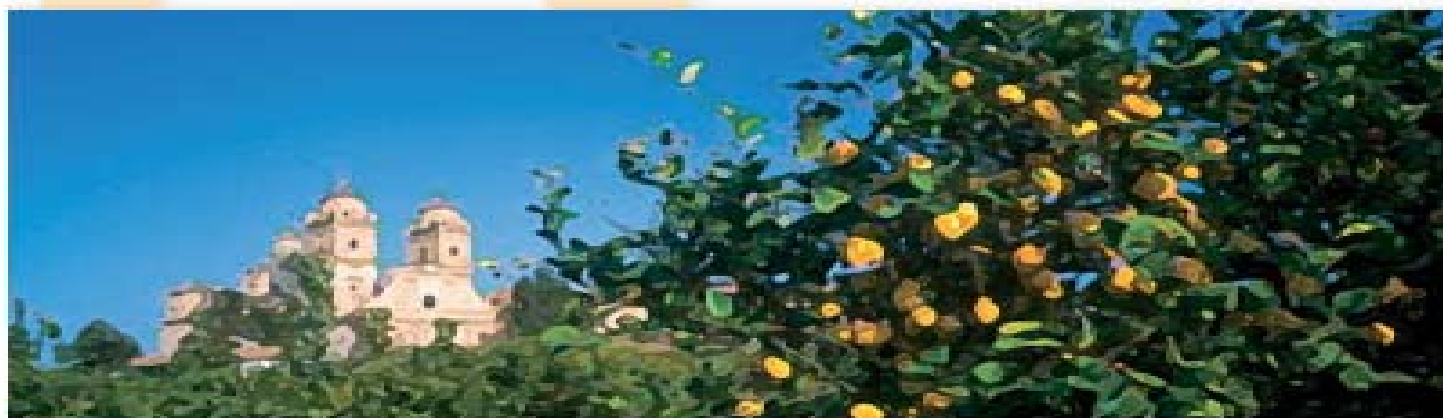




REUNIÓN DEL  
PROGRAMA DE  
VACUNACIONES DE LA  
REGIÓN DE MURCIA



MURCIA  
11 DE MAYO DE 2007  
HOTEL NELVA



# VACUNA FRENTE AL V.P.H. DESDE LA SALUD PÚBLICA



# Epidemiología de la infección por VPH



# >100 HPV tipos

Mucosos  
(~40 tipos)

Cutáneos  
(~60 tipos)

"alto riesgo"  
tipos  
(16,18)

"bajo riesgo"  
tipos  
(6,11)

verrugas  
comunes  
(manos/pies)

- anomalías cervicales alto/bajo grado
- cánceres anogenitales (cervix, vagina, vulva, ano y pene)

- anomalías cervicales bajo grado
- verrugas genitales
- papilomatosis laríngea recurrente (RRP)



# Tipos comunes de VPH asociados con enfermedad benigna y maligna

## MUCOSOS

Alto riesgo	Tipos 16,18,31,58,59,68 33,35,39,45,51,52,56,73,82	Cambios cervicales bajo grado Cambios cervicales grado alto Cáncer anogenital y otros cánceres
Bajo riesgo	Tipos 6, 11,42, 43,44 y 55	Cambios cervicales benignos Condiloma acuminado

## CUTÁNEOS

Alto riesgo	Tipos 5 y 8	Epidermodisplasia verruciformis
Bajo riesgo	Tipos 1,2,3, 10 y 27	Verrugas comunes, planas y plantares



# Tipos comunes de VPH asociados con enfermedad benigna y maligna

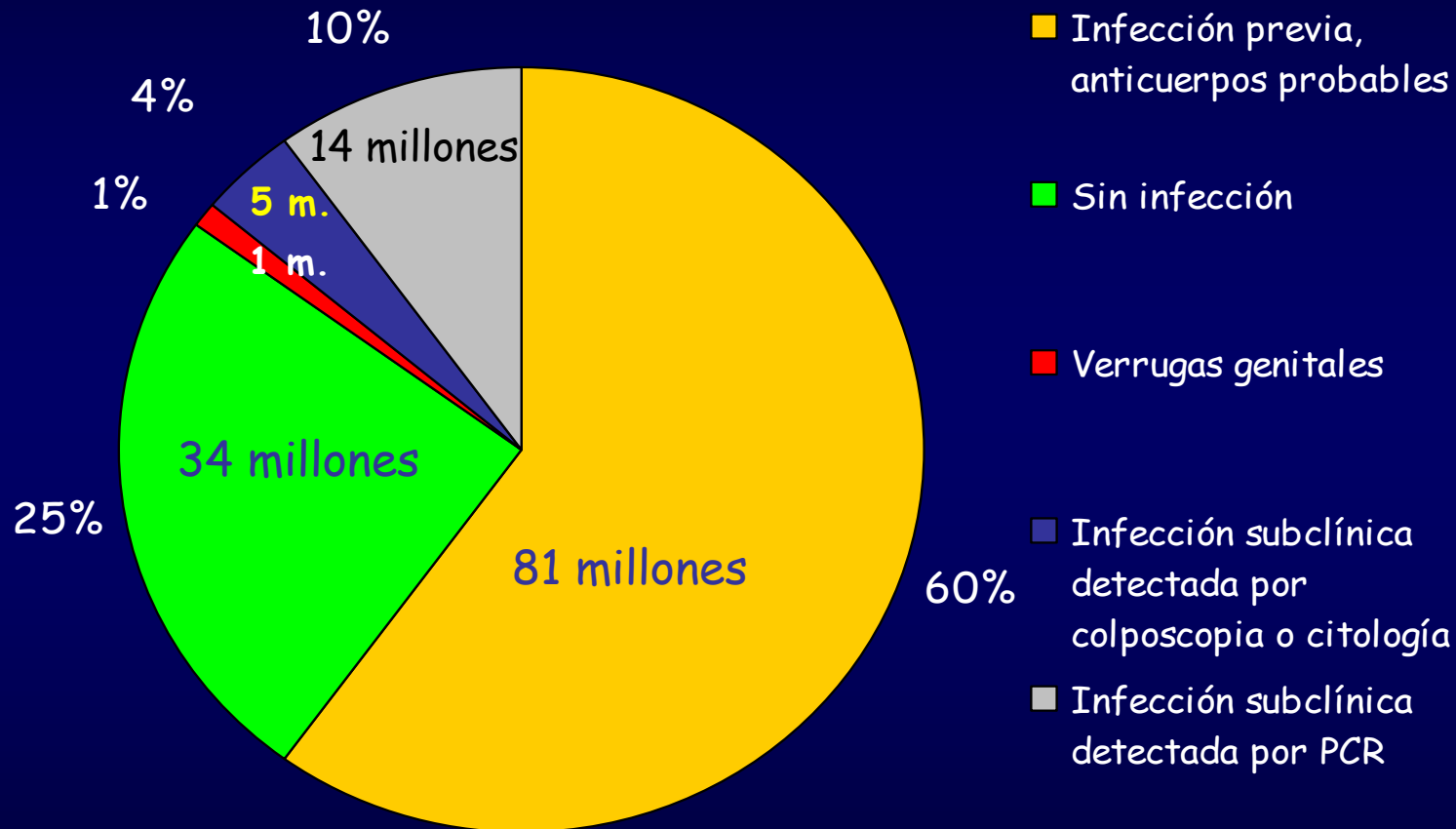
## Epidemiological classification of HPV types

Group	HPV types
Established high-risk	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Probably high-risk	26, 53, 66, 68, 73, 82
Established low-risk	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108



# Infección por HPV en los Estados Unidos

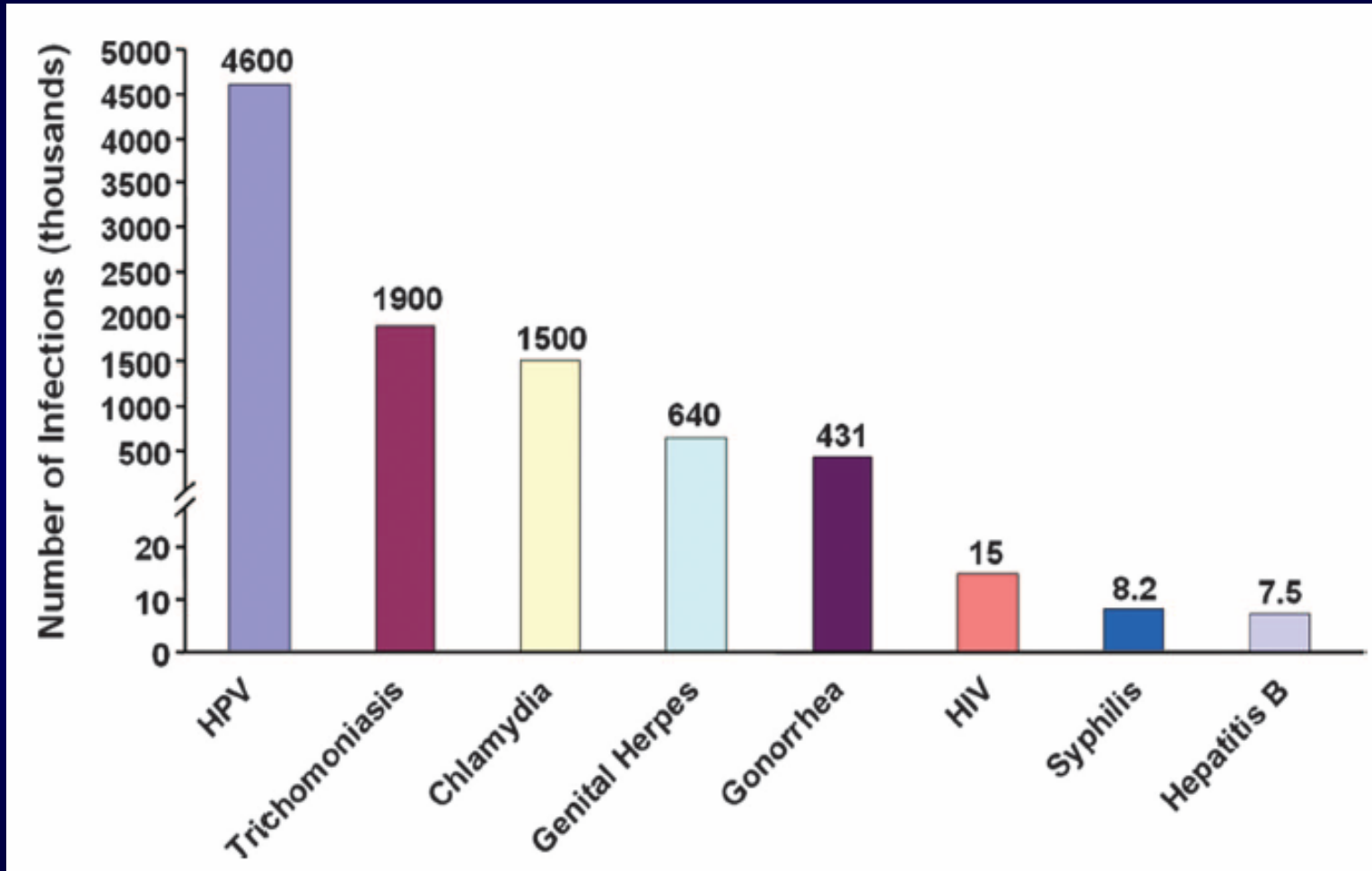
## Hombres y mujeres de 15 a 49 años, 1994



El 75% de los hombres y mujeres sexualmente activos se han expuesto al HPV en algún momento de sus vidas  
Distribución en el 75% de la población expuesta que están infectados por HPV  
El 25% restante no está infectado



