

# PREGUNTES FREQUENTS SOBRE LA VACUNACIÓ VPH

Dra Cristina Mariné  
Institut Riera-Bartra

**XXXVI**

**SIMPOSI**

Societat Catalana de **Contracepció**

**Organitza**

 Societat  
Catalana de  
Contracepció

 **L'Acadèmia**  
FUNDACIÓ ACADEMIA DE CIÈNCIES MÈDIQUES  
I DE LA SALUT DE CATALUNYA I DE BALEARS

Dijous, 21 novembre'19  
l'Acadèmia, **Barcelona**

He rebut honoraris com a consultora  
per part de MSD  
No he rebut honoraris de cap tipus  
per la realització de la ponència



# TOP TEN: Preguntes en vacunació VPH

1 Quines dones poden beneficiar-se de la vacunació pel VPH?

2 Estan realment funcionant les vacunes VPH?

3 Les vacunes profilàctiques pel VPH estan dissenyades únicament per la prevenció del càncer de cèrvix?

4 Disposem d'una nova generació de vacunes pel VPH?

5 Les vacunes VPH tenen un perfil de seguretat favorable? S'han descrit efectes adversos greus associats a la vacunació?

6 Per què caldria vacunar als homes pel VPH?

7 Hi ha altres grups de població que puguin beneficiar-se de la vacunació?

8 Una persona ben vacunada amb bivalent o tetravalent, pot vacunar-se amb la nonavalent?. Quant cal esperar per començar?

9 Què passa si una dona no ha rebut una pauta de vacunació completa? Què cal recomanar-li?

10 Si una pacient ha iniciat una pauta de vacunació amb la vacuna bi/tetravalent, pot completar la pauta amb la vacuna nonavalent per incrementar la protecció?



## índex

vph&mas  
mujer adulta sana

3.

Les vacunes profilàctiques envers el VPH estan dissenyades **únicament** per la prevenció del càncer de cèrvix?

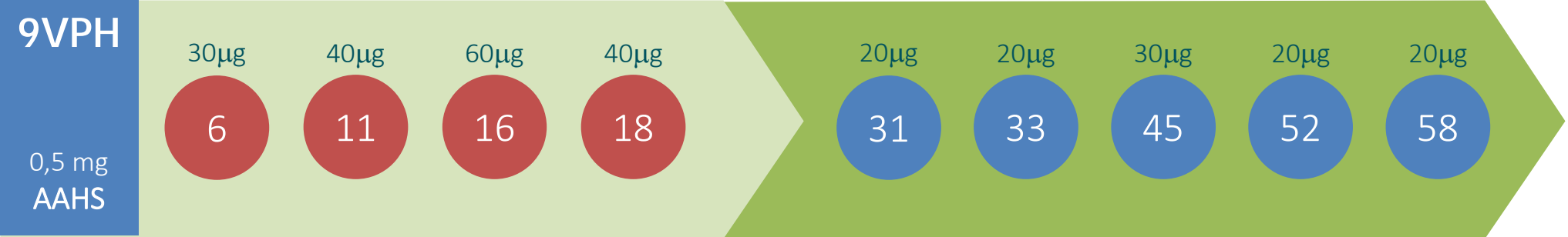


4.

Disposem d'una nova generació de  
vacunes envers el VPH?



# Comparació de la composició de la vacuna nonavalent i tetravalent envers VPH



“TIPUS ORIGINALS”

“NOUS TIPUS”

1.

Quines **dones**  
poden obtenir **benefici**  
de la vacunació  
envers el VPH?



# Quines dones poden beneficiar-se de la vacunació envers el VPH?



Les dones **adultes sense infecció prèvia o actual pels tipus vacunals** (població naïve) tenen **el màxim benefici vacunal**



