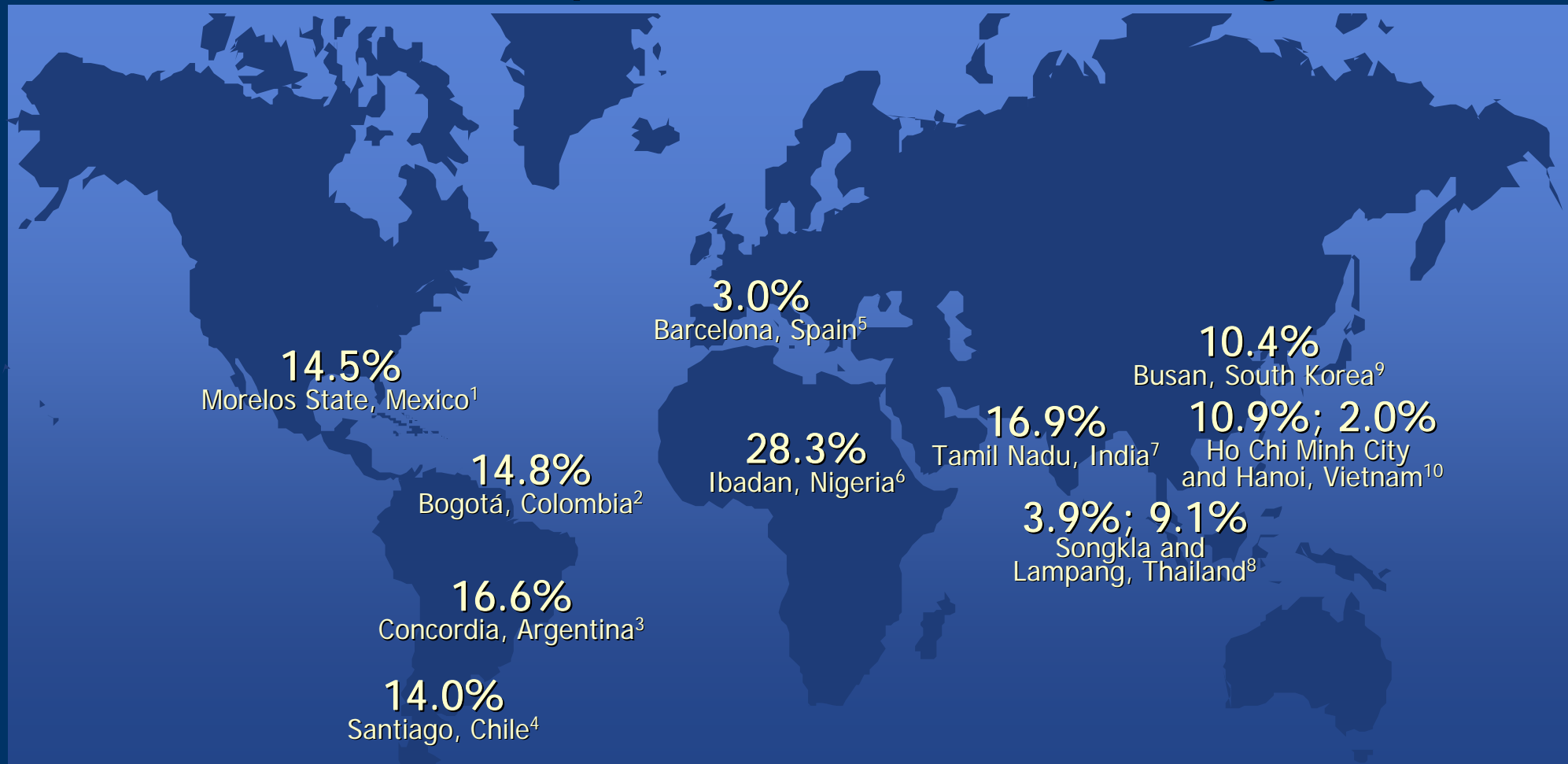
*Incluye cáncer y CIN

1. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. *J Pathol.* 1999;189:12–19.

2. World Health Organization. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999:1–22.

3. Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, et al. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95:1772–1783.

