

# Actualización en vacunas: Papilomavirus

Dr Rumbao Aguirre  
Jerez, 25 de Noviembre 2016

# De que vamos a hablar...

- Patogenia
- Carga de enfermedad
- Vacunas disponibles
  - Pautas e indicaciones
- Estrategias de vacunación
  - Recomendaciones
  - Vacunación en varones
- Nuevas vacunas

# Patogenia

- Relación causal VPH -cáncer de cuello uterino
- 15 genotipos oncogénicos
  - 16 y 18: 70-% cánceres de cérvix
  - 16, 18, 45, 31, 33 y 52: 85 % de los casos.
- VPH mucosales: 6 y 11
  - 90 % de las verrugas genitales en ambos sexos.

# Clínica

- 80 % de las mujeres
  - condilomas acuminado
  - Lesiones cervicales : CIN
  - Cáncer de cérvix: VPH 16 y 18
  - Otras localizaciones genitales
  - Neoplasias de cabeza y cuello en ambos sexos.



**Table 1. Crude incidence rates of HPV-related cancers**

	Male	Female
Cervical cancer	-	10.6
Anal cancer	0.4-1.9	0.3-1.8
Vulva cancer	-	1.6-4.0
Vaginal cancer	-	0.3-0.7
Penile cancer	1.2-2.8	-
Pharynx (excluding nasopharynx)	5.9	0.7

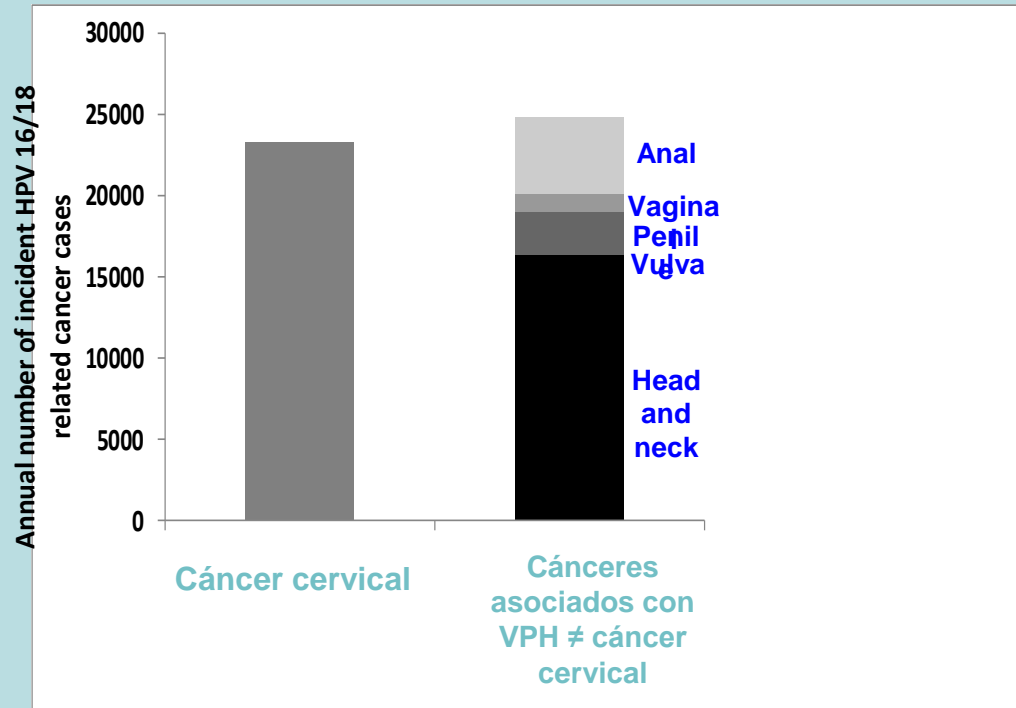
Please refer to country report for data sources

Tasas por 100000

# Aumento de los cánceres asociados a VPH no cervicales en Europa



La carga estimada de los cánceres relacionados con los tipos 16 y 18



El número anual de cánceres por VPH no cervicales, relacionados con los tipos 16 y 18, es similar al número anual de cánceres cervicales en Europa.