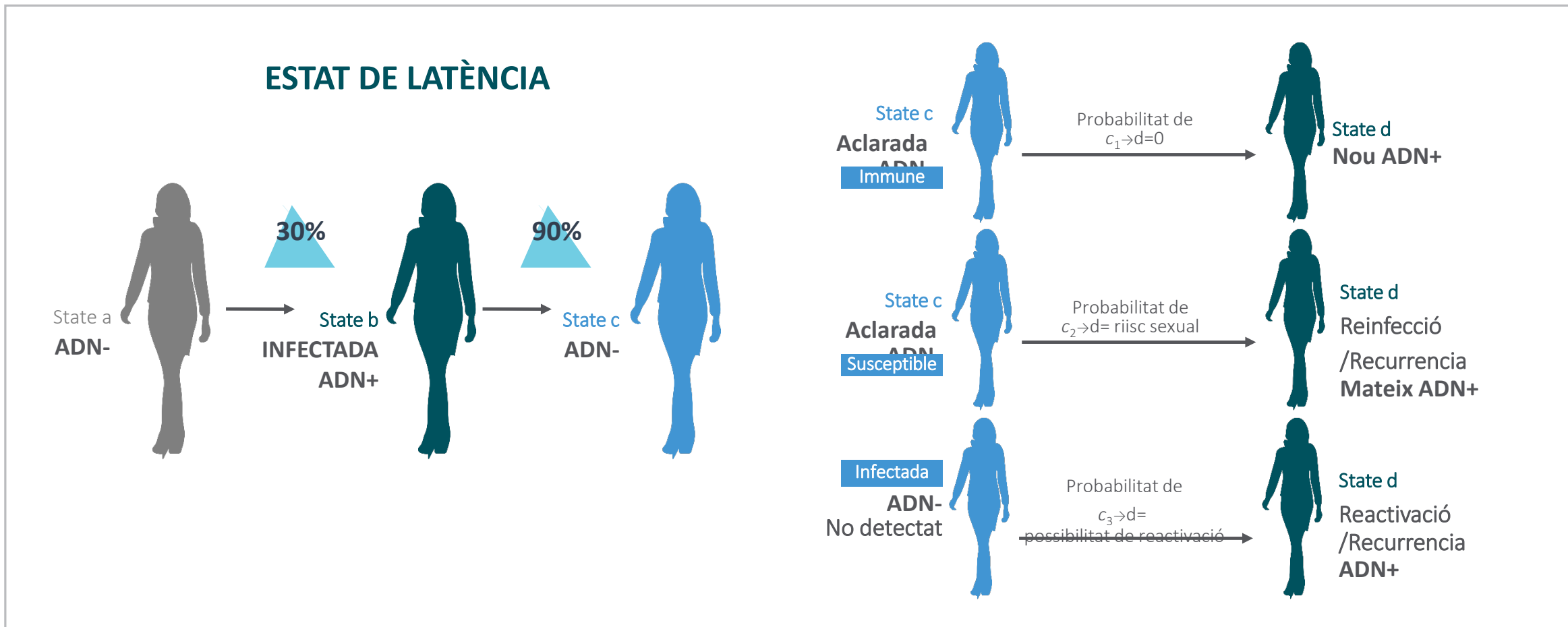
Les dones adultes amb infecció per algun dels tipus vacunals obtenen **alta protecció envers la resta de tipus**



Les dones amb infeccions per VPH prèvies i aclariment viral (ADN negatives) poden protegir-se de la **reinfecció i reactivació**



# Si he tingut infecció per VPH, estic protegit de forma natural envers noves infeccions?



Patti E. Gravitt J Clin Invest. 2011

# Dona adulta sana

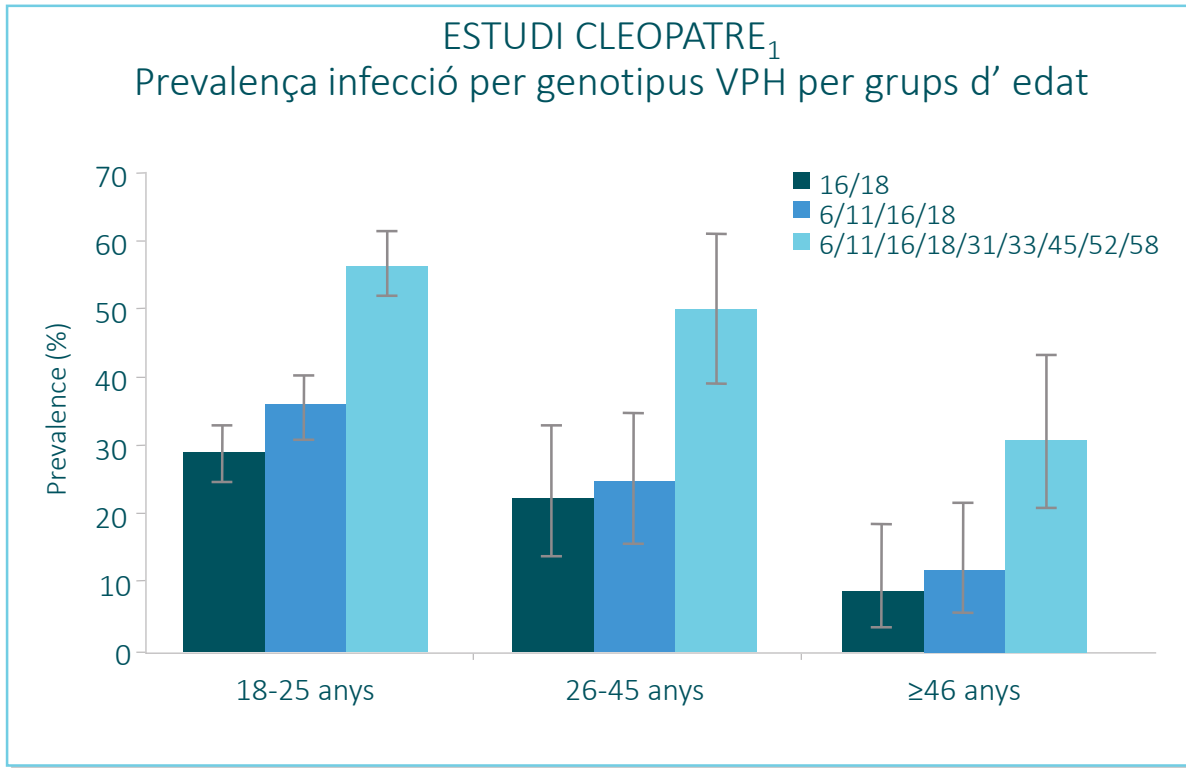


Tabla 8. Eficacia de la vacuna VPH-6/11/16/18 frente a la variable combinada (infección persistente a 6 meses, neoplasia cervical intraepitelial (CIN) de cualquier grado o enfermedad en genitales externos) en mujeres entre 26 y 45 años, en función de la edad y de la cohorte estudiada<sup>2</sup>