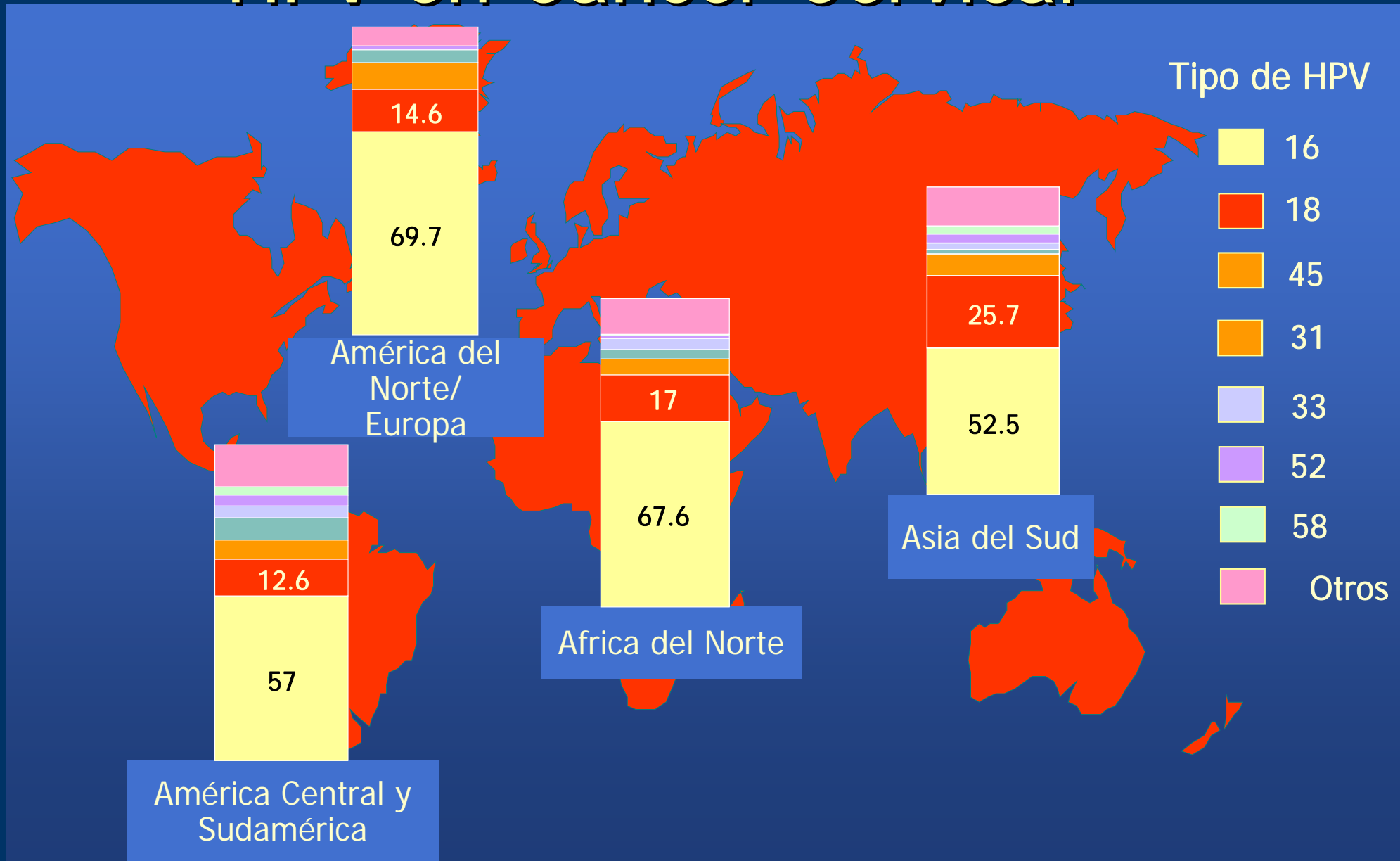
Prevalencia Mundial del HPV: IARC* Population-Based Surveys



*IARC = International Agency for Research on Cancer

1. Lazcano-Ponce E, Herrero R, Muñoz N, et al. *Int J Cancer*. 2001;91:412–420. 2. Molano M, Posso H, Weiderpass E, et al. *Br J Cancer*. 2002;87:324–333. 3. Matos E, Loria D, Amestoy GM, et al. *Sex Transm Dis*. 2003;30:593–599. 4. Ferreccio C, Prado RB, Luzoro AV, et al. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13:2271–2276. 5. de Sanjosé S, Almirall R, Lloveras B, et al. *Sex Transm Dis*. 2003;30:788–793. 6. Thomas JO, Herrero R, Omigbodun AA, et al. *Br J Cancer*. 2004;90:638–645. 7. Franceschi S, Rajkumar R, Snijders PJ, et al. *Br J Cancer*. 2005;92:601–606. 8. Sukvirach S, Smith JS, Tunsakul S, et al. *J Infect Dis*. 2003;187:1246–1256. 9. Shin HR, Lee DH, Herrero R, et al. *Int J Cancer*. 2003;103:413–421. 10. Anh PT, Hieu NT, Herrero R, et al. *Int J Cancer*. 2003;104:213–220.