# Incidencia anual estimada de ETS en población de 15-24 años. EUA







# Epidemiología de la infección por HPV

- El 50% de las adolescentes adquieren HPV entre los 3-5 años después de iniciar relaciones sexuales
- El 75% de los hombres y mujeres sexualmente activos se han expuesto al VPH en algún momento de sus vidas
- ETS más frecuente con prevalencia del 20-40% en mujeres de 20 años sexualmente activas

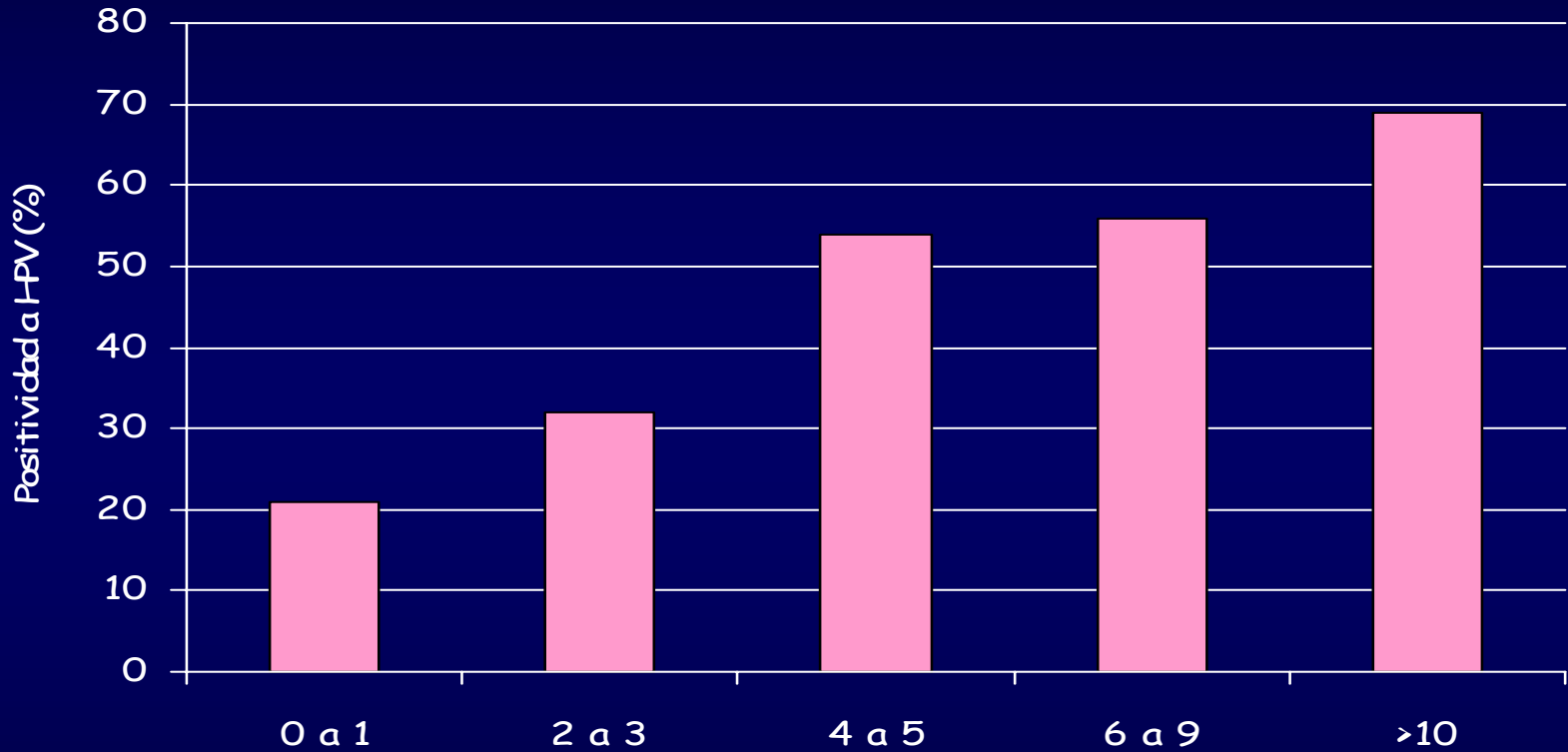


# Epidemiología de la infección por HPV

- Transmisión por contacto sexual, generalmente con penetración (menos frecuente la oral-genital y manual-genital)
- Infecciones generalmente asintomáticas y resuelven espontáneamente
  - 90% en 24 meses y 70% en 12 meses
- En todo el mundo se estima que están infectados 600 millones de personas

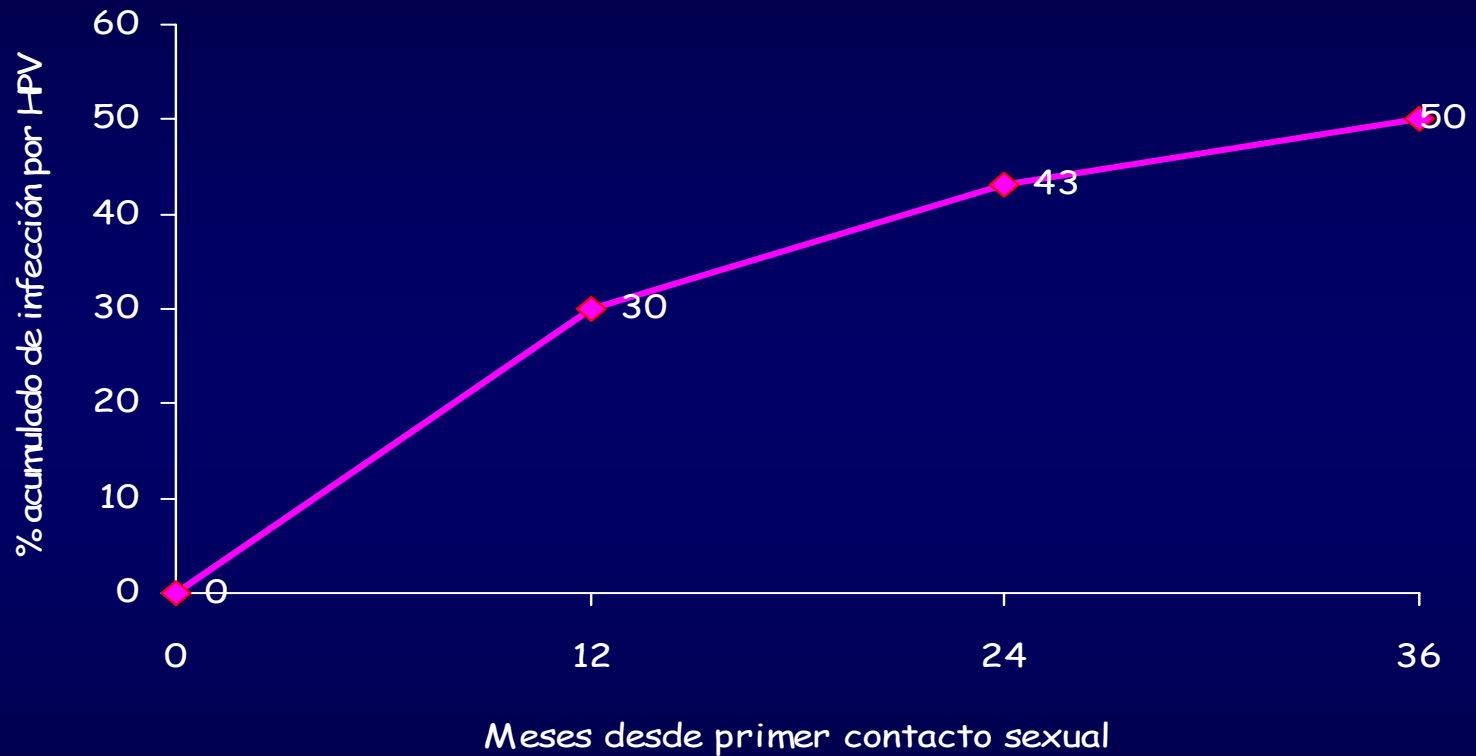


# Probabilidad de adquirir HPV y contactos sexuales a o largo de la vida





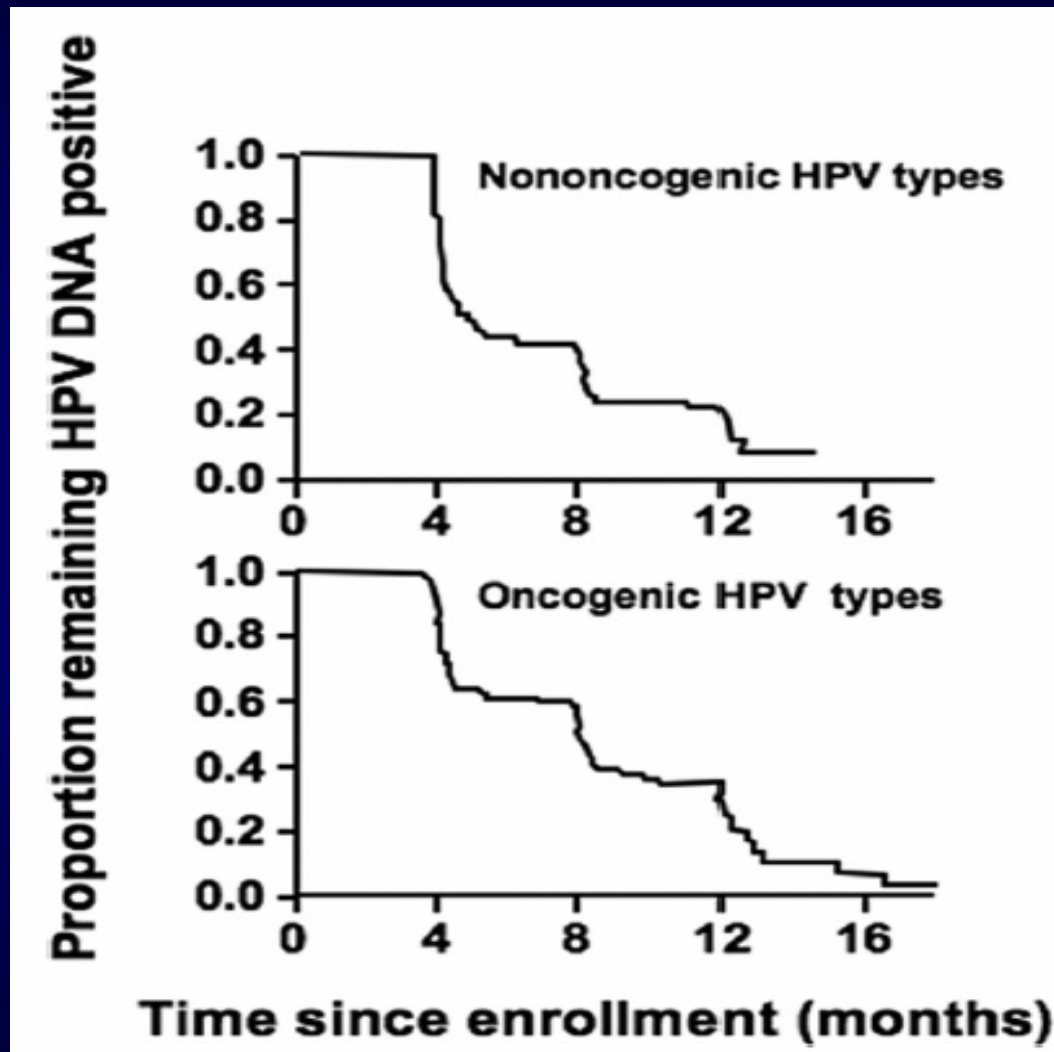
# Infección por HPV en mujeres adolescentes