**848  
muertes  
por CC**

## Estimaciones de la carga de enfermedad por infección cervical por VPH en España



438.358 CITOLOGÍA ANORMAL

287.067 detectadas en cribado trianual

151.291 no detectadas

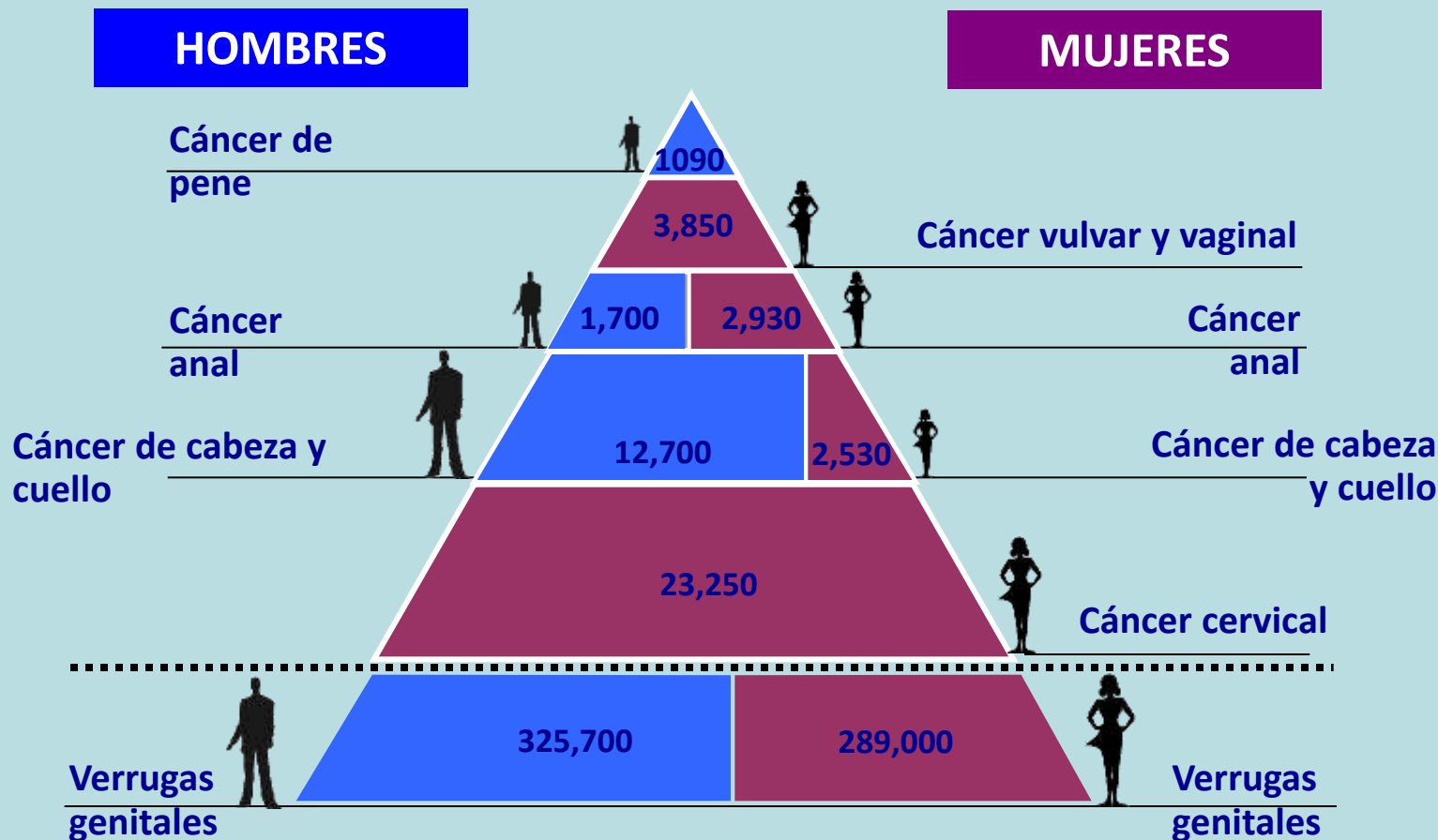
32.58  
6 en  
18-24

247.400  
en 25-65

7.081  
en  
65+

INE 2013 a,b; Afrodita (de sanjose 2008), Cleopatra (Castellsague 2009, 2012); SISAP (Rodríguez Sales 2013); Registros poblacionales de Tarragona y Gerona

# CARGA DE LA ENFERMEDAD POR VPH EN MUJERES Y HOMBRES EN EUROPA



Forman, et al. Vaccine 2012  
Martel, et al. Lancet Oncol 2012 (cancers)  
Hartwig, et al. BMC Cancer 2012 (genital warts)



# Prevención

- Educación sexual
- Diagnóstico precoz
- Vacunación profiláctica

Vacunas disponibles

<b>Nombre comercial</b>	<b>Cervarix®</b>	<b>Gardasil®</b>
<b>Laboratorio</b>	GlaxoSmithKline	Sanofi Pasteur MSD
<b>Principio activo</b>	Proteína L1 del VPH: - Tipo 16 (20 µg) - Tipo 18 (20 µg)	Proteína L1 del VPH: - Tipo 6 (20 µg) - Tipo 11 (40 µg) - Tipo 16 (40 µg) - Tipo 18 (20 µg)
<b>Sistema de expresión de la proteína L1</b>	Baculovirus	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
<b>Adyuvante</b>	ASO4 = 500 µg Al (OH) <sub>3</sub> y 50 µg MPL*	225 µg Hidroxi-fosfato-sulfato de Al amorfo
<b>Indicación</b>	Lesiones genitales premalignas (cervicales, vulvares y vaginales) y cáncer de cérvix causados por determinados tipos específicos del VPH en mujeres a partir de los 9 años de edad Lesiones anales preneoplásicas y cáncer anal relacionados con ciertos tipos específicos del VPH en hombres y mujeres a partir de los 9 años	Lesiones genitales preneoplásicas (cervicales, vulvares y vaginales) y cáncer cervical relacionados con ciertos tipos específicos del VPH en mujeres a partir de los 9 años Lesiones anales preneoplásicas, cáncer anal y verrugas genitales externas relacionadas con ciertos tipos específicos del VPH en hombres y mujeres a partir de los 9 años
<b>Pauta de vacunación</b>	0 y 6 meses (9-14 años) 0, 1 y 6 meses (≥ 15 años)	0 y 6 meses (9 a 13 años) 0, 2 y 6 meses (≥ 14 años)
<b>Vía de administración</b>	Intramuscular	Intramuscular

# Estudios vacunales

- Inmunogenicidad
- Eficacia:
  - Para ambas vacunas, superior al 95 % para la prevención de las lesiones precancerosas 16 y 18,
  - Protección cruzada sobre otros tipos de VPH no incluidos en ambas vacunas (31, 33 y 45)
- Efectividad
  - Infección VPH, verrugas genitales, preneoplasias cervix
  - Varones: VPH4 (verrugas y lesiones precancerosas y cancerosas anales)
- Seguridad
  - 100 millones de dosis administradas entre ambas vacunas
  - Reactogenicidad local y el dolor muscular generalizado