Prevalencia Mundial de Tipos de HPV en Cáncer Cervical*,1

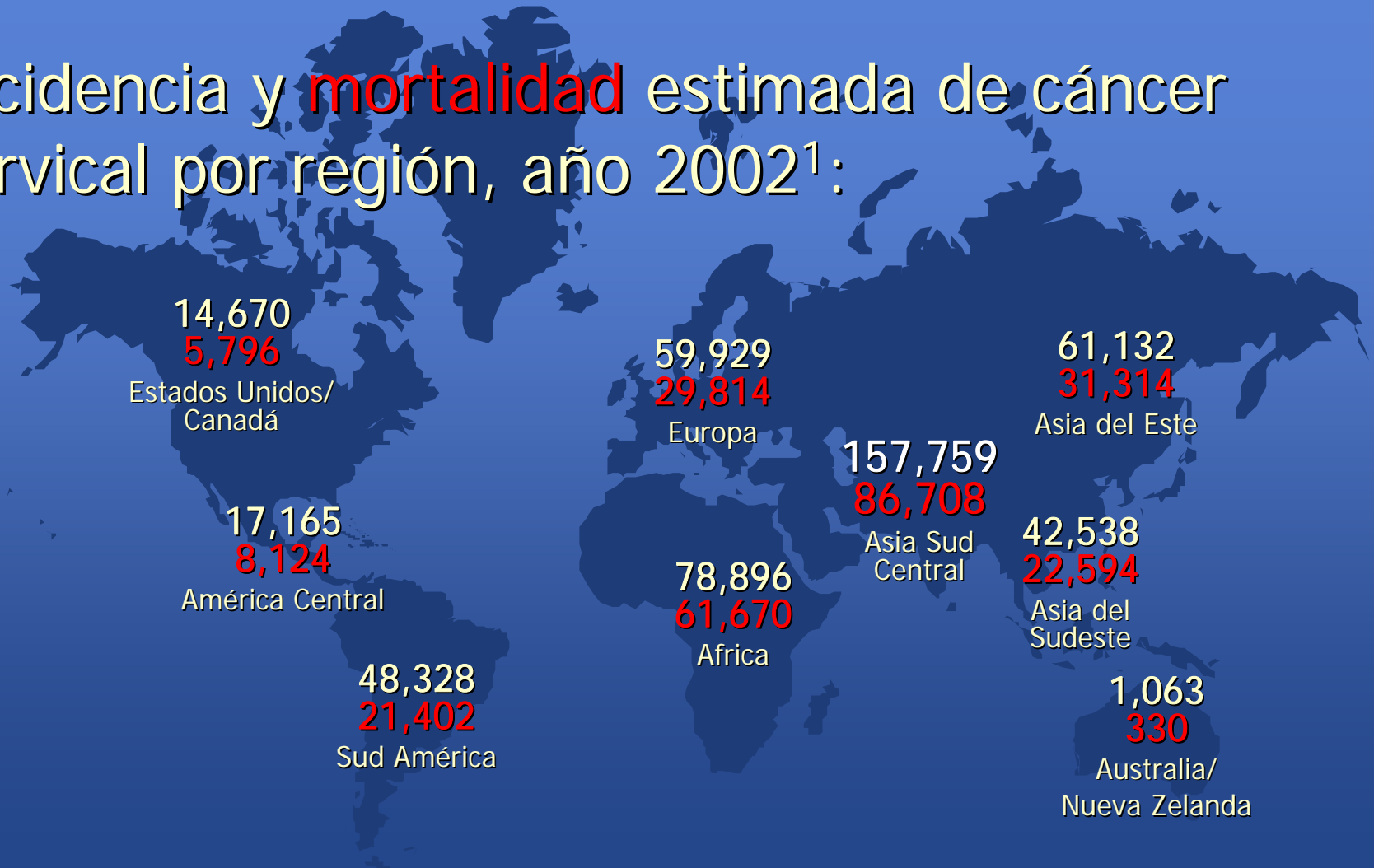


*A pooled analysis and multicenter case control study (N = 3607)