603 mujeres universitarias de 18 a 20 años estudiadas para VPH vulvovaginal y cervical a intervalos de 4 meses entre 1999 y 2000



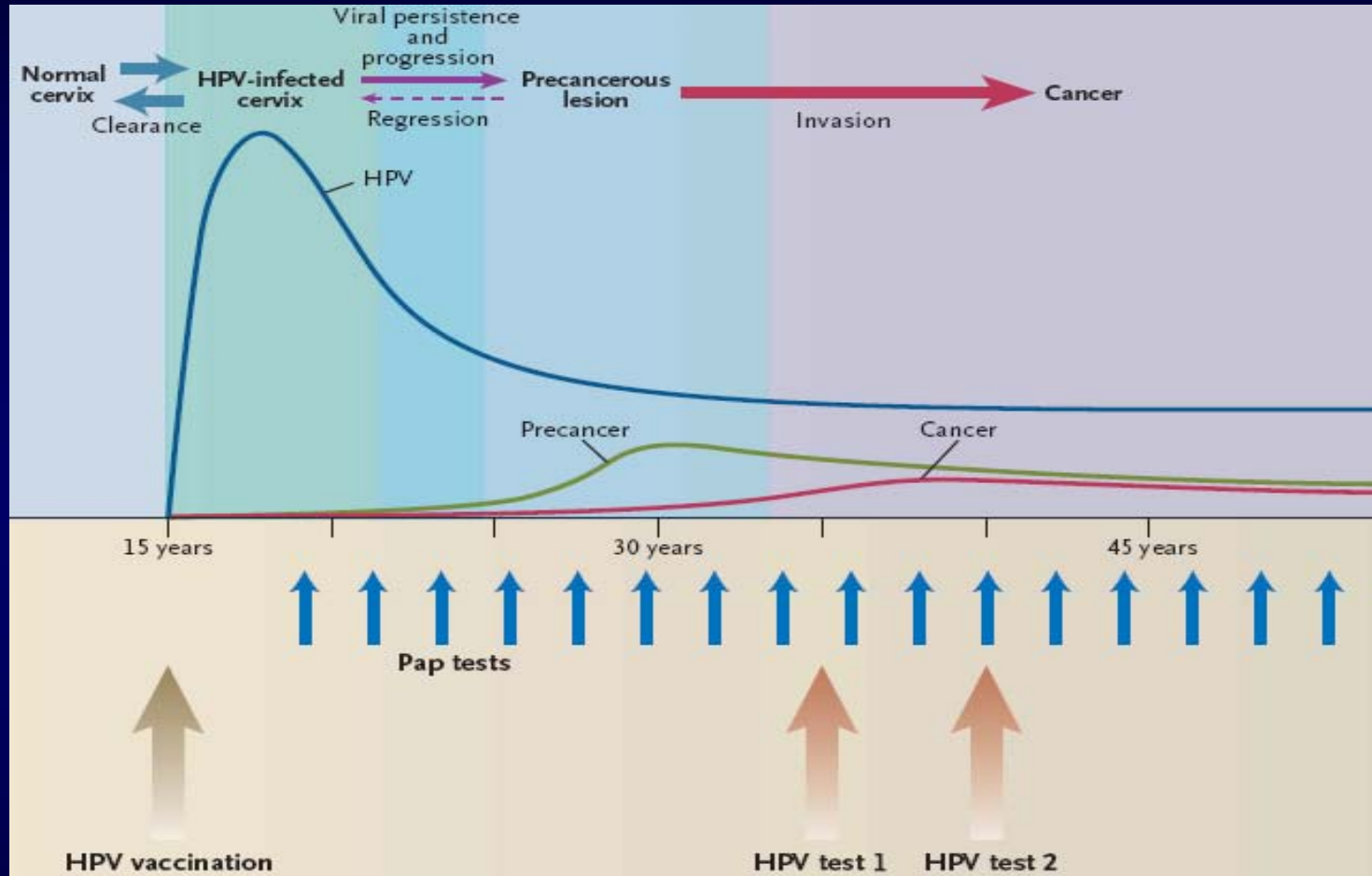
# Tiempo que transcurre desde infección hasta aclaramiento según tipos de alto o bajo riesgo



Tiempo medio de aclaramiento: bajo riesgo: 7 meses; alto riesgo: 8.9 meses



# Historia natural de la infección por HPV y del cáncer cervical



El pico de prevalencia de las infecciones transitorias por HPV carcinógenos (líneas azules) ocurre entre los 15 y 25 años. El pico de prevalencia de lesiones precancerosas ocurre 10 años más tarde (líneas verdes) y el pico de cánceres invasores alrededor de los 40-50 años (líneas rojas). El modelo convencional de prevención se basa en exámenes citológicos repetidos y en colposcopia (flechas azules). Las estrategias alternativas incluyen la vacunación de adolescentes, uno o dos exámenes de HPV DNA a edades donde los precánceres o cánceres precoces son tratables o ambas



# epidemiología

## FACTORES DE RIESGO DE INFECCIÓN

- parejas sexuales múltiples
- edad temprana de la 1ª relación sexual\*
- pareja con múltiples contactos
- inmunodepresión

\*La menor edad podría exponer a aquellas con zonas de transformación cervical inmaduras (región del cuello donde el epitelio columnar reemplaza al escamoso, que es la zona de predilección de infección del HPV) a la infección por el virus  $\Rightarrow$  podría hacer más vulnerable la zona de transformación a la infección



# Infección por HPV en mujeres españolas

HPV Detection	No. (%)
All women	973 (100)
Negative	944 (97.0)
Any positive	29 (2.98)
Single infections	19 (1.9)
Multiple infections	10 (1.0)
Type-specific	No. (percent within positives)
HPV 16	6 (20.7)
HPV 51	3 (10.3)
HPV X	3 (10.3)
HPV 68	2 (6.9)
HPV 42	1 (3.4)
HPV 52	1 (3.4)
HPV 54	1 (3.4)
HPV 70	1 (3.4)
HPV 58	1 (3.4)
HPV 16 & 56	2 (6.9)
HPV 31 & 35	4 (13.8)
HPV 16 & 42 & 59	1 (3.4)
HPV 35 & 66	1 (3.4)
HPV 40 & 53 & 84 & 71	1 (3.4)
HPV 6 & 39 & 51 & 59	1 (3.4)

Muestra aleatoria de mujeres (población general extraída del Censo) de Barcelona entre 1998-2000, sexualmente activas.  
Examen de células de ectocérnix mediante espátula y de endocérnix con cepillo  
Edad media de 43 años (14-75 años)





# Infección por HPV en mujeres españolas

Place of birth	<i>n</i>	CSW/IPW		General population		<i>P</i> value
		<i>n</i>	No. oncogenic (%)	<i>n</i>	No. oncogenic (%)	
Spain	900	224	67 (29.9)	676	56 (8.3)	0.000
Africa	60	52	12 (23.1)	8	1 (12.5)	0.829
Rest of Europe	130	119	37 (31.1)	11	4 (36.4)	0.983
Latin America	761	656	215 (32.8)	105	25 (23.8)	0.085
Unknown/other	38	20	6 (30.0)	18	2 (11.1)	0.304
<b>Total</b>	<b>1,889</b>	<b>1,071</b>	<b>337 (31.5)</b>	<b>818</b>	<b>88 (10.7)</b>	<b>0.000</b>

Estudio transversal en 2 ciudades españolas en 2004 con 1071 prostitutas y reclusas, y 818 mujeres de población general reclutadas en Centros de Planificación Familiar  
Edad media de población general: 34 años



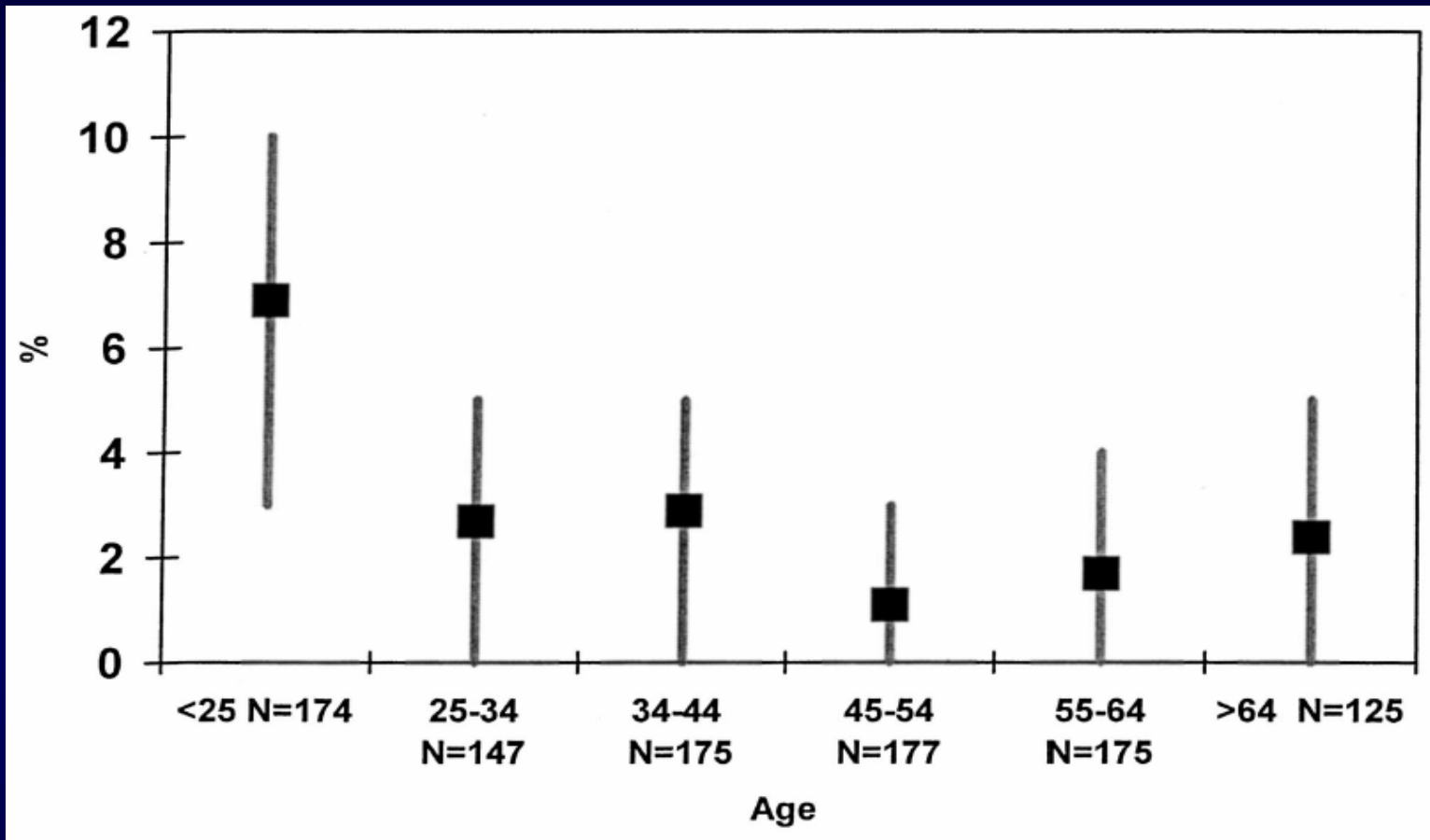
## Infección por HPV en mujeres españolas