	Cohorte	
	ITT	
Eficacia vacunal	% (IC del 95%)	% (IC del 95%)
Infección persistente 6 meses, CIN o enfermedad genitales externos	<b>88,7 (78,1 - 94,8)</b>	<b>47,2 (33,5 - 58,2)</b>
24-34 años	91,3 (78,4 - 94,8)	44,1 (25,3 - 58,5)
35-45 años	83,8 (57,9 - 95,1)	51,2 (28,0 - 67,3)

IC, intervalo de confianza; ITT: población con intención a tratar; PP: cohorte por protocolo; VPH: virus del papiloma humano. Tomada de referencia 99.



# +25

Les dones majors de 25 anys poden beneficiar-se de la vacunació envers VPH



Evidencia:  
**MODERADA**



Recomanació:  
**FORTA A FAVOR**

Independentement de si presenten infecció por algún tipus de VPH

2.

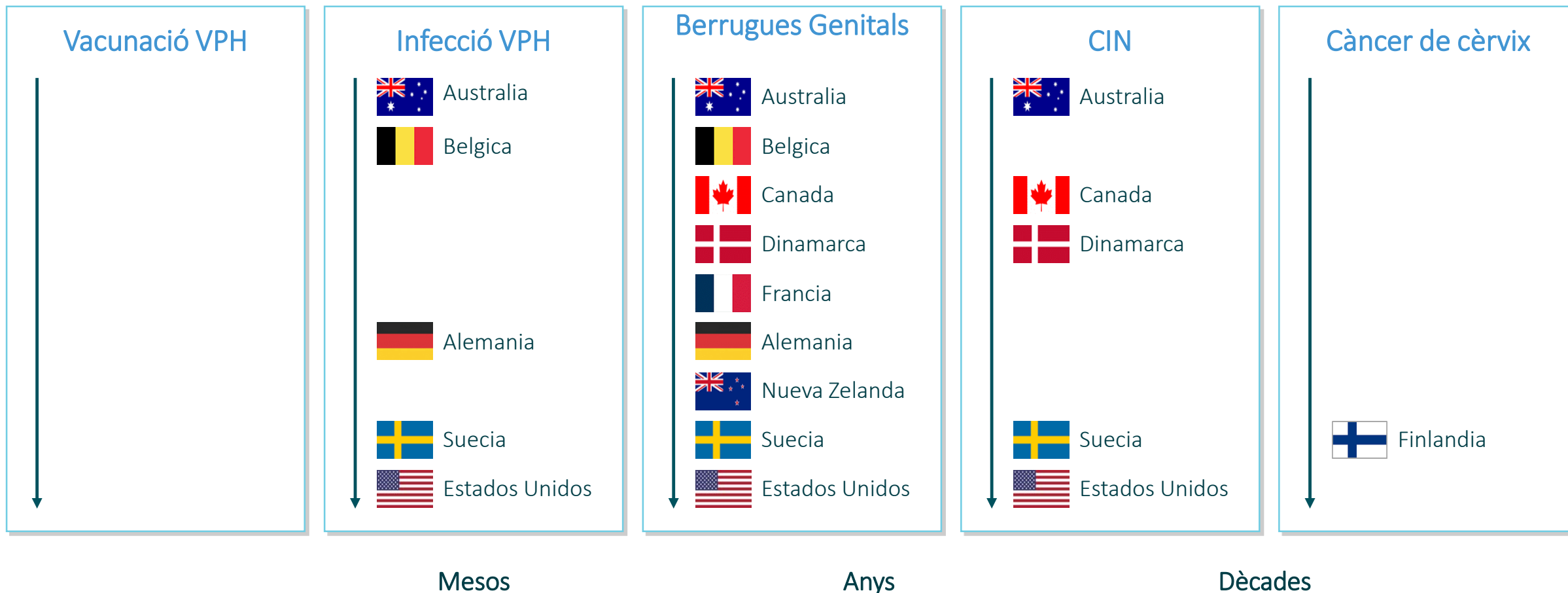
Estan realment  
**funcionant**  
les vacunes  
VPH?



# Evaluació de l'impacte real de la vacunació VPH a nivell mundial



## Disminucions observades<sup>1,2,3,4</sup>



# Primeres dades de l'impacte de les vacunes VPH envers el càncer



## Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers

Malignancy	HPV vaccinated women			Person yrs	n	Rate (95% CI)
	Person yrs	n	Rate (95% CI)			
Cervix cancer	65,656	0	-	124,245	8	6.4 (3.2, 13)
Vulva cancer	65,656	0	-	124,245	1	0.8 (0.1, 5.7)
Oropharyngeal cancer	65,656	0	-	124,245	1	0.8 (0.1, 5.7)
Other HPV cancers*	65,656	0	-	124,245	0	-
All HPV associated invasive cancers	65,656	0	-	124,245	10	8.0 (4.3, 15)
Breast cancer	65,656	2	3.0 (0.8, 12)	124,245	10	8.0 (4.3, 15)
Thyroid cancer	65,656	1	1.5 (0.2, 11)	124,245	9	7.2 (3.8, 14)
Melanoma	65,656	3	4.6 (1.5, 14)	124,245	13	10.5 (6.1, 18)
Non-melanoma skin cancer	65,656	2	3.0 (0.8, 12)	124,245	3	2.4 (0.8, 7.5)

Para las subcohortes correspondientes alineadas por edad, los 7 años de seguimiento pasivo fueron realizados por el Registro de Cáncer de Finlandia basado en la población.