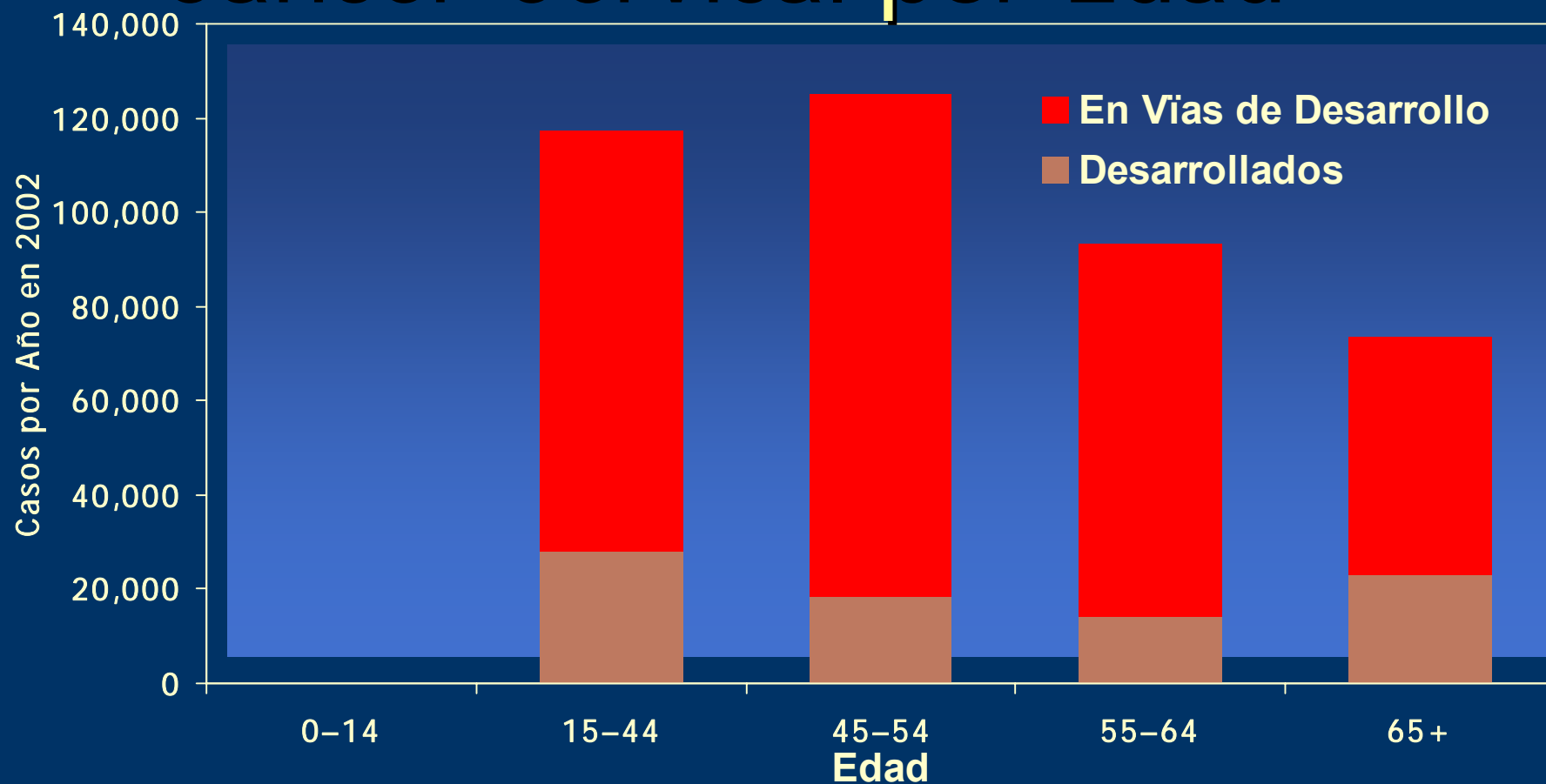
1. Muñoz N, Bosch FX, Castellsagué X, et al. *Int J Cancer*. 2004;111:278-285.

Incidencia de Cáncer Cervical y Mortalidad Estimada por Región

- Incidencia y **mortalidad** estimada de cáncer cervical por región, año 2002¹:



Distribución de Nuevos Casos de Cáncer Cervical por Edad¹



	Grupo Etario				
	0-14	15-44	45-54	55-64	65+
En Vías de Desarrollo	133	117,242	125,040	93,485	73,369
Desarrollados	0	27,828	18,513	14,021	23,075

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. Lyon, France: IARC Press; 2004.

