

Módulo No 3 - Recomendación para la detección temprana y tamización del cáncer del mama en Colombia.



SECRETARÍA DE
SALUD





Objetivo del módulo

Al finalizar este módulo, usted estará en capacidad de:

- ✓ Conocer los diferentes estudios que evalúan la eficacia de la vacuna VPH. Identificar la población evaluada así como el impacto poblacional y la efectividad de la vacuna.

Vacunación contra el VPH para la prevención del cáncer cervicouterino – eficacia y efectividad de la vacuna

Índice

Presentamos el índice de contenidos de este módulo y lo invitamos a explorar activamente cada una de sus partes.

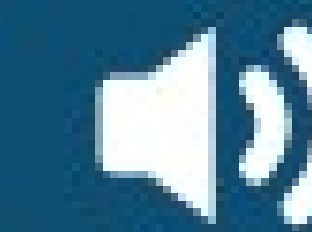
1. Tipos de vacuna y formulación

2. Características de los estudios desarrollados

3. Eficacia de la vacuna VPH

4. Impacto poblacional y efectividad de la vacuna VPH

1. Tipos de vacuna y formulación



BIBLIOGRAFÍA

Actualmente existen tres vacunas frente al VPH:

- Vacuna bivalente (Cervarix®),
- Vacuna tetravalente (Gardasil®),
- Vacuna nonavalente (Gardasil9®).

Las tres vacunas son de subunidades no infecciosas compuestas principalmente por partículas similares al virus, llamadas VLP (del inglés Virus-like particles).