Los datos vienen agrupados para ambas vacunas disponibles en el período del estudio

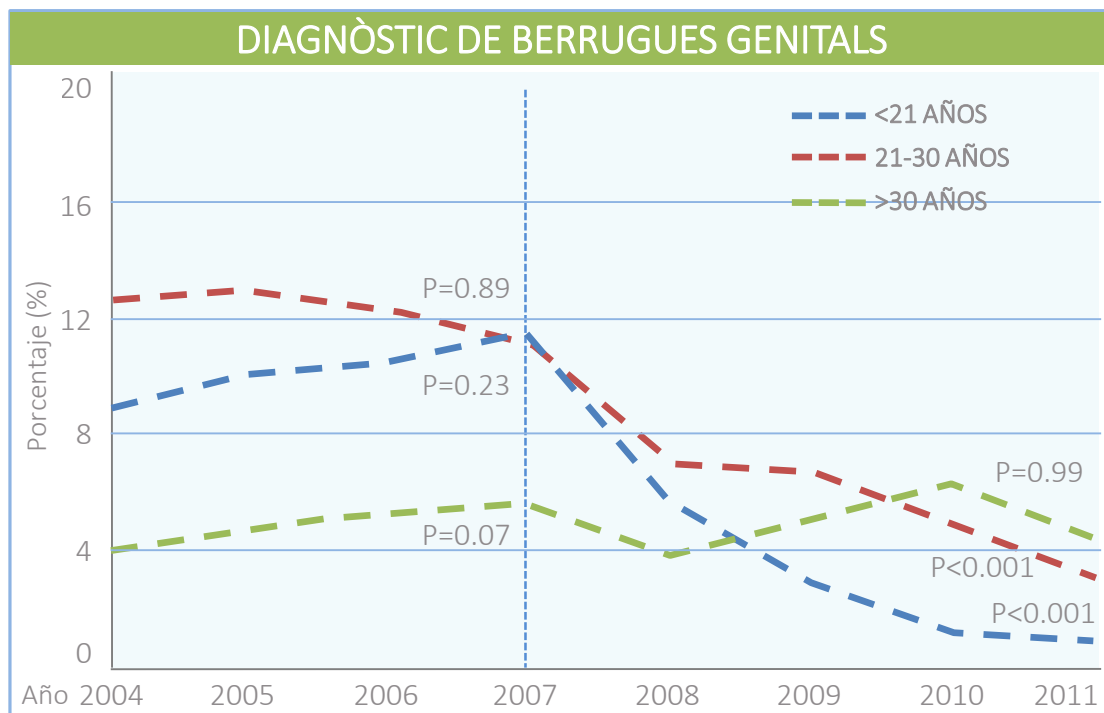


Los casos de cáncer se recogen del registro de cáncer finlandés

# Estan funcionant realment les vacunes envers el VPH?



## AUSTRALIA



2011, nous diagnòstics de BG  
en dones <21 anys: < 1%

## Reducció significativa en Dones

< 21 anys 92,6%  
21-30 anys 72,6%



## Reducció significativa en Homes Heterosexuals

< 21 anys 81,1%  
21-30 anys 51,1%





# Evaluació de l'impacte real de la vacunació VPH a nivell mundial



2007-2015; 40 estudis  
>140 milions persones/any seguiment

## Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis

Mélanie Drolet\*, Élodie Bénard, Marie-Claude Bolly, Hammad Ali, Louise Baandrup, Heidi Bauer, Simon Beddows, Jacques Brisson,

**COBERTURA > 50%**  
IMPACTE EN NENES  
13-19 ANYS



Prevalença VPH 16/18  
↓ **88%**  
(RR: 0,32; 0,19-0,56)

Prevalença Berrugues Genitals  
↓ **67%**  
(RR: 0,39; 0,22-0,71)

Protecció Creuada VPH 31, 33, 45  
↓ **54%**  
(RR: 0,72; 0,54-0,96)

**COBERTURA < 50%**  
IMPACTE EN NENES  
20-24 ANYS



Prevalença VPH 16/18  
↓ **66%**  
(RR: 0,50; 0,34-0,74)

Prevalença Berrugues Genitals  
↓ **54%**  
(RR: 0,86; 0,79-0,94)

~~Protecció Creuada VPH 31, 33, 45 efecte grup~~

**CIN 2+:**  
15-19 anys: descens del 51 %  
20-24 anys: descens del 31%

La **vacuna VPH** en nenes adolescents i dones joves ha demostrat ser efectiva en la vida real a nivell poblacional; a major cobertura, major impacte.