Vacuna para HPV

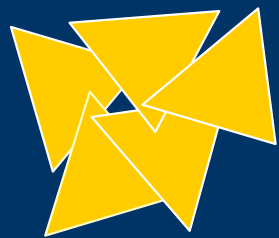
Ensamblado de las VLP's

Modelo Estructural de Papilomavirus VLP*

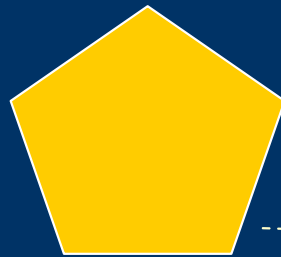
Proteína L1
(55–57 kD)

Capsómero L1 (~280 kD)

VLP
(~20,000 kD)



5 x L1
→



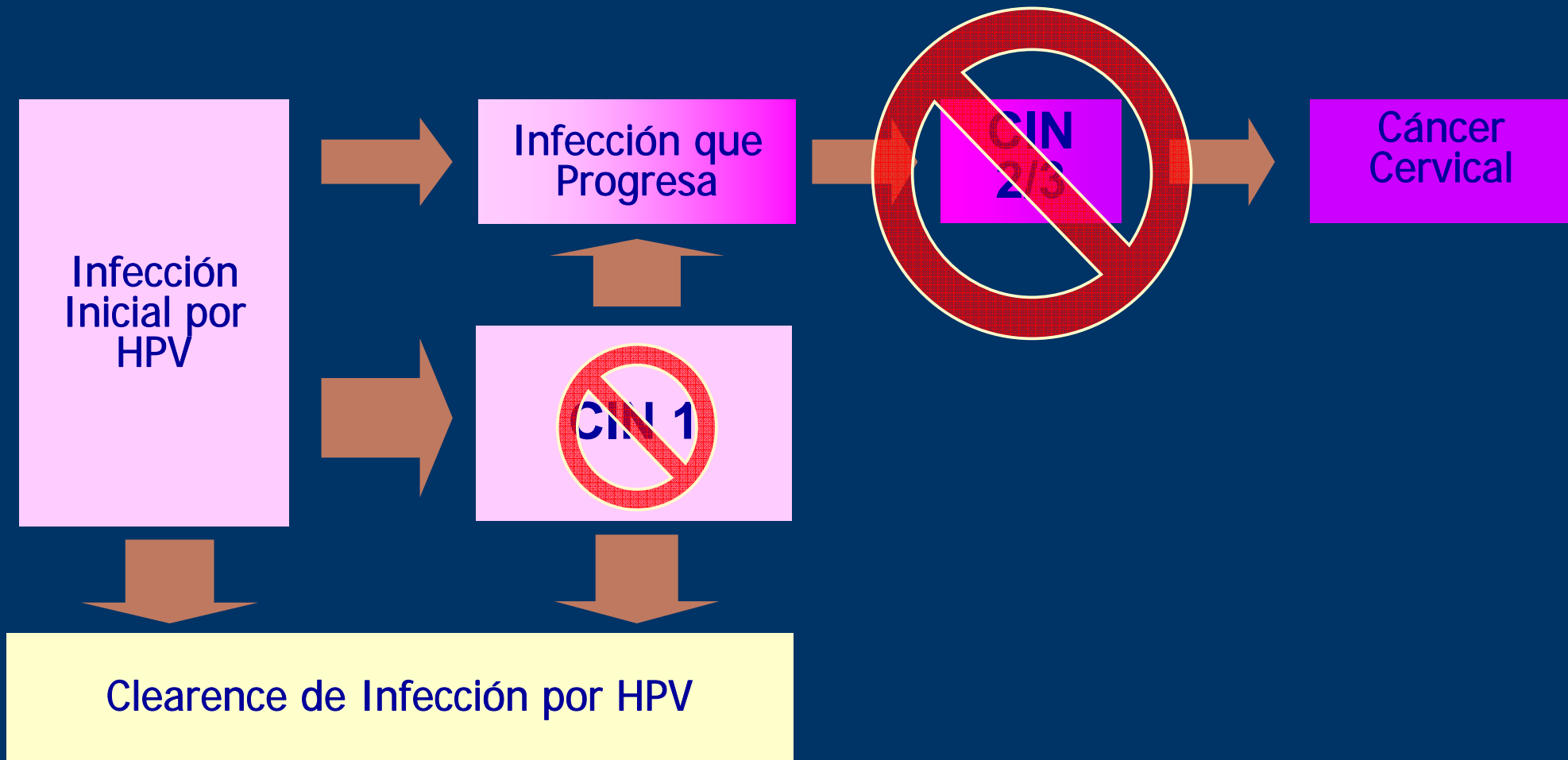
72
Capsómeros
→



* VLP = Virus-like particle.