1. Tipos de vacuna y formulación

1.1 Características de las vacunas contra el Virus del Papiloma Humano

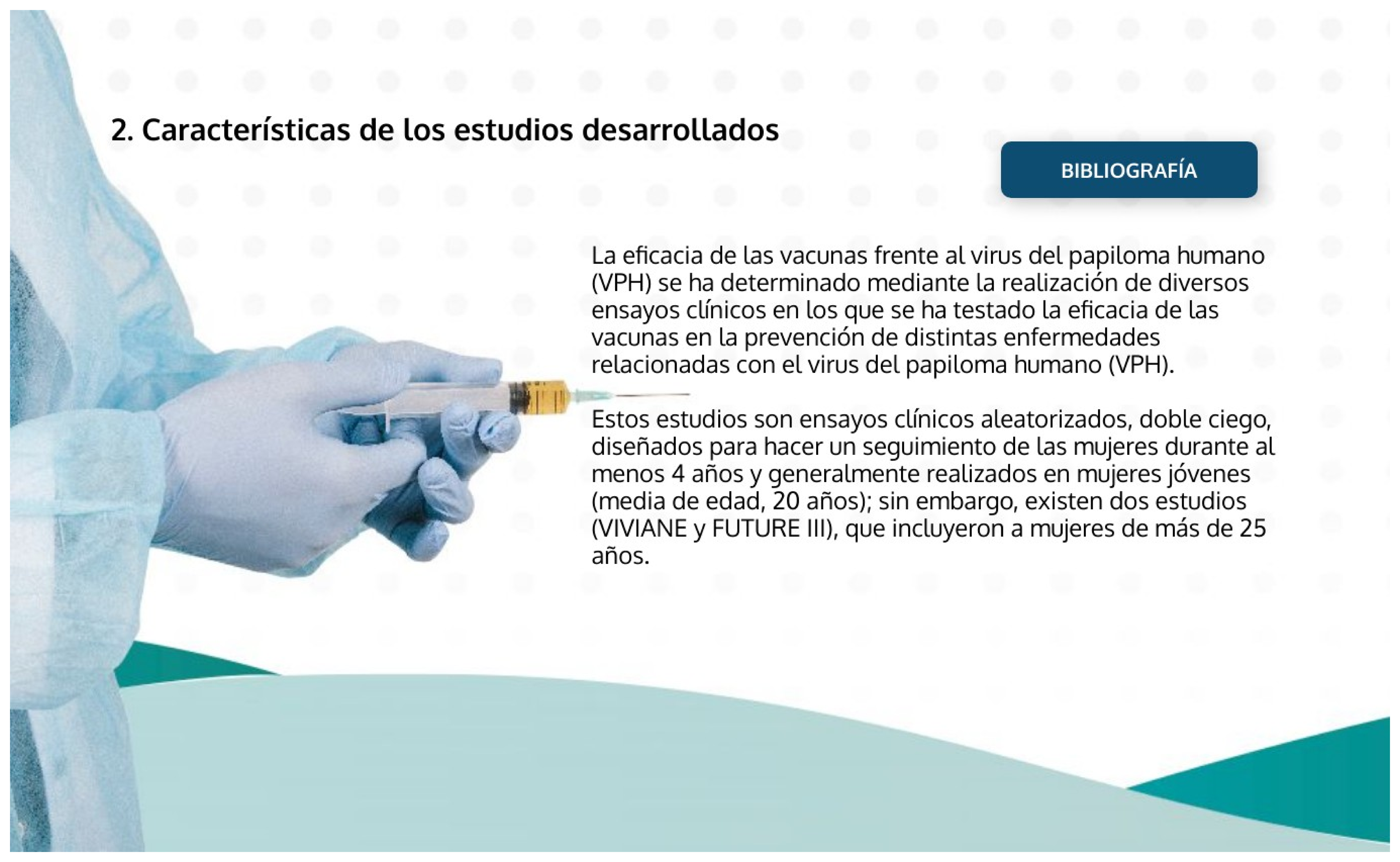
	Gardasil® Vacuna Tetravalente	Cervarix® Vacuna Bivalente	Gardasil®9 Vacuna Nonavalente
Fabricante	Merck& Co., Inc	GlaxoSmithKline	Merck& Co., Inc
Tipos de VLP	6/11/16/18	16/18	6/11/16/18/ 31/33/45/52/58
Dosis de proteína L1	20/40/40/20 µg	20/20 µg	30/40/60/40/ 20/20/20/20/20 µg
Adyuvante	225µg de hidroxifosfato sultafo de aluminio	AS04, contiene: 500µg de hidróxido de aluminio, 50µg de 3-o- desacil-4'-monofosforil lípido A	500µg de hidroxifosfato sulfato de aluminio
Pauta de administración	0,2,6 meses	0,1,6 meses	0,2,6 meses
	0,6 meses (9-17 años)	0,6 meses (9-14 años)	0,6 meses (9-14 años)

2. Características de los estudios desarrollados

BIBLIOGRAFÍA

La eficacia de las vacunas frente al virus del papiloma humano (VPH) se ha determinado mediante la realización de diversos ensayos clínicos en los que se ha testado la eficacia de las vacunas en la prevención de distintas enfermedades relacionadas con el virus del papiloma humano (VPH).

Estos estudios son ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, diseñados para hacer un seguimiento de las mujeres durante al menos 4 años y generalmente realizados en mujeres jóvenes (media de edad, 20 años); sin embargo, existen dos estudios (VIVIANE y FUTURE III), que incluyeron a mujeres de más de 25 años.



	Vacuna tetravalente		Vacuna bivalente			Vacuna nonavalente	
Características	FUTURE I (1)	FUTURE II (2)	FUTURE III (3)	PATRICIA (4)	Costa Rica vaccine trial (CVT) (5)	VIVIANE (6)	Broad spectrum HPV Vaccine trial (7)
Fuente de financiación	Merck and Co., Inc	Merck and Co., Inc	Merck and Co., Inc	Glaxosmith hKline	National Cancer Institute	Glaxosmith hKline	Merck and Co., Inc
Duración del estudio	4 años	4 años	4 años	4 años	4 años	7 años	6 años
Número de participantes	5.455	12.167	3.819	18.644	7.466	5.752	14.215
Rango edad participantes	16-24	15-26	24-45	15-25	18-25	>25	16-26
Nº parejas sexuales	≤ 4	≤ 4	Sin límite	≤6	Sin límite	Sin límite	≤ 4
Grupo control	225 µ de hidroxifosfato sulfato de aluminio	225 µ de hidroxifosfato sulfato de aluminio	225 µ de hidroxifosfato sulfato de aluminio	Vacuna contra el virus de la Hepatitis A	Vacuna contra el virus de la Hepatitis A	500 µ de Hidróxido de Aluminio	Gardasil®