Autores	Muestreo y ámbito	n	Técnica diagnóstica	Prevalencia VPH	Factores de riesgo identificados	Tipos más frecuentes
<b>Mugica-Van Herckenrode et al, 1992</b>	Mujeres con citología normal en CPF <sup>1</sup> País Vasco	1178	Slot-blot hybridization y PCR	17%	ND <sup>2</sup>	6, 11, 16, 18
<b>Muñoz et al, 1996</b>	Mujeres con citología normal en centro sanitario en 9 provincias españolas	810	PCR	4,9%	-Infección por <u>Clamydias</u> -Nivel socio-económico -Nº parejas sexuales	ND <sup>2</sup>
<b>De Sanjosé et al, 2003</b>	Muestreo aleatorio de población general de Barcelona	973	PCR	3%	- País de origen -Estar divorciada -Tener más de una pareja sexual -Fumar <u>cannabis</u> o derivados	16, 31, 35
<b>Font et al, 2004</b>	Muestreo sistemático de CPF <sup>1</sup> Barcelona	1383	Captura de híbridos II y PCR	8,3-9,2%	-Estado civil -Compañeros sexuales -Paridad -Resultado citológico	ND <sup>2</sup>
<b>Puig et al, 2005</b>	Muestreo consecutivo en centros de diagnóstico precoz de cáncer de <u>cervix</u> y consulta de anticoncepción en Zaragoza	298	PCR	10,6%	-Nº parejas sexuales/mes en el último año -Frecuencia de relaciones sexuales vía vaginal/mes en el último año	ND <sup>2</sup>
<b>Gonzalez et al, 2006</b>	Muestreo consecutivo de CPF <sup>1</sup> de Alicante	1011	Captura de híbridos II y PCR	10%	-País de origen -Nº parejas sexuales -Resultado citológico	16, 18

<sup>1</sup> Centro de Planificación Familiar  
<sup>2</sup> ND: No disponible



# Infección por HPV en mujeres españolas



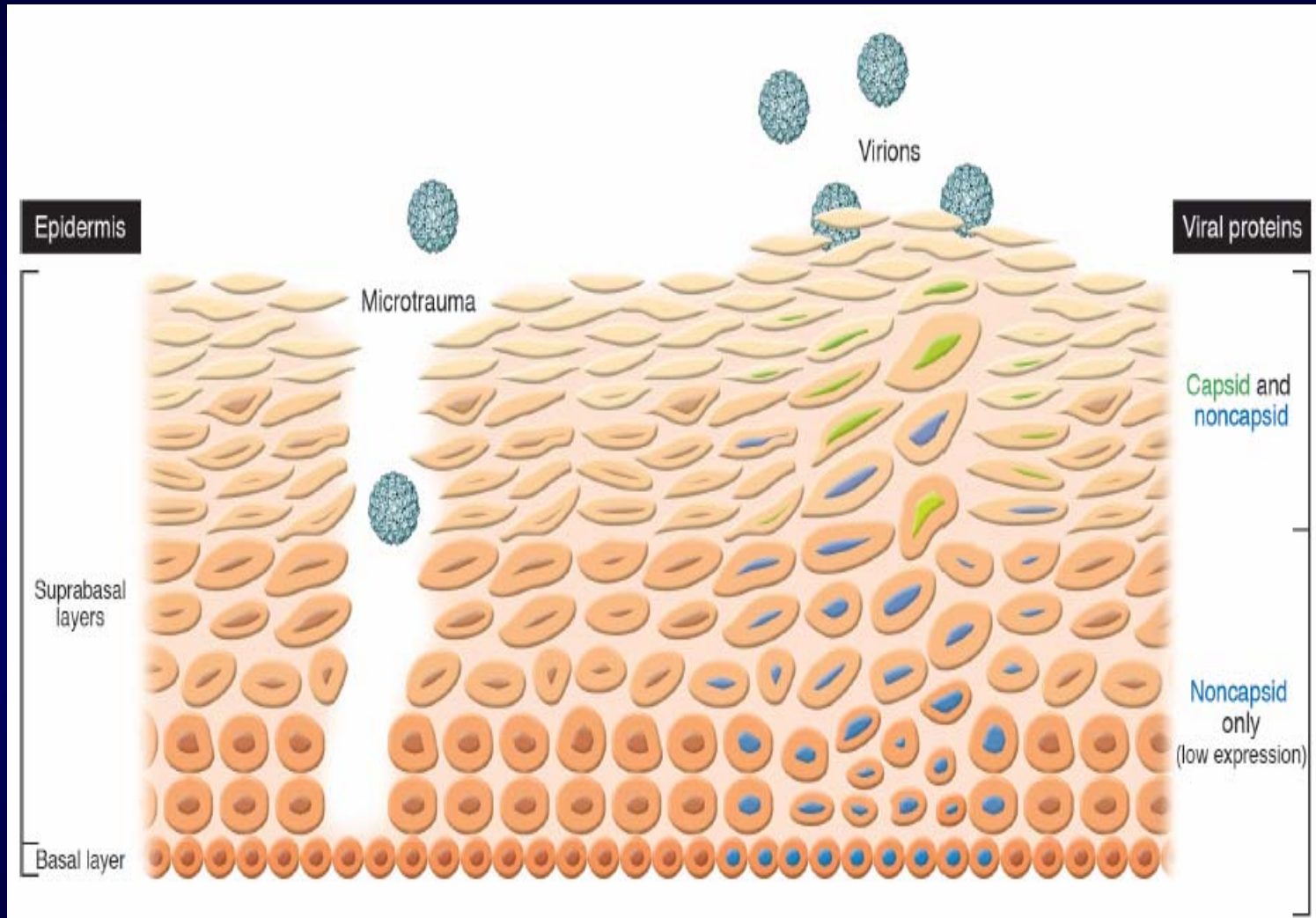
Muestra aleatoria de mujeres de Barcelona entre 1998-2000, sexualmente activas. Examen de células de ectocérvix mediante espátula y de endocérvix con cepillo  
Edad media de 43 años (14-75 años)



# Ciclo vital y su relación con lesiones displásicas



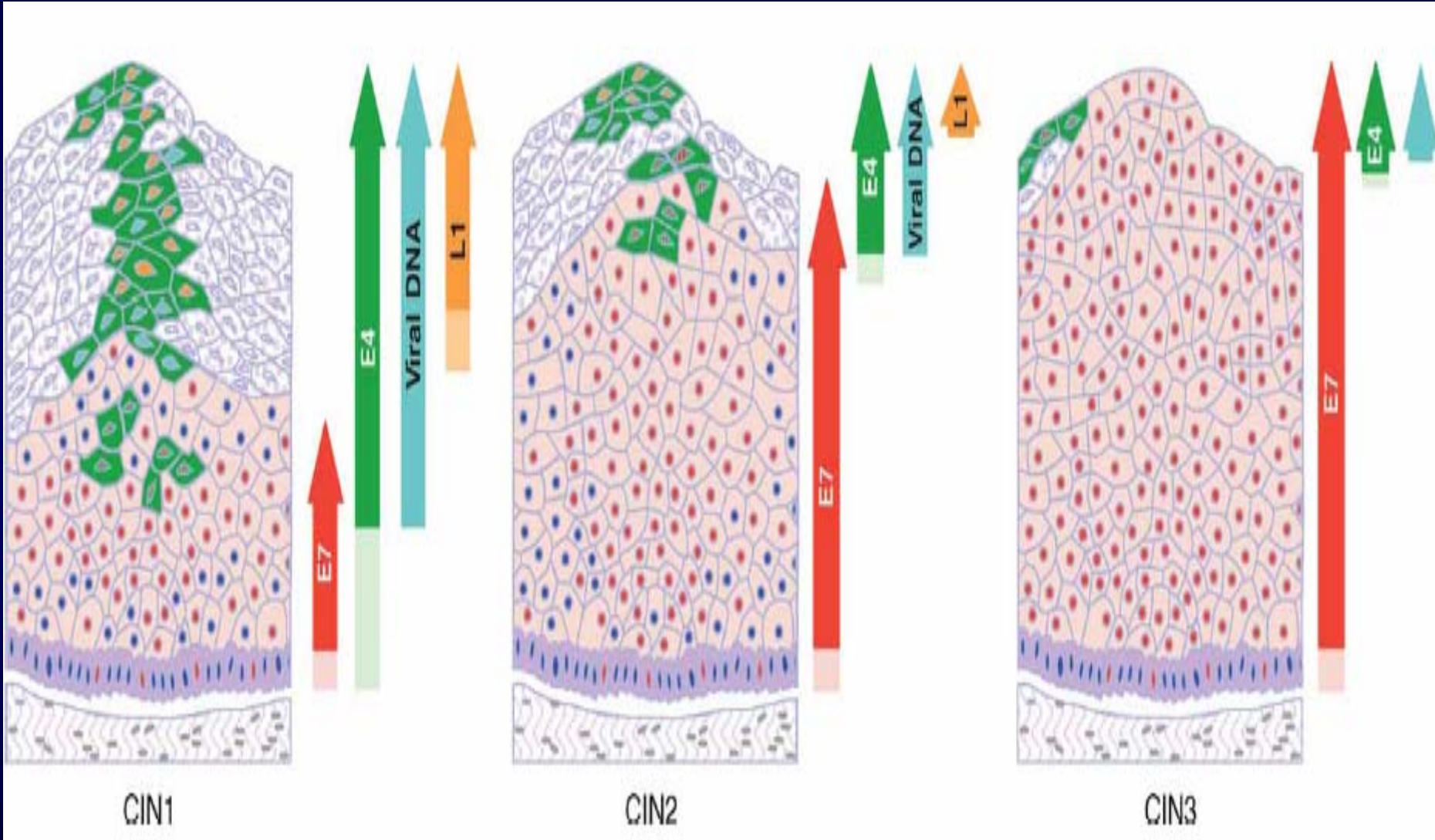
# Ciclo vital del papilomavirus



La infección por HPV tiende a persistir meses o años porque el genoma vírico parasitiza las células de la capa basal y evade una respuesta inmune limitando la expresión de los genes y la replicación a esas células (tienen vida media muy larga y en ellas no se expresa L1) En capas suprabasales el virus ya expresa elementos capsulares L1 (verde) y se forman nuevos virus

# Patrón de expresión de L1 en displasias por HPV 16

## Disregulación en la expresión de los genes





## Cuadros clínicos



# Porcentaje de casos de enfermedad asociados a infección por papilomavirus humano



Enfermedad	Sexo	% de casos asociados con infección por VPH
Verrugas anogenitales	H, M	100
Papilomatosis laríngea	H, M	100
CIN 1-3	M	100
Cáncer		
Cervical	M	100
Anal	H, M	90
Vulvar y vaginal	M	40
Pene	H	40
Cabeza y cuello *	H, M	12

Dunne E et al. *Clin Infect Dis* 2006;43:624-629

Asociación entre cáncer orofaríngeo e infección oral por VPH 16, OR de 14.6 (6.3-33.6). En el 72% de estos tumores se ha detectado VPH 16 (D' Souza G et al. *N Eng J Med* 2007;356:1944-1956)