1. Kirnbauer R, Booy F, Cheng N, Lowy DR, Schiller JT. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89:12180–12184.
2. Syrjänen KJ, Syrjänen SM. Chichester, United Kingdom: John Wiley & Sons, Inc; 2000:11–51.

La Historia Natural de la Infección por HPV y la demostración de la prevención del Cáncer a través de la Vacuna^{1,2}



1. Franco EL, Harper DM. *Vaccine*. 2005;23:2388–2394.

2. Pagliusi SR, Aguado MT. *Vaccine*. 2004;23:569–578.

GARDASIL® Vacuna Cuadivalente Recombinante de Merck (HPV L1 VLP¹)

- Cuadivalente (Tipos 6, 11, 16, 18) de L1 VLP
- Las VLP´s se manufacturan en cultivos de *Saccharomyces cerevisiae*
 - Las vacunas cultivadas han sido administradas en millones de niños y adultos.
- Adjuvante: Aluminio 225 µg por dosis
- 0.5 mL (volumen de inyección)
- 3 dosis en 6 meses (0-2-6)



GARDASIL® es Marca Registrada de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.

*VLP = Virus-like particle.

1. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. *Lancet Oncol.* 2005;6:271–278.

Composición de Gardasil®

Vacuna Cuadrivalente: Tipos 6, 11, 16 y 18

- Tipos 16 y 18: causantes de aproximadamente:
 - 70 % de los casos de cáncer de cuello de útero y CIN 2/3.
 - 25 % de los casos de CIN 1.
- Tipos 6 y 11: causantes de aproximadamente:
 - 90 % de los casos de verrugas genitales.
 - 9 % a 12 % de los casos de CIN 1

Aprobación de Gardasil® - 2006

- Aprobada por FDA: 8 de Junio
- Aprobada por EMEA: 21 de Septiembre
- Aprobada por ANMAT: 26 de Octubre

Target de Vacunación

- El momento más oportuno para inmunizar es antes de la exposición al virus del HPV.
 - Basta solo una relación sexual para el contagio del HPV
- Los datos de Gardasil® han demostrado:
 - Eficacia en mujeres adultas de 16 a 26 años de edad
 - Inmunogenicidad en niños y adolescentes de 9 a 15 años de edad.

Dosificación y Administración

- El esquema de administración es de 3 dosis.
 - 0, 2 y 6 meses
- Si fuera necesario otro esquema:
 - la 2da dosis deberá administrarse como mínimo 1 mes después de la 1ra dosis,
 - la 3ra dosis deberá administrarse como mínimo 3 meses después de la 2da dosis.
- Gardasil® ofrece flexibilidad de administración dentro de un período de 1 año.
- Gardasil® debe administrarse por vía IM

GARDASIL® Fase III

Subestudio de Inmunogenicidad en Adolescentes

Porcentaje de Seroconversión al mes 7

Porcentaje de seroconversión: comparación entre grupos
(no-inferior; $P < 0.001$)*

Ensayo	Niñas 10–15 años % (95% IC) (n=506)	Niños 10–15 años % (95% IC) (n=508)	Mujeres 16–23 años % (95% IC) (n=511)
Anti-HPV 6	100 (99.1%,100%)	100 (99.1%,100%)	100 (98.9%,100%)
Anti-HPV 11	100 (99.1%,100%)	100 (99.1%,100%)	100 (98.9%,100%)
Anti-HPV 16	100 (99.1%,100%)	100 (99.1%,100%)	100 (98.8%,100%)
Anti-HPV 18	100 (99.1%,100%)	99.8 (98.7%,100%)	99.1 (97.4%,99.8%)

IC = intervalo de confianza

GARDASIL® es marca registrada de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.

* Un Valor de $P < 0.025$ concluye que la respuesta anti-HPV tipo específica en niñas y niños de 10-15 años de edad no fue inferior a la respuesta de mujeres de 16–23 años de edad.