Modificado de: Schiller et al 2012 Vaccine.
Referencias: (1) Garland et al. 2007 NEJM; (2) FUTURE II Study group 2007 NEJM; (3) Castellsagué et al. 2011 Br J Cancer; (4) Lehtinen et al.2012 tLancet Oncol; (5) Herrero et al.2008 Vaccine; (6)Wheeler et al.2016 Lancet; (7) Huh et al.2017 The Lancet

2. Características de los estudios desarrollados

Se incluyeron mujeres con presencia de infección por virus de papiloma humano (VPH) o expuestas previamente a este, lo que permitió evaluar la seguridad, inmunogenicidad y eficacia de la vacuna, así como la evaluación de la posible eficacia terapéutica de las vacunas.

BIBLIOGRAFÍA



2. Características de los estudios desarrollados

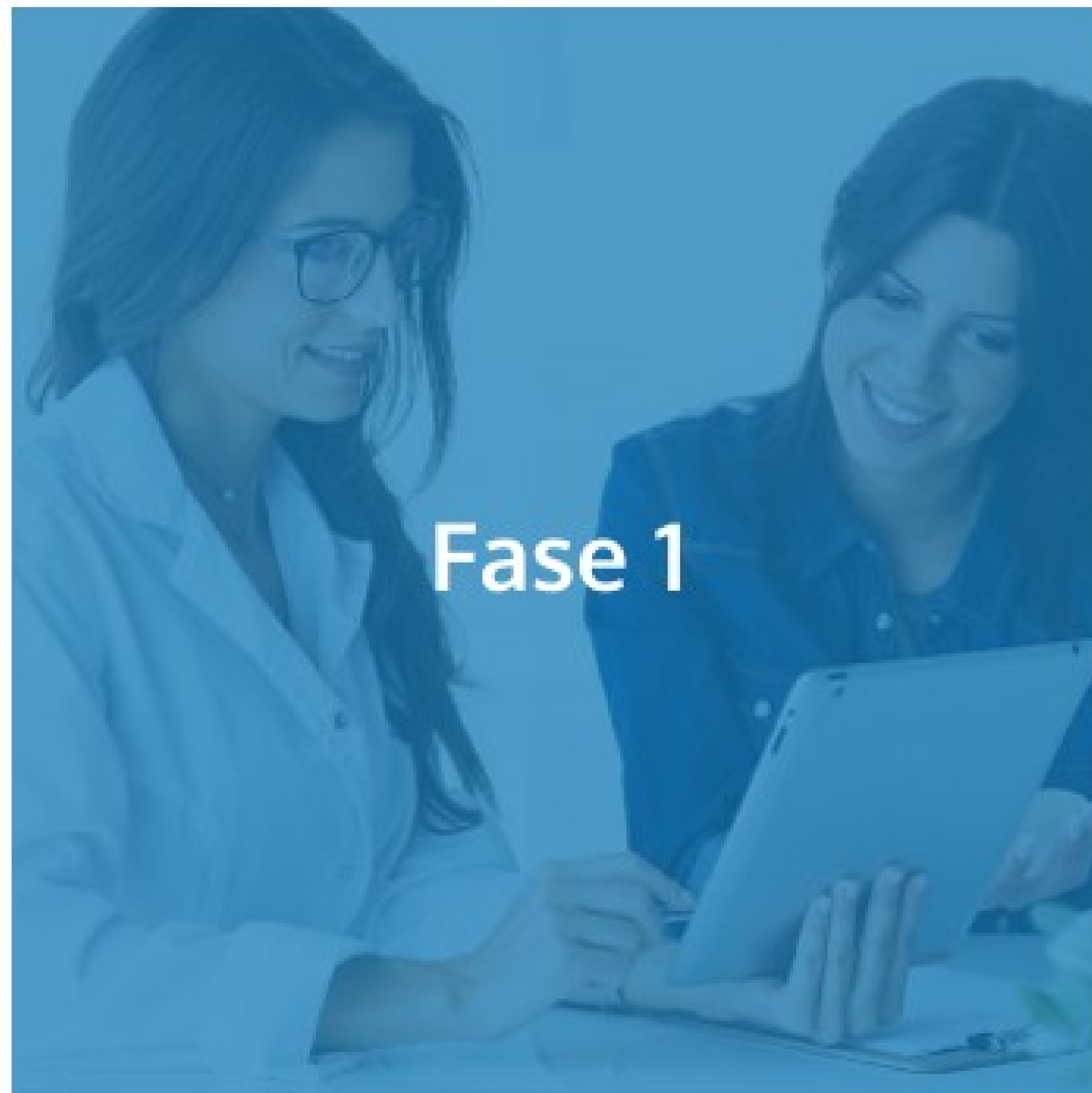
El indicador final primario de evaluación de eficacia sería idealmente la prevención del cáncer; sin embargo, no se pudo plantear el cáncer cervical como objetivo de evaluación puesto que no sería ético observar a las mujeres hasta que desarrollen cáncer cervical. Además, el tamaño de muestra y la duración del ensayo necesarios serían prácticamente inasumibles.