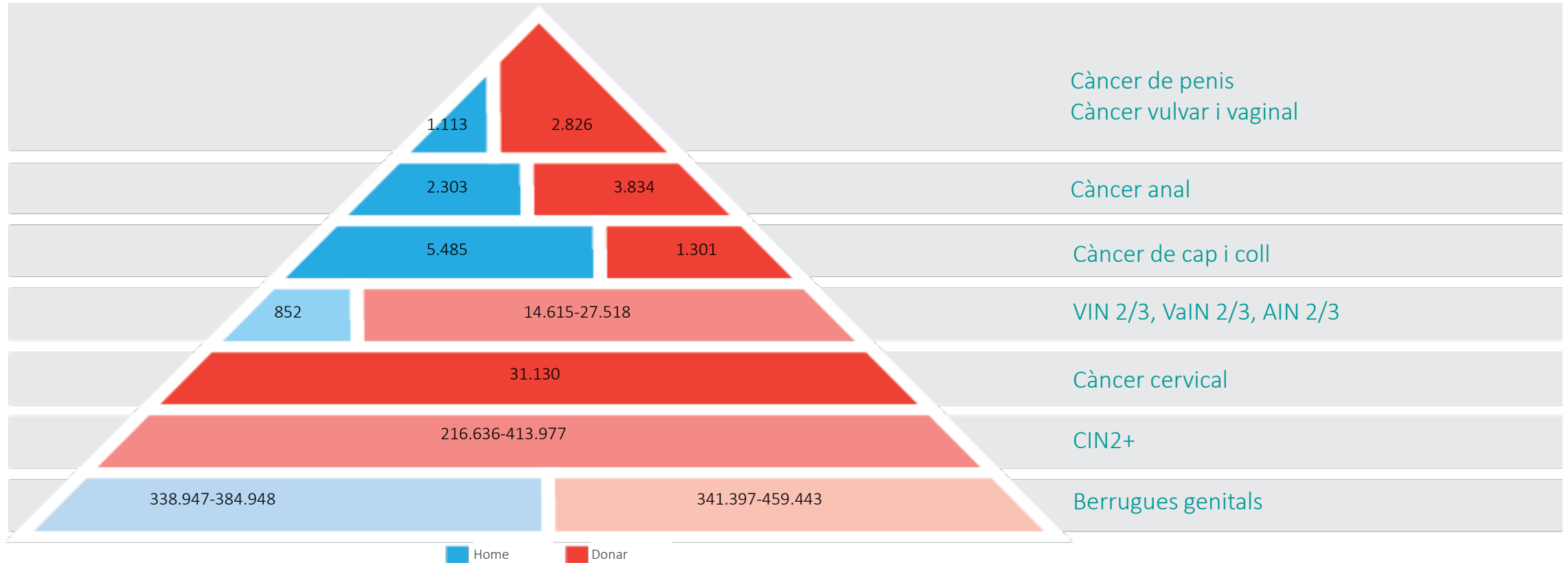


6.

Per què hauriem de vacunar als **homes**  
envers el VPH?



# Càrrega global de les malalties atribuïbles als 9 genotipus de la vacuna nonavalent en homes i dones a Europa<sup>1</sup>



Càncer de penis  
Càncer vulvar i vaginal

Càncer anal

Càncer de cap i coll

VIN 2/3, VaIN 2/3, AIN 2/3

Càncer cervical

CIN2+

Berrugues genitals

VIN: neoplasia intraepitelial vulvar  
VaIN: neoplasia intraepitelial vaginal  
AIN: neoplasia intraepitelial anal  
CIN: neoplasia intraepitelial cervical



vph&mas  
major health gain

1. Hartwig S, et al. Estimation of the overall burden of cancers, precancerous lesions, and genital warts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe. Infect Agent Cancer 2017;12:19.



# Vacunació en nens



Las modificaciones principales propuestas por el Comité Asesor de Vacunas de la AEP atañen sobre todo a las vacunas antimeningocócica y papilomavirus humano

La Asociación Española de Pediatría actualiza sus recomendaciones de vacunación infantil y juvenil según las últimas evidencias científicas

- Los expertos creen conveniente ampliar las coberturas frente al papilomavirus (VPH) en chicas de 12 años con dos dosis, además de **vacunar a los varones.**



- 1 Un terç de la patologia oncològica relacionada VPH correspon a l'home<sup>1</sup>
  - ✓ Càncer cap-coll està augmentant ( VPH responsable 20-30%).
  - ✓ Càncer anal és tan freqüent en l'home com en la dona.
- 2 La meitat dels casos de berrugues genitals es donen en l'home.<sup>1</sup>
- 3 Existeix un promig de 20-25% de noies no vacunades en el nostre entorn.<sup>2</sup>
- 4 Alta mobilitat i interacció sexual dels joves a països a on no està inclosa la vacunació envers VPH.

# Vacunació en nens



- 5 Els nois es beneficien indirectament de la vacuna de les noies però persisteix el risc de càncer associat VPH.<sup>3</sup>
- 6 Els homes HSH no poden beneficiar-se de la immunitat de grup que pot generar-se vacunant a les nenes.<sup>3</sup>
- 7 Als 11 – 12 anys molts nens desconeixen la seva orientació sexual.

Vacunant no només a noies sinó també a nois es col.labora en l'objectiu diana d'erradicar la infecció per VPH en humans. Els nois són a més a més els majors transmissors del virus a nivell mundial.