# Pautas de administración

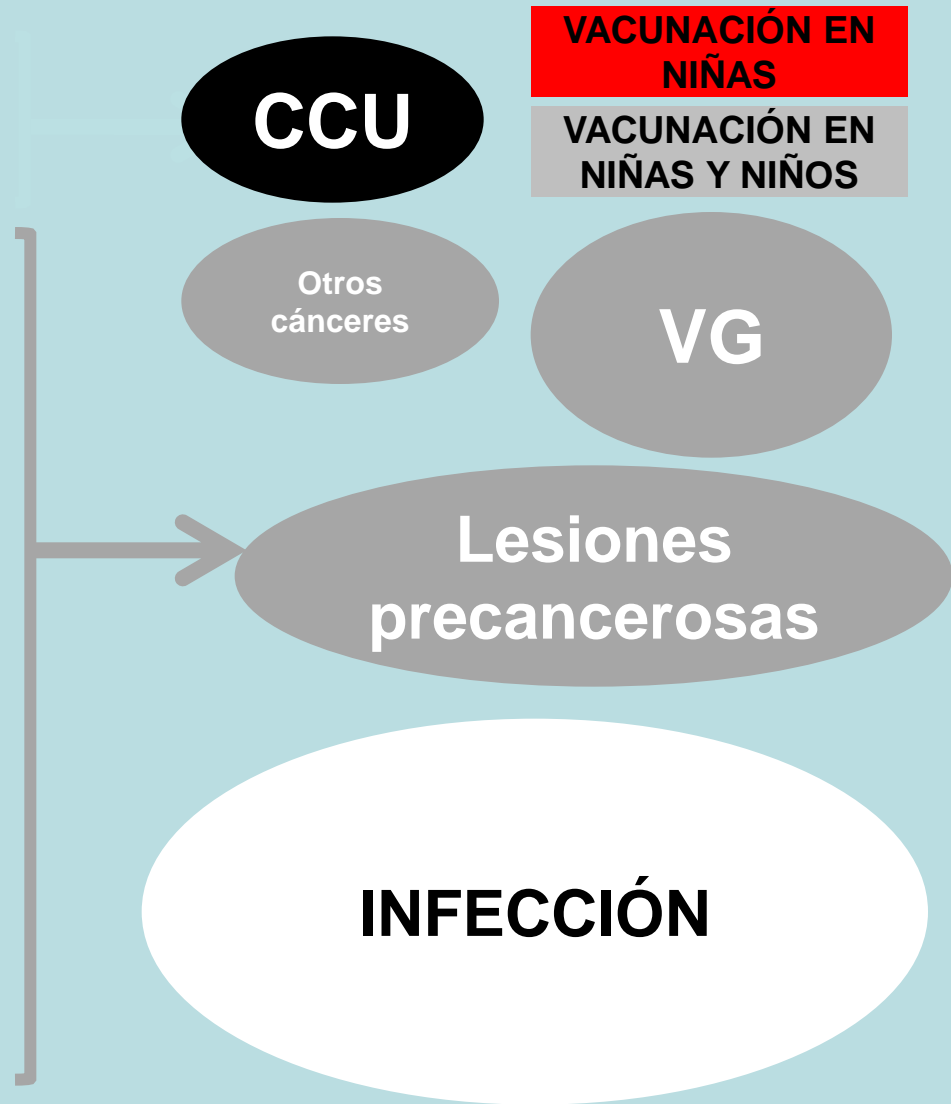
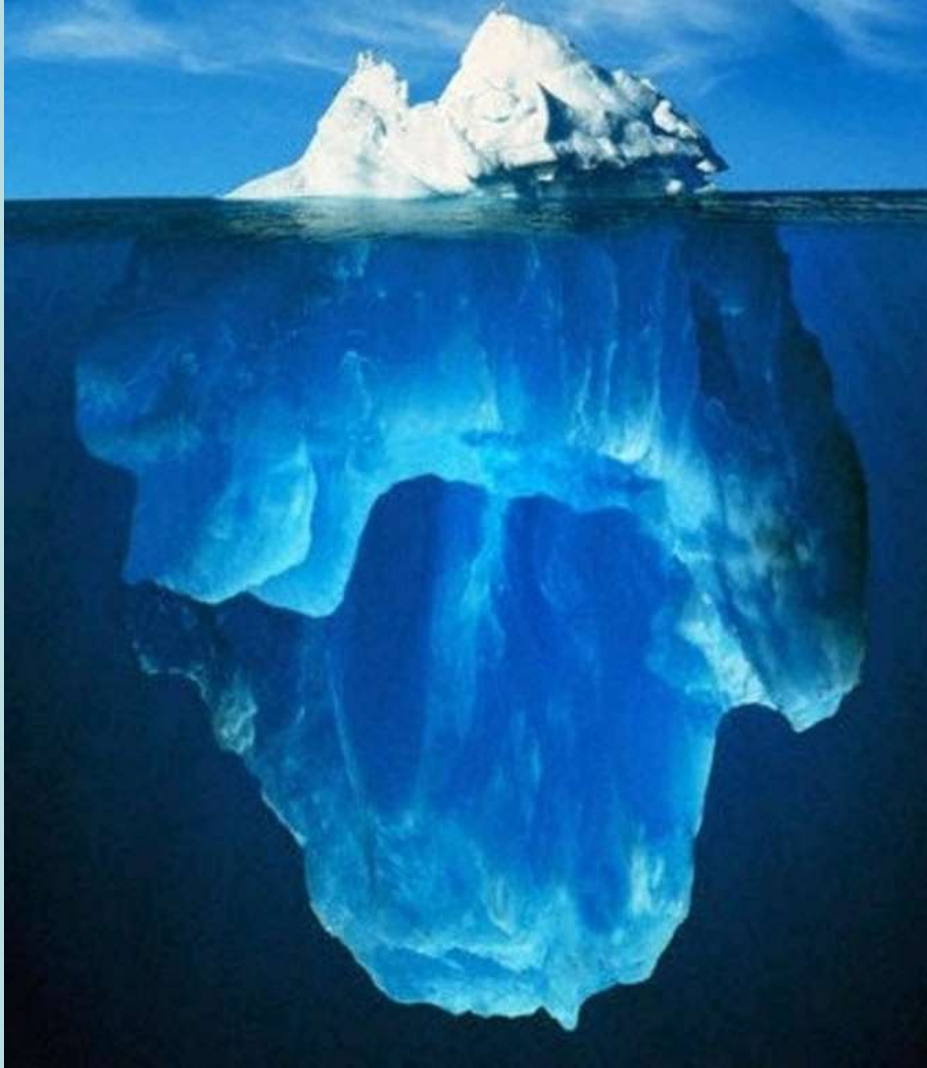
<b>Gardasil®</b>	<b>Cervarix®</b>
Personas de 9 a 13 años inclusive: Puede administrarse siguiendo una pauta de 2 o de 3 dosis: - Dos dosis 0 y 6 meses - Tres dosis: 0, 2 y 6 meses	Personas de 9 a 14 años inclusive: - Dos dosis: 0 y 6 meses
Personas de 14 años en adelante: - Tres dosis: 0, 2 y 6 meses	Personas de 15 años en adelante: - Tres dosis: 0, 1 y 6 meses