BIBLIOGRAFÍA



2. Características de los estudios desarrollados

Como objetivos finales de evaluación en los ensayos clínicos fase 3 las lesiones precancerosas de alto grado son:



BIBLIOGRAFÍA

2. Características de los estudios desarrollados

Variables clínicas de eficacia evaluadas en los ensayos clínicos de las vacunas frente al VPH

Variables	Vacuna tetravalente		Vacuna bivalente		Vacuna nonavalente		
	FUTURE I (¹)	FUTURE II (²)	FUTURE III (³)	PATRICIA (⁴)	Costa Rica vaccine trial (CVT) (⁵)	VIVIANE (⁶)	Broad spectrum HPV Vaccine trial (⁷)
Variables de eficacia primaria	CIN1+,AIS,VG, VG, VIN/VaIN1 + incidente por VPH16/18/6/11	CIN2+,AIS, incidente por VPH16/18/6/11	Infección persistente, CIN1+,AIS, VG,VIN1+y VaIN + incidente por VPH6/11/16/18	Infección persistente, CIN1+,por VPH16/18	Infección persistente, (12m) incidente por VPH16/18	Infección persistente, CIN1+,por VPH16/18	CIN2+,AIS, VIN2+, VaIN2+ por VPH31/33/45/52/58; Inmugenicidad no inferior a Gardasil® para VPH6/11/16/18

Modificado de: Schiller et al 2012 Vaccine.
AIS: Adenocarcinoma In Situ; CIN: Neoplasia Intraepitelial Cervical;VG: Verrugas genitales; VIN: Neoplasia Intraepitelial vulvar;VaIN: neoplasia Intraepitelial vulvar; VaIN:neoplasia intraepitelial vaginal
Referencias: (¹) Garland et al. 2007 NEJM; (²) FUTURE II Study group 2007 NEJM; (³) Castellsagué et al. 2011 Br J Cancer; (⁴) Lehtinen et al.2012 tLancet Oncol; (⁵) Herrero et al.2008 Vaccine; (⁶)Wheeler et al.2016 Lancet (⁷) Huh et al.2017 The Lancet

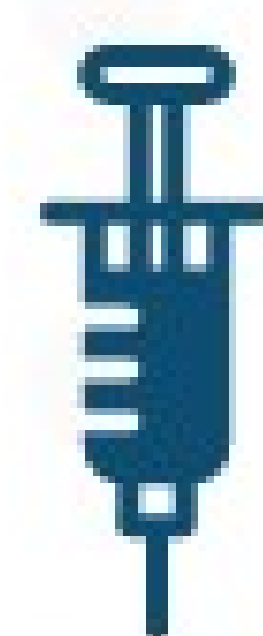
2. Características de los estudios desarrollados