1.Rossi C, et al.HPV vaccination in boys and men: update and recommendations. 2. Vacunación frente al VPH en mujeres adultas. Manual Merck octubre 2018. 3.Johannes A Bogaards, et al. Direct benefit of vaccinating boys along with girls against oncogenic human papillomavirus: bayesian evidence synthesis. BMJ 2015; 350: h2016.

7.

Hi ha **altres grups de població** que puguin **beneficiar-se** de la vacunació?



# Altres grups de població poden beneficiar-se de la vacunació?



## 1 Dones amb lesions cervicals que se sotmeten a tractament



Se recomienda la **vacunación VPH en mujeres tratadas por lesiones cervicales premalignas.** (Calidad evidencia: moderada; recomendación: fuerte a favor)<sup>1</sup>



Pacientes con **lesiones intraepiteliales no tributarias de tratamiento se podrían beneficiar de la vacunación.** (Calidad evidencia: baja; recomendación: fuerte a favor)<sup>1</sup>

# Altres grups de població poden beneficiar-se de la vacunació?



## 2

### Immunodepressió

Les altes taxes d'infecció, persistència i de neoplasies associades al VPH en persones immunodeprimides justifica la necessitat de considerar la vacunació en aquests grups de pacients <sup>(1)</sup>

**Recomanació de vacunació VPH en població immunodeprimida<sup>(1)</sup>**



- **Población VIH hasta 26 años / 40 años si son HSH**
- (si la infección VPH está establecida la eficacia es cuestionable)<sup>(2)</sup>
- Enfermedades Reumatológicas: Lupus eritematoso sistémico
- Enfermedad Inflamatoria Intestinal
- Síndrome de insuficiencia medular congénita
- Inmunodeficiencias primarias
- Supervivientes de neoplasias infantiles
- Trasplante de órgano sólido o progenitores hematopoyéticos



# Altres grups de població poden beneficiar-se de la vacunació?



# 3

## HSH: Major risc infecció VPH, AIN i Ca. Anal

Existeixen dades sobre **eficàcia, immunogenicitat i seguretat** de la vacunació VPH en HSH que avalen el seu ús per la prevenció de malaltia preneoplàsica, neoplàsica i berrugues<sup>(1)</sup>

## Recomendación



- **Se recomienda la vacunación VPH en HSH hasta los 26 años** (Evidencia moderada; recomendación: fuerte a favor)<sup>(1)</sup>
- **HSH mayores de 26 años podrían beneficiarse de la vacunación** (Evidencia muy baja; recomendación: débil a favor)<sup>(1)</sup>
- **HSH hasta 40 años si son VIH** (si la infección VPH está establecida la eficacia es cuestionable)<sup>(2)</sup>

Dada la alta carga de enfermedad relacionada con las VG, se recomienda el uso de las vacunas tetra y nonavalente



# Cobertura vacunal Catalunya



- ✓ Nenes 11 – 12 anys.
- ✓ Dones diagnosticades de CIN2+ o adenocarcinoma endocervical in situ (AIS).
- ✓ Recomanada la vacunació tan aviat com sigui possible fins 1 any després de la intervenció.
- ✓ Dones i homes amb infecció VIH fins als 26 anys.
- ✓ Dones amb TPH fins als 26 anys.
- ✓ HSH fins als 26 anys.
- ✓ Treballador@s del sexe, homes i dones, fins als 26 anys.
- ✓ Persones que han patit abusos sexuals fins als 26 anys.
- ✓ No recomanada durant la gestació.



Manual de vacunacions de Catalunya. 2018.

 Generalitat de Catalunya  
Agència de Salut Pública de Catalunya

5.

Les vacunes VPH tenen un perfil de seguretat favorable?

S'han descrit efectes adversos greus associats a la vacunació?








# Resum del perfil de seguretat



Sistema de classificació d'òrgans	Freqüència	Reaccions adverses
Trastorns del sistema nerviós	Molt freqüents Mareig	Cefalea
Trastorns gastrointestinals	Freqüents	Nàusees
Trastorns generals i alteracions en el lloc d'administració	Molt freqüents Pirexia, fatiga En el lloc d' injecció hematoma, prurit	En el lloc d'injecció, eritema, dolor, inflor

				
Molt freqüents ( $>1/10$ )	Freqüents ( $>1/100$ a $<1/10$ )	Poc freqüents ( $>1/1.000$ a $<1/100$ )	Rares ( $>1/10.000$ a $<1/1.000$ )	Molt rares ( $<1/10.000$ )

## GARDASIL 9

7 estudis  
( $>15.000$  persones  
d'ambdós sexes entre 9-26 anys):  
**ben tolerada**

El major nº de reaccions  
adverses es va produir en  
**el lloc d'injecció:**  
intensitat lleu/moderada

**%**  
Cefalea: 13%

8.

Una persona ben vacunada amb bivalent o tetravalent,  
Pot vacunar-se amb la nonavalent? Quant s'ha d'**esperar** per començar?