# Recomendaciones

- ***Calendario del consejo interterritorial***
  - Vacunación sistemática
  - 12 años
- ***Comité Asesor de Vacunas de la AEP 2016***
  - vacunación sistemática de todas las niñas entre los 11 y los 12 años de edad
  - vacunación de todas las adolescentes que no hubiesen recibido la vacuna por superar la edad fijada
  - informar y valorar la recomendación de la vacuna en varones, preferentemente a los 12 años.

# Estrategias de vacunación

# Objetivo: Control de virus





# Estrategia



1

**Incremento de las coberturas de vacunación**

2

**Aumento de las poblaciones a vacunar**

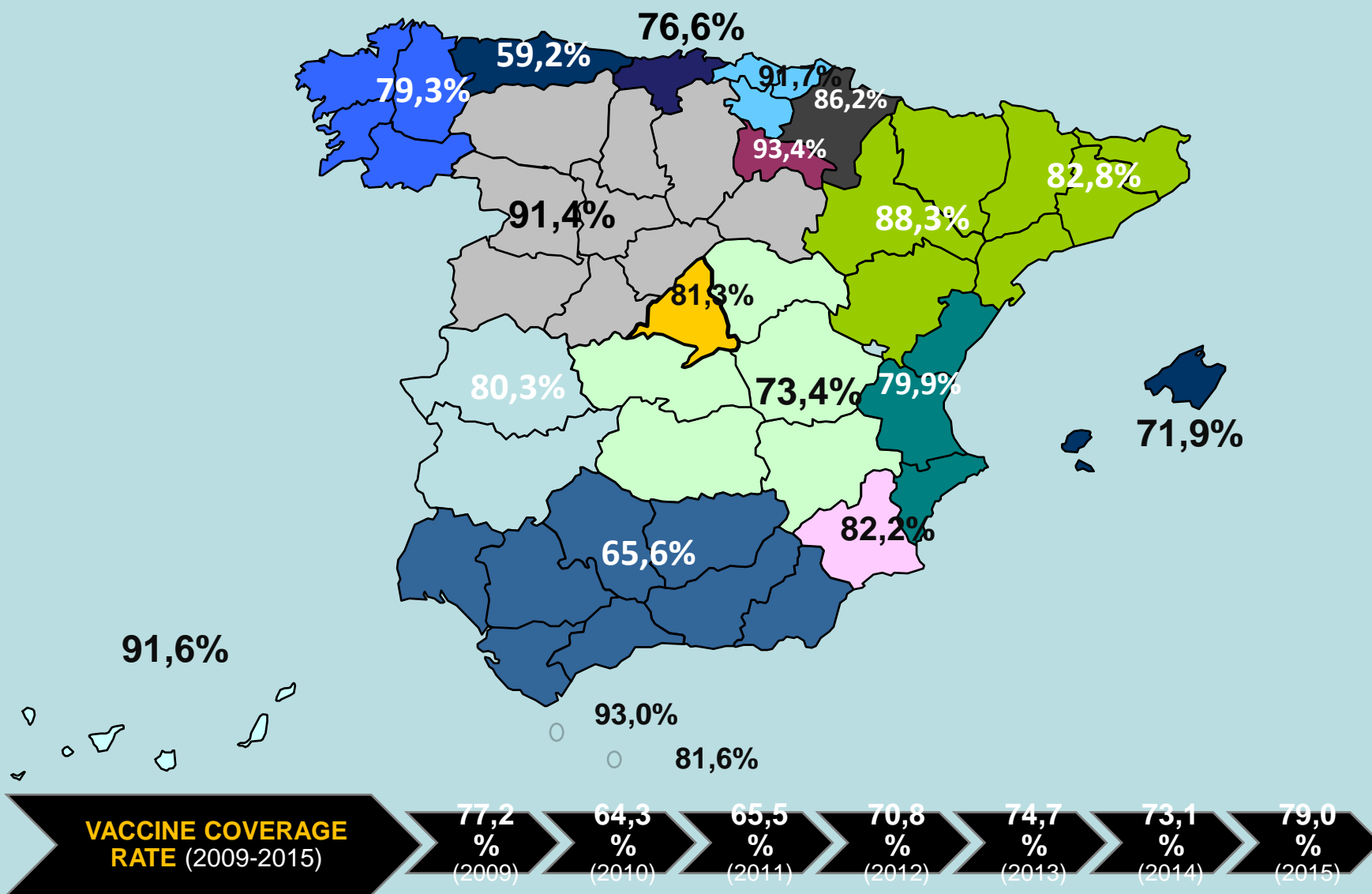
3

**Aumento de la protección que ofrecen las vacunas**

6 11 16 18 31 33 45 52 58

- ✓ **ERRADICACIÓN DEL CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO**
- ✓ **DRÁSTICA DISMINUCIÓN DEL RESTO DE CÁNCERES ASOCIADOS A VPH**

# Cobertura vacunación VPH: niñas 12 años de edad (2015)



# Cobertura vacunal

- La cobertura global de vacunación frente al VPH en niñas adolescentes en España no es la deseable,
- Media del 79 % en 2015.
- Los programas escolares de vacunación han demostrado obtener coberturas elevadas
- Mejores índices de cumplimiento la disminución de la edad de vacunación a los 12 años.