Cohortes analizadas:

Los resultados se expresan según varios tipos de análisis



BIBLIOGRAFÍA



a) Análisis por protocolo (ATP): solo incluyen a los participantes que cumplen todos los criterios del protocolo del ensayo clínico y se considera que son los que mejor evalúan la eficacia de la vacuna cuando se administra en condiciones idóneas.



b) Análisis por intención de tratar (ITT): incluyen a todos los participantes en el ensayo que hayan recibido al menos una dosis de la vacuna independientemente de la existencia de infección prevalente o lesiones asociadas a los tipos vacúnales y pueden considerarse una aproximación de la efectividad de la intervención en la población general.



c) Análisis por intención de tratar modificada (MITT-naïve): ocupan un terreno intermedio entre los 2 anteriores y sirven para estimar la efectividad real en distintos subgrupos de la población.

3. Eficacia de la vacuna VPH

La eficacia se ha analizado en:

BIBLIOGRAFÍA

Mujeres jóvenes (16-26 años)



Mujeres adultas (mayores de 25 años)



Niñas y niños



3. Eficacia de la vacuna VPH

Vacuna	Método serológico	Grupos de estudio	% sero conversión	Conclusiones principales
Vacuna nonavalente	cLIA	Niños: 9-15	100	● Los títulos de anticuerpos en niños fueron no inferiores a los de las niñas. ● Los títulos de anticuerpos en niños fueron 2,1-3,3 veces mayores que los de las mujeres ● Los títulos de anticuerpos en niñas fueron 1,8-2,6 veces mayores que los de las mujeres.
		Niñas: 9-15	>99,8	
		Mujeres:16-23	>99,5	
Vacuna tetravalente	cLIA	Niños: 10-15	>99,7	● Los títulos de anticuerpos en niños fueron no inferiores a los de las niñas. ● Los títulos de anticuerpos en niños fueron 1,8-2,7 veces mayores que los de las mujeres ● Los títulos de anticuerpos en niñas fueron 1,7-2,0 veces mayores que los de las mujeres.
		Niñas: 9-15	100	
		Mujeres:16-23	>99,1	
Vacuna bivalente	ELISA	Niñas: 10-14	100	● Los títulos de anticuerpos en niñas fueron 2,1-2,2 veces mayores que en mujeres.
		Mujeres: 15-25	100	
		Niños: 10-14	100	● Los títulos de anticuerpos en niños fueron mayores que en niñas. ● Los títulos de anticuerpos en niños fueron mayores que en mujeres.
		Niños: 10-18	100	

Fuente: Van Damme et. al Pediatrics 2015; Block et al. Pediatrics 2006; Reisinger et al. Pediatr Infect Dis J. 2007; Pedersen et al. J Adolesc Health off Publ Soc Adolesc Med 2007.

BIBLIOGRAFÍA

3. Eficacia de la vacuna VPH

BIBLIOGRAFÍA

Los estudios puente que respaldaron la autorización de las tres vacunas en niños/niñas mostraron que las vacunas administradas en una pauta de tres dosis provocan una respuesta inmunogénica no inferior a la de las mujeres jóvenes.

Posteriormente se llevaron a cabo diversos estudios en los que se evaluó la respuesta inmunogénica de la administración de dos dosis separadas por un intervalo de 6 meses en niños/niñas. Los resultados de estos estudios permitieron concluir que en niños/niñas de 9-14 años la inmunogenicidad de dos dosis de las vacunas frente al VPH no es inferior a la de tres dosis en mujeres de 15-26 años.