# Revacunació amb Gardasil 9

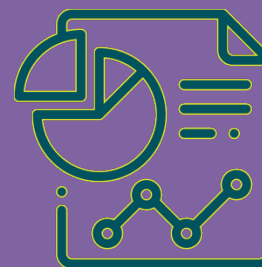


**No existeix  
contraindicació  
para la revacunació<sup>1</sup>**

Prenent com a referència l'assaig clínic de Garland et al<sup>2</sup>, un grup d'experts proposa que **Gardasil® 9 pot afegir-se a una pauta previament completada amb Gardasil® per augmentar la protecció envers la resta de tipus no comuns.<sup>3</sup>** **No hi ha recomanació específica sobre el temps que ha de passar abans d'iniciar la revacunació<sup>3</sup>**

Els individus vacunats previament amb un règim de **3 dosi de Gardasil®** poden rebre **3 dosi de Gardasil® 9.**<sup>1</sup>

En aquest assaig clínic hi havia una **separació de 12 mesos** entre la última dosi de Gardasil® i la primera dosi de Gardasil® 9<sup>2</sup>



**No hi ha dades  
específiques  
(Cervarix®)<sup>3</sup>**

9.

Què passa si una dona no ha rebut una  
**pauta de vacunació completa?**  
Què li hem de recomanar?



# Davant d'una vacunació incompleta prèvia



Comité  
Asesor de  
Vacunas

Although HPV9 protects against five additional types of HPV, **revaccination is not recommended** for people who received HPV4 or HPV2 but may be done safely



Les dosi administrades previament, si les hi ha, han de considerar-se vàlides sempre que estiguin correctament enregistrades o identificades, respectin l'edat mínima d'aplicació de la vacuna i els intervals mínims entre les dosi de la mateixa\*



THE OFFICIAL NEWSMAGAZINE OF THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS

**AAP News**

Volume 36 • Number 6  
June 2015  
www.aapnews.org

## AAP updates HPV vaccine recommendations after licensure of HPV9

- Dose(s) of vaccine received after a shorter-than-recommended interval should be repeated.
- If the vaccine schedule is interrupted, the series does not need to be restarted.#
- Whenever feasible, the same HPV vaccine should be used for the entire series. Immunization should not be deferred if an alternate HPV vaccine is available.



No es reiniciarà una pauta de vacunació si el pacient ha rebut dosi prèvies vàlides (“dosi administrada, dosi contada”)\*



Per actualitzar el calendari s'establiran les dosi necessàries en funció de l'edat i es restaran les que ja s'han rebut; el resultat seran les dosi necessàries per posar al dia el calendari de vacunes\*

10.

Si una pacient ha iniciat una pauta de vacunació amb la vacuna bi/tetravalent, pot **completar** la pauta amb la vacuna nonavalent per incrementar la protecció?





# Gardasil 9, si vacunació prèvia



No existeixen dades de seguretat, immunogenicitat o eficàcia que recolzin la **intercanviabilitat** entre vacunes envers el VPH<sup>1</sup>. De manera generalitzada es recomana acabar la pauta amb la vacuna amb la que es va iniciar.

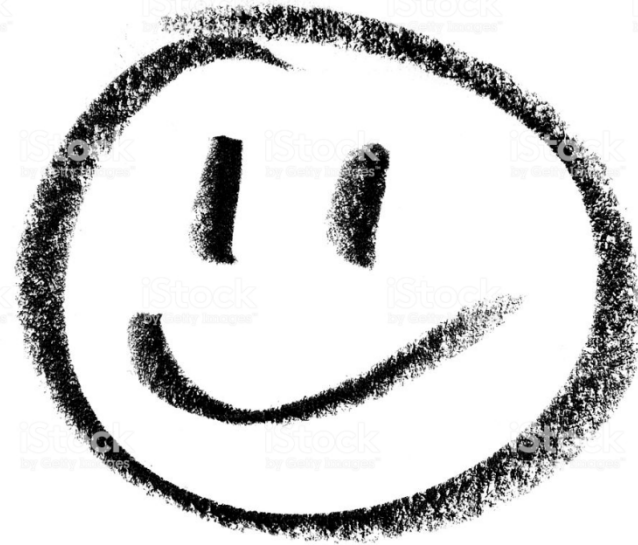


Un grup d'experts proposa que Gardasil® 9 es pot **sumar** a un règim de vacunació incomplet envers el VPH<sup>2</sup> per beneficiar-se de la protecció que aquesta ofereix<sup>#</sup>.



En la actualitat **no hi ha una recomanació específica** sobre l'interval de temps recomanat entre una pauta de vacunació incompleta amb 2v/4v VPH\* i una pauta amb 9v VPH\*<sup>2</sup>.

Moltes gràcies !