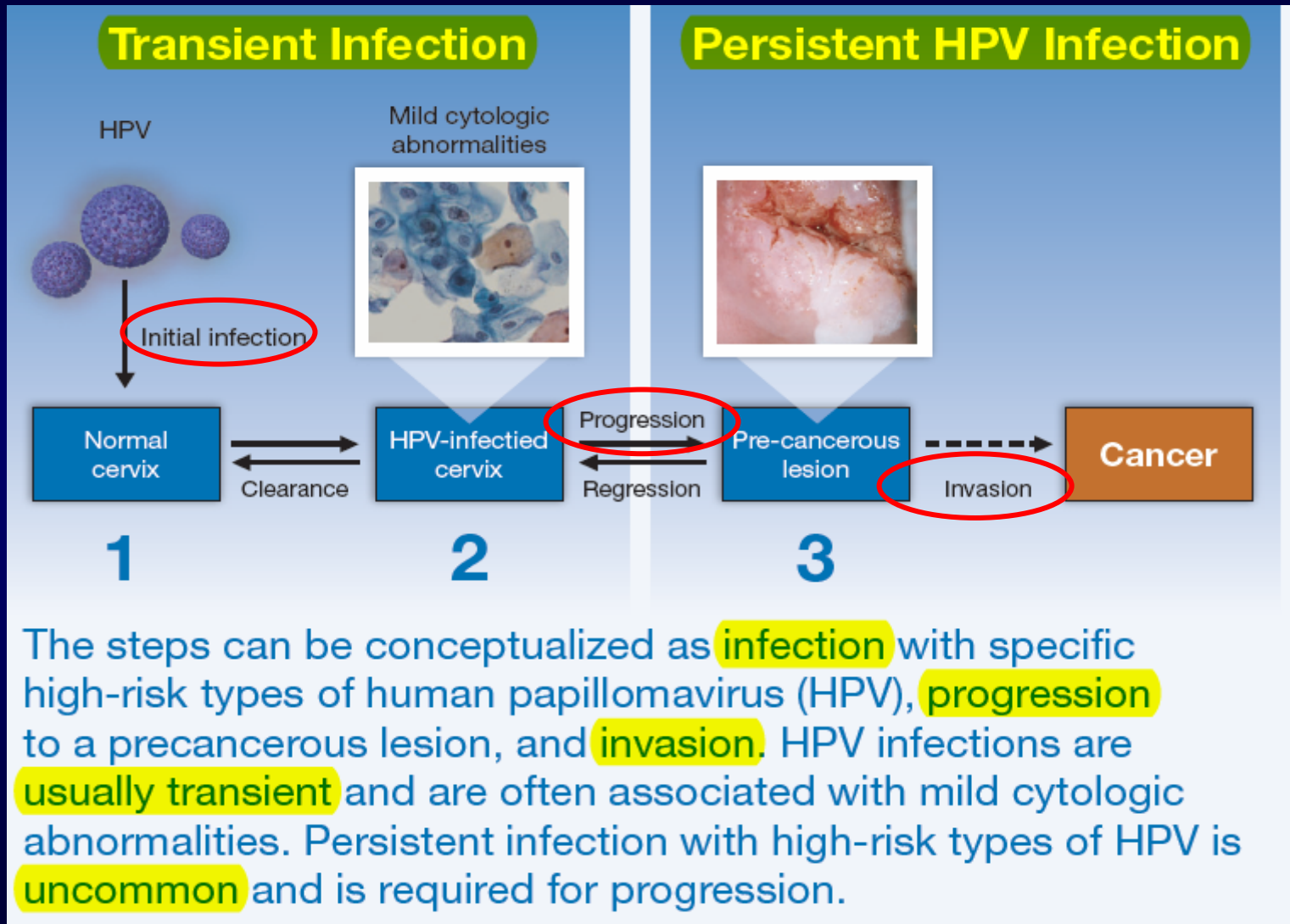




# Cáncer cervical



# Los tres pasos en la carcinogénesis cervical





## Evolución de las neoplasias intraepiteliales cervicales según grado

Lesión	Regresión	Persistencia	Progresión a CIN superior	Progresión a cáncer invasor
CIN 1	57%	32%	11%	1%
CIN 2 (displasia moderada)	43%	35%	22%	5%
CIN 3 (displasia grave/carcinoma in situ)	32%	56%	-	>12%



# Papel de la infección por VPH y cáncer de cuello

**!!El riesgo relativo de la asociación entre infección por VPH de alto riesgo y cáncer de cuello es de 50-150!!**

**!!La fracción de cáncer de cuello atribuible al VPH oscila entre el 95% y el 99%!!**

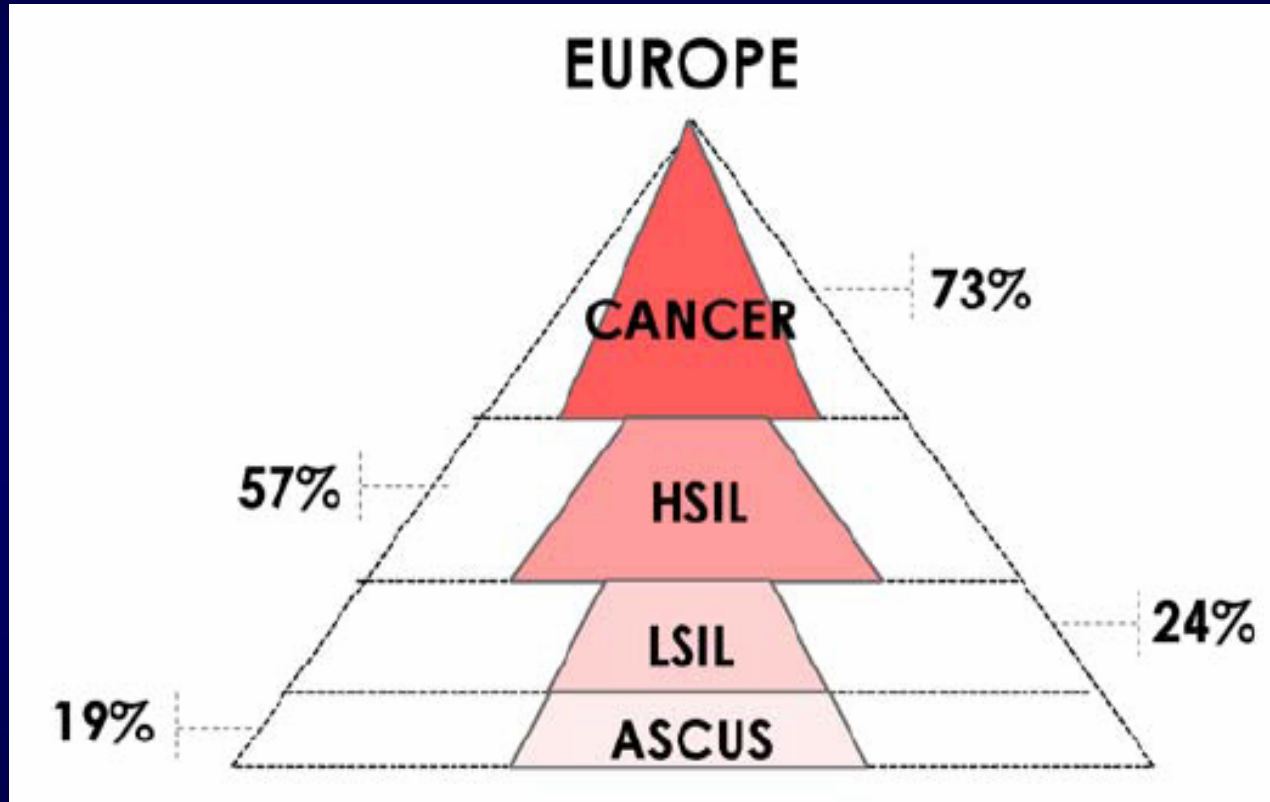
**!!La infección por HPV es causa necesaria pero no suficiente para desarrollar cáncer cervical!!**

**!!Los tipos de alto riesgo HPV se detectan en más del 99% de los cánceres de cuello uterino!!**

**!!La infección persistente por HPV es el más importante factor de riesgo para el cáncer cervical!!**



# Fracción estimada positiva al HPV 16 y 18 en anomalías cervicales en Europa





# Factores de riesgo (cofactores) para persistencia de HPV -del huésped y ambientales-



## Carcinoma de células escamosas

- . Tabaquismo
- . Alta paridad
- . Anticonceptivos
- . Infección por herpes simplex 2 o *Chlamydia trachomatis*
- . Más edad en la adquisición de un tipo

## Adenocarcinomas

- . Mayor número de contactos sexuales
- . Mayor número de embarazos
- . Más años en uso de anticonceptivos
- . Coinfección por herpes simplex 2
- . Menor edad en inicio relaciones sexuales
- . Historia de ETS



## Cánceres de etiología infecciosa

- Casos anuales de cáncer en el mundo: 10 millones
- Atribuidos a agentes infecciosos: 15%
- Agentes infecciosos:
  - . 30% por HPV
  - . 60% por hepatitis B y *Helicobacter pylori*



“En términos de Salud Pública el hallazgo de que el cáncer cervical es consecuencia de una infección por algunos papilomavirus humanos mucosatrópicos es igual de importante que el descubrimiento de la asociación entre consumo de tabaco y cáncer pulmonar o entre la infección crónica por hepatitis B y el cáncer hepático”

Bosch X et al. *J Clin Pathol* 2002;55:244-265





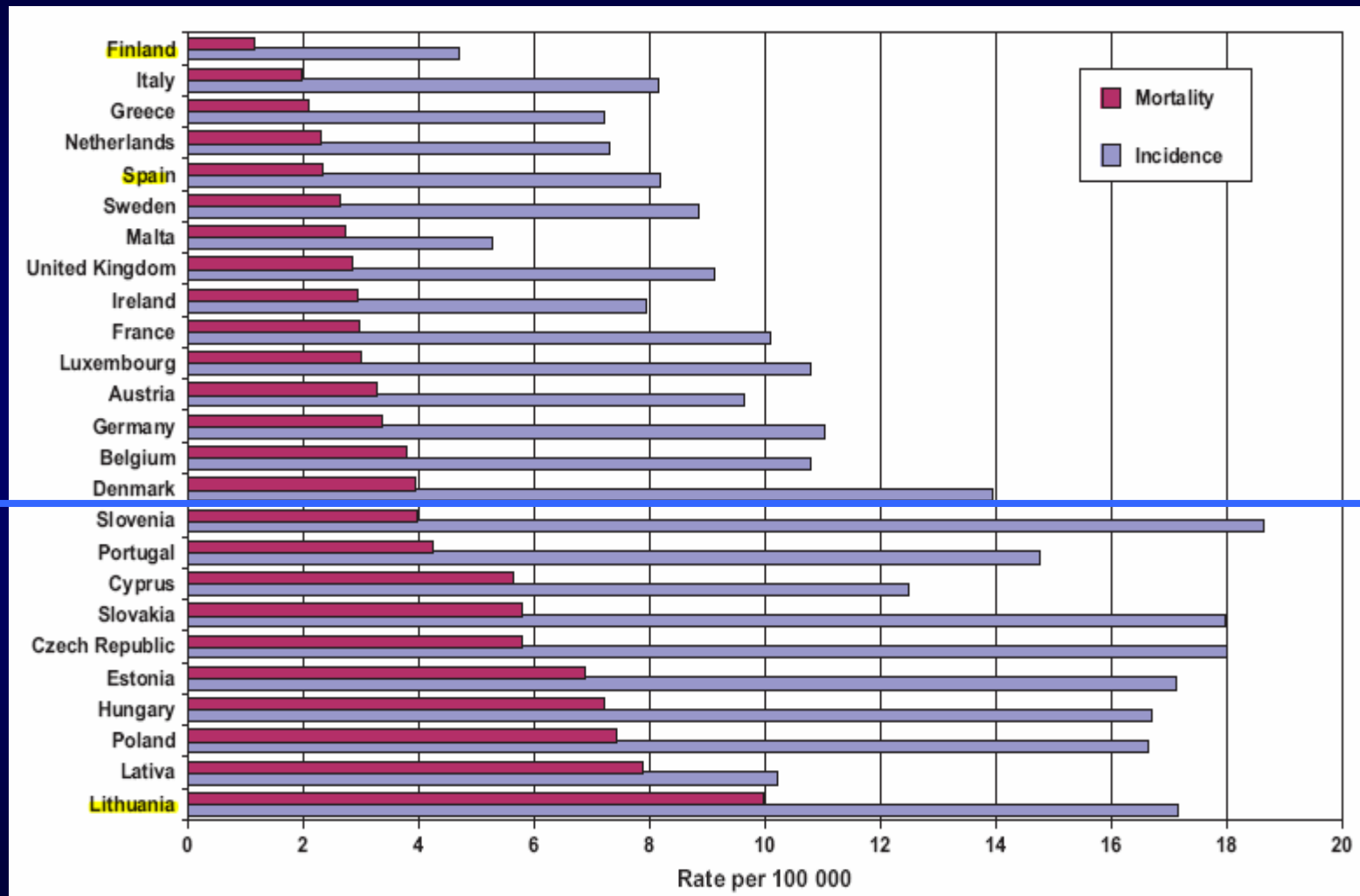
# Explicando a las mujeres la relación HPV, lesiones precancerosas y cáncer genital