4. Impacto poblacional y efectividad de la vacuna VPH

Desde la autorización de las vacunas frente al VPH en 2006-7, más de 80 países han introducido la vacuna en sus calendarios de inmunización. El seguimiento postautorización realizado en varios de estos países ha permitido demostrar claramente el impacto poblacional y la efectividad de las vacunas en la reducción de la prevalencia de infección, la reducción de lesiones preneoplásicas cervicales de alto grado, y la reducción de las verrugas anogenitales.

En 2015 se publicó un meta-análisis que incluyó 20 estudios de 9 países que habían analizado el impacto poblacional de los programas de vacunación frente a VPH en países con cobertura de vacunación igual o superior al 50%, en las mujeres de 15 a 19 años las verrugas genitales disminuyeron un 61% entre el periodo prevacunación y postvacunación.

BIBLIOGRAFÍA



4. Impacto poblacional y efectividad de la vacuna VPH

BIBLIOGRAFÍA

En relación a la prevalencia de infección, en países con una cobertura de vacunación $\geq 50\%$ se ha documentado una reducción de la prevalencia de infección por VPH 16 y 18 del 68% en mujeres de 13 a 19 años de edad entre el periodo prevacunación y postvacunación. Adicionalmente, se ha evidenciado protección cruzada frente a VPH 31, 33 y 45 y un efecto de protección de grupo en mujeres de 20 a 39 años y en hombres menores de 20 años no vacunados.



ACTIVIDAD INTERACTIVA

Lo invitamos a realizar la siguiente actividad
acerca de los contenidos estudiados antes.

EMPEZAR >

Bibliografía

- Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KED, Marchant CD, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics*. 2006;118:2135-45.
- Brotherton JML, Bloem PN. Population-based HPV vaccination programmes are safe and effective: 2017 update and the impetus for achieving better global coverage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;47:42-58.
- Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen O-E, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naïve women aged 16-26 years. *J Infect Dis*. 2009;199:926–35.
- Bruni L, Serrano B, Bosch X, Castellsagué X. Vacuna frente al virus del papiloma humano. Eficacia y seguridad. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2015;33(5):342-54.
- Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonog J, Ault K, et al. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *Br J Cancer*. 2011;105:28–37.
- Dobson SRM et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309(17):1793–1802.
- Drolet M, Bénard É, Boily M-C, Ali H, Baandrup L, Bauer H, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2015;15(5):565-80.
- FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med*. 2007;356:1915–27.
- Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med*. 2007;356:1928–43.
- Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED, Penny ME, Aranda C, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med*. 2011;364:401–11.
- Herrero R, Hildesheim A, Rodriguez AC, Wacholder S, Bratti C, Solomon D, et al. Rationale and design of a community-based double-blind randomized clinical trial of an HPV 16 and 18 vaccine in Guanacaste, Costa Rica. *Vaccine*. 2008;26(37):4795–808.
- Lang Kuhs KA, Gonzalez P, Rodriguez AC, et al, and the Costa Rica Vaccine Trial Group. Reduced prevalence of vulvar HPV16/18 infection among women who received the HPV16/18 bivalent vaccine: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial. *J Infect Dis* 2014; 210: 1890–99.