# Estratificación del riesgo y vacunación por sexo?



## Newman et al. 2015

*“La aproximación a través de la vacunación universal públicamente financiada en hombres y mujeres conseguiría alcanzar protección de grupo más rápidamente, extendiendo los beneficios a más población y maximizando la prevención del cáncer cervical.”*

*Los antecedentes de estrategias de vacunación por poblaciones han sido poco satisfactorios.*

- *Ej. HB: Las tasas de infección disminuyeron drásticamente al implementar una vacunación universal, en lugar de realizar vacunación selectiva de mujeres.*

# ¿ Por qué vacunación en varones?

**VPH  
en el varón**

La prevalencia de la infección anogenital por VPH entre hombres en EEUU es **del 15%** entre heterosexuales y **del 60%** entre HSH VIH (-) y **95%** en HSH VIH (+)

En Europa, la **prevalencia genital de VPH fue del 12,4%** entre los hombres y del 30,9% en las poblaciones de riesgo.

En el caso de la prevalencia oral del VPH: **4,5% en individuos sanos**

**VPH-4  
en el varón**

La vacunación con qVPH puede reducir de forma significativa **la carga del cáncer y enfermedades relacionadas con VPH entre los hombres**

La vacuna qVPH presenta **una eficacia del 90%** en la **prevención de infección por distintos tipos de VPH y de verrugas genitales** en varones jóvenes, y en AIN que son precursores de cáncer anal

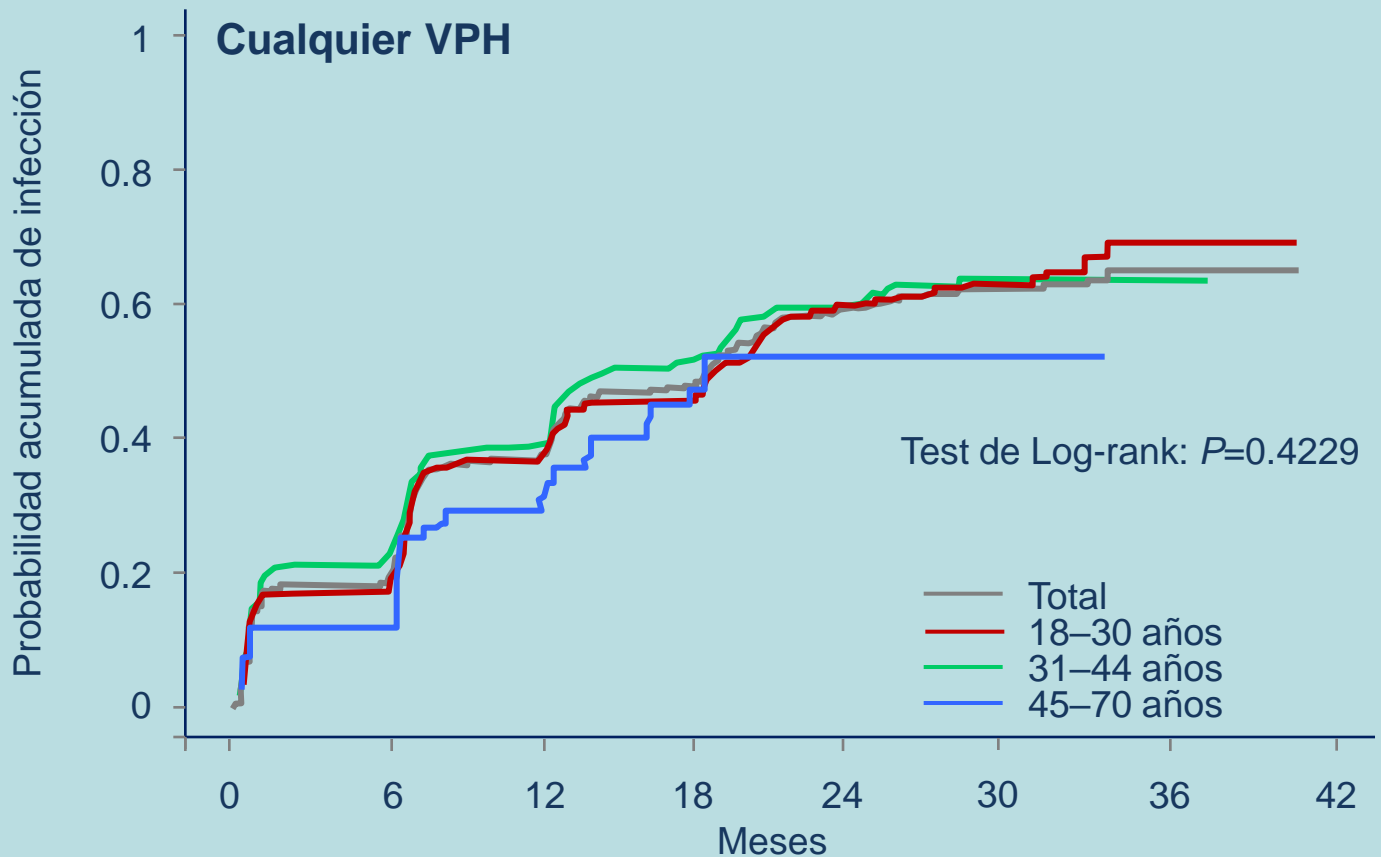
# **Aspectos a tener en cuenta del VPH en varones**

**El riesgo de infección por VPH en hombres no difiere por la edad**

**Cánceres asociados a VPH en hombres: en aumento**

# El riesgo de infección por VPH en hombres no difiere por la edad

Probabilidad total a 12 meses = 0.39 (95% CI: 0.35, 0.44)



