

**XII Congreso de la Sociedad Española de  
Medicina y Seguridad del Trabajo  
Santander 21 Mayo 2008**

***Vacunación frente a VPH en el ámbito  
laboral***

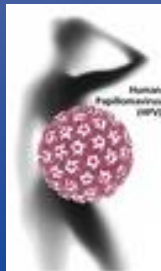
*Dra. M<sup>a</sup> Luisa Rodríguez de la Pinta  
Hospital Universitario Puerta de Hierro Madrid*



# Cáncer de cuello de útero: Magnitud del Problema

Es el segundo cáncer más frecuente en las mujeres menores de 45 años

Cada dos minutos fallece una mujer por cáncer de cuello uterino



1. Ferlay J *et al.* Globocan 2002. IARC Press 2004.

Tasa ajustada por edad por 100.000 habitantes

# Cáncer de cuello de útero: Magnitud del Problema

En España, cada año:

- 16.000 mujeres son diagnosticadas de lesiones precancerosas
- 2.100 mujeres son diagnosticadas de cáncer invasor de cérvix
- Cerca de 750 mujeres mueren por esta causa
- La patología de cuello uterino (cáncer in situ y cáncer invasor), se sitúa entre la segunda y tercera neoplasia más frecuente en España en mujeres entre 15 y 44 años



# Cáncer de cuello de útero: Magnitud del Problema

---

En Europa, cada año:

- Se calcula que 30.000 mujeres mueren por esta causa
- Se diagnostican 60.000 nuevos casos



# Cáncer de cuello de útero: Magnitud del Problema

---



En el Mundo, cada año:

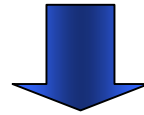
- Se calcula que 270.000 mujeres mueren por esta causa
- Se diagnostican 500.000 nuevos casos
- Actualmente hay más de 1.4 millones de mujeres diagnosticadas de cáncer de cuello de útero



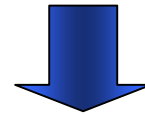
# ¿Qué relación hay entre VPH y Cáncer de cérvix?

---

Infección persistente por VPH oncogénicos



Alteraciones en las células del cuello uterino



Finalmente se tornan cancerosas

**El virus del papiloma humano es una causa necesaria del cáncer de cuello uterino y se considera el principal factor de riesgo**



# ¿Todos los VPH son oncogénicos?

---

100 Tipos VPH

15 Oncogénicos

Tipos 16 y 18  
70% de los casos Cáncer Cervix

Tipos 45 y 31  
3º y 4º más oncogénicos



Tipos 16,18,45 y 31  
Responsables del 80% de los cáncer de cervix



# ¿Quién tiene riesgo de padecer Cáncer de cuello de útero?

---

- La infección por VPH es una ETS.
- Los preservativos no ofrecen la protección suficiente y necesaria.
- Toda mujer sexualmente activa tiene riesgo de contraer una infección por VPH oncogénicos
- El riesgo comienza desde el inicio de las relaciones sexuales y continúa a lo largo de la vida

Se estima que hasta un 80% de las mujeres contraerá una infección por VPH a lo largo de la vida, y la mitad de estas infecciones serán producidas por virus oncogénicos





# Vacunas frente a Cáncer de Cérvix

	<b>VACUNA FRENTE VPH16 Y 18</b>	<b>VACUNA FRENTE VPH 6,11,16 Y 18</b>
<b>NOMBRE COMERCIAL</b>	Cervarix	Gardasil
<b>LABORATORIO</b>	GlaxoSmithKline	Sanofi Pasteur MSD
<b>PAUTA VACUNAL</b>	0, 1 y 6 meses	0, 2 y 6 meses
<b>VIA ADMINISTRACION</b>	Intramuscular	Intramuscular
<b>EDAD ADMINISTRACION</b>	No recomendada niñas < 10 años	No recomendada niños < 9 años
<b>COMPOSICIÓN</b>	Adyuvada AS04	Adsorbida en hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo como adyuvante

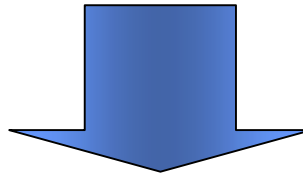


# ¿Es eficaz Cervarix?

---

Indicada para la prevención de:

- Lesiones precancerosas de cuello de útero (neoplasia intraepitelial de cérvix de alto grado: CIN 2 y 3)
- Cáncer de cérvix causados por los tipos 16 y 18 del VPH.



**Estudios clínicos que incluyeron a más de 19.000 mujeres han demostrado hasta un 100% de eficacia frente a lesiones precancerosas causadas por los tipos 16 y 18 de VPH.**



## ¿La eficacia de la vacuna es duradera?

---

- Respuesta inmunitaria potente desde el principio y mantenida en el tiempo.
- A los 5,5 años, los niveles de anticuerpos (VPH 16 y 18) eran, 11 veces superior a las concentraciones de anticuerpos asociados a la infección natural.
- Potente respuesta inmune superior a la provocada por la infección natural en mujeres de 10 a 55 años, mantenida al menos durante 18 meses



**Congreso de la American Association of Cancer Research de 2007**

# Eficacia \* frente a VPH 16/18 Seguimiento 6,4 años

Variables **	Vacuna VPH	Control	Eficacia vacunal	
	n	n	%	IC 95%
Persistencia 6 m	0	34	<b>100</b>	90 - 100
Persistencia 12 m	0	20	<b>100</b>	81,8 - 100
CIN1+	0	15	<b>100</b>	73,4- 100
CIN2+	0	9	<b>100</b>	<b>51,3- 100</b>

\* Análisis combinado: estudios HPV-001 (seguimiento 24 m) y HPV-007 (5,5 años)

\*\* Análisis PP para las variables virológicas y por IT para las variables histopatológicas