[cmarine@institut-riera.com](mailto:cmarine@institut-riera.com)

# Desarrollo Clínico: Resumen



## TIPOS VPH 6, 11, 16, 18

Respuesta inmunológica  
y protección frente  
a la enfermedad similar para  
ambas vacunas

## Tipos VPH 31, 33, 45, 52, 58

~ 97% de eficacia frente  
a la Infección Persistente  
y enfermedad en la  
población por protocolo

Inmunogenicidad  
para los 9 tipos  
demostrada:



En niños y niñas  
versus mujeres  
jóvenes



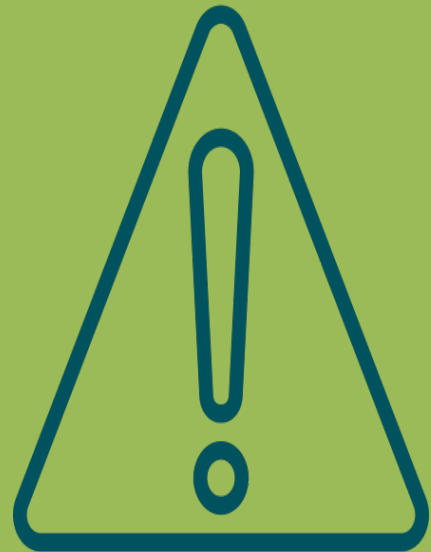
En hombres  
jóvenes versus  
mujeres jóvenes



2 dosis en  
preadolescentes  
< 15 años

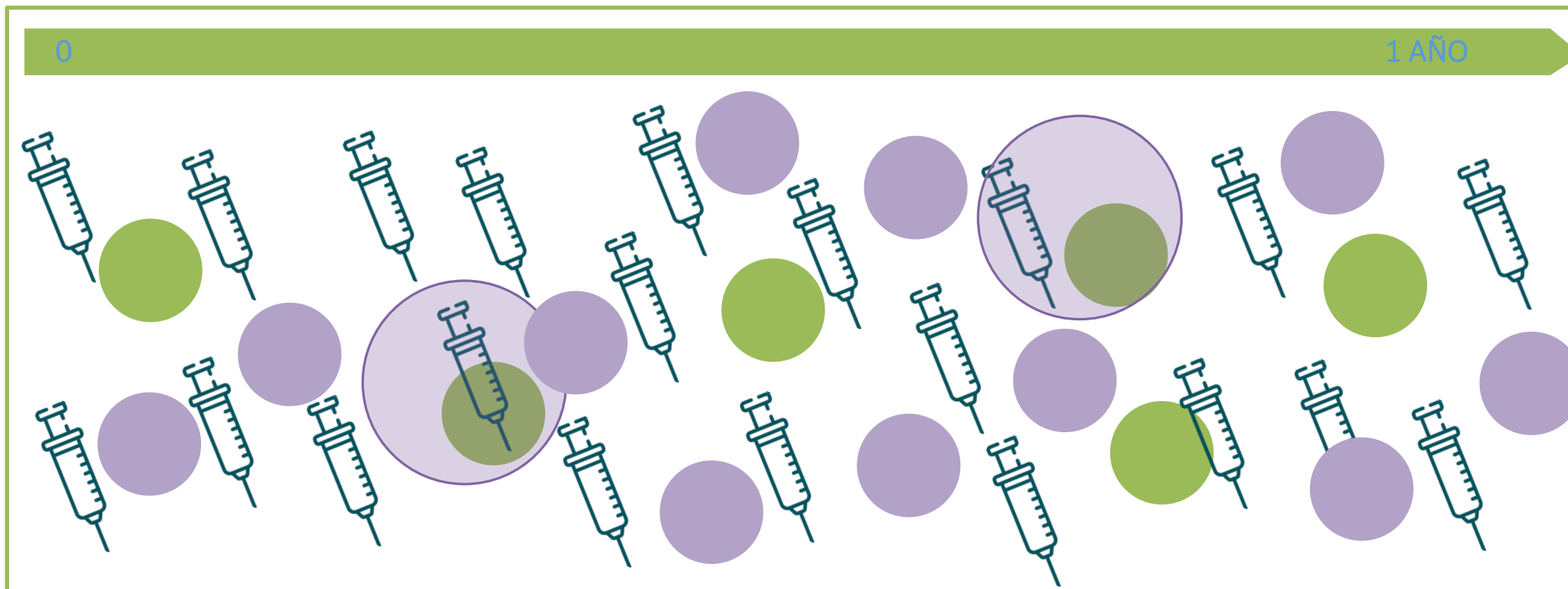
## Además...


- Generalmente bien tolerada
- Perfil de seguridad similar a la vacuna 4 VPH
- Generalmente bien tolerada y altamente inmunógena en sujetos vacunados previamente con Gardasil




VACUNAR FRENTE AL VPH  
NO ES SOLO VACUNAR  
FRENTE AL CÁNCER DE CÉRVIX

# ¿Qué es casualidad y causalidad?



 Casos esperados de determinada enfermedad en un año en base a estudios epidemiológicos

 Casos no esperados de determinada enfermedad en un año en base a estudios epidemiológicos

# Prolongación Ensayo P001. Seguimiento 6 años



EFICACIA Nuevos tipos: 31/33/45/52/58 en la población por protocolo. Datos al final del estudio



SEGUIMIENTO MÁXIMO:

6 años después de la primera dosis, 5,6 años después de la tercera dosis

	9vVPH (n/total)	4vVPH (n/total)	Reducción del riesgo (% , IC 95%)
Anormalidades citológicas por VPH (ASCUS o más)	37/5883	506/5882	92,9% (90,2-95,1)
Biopsias cervicales	6/6013	253/6014	97,7% (95,1-99,0)
Terapia cervical definitiva	4/6013	41/6014	90,2% (75,0- 96,8)
Procedimientos genitales externos	2/6009	26/6012	92,3% (72,4-98,7)