GARDASIL® (20/40/40/20 µg)

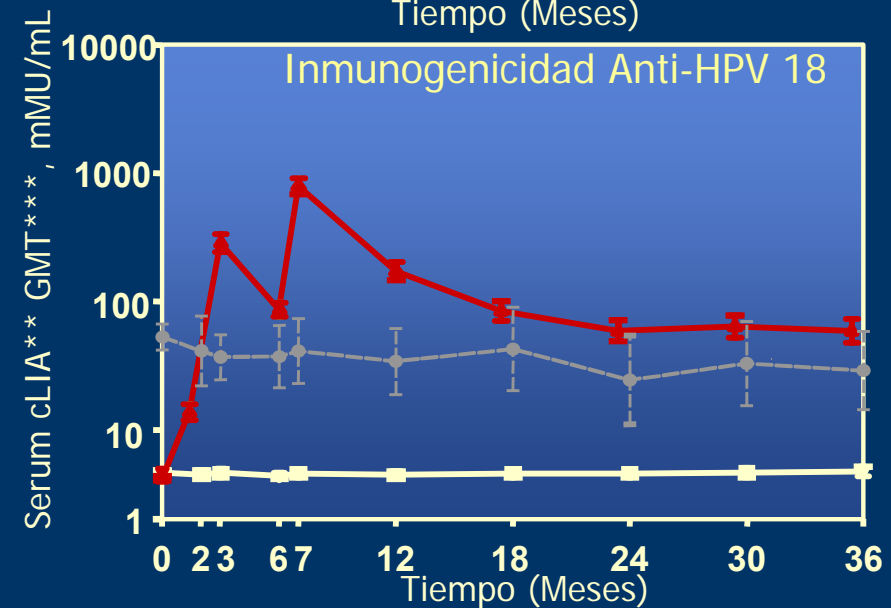
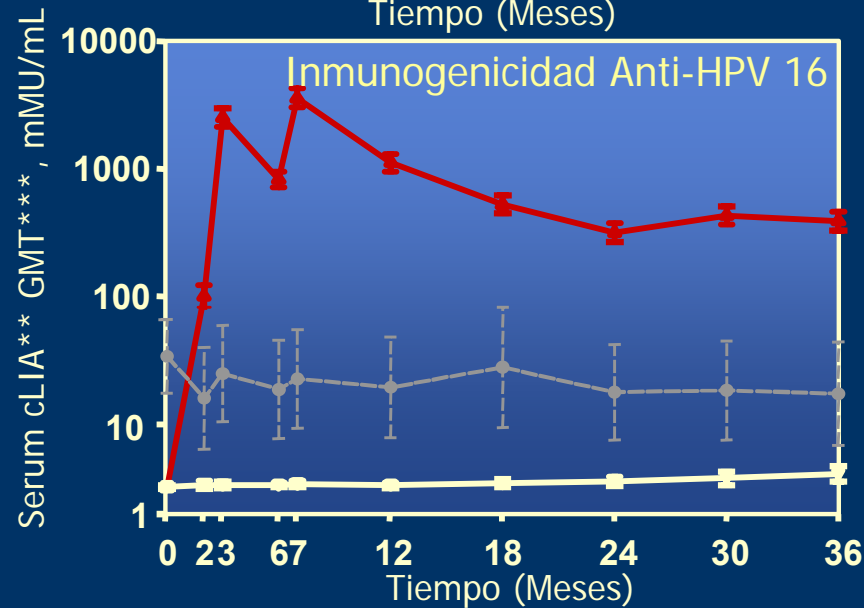
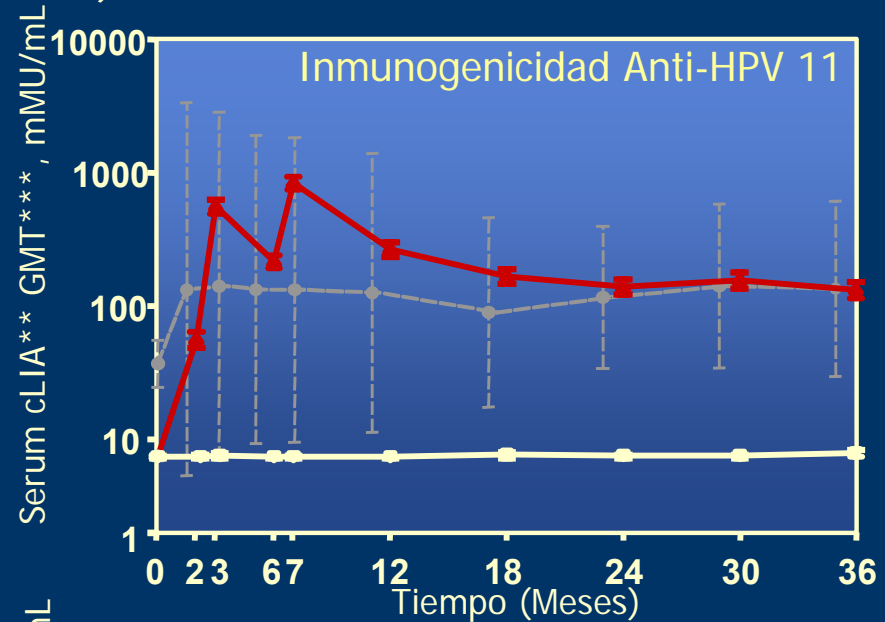
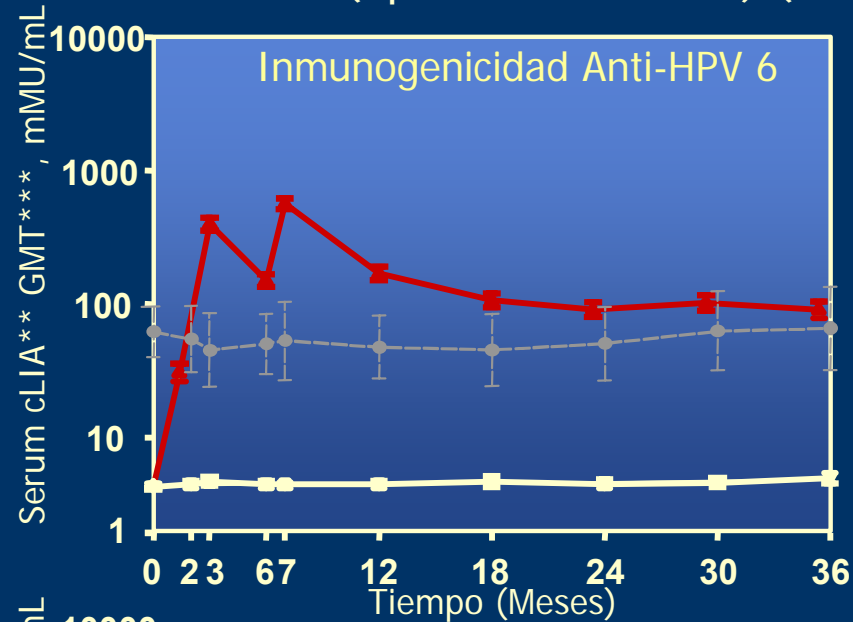
Inmunogenicidad Anti-HPV