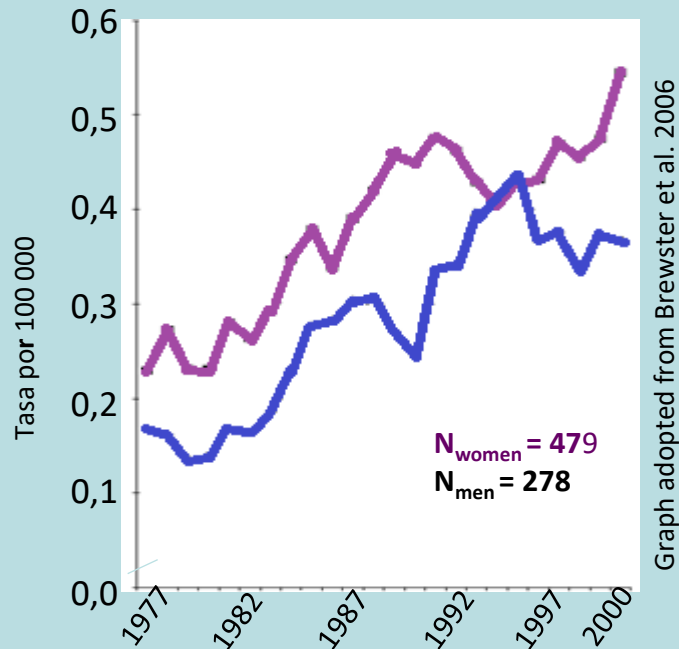
Estudio realizado en hombres con edades entre 18 y 70 años, de Brasil, México y USA, que eran VIH (-) y no reportaran historia de cáncer previa y que completaran un seguimiento mínimo de dos semanas. Media de seguimiento 27,5 semanas.

Adaptado de Giuliano AR et al. *Lancet*. 2011;377:932–940.

# Cánceres asociados a VPH en hombres: en aumento

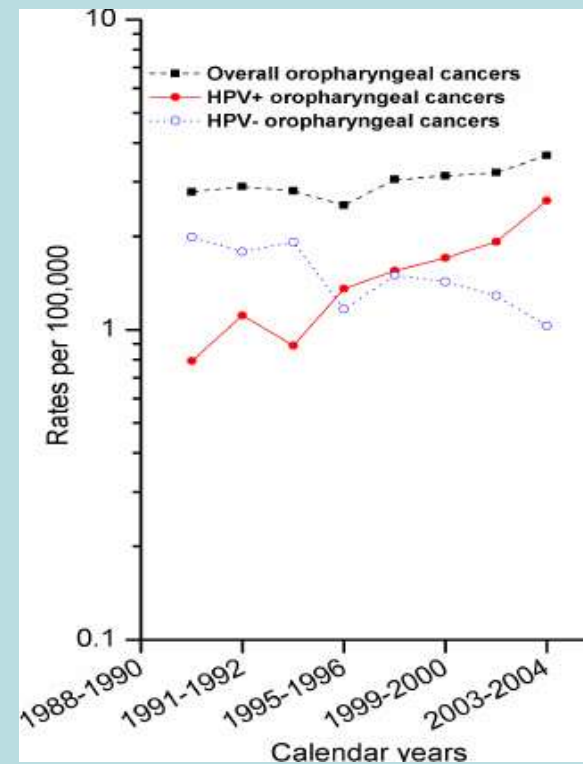
## Incidencia estandarizada por la edad de carcinoma de células anales escamosas

Escocia, 1975-2002<sup>1,a</sup>



Incidencia por 100 000

## Ratios de **incidencia** de **cánceres** orofaríngeos (1988-2004), US<sup>2</sup>



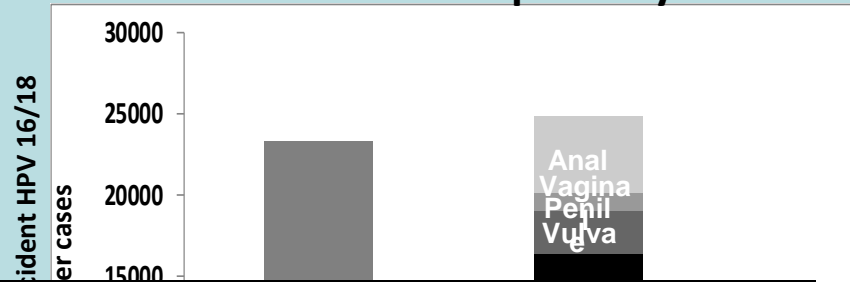
- **Total: 28% aumento**
- **HPV positivos: 225% aumento** (95% CI, 208% to 242%)
- **HPV negativos: 50% disminución** (95% CI, 47% to 53%)



# Cánceres asociados a VPH en hombres: en aumento

Incidencias observadas y proyectadas (hasta 2025) de cáncer cervical y cáncer orofaríngeo VPH (+) EEUU

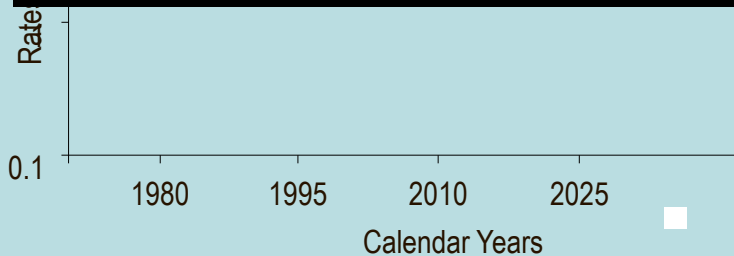
La carga estimada de los cánceres relacionados con los tipos 16 y 18



Además, **VERRUGAS GENITALES:**

En Europa:

Nuevos casos de VG en hombres : **335,301- 380,961**/100000hombres/año.



Cancer cervical

con VPH ≠ cáncer cervical

El número anual de cánceres por VPH no cervicales, relacionados con los tipos 16 y 18, es similar al número anual de cánceres cervicales en Europa.

# Recomendaciones vacunación VPH en varones



## NOVEDADES EN EL CALENDARIO DE LA AEP



*El CAV-AEP estima que se debe informar y valorar la recomendación de la administración de la vacuna tetravalente en varones a los 11-12 años.*

CAV-AEP. Importantes novedades en el calendario de vacunaciones del CAV-AEP para 2016.