- La gran mayoría de las infecciones por genotipos de alto riesgo aclaran en pocos meses
- Solo una pequeñísima parte de las infecciones persistentes desarrollarán lesiones precursoras de cáncer, y solo una pequeña parte de éstas acabarán en tumores malignos. Tras la infección por genotipos de alto riesgo, un 1-2%, aproximadamente, sin ningún tipo de intervención, desarrollará lesiones precancerosas que acabarán en cáncer
- La formación de un cáncer es un proceso lento que precisa del desarrollo de lesiones precancerosas que fácilmente se identifican y tratan
- El cáncer cervical es una complicación muy infrecuente de una infección frecuente



# Tasas de incidencia estandarizadas por edad y mortalidad por cáncer cervical en 25 Estados de la Unión Europea. Estimaciones 2004



Las diferentes incidencias entre países reflejan el efecto de la exposición a los VPH oncogénicos y a la prevención secundaria (detección y tratamiento de las lesiones epiteliales inducidas por VPH)



# Incidencia, muertes y tasas estandarizadas por edad de cáncer cervical en 25 Estados de la Unión Europea. Estimaciones 2004

Country	Incidence					Mortality				
	Cases (× 100)	Crude rate	W-ASR	E-ASR	Cum rate (%)	Deaths (× 100)	Crude rate	W-ASR	E-ASR	Cum rate (%)
EU										
Austria	5.1	12.5	9.6	10.9	0.86	2.5	6.2	3.3	4.4	0.33
Belgium	6.9	13.1	10.8	12.0	0.92	3.7	7.0	3.8	4.9	0.37
Cyprus	0.5	13.2	12.5	13.1	1.00	0.3	6.1	5.6	6.2	0.49
Czech Republic	11.7	22.3	18.0	20.2	1.56	5.0	9.4	5.8	7.4	0.57
Denmark	4.5	16.5	13.9	15.2	1.20	1.8	6.6	3.9	5.0	0.38
Estonia	1.6	22.7	17.1	20.3	1.60	0.8	11.8	6.9	8.9	0.70
Finland	1.4	5.4	4.7	4.9	0.38	0.6	2.3	1.1	1.6	0.12
France	40.8	13.2	10.1	11.7	0.88	15.6	5.0	3.0	3.8	0.28
Germany	55.6	13.4	11.0	12.3	0.95	25.8	6.2	3.4	4.4	0.32
Greece	4.8	8.9	7.2	8.0	0.62	2.1	3.9	2.1	2.7	0.20
Hungary	9.7	19.0	16.7	18.0	1.39	5.6	10.9	7.2	8.9	0.68
Ireland	1.7	8.5	7.9	8.6	0.67	0.8	3.7	3.0	3.7	0.29
Italy	31.3	10.6	8.2	9.5	0.75	10.9	3.7	2.0	2.6	0.19
Latvia	1.6	12.9	10.2	11.5	0.92	1.7	13.1	7.9	10.0	0.81
Lithuania	4.3	22.0	17.2	20.1	1.64	2.8	14.6	10.0	12.4	0.94
Luxembourg	0.3	14.5	10.8	13.2	1.11	0.1	5.1	3.0	4.1	0.34
Malta	0.1	7.0	5.3	6.0	0.52	0.1	4.5	2.7	3.4	0.26
Netherlands	7.0	8.6	7.3	8.0	0.61	3.1	3.8	2.3	3.0	0.22
Poland	40.8	20.6	16.6	19.2	1.53	22.2	11.2	7.4	9.6	0.76
Portugal	9.8	18.7	14.8	17.2	1.28	3.8	7.2	4.3	5.6	0.41
Slovakia	5.8	20.8	18.0	20.3	1.60	2.3	8.1	5.8	7.4	0.60
Slovenia	2.1	20.5	18.6	19.6	1.49	0.7	6.9	4.0	5.1	0.38
<b>Spain</b>	<b>21.1</b>	<b>10.3</b>	<b>8.2</b>	<b>9.5</b>	<b>0.73</b>	<b>7.8</b>	<b>3.8</b>	<b>2.3</b>	<b>3.0</b>	<b>0.23</b>
Sweden	4.8	10.9	8.9	9.7	0.73	2.5	5.6	2.7	3.6	0.28
UK	32.3	10.6	9.1	9.8	0.74	14.3	4.7	2.9	3.6	0.27
Iceland	0.1	9.0	8.9	9.2	0.71	0.0	2.8	2.0	2.7	0.26
Norway	3.1	13.5	12.1	12.9	0.98	1.1	4.7	3.1	3.8	0.30
Switzerland	4.0	10.9	9.3	10.1	0.79	1.1	2.9	1.6	2.0	0.15

Crude and standardised rates are expressed per 100 000 women-years.

EU, European Union; W-ASR, world age-standardised rate; E-ASR, European age-standardised rate.



# Cánceres incidentes y muertes anuales en España, 2002

- 2.103 casos incidentes (3.3% de todos los nuevos casos)
- 538 muertes (1.5% del total de muertes por cáncer en mujeres)
- Edad media al fallecimiento: 60.5 años
- Supervivencia: 69% a los 5 años del diagnóstico de cáncer invasor



# Cánceres incidentes y muertes anuales en Murcia

## Incidencia 1993-1996

8.84/100.000 mujeres: 193 casos en el cuatrienio

Servicio de Epidemiología. [http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/42258-REGISTRO\\_CANCER.PDF](http://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/42258-REGISTRO_CANCER.PDF)

## Muertes,

Año	Fallecimientos	
2004	17	
2003	9	
2002	7	Media: 12.2
2001	15	
2000	13	



# Prevención de la patología causada por VPH



# Prevención de la patología por HPV

## PRIMARIA

- Abstinencia sexual
- Preservativos
- Vacunación

## SECUNDARIA

- Screening
  - . Incluye citología, colposcopia, biopsia y tto. si procede
  - . No llega a toda la población
  - . Sensibilidad del 30-90%
  - . 5-30% de falsos positivos  $\Rightarrow$  ansiedad y ttos innecesarios
  - . Caro
  - . El 50% de los cánceres cervicales en países de alta renta en mujeres que no había pasado nunca un screening



# Prevención primaria





- Abstinencia sexual

- Preservativos

Disminuyen las posibilidades de adquirir la infección en la mujer,  
SIEMPRE que el varón lo utilice correcta y constantemente  
No protege completamente ya que el VPH puede infectar áreas  
no cubiertas

Winer R et al. *N Eng J Med* 2006;354:2645-2654



## Potencial de vacunas frente a HPV

### Vacunas

- HPV 16 y 18: 70% de casos de cáncer cervical y 33% de casos de cáncer vulvovaginal
- HPV 6 y 11: 90% de casos de verrugas genitales y 90% de papilomatosis respiratoria recurrente
- ¿Potencial protector frente a otros tipos oncogénicos? (31, 45, 52, 58)

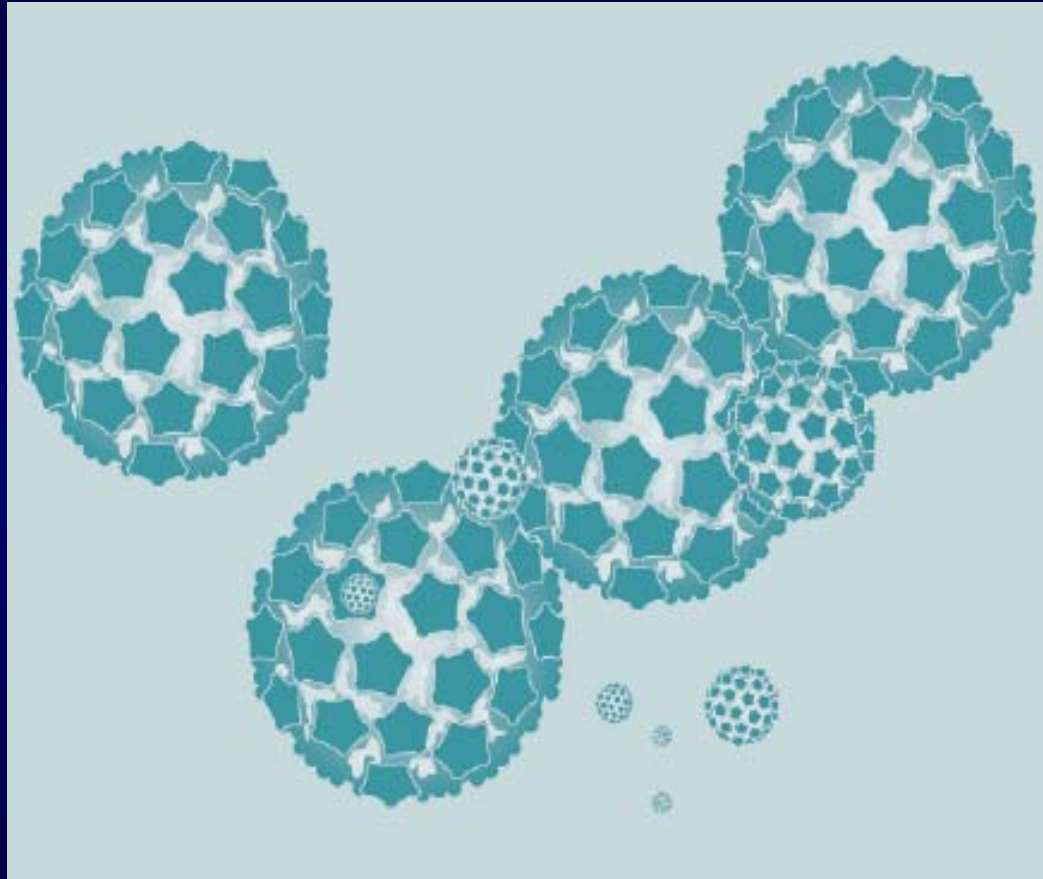


# Potencial de vacunas frente a HPV

- No eliminarán la necesidad del screening por:
  - . otros cánceres causados por otros tipos de HPV
  - . cánceres en mujeres no vacunadas
  - . cánceres en mujeres previamente infectadas
- Reducirán:
  - . cuidados médicos
  - . biopsias
  - . procedimientos invasores derivados del seguimiento de Pap anormales
  - . ansiedad
  - . costes sanitarios



Vacunas profilácticas disponibles





## Gardasil

- . Merck
- . HPV: 16,18,6,11
- . Adyuvante: sales de aluminio
- . Pauta: 0, 2 y 6 meses
- . Precio: 450-600 euros/serie
- . L1: expresado en levadura
- . FDA: mujeres de 9 a 26 años
- . ACIP: rutinaria mujeres 11-12 años
- . VFC: 9-18 años
- . EMEA



## Cervarix

- . GlaxoSmithKline
- . HPV: 16 y 18
- . Adyuvante: AS04 (Al + MPL)
- . Pauta: 0, 1 y 6 meses
- . Precio
- . L1: baculovirus recombinante que expresa la L1 en células insectos
- . FDA
- . ACIP
- . VFC
- . EMEA



# Ensayos clínicos fase II con vacunas profilácticas frente a papilomavirus humano

HPV vaccine types	Bivalent 16, 18	Quadrivalent 16, 18, 6, 11 **
Adjuvant; schedule in months	AS04; 0, 1, 6	Alum; 0, 2, 6
Total follow-up reported	27 months [2]	37 months [3] *
	53 months [5]	
Total number of women in vaccine:placebo groups	560:553 [2]	277:275
	393:383 [5]	
Countries	USA & Canada (n=607), Brazil (n=506)	USA (n=251), Brazil (n=187), Europe (n=114)
Criteria for inclusion in efficacy analyses (per protocol)	15-25 years, healthy, no more than 6 sexual partners, no history of cervical abnormality/disease, DNA negative and seronegative for HVP16/18 at enrolment (received 3-doses, negative for HPV 16/18 DNA at month 6)	16-23 years; healthy, no more than 4 sexual partners, no history of cervical abnormality/disease, DNA negative and seronegative for HPV6/11/16/18 at enrolment (no protocol violation, negative for HPV 6/11/16/18 DNA upto month 7)

16-26 años

25% ≥ 4 cont.  
75% ≤ 3 cont.

\*Seguimiento hasta 60 meses (Villa L et al. *Br J Cancer* 2006;95:1459-1466)

. Fase III (GSK): más de 30.000 personas

. Fase III (Merck): 28.000 personas

\*\* Autorizada por FDA y EMEA para 9 a 26 años

Editorial Team. *Eurosurveillance Weekly* 2006;11(5):E060511.3



# Ensayos clínicos fase II con vacunas frente a papilomavirus humano



HPV vaccine types	Bivalent 16, 18	Quadrivalent 16, 18, 6, 11
<i>Efficacy (95% confidence interval) [number of cases in vaccine group: number of cases placebo group]</i>		
Efficacy against persistent infections (~6 months)	HPV 16/18	HPV 6/11/16/18
- Per protocol	96%(75-100) [1:23]	89% (70-97) [4:35]
- Intention to treat	94% (78-99) [2:34]	88% (72-96) [6:47]
Efficacy against disease endpoint	HPV 16/18 related cervical IN*	HPV 6/11/16/18 related cervical, vulval/vaginal IN*, or warts
- Per protocol		100% (16-100) [0:6]
- Intention to treat	100% (42-100) [0:8]	100% (56-100) [0:10]

\*CIN 1+

Vacuna bivalente: eficacia frente a infección incidente por 31 (55%) y por 45 (94%)

Vacuna cuadrivalente: incremento de anticuerpos frente a tipos 31, 45, 52 y 58

Vacuna cuadrivalente: eficacia no publicada frente a infección incidente por ninguno de los tipos no vacunales

Ambas vacunas: eficacia no publicada frente a enfermedad para patologías cervicales asociadas a tipos no vacunales





# Ensayos clínicos con vacunas frente a papilomavirus humano

HPV vaccine types	Bivalent 16, 18	Quadrivalent 16, 18, 6, 11
Geometric mean antibody titre at last reported follow-up compared to that of natural infection (per protocol)	Month 51-53	Month 36
	HPV16: 17-fold	HPV16:18-fold
	<b>100% seropositivas</b> HPV18: 14-fold	<b>76% seropositivas</b> HPV18: 2-fold
Patients reporting serious adverse events	22(4%):19 (3.5%)(months 0-27)	2(1%):2(1%) (months 0-36)
	16 (4%):19 (5%)(months 27-53)	None related to vaccination.
	None related to vaccination.	
Injection site adverse events	499(94%):472(88%)	234(86%):212 (77%)



# Ensayos clínicos con vacunas frente a HPV a los 4.5 años

## -Neoplasia intraepitelial cervical 2 o superior-

	Endpoint	Vaccine		Placebo		Vaccine efficacy, % (95% CI)	p
		Total women	Women reporting an event	Total women	Women reporting an event		
HPV 16	≥ASCUS	505	1	497	32	97.0 (82.2 to 99.9)	<0.0001
	≥LSIL	505	1	497	22	95.6 (73.0 to 99.9)	<0.0001
	CIN1+	481	0	470	8	100.0 (42.4 to 100.0)	0.0035
	CIN2+	481	0	470	5	100.0 (-7.7 to 100.0)	0.0292
HPV 18	≥ASCUS	505	1	497	17	94.3 (63.8 to 99.9)	<0.0001
	≥LSIL	505	1	497	6	83.8 (-33.7 to 99.6)	0.0674
	CIN1+	481	0	470	0	NA	NA
	CIN2+	481	0	470	0	NA	NA
HPV 16/18	≥ASCUS	505	2	497	44	95.7 (83.5 to 99.5)	<0.0001
	≥LSIL	505	2	497	26	92.6 (70.5 to 99.2)	<0.0001
	CIN1+	481	0	470	8	100.0 (42.4 to 100.0)	0.0035
	CIN2+	481	0	470	5	100.0 (-7.7 to 100.0)	0.0292

Vacuna GSK: Cervarix



# Ensayos clínicos con vacunas frente a HPV a los 4.5 años

## -infección incidente frente a otros tipos-

Vaccine			Placebo			Vaccine efficacy (%) (95% CI)
Total women	Women reporting $\geq 1$ event of HPV 45, HPV 31, HPV 33, HPV 52, or HPV 58 and who did not report the same event in initial study	Event rate (95% CI)*	Total women	Women reporting $\geq 1$ event of HPV 45, HPV 31, HPV 33, HPV 52, or HPV 58 and who did not report the same event in initial study	Event rate (95% CI)*	
HPV 45	528	1	518	17	1.2 (0.7 to 1.9)	94.2 (63.3 to 99.9)
HPV 31	528	14	516	30	2.1 (1.4 to 3.0)	54.5 (11.5 to 77.7)
HPV 33	529	12	519	13	0.9 (0.5 to 1.5)	8.6 (-117.3 to 61.9)
HPV 52	524	40	515	48	3.5 (2.6 to 4.6)	18.6 (-26.5 to 47.8)
HPV 58	529	14	517	16	1.1 (0.6 to 1.8)	14.0 (-87.9 to 61.1)

\*Per 100 person-years: number of cases divided by accrued person-time.

Vacuna GSK: Cervarix

# Ensayos clínicos con vacuna tetravalente frente a papilomavirus humano

## -Infección o CIN 1-3



End point <sup>a</sup>	Vaccine				Placebo				Efficacy (%)	95% CI (%)
	n	Cases	Women-years at risk	Rate <sup>b</sup>	n	Cases	Women-years at risk	Rate <sup>b</sup>		
Infection or disease	<b>235</b>	<b>2</b>	<b>767.9</b>	<b>0.3</b>	<b>233</b>	<b>46</b>	<b>747.4</b>	<b>6.2</b>	<b>95.8</b>	<b>(83.8, 99.5)</b>
Infection	235	2	764.7	0.3	233	45	749.7	6.0	95.6	(83.3, 99.5)
Disease	235	0	771.9	0.0	233	6	796.4	0.8	100.0	(12.4, 100.0)
CIN 1-3	235	0	755.5	0.0	233	3	774.9	0.4	100.0	(<0.0, 100.0)
Condyloma	235	0	771.1	0.0	233	3	796.2	0.4	100.0	(<0.0, 100.0)
End points by HPV type										
HPV 6-related	214	0	700.7	0.0	209	17	702.7	2.4	100.0	(75.7, 100.0)
HPV 11-related	214	0	700.7	0.0	209	3	712.4	0.4	100.0	(<0.0, 100.0)
<b>HPV 16-related<sup>f</sup></b>	199	1	663.3	0.2	198	28	637.5	4.4	<b>96.6</b>	<b>(79.2, 99.9)</b>
<b>HPV 18-related<sup>f</sup></b>	224	1	732.7	0.1	224	11	753.9	1.5	<b>90.6</b>	<b>(35.6, 99.8)</b>

Gardasil: SPMSD

Eficacia a los 5 años desde la vacunación en mujeres de 16 a 23 años



# Ensayos clínicos con vacunas frente a HPV

## Efectividad lesiones histológicas (CIN 1-3) a los 48 meses

	HPV16 L1 VLP Vaccine 40 µg (N = 1,193)			Placebo (N = 1,198)			Observed Efficacy (%)	95% CI
	n	Cases	Rate <sup>†</sup>	n	Cases	Rate <sup>†</sup>		
<b>Per-protocol population</b>								
HPV16-related CIN 1 or worse	755	0	0.0	750	24	1.0	100	84-100
HPV16-related CIN 2 or worse	755	0	0.0	750	12	0.5	100	65-100
CIN 1	755	0	0.0	750	14	0.6	100	71-100
CIN 2	755	0	0.0	750	7	0.3	100	33-100
CIN 3	755	0	0.0	750	6	0.3	100	18-100
<b>MITT-1</b>								
HPV16-related CIN 1 or worse	834	0	0.0	843	32	1.1	100	88-100
HPV16-related CIN 2 or worse	834	0	0.0	843	16	0.5	100	74-100
CIN 1	834	0	0.0	843	20	0.7	100	80-100
CIN 2	834	0	0.0	843	9	0.3	100	50-100
CIN 3	834	0	0.0	843	8	0.3	100	42-100
<b>MITT-2</b>								
HPV16-related CIN 1 or worse	1,017	7	0.2	1,050	42	1.1	83	62-94
HPV16-related CIN 2 or worse	1,017	5	0.1	1,050	23	0.6	78	41-93
CIN 1	1,017	2	0.1	1,050	25	0.7	92	(68-99)
CIN 2	1,017	4	0.1	1,050	13	0.4	69	(< 0.0-93)
CIN 3	1,017	1	0.0	1,050	11	0.3	91	(36-100)

MITT-1: ≥1 dosis + seronegativo + VPH DNA negativo

MITT 2: "modified intention to treat".