Estudio doble ciego, placebo control, de rango de dosis de vacuna L1 VLP cuadrivalente (tipos 6, 11, 16, 18) (N=1106).

▲ Per-Protocol (GARDASIL)

● Basal HPV Seropositivo y PCR*
Sujetos Negativos (Grupo Placebo)

▼ Per Protocol Placebo



GARDASIL es marca registrada de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA.

*PCR = reacción en cadena de la polimerasa; **cLIA = inmunoensayo competitivo luminex; ***GMT = geometric mean titer

Estudios de Fase II / III Combinados de GARDASIL®: Estudio de Eficacia Secundaria*

Población pre-determinada Intention-to-Treat Modificada (ITTM)

Duración media de seguimiento = 4, 3, y 2 años dependiendo del estudio

	Vacunados		Placebo		Eficacia (%)	95% IC	Valor de P
	n	Casos	n	Casos			
ITTM HPV 16/18- relacionado al CIN 2/3 o AIS	9342	1	9400	81	99	(93–100)	< 0.001
CIN 2	9342	1	9400	55	98	(89–100)	
CIN 3 or AIS	9342	0	9400	52	100	(93–100)	

ITTM = received ≥1 vaccination; HPV 16/18 sero(-) and HPV 16/18 DNA(-) at day 1; cases were counted starting 30 days after first vaccination.
GARDASIL es marca registrada de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA

Programa de Estudios Clínicos Gardasil®

Protocolo 005
(N=2391)
Mujeres 16-23 años

Protocol 007 (N=1155)
Mujeres de 16-23 años

Evaluación de
refuerzo a 5 años

Estudios de Eficacia de Fase 3 (N=18000)
Mujeres de 16-23 años

Duración de la eficacia
Estudio de Registro de la Región Nórdica – (2019)

Estudio de Fase 3 en
Adolescentes (N=18000)

Estudio de Eficacia en
Mujeres de edad media

Estudio de Registro de la Región Nordica –
(2019)

Jan 2003 Jan 2004 Jan 2005 Jan 2006 Jan 2007 Jan 2008 Jan 2009 Jan 2010

Consideraciones a tener en cuenta

- Aún después de la vacunación con Gardasil® , deben seguirse practicando las pruebas de screening.
- Esta vacuna no protege contra tipos de HPV no incluidos en la vacuna.
- Esta vacuna no está indicada para usarse como tratamiento de enfermedades activas por HPV.
- Debe evitarse el embarazo durante el período de vacunación con Gardasil® .