Audisio RA, et al. Public health value of universal HPV vaccination. Crit Rev Oncol Hematol.2015

Who should be vaccinated against HPV? BMJ 2015; 350.

Federal Office of public Health (FOPH). Vaccination contre les HPV: recommandation de vaccination complémentaire pour les garçons et jeunes hommes ages de 11 a 26 ans.Le Bulletin de l'OFSP. 2 Marzo 2015

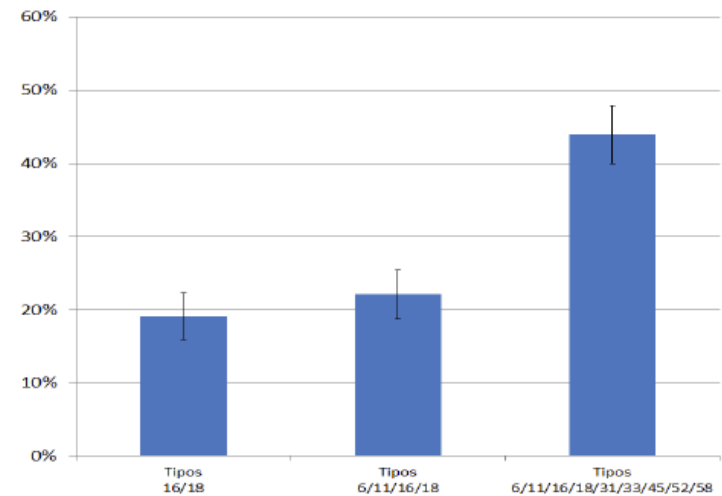
Aumento de genotipos

# PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN POR LOS TIPOS DEL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO (VPH) INCLUIDOS EN LA VACUNA NONVALENTE EN ESPAÑA: ANÁLISIS A PARTIR DEL ESTUDIO CLEOPATRE

**Figura 1:** Distribución geográfica de la población de estudio. Número (%) de participantes en cada una de las 17 CC.AA.



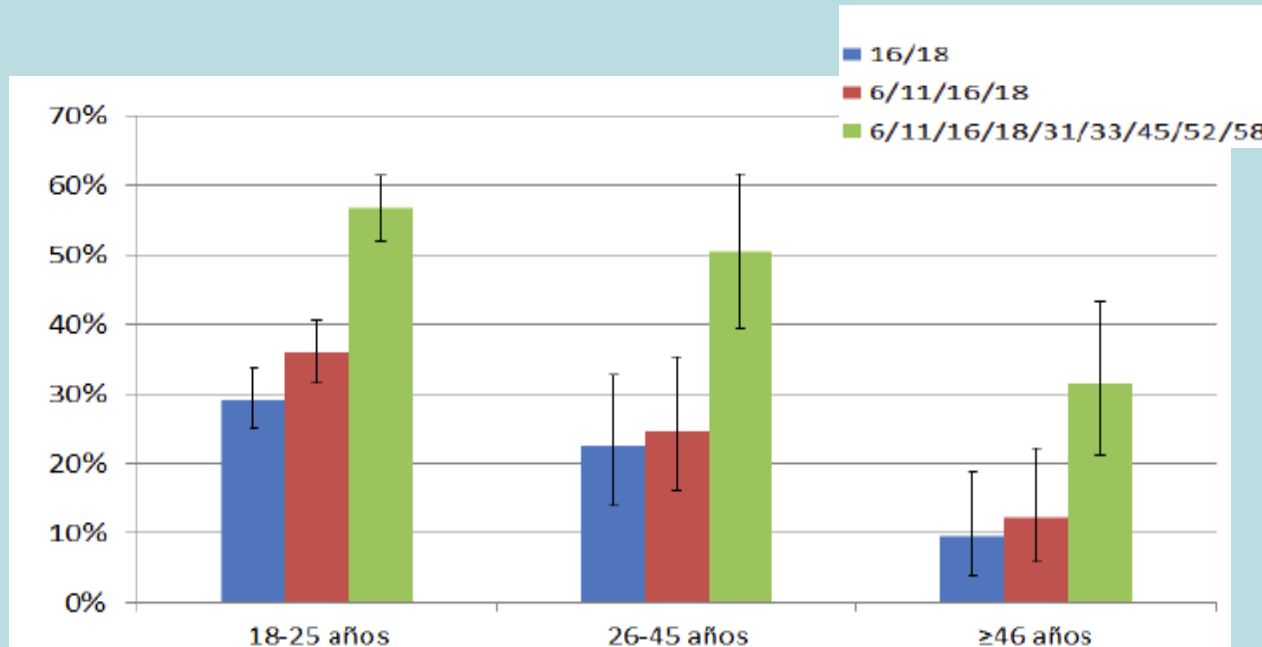
**Figura 2:** Prevalencia ajustada por edad (con IC95%) de infección por diferentes agrupaciones de tipos VPH en las mujeres positivas.



Prevalencia	19,1%	22,1%	44,0%
IC 95%	16,0-22,3	18,8-25,4	40,0-47,9

Datos obtenidos a partir del estudio CLEOPATRA: Estudio poblacional transversal realizado en 77 centros distribuidos a nivel nacional. Se incluyeron 3.261 mujeres de las cuales 606 presentaba infección por VPH. La prevalencia de la infección por VPH ajustada por la edad era de 14,3%(13,1-15,5)

# PREVALENCIA DE LA INFECCIÓN POR LOS TIPOS DEL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO (VPH) INCLUIDOS EN LA VACUNA NONVALENTE EN ESPAÑA: ANÁLISIS A PARTIR DEL ESTUDIO CLEOPATRE



Prevalencia (IC 95 %)			
Tipos 16/18	29,2% (25,1-33,7)	22,4% (14,0-32,7)	9,6% (3,9-18,8)
Prevalencia (IC 95%)			
Tipos 6/11/16/18	35,9% (31,5-40,6)	24,7% (16,0-35,3)	12,3% (5,8-22,1)
Prevalencia (IC 95%)			
Tipos 6/11/16/18/31/33/45/52/58	56,7% (52,0-61,3)	50,6% (39,5-61,6)	31,5% (21,1-43,4)

Datos obtenidos a partir del estudio CLEOPATRA: Estudio poblacional transversal realizado en 77 centros distribuidos a nivel nacional. Se incluyeron 3.261 mujeres de las cuales 606 presentaba infección por VPH. La prevalencia de la infección por VPH ajustada por la edad era de 14,3%(13,1-15,5)

# Resultados

- **La vacuna 9 VPH tiene un perfil de seguridad aceptable en sujetos que han recibido previamente la vacuna tetravalente**
- La mayoría de las reacciones en el sitio de la inyección son de intensidad leve o moderada
- **La vacuna 9 VPH es altamente inmunógena con respecto a los nuevos tipos en sujetos previamente inmunizados con la vacuna tetravalente**
  - >98% sujetos fueron seropositivos después de la 3 dosis de la vacuna 9 VPH

**¿Qué sucede con los sujetos previamente vacunados frente al VPH?**

# Según Ficha Técnica:

- **Los sujetos vacunados previamente** con un régimen de 3 dosis de los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 de la vacuna tetravalente, **pueden recibir 3 dosis de la vacuna Nonavalente.**
- **No se realizaron estudios** utilizando un régimen mixto (**intercambiabilidad**) de vacuna Nonavalente con otras vacunas frente al VPH



FUERA DE  
FICHA  
TÉCNICA

# Uso de la vacuna nonavalente en individuos previamente vacunados, completa o parcialmente, con la vacuna bi o tetravalente

Van Damme et al. Vaccine 2015

Opinión de  
expertos

Use of the nonavalent HPV vaccine in individuals previously fully or partially vaccinated with bivalent or quadrivalent HPV vaccines

Pierre Van Damme<sup>a,\*</sup>, Paolo Bonanni<sup>b</sup>, F. Xavier Bosch<sup>c</sup>, Elmar Joura<sup>d</sup>,  
Susanne Krüger Kjaer<sup>e</sup>, Chris J.L.M. Meijer<sup>f</sup>, Karl-Ulrich Petry<sup>g</sup>, Benoit Soubeyrand<sup>h</sup>,  
Thomas Verstraeten<sup>i</sup>, Margaret Stanley<sup>j</sup>

# Recomendaciones: niñas 9-14 años

Use of the nonavalent HPV vaccine in individuals previously fully or partially vaccinated with bivalent or quadrivalent HPV vaccines

Pierre Van Damme<sup>a,\*</sup>, Paolo Bonanni<sup>b</sup>, F. Xavier Bosch<sup>c</sup>, Elmar Joura<sup>d</sup>,  
 Susanne Krüger Kjaer<sup>e</sup>, Chris J.L.M. Meijer<sup>f</sup>, Karl-Ulrich Petry<sup>g</sup>, Benoit Soubeyrand<sup>h</sup>,  
 Thomas Verstraeten<sup>i</sup>, Margaret Stanley<sup>j</sup>

Van Damme et al. Vaccine 2015

Scenario	Month 0	Month 2	Month 6	Month 12	Month 18	Expected protection*
<b>Sequential doses administration</b>						
<b>A</b>	2vHPV		2vHPV			2 types
	2vHPV		2vHPV	9vHPV	9vHPV	2 types and likely protection for the 7 extra types
	4vHPV		4vHPV			4 types
	4vHPV		4vHPV	9vHPV	9vHPV	4 types and likely protection for the 5 extra types
<b>B</b>	2vHPV	2vHPV				No evidence
	2vHPV	2vHPV	9vHPV			2 types
	2vHPV	2vHPV	9vHPV	9vHPV		2 types and likely protection for the 7 extra types
	4vHPV	4vHPV				Incomplete
	4vHPV	4vHPV	9vHPV			4 types
4vHPV	4vHPV	9vHPV	9vHPV		4 types and likely protection for the 5 extra types	
<b>C</b>	2vHPV					No evidence
	2vHPV		9vHPV			2 types
	2vHPV		9vHPV	9vHPV		2 types and likely protection for the 7 extra types
	4vHPV					No evidence
	4vHPV		9vHPV			4 types
4vHPV		9vHPV	9vHPV		4 types and likely protection for the 5 extra types	
<b>Revaccination</b>						
<b>D</b>	2vHPV	2vHPV	2vHPV			2 types
	2vHPV	2vHPV	2vHPV	9vHPV	9vHPV	2 types and likely protection for the 7 extra types
	4vHPV	4vHPV	4vHPV			4 types
	4vHPV	4vHPV	4vHPV	9vHPV	9vHPV	4 types and likely protection for the 5 extra types

Opinión de expertos

 : already received

 : additional

FUERA DE FICHA TÉCNICA

# Conclusiones

- La infección persistente por el virus del papiloma humano (VPH) es causa de lesiones neoplásicas anogenitales en el hombre y en la mujer
  - Cancer de cervix
- Disponemos de vacunas que presentan un adecuado perfil de seguridad y un balance beneficio/riesgo favorable
- Vacunar a la población no expuesta permitirá obtener la máxima efectividad.
- edad óptima para la vacunación es a los 11-12 años de edad
- Estrategias de vacunación: población, cobertura, genotipos

# EDITORIAL

## Eradication of cervical cancer in Latin America

*Dr. Xavier Bosch*

### ERRADICABLE BIÓLOGICAMENTE

1. No hay reservorio animal
2. Las vacunas son eficaces
3. Confieren inmunidad de larga duración
4. Existen test que detectan el ADN VPH con alta especificidad (HPV Faster)

### SOCIALMENTE



***“Los cánceres relacionados con el VPH son los principales cánceres prevenibles sobre los que la humanidad puede progresar en su reducción”***

Bosch FX, Vaccine 2013