Incluye a los que al menos han recibido una dosis de vacuna y son negativos a ADN-HPV16 y seronegativos en el reclutamiento + seropositivos y/o DNA-HPV 16 positivos

Vacuna exclusiva frente a VPH 16



# ¿Posibilidad de reemplazo por otros tipos de alto riesgo?

## Analysis of Efficacy Against Non-HPV 6/11/16/18 Related CIN 2 or CIN 3 Among Subjects in All MITT-1 Population (Protocols 007, 013, 015)

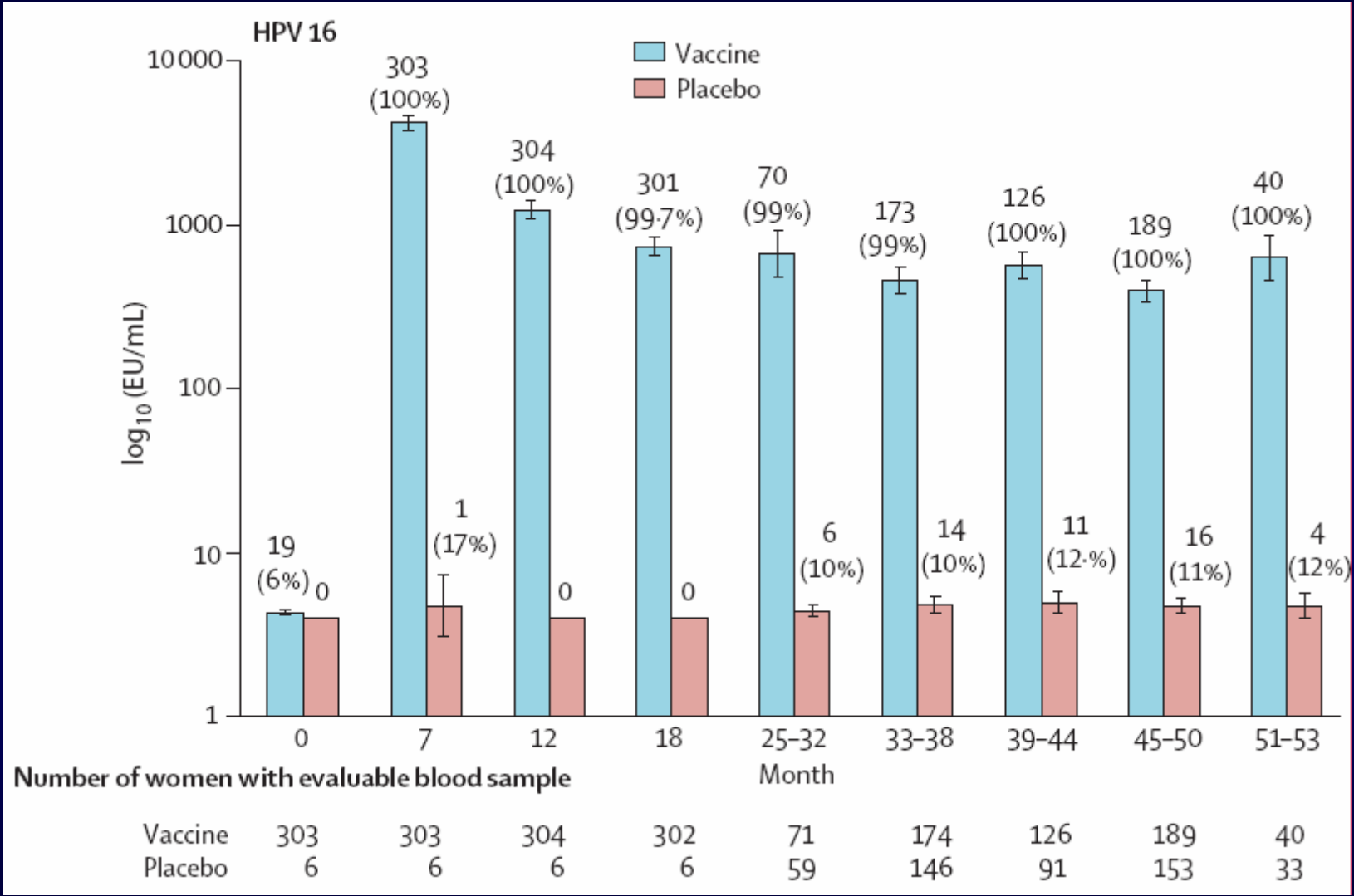
	Gardasil N=9075			Placebo N= 9075			Efficacy (95% CI)
	N	No. of cases	Incidence	N	No. of cases	Incidence	
<b>CIN 2</b>	5993	59	0.7	5766	49	0.6	<b>-16.1%</b> (-73.2, 21.8%)
<b>CIN 3</b>	5993	36	0.4	5766	27	0.3	<b>-28.5%</b> (-120.1, 24.1%)

All MITT-1 Population: Naive to all four vaccine HPV types through Month 7, received three doses of vaccine.

Source: Table 3-4, Additional Efficacy Analyses Requested by CBER



# Títulos de anticuerpos y seropositividad "por protocolo" Evaluación a los 4.5 años



Vacuna bivalente Cervarix

%: seropositividad: 8 U/ml para HPV 16



## Inmunogenicidad a largo plazo de las vacunas frente al virus del papiloma humano

	Vaccine recipients who were baseline seronegative and PCR-negative for a specific HPV type <sup>a</sup>			Placebo recipients who were baseline seropositive and PCR-negative for a specific HPV type		
	n	GMT (mMU/ml)	95% CI	n	GMT (mMU/ml)	95% CI
Month 60						
HPV-6	77	66.5	(52.3, 84.6)	9	30.5	(14.9, 62.5)
HPV-11	83	67.6	(51.1, 89.3)	2	150.4	N/A
HPV-16	78	395.4	(303.2, 515.7)	8	16.0	(<12, 52.2)
HPV-18	82	43.7	(30.8, 62.1)	7	32.7	(9.3, 115.0)

Inmunogenicidad a los 5 años desde la vacunación en mujeres de 16 a 23 años  
Gardasil: SPMSD





# Seguridad de la vacuna tetravalente

	Postdose 1		Postdose 2		Postdose 3		Across All Vaccinations	
	Vaccine	Non-Aluminum Placebo	Vaccine	Non-Aluminum Placebo	Vaccine	Non-Aluminum Placebo	Vaccine	Non-Aluminum Placebo
Subjects with follow-up	1165	584	1139	564	1120	559	1165	584
No. (%) <sup>*</sup> of subjects								
With 1 or more AE	779 (66.9)	312 (53.4)	627 (55.0)	200 (35.5)	577 (51.5)	191 (34.2)	963 (82.7)	392 (67.1)
Injection-site AE	663 (56.9)	198 (33.9)	555 (48.7)	131 (23.2)	517 (46.2)	137 (24.5)	877 (75.3)	292 (50.0)
Erythema <sup>†</sup>	91 (7.8)	42 (7.2)	105 (9.2)	31 (5.5)	123 (11.0)	30 (5.4)	237 (20.3)	77 (13.2) <sup>‡</sup>
Pain <sup>†</sup>	623 (53.5)	180 (30.8)	532 (46.7)	114 (20.2)	494 (44.1)	124 (22.2)	853 (73.2)	265 (45.4) <sup>‡</sup>
Swelling <sup>†</sup>	91 (7.8)	27 (4.6)	106 (9.3)	13 (2.3)	135 (12.1)	19 (3.4)	241 (20.7)	45 (7.7) <sup>‡</sup>
Systemic AE	377 (32.4)	199 (34.1)	202 (17.7)	97 (17.2)	168 (15.0)	84 (15.0)	541 (46.4)	260 (44.5)
With serious AE	2 (0.2)	0 (0.0)	3 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.4)	0 (0.0)
With serious vaccine-related AE	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Fever								
Subjects with follow-up	1153	574	1121	554	1105	552	1157	579
<100° F or normal <sup>†</sup>	1122 (97.3)	557 (97.0)	1092 (97.4)	540 (97.5)	1075 (97.3)	538 (97.5)	1074 (92.8)	541 (93.4)
≥100° F <sup>†</sup>	31 (2.7)	17 (3.0)	29 (2.6)	14 (2.5)	30 (2.7)	14 (2.5)	83 (7.2)	38 (6.6) <sup>§</sup>

‡P<0.01

Efectos adversos locales en vacunados vs placebo (sin aluminio ni L1 VPL) en los 5 días después de cada dosis



¿Vacunas terapéuticas?



# Eficacia de la vacuna tetravalente según patrón de infección y/o serología frente a CIN 2-3 o CIS por VPH 16 ó 18

	Vacuna tetravalente		Placebo		Eficacia	
	nº	casos	nº	casos	%	95% CI
Características basales						
Infección resuelta HPV - y serología +	853	0	910	4	100	-63.6, 100
Infección reciente HPV + y serología -	661	42	626	57	31.2	-4.5, 54.9
Infección crónica HPV + y serología +	473	79	499	69	-25.8	-76.4, 10.1



## Limitaciones de las vacunas actuales



- Ausencia de protección frente a todos los tipos carcinogénicos
- No tratan infecciones ni lesiones ya existentes
- La duración de la protección es desconocida
- Dificultades en administrar 3 dosis en algunas poblaciones
- Seguridad y eficacia desconocida en niños pequeños (mejora de coberturas)
- Parámetros séricos subrogados de protección



## Conclusiones



## Impacto a lo largo de la vida de la vacunación en una cohorte de niñas de Reino Unido\*

Escenario	Citología anormal	Colposcopias	Tratamientos de CIN
No vacunación	124.701	68.957	26.773
Vacunación con coberturas del 100%	59.411	31.160	10.876
Reducción atribuida a la vacuna	52.4%	54.8%	59.4%

Vacunación de una cohorte de 376.385 niñas de 12 años



- Gran valor en Salud Pública

- . ↓ Incidencia y mortalidad por cáncer invasor si así se demuestra tras seguimiento de muchos años de cohortes vacunadas y no vacunadas (ensayos fase IV)
- . ↓ Citologías anormales, colposcopias, biopsias, tratamientos, ansiedad, rotura precoz de membranas, bajo peso....
- . ¿Impacto en disparidad socioeconómica?
- . ¿Protección cruzada para otros tipos oncogénicos?

- Impacto sustancial en tasas de cáncer hasta que alcancen la edad media de diagnóstico (Murcia: 55 años)

- Vacunar antes de inicio de relaciones





Tras la vacunación, las tasas de cáncer dependerán, en última instancia de:

- Coberturas de vacunación
- Número de tipos HPV carcinogénicos contenidos en la vacuna
- Duración de la protección
- "Compliance" de las recomendaciones de screening

*American Cancer Society. CA Cancer J Clin 2007;57:7-28*



- Extremar vigilancia de tipos
  - "Reemplazo"
  - "Breakthrough" (infección en vacunados): no descritos en 5 años postvacunación
- Mantenimiento programas de screening por otros tipos oncogénicos, por desconocer duración de la protección, no eficacia poblacional del 100% y por coberturas <100%
- Interrogantes resueltos años después de implantada
- Países de baja renta (precio, cadena de frío, esquema de 3 dosis, prerrelaciones)



## Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones

20 de febrero de 2007.

En función de lo estudiado por el grupo técnico de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones, se recomienda iniciar la vacunación sistemática de las niñas de una cohorte, a elegir entre los 11-14 años de edad por cada Comunidad Autónoma, en función de sus necesidades y prioridades.

La Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones de la Comisión de Salud Pública revisará periódicamente estas recomendaciones cuando se obtengan nuevas evidencias.

Sobre esta recomendación, la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones hace las siguientes consideraciones:

1. Debe ponerse en marcha un grupo de trabajo específico que elabore las recomendaciones pertinentes para la mejora del cribado de cáncer de cuello de útero, en el contexto de una vacunación universal.
2. Se deberán realizar estudios periódicos para conocer los genotipos de Virus del Papiloma Humano circulantes.



## Inicio relaciones sexuales, Murcia 2006

- 375 niñas de 16-17 años encuestadas
- 52 niñas contestaron haber mantenido relaciones sexuales previas (13.8%)
- 47 contestan la edad de sus primeras relaciones:
  - . A los 13 años: 2 (4.3%)
  - . A los 14 años: 5 (10.6%)
  - . A los 15 años: 26 (55.30%)
  - . A los 16 años : 8 (7.7%)
  - . A los 17 años: 6 (12.7%)



## ARTÍCULO ESPECIAL

# Interrogantes en la introducción de la vacuna frente al virus del papiloma humano en los calendarios sistemáticos



José A. Navarro-Alonso, Pedro J. Bernal-González y Jaime J. Pérez-Martín

*Servicio de Prevención y Protección ~~Pública~~. Consejería de Sanidad. Región de Murcia. Murcia. España.*



**muchas gracias**