Bibliografía

- Lehtinen M, Paavonen J, Wheeler CM, Jaisamrarn U, Garland SM, Castellsagué X, et al. Overall efficacy of HPV- 16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of- study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13(1):89-99.
- Herrero R, Wacholder S, Rodríguez AC, Solomon D, González P, Kreimer AR, et al. Prevention of persistent human papillomavirus infection by an HPV16/18 vaccine: A community-based randomized clinical trial in Guanacaste, Costa Rica. *Cancer Discov*. 2011;1:408–19.
- Herrero R, Quint W, Hildesheim A, et al, and the CVT Vaccine Group. Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PLoS One* 2013; 8: e68329.
- Hildesheim A, Wacholder S, Catteau G, Struyf F, Dubin G, Herrero R, et al. Efficacy of the HPV-16/18 vaccine: Final according to protocol results from the blinded phase of the randomized Costa Rica HPV-16/18 vaccine trial. *Vaccine*. 2014;32:5087–97.
- Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, Iversen O-E, de Andrade RP, Ault KA, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16-26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017;390(10108):2143-2159.
- IARC Working group report. Primary End-points for prophylactic HPV vaccine Trials [Internet] [consultado 18 Abr 2016]. Disponible en: https://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk7/Prophylactic_HPV_VaccineTrials.pdf
- Iversen OE et al. Immunogenicity of the 9-Valent HPV Vaccine Using 2-Dose Regimens in Girls and Boys vs a 3-Dose Regimen in Women. *JAMA*. 2016;316(22):2411–2421.
- Kavanagh K, Pollock KG, Cuschieri K, Palmer T, Cameron RL, Watt C, et al. Changes in the prevalence of human papillomavirus following a national bivalent human papillomavirus vaccination programme in Scotland: a 7- year cross-sectional study. *Lancet Infect Dis*. 2017 Dec;17(12):1293-1302.
- Kjaer SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: Role of persistence. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:1478– 88.
- Kreimer AR, González P, Katki HA, et al, and the CVT Vaccine Group. Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV 16/18 infection among young women: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 862–70.
- Kreimer AR, Struyf F, Del Rosario-Raymundo MR, et al. Efficacy of fewer than three doses of an HPV- 16/18 AS04 adjuvanted vaccine: combined analysis of data from the Costa Rica vaccine trial and the PATRICIA Trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(7):775e86.
- Malagón T, Drolet M, Boily M-C, Franco EL, Jit M, Brisson J, et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: A systematic review and metaanalysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12:781–9. Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen O-E, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:325–39.

Bibliografia

- Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED, Aranda C, Jessen H, et al. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med*. 2011;365:1576–85.
- Pedersen C, Petaja T, Strauss G, Rumke HC, Poder A, Richardus JH, et al. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. *J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med*. 2007;40:564–71.
- Puthanakit T et al. Randomized Open Trial Comparing 2-Dose Regimens of the Human Papillomavirus 16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine in Girls Aged 9–14 Years Versus a 3-Dose Regimen in Women Aged 15-25 Years. *J Infect Dis*. 2016;214(4):525–536.
- Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E, Samakoses R, Esser MT, Erick J, et al. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: A randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:201–9.
- Romanowski B et al. Sustained immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a two-dose schedule in adolescent girls: Five-year clinical data and modeling predictions from a randomized study. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2016;12(1):20–29.
- Sankaranarayanan R, Prabhu PR, Pawlita M, et al. Immunogenicity and HPV infection after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre prospective cohort study. *Lancet Oncol* 2015;17(1):67e77. Schiller JT, Castellsagué X, Garland SM. A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5:F123-138.
- Schwarz TF, Galaj A, Spaczynski M, Wysocki J, Kaufmann AM, Poncelet S, et al. Ten-year immune persistence and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in females vaccinated at 15-55 years of age. *Cancer Med*. 2017;6(11):2723-31.
- Skinner SR, Szarewski A, Romanowski B, Garland SM, Lazcano-Ponce E, Salmerón J, et al. GlaxoSmithKline. Study to evaluate the efficacy of the human papillomavirus vaccine in healthy adult women of 26 years of age and older. *Lancet*. 2014;384:2213–27.
- Van Damme P, Olsson SE, Block S, Castellsague X, Gray GE, Herrera T, et al. Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine. *Pediatrics*. 2015;136(1):e28-39.
- Van Damme P, Meijer CJLM, Kieninger D, Schuyleman A, Thomas S, Luxembourg A, et al. A phase III clinical study to compare the immunogenicity and safety of the 9-valent and quadrivalent HPV vaccines in men. *Vaccine*. 2016;34(35):4205-12.
- Wheeler CM, Castellsagué X, Garland SM, Szarewski A, Paavonen J, Naud P, et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:100–10.
- Wheeler CM, Skinner SR, Del Rosario-Raymundo MR, Garland SM, Chatterjee A, Lazcano-Ponce E, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(10):1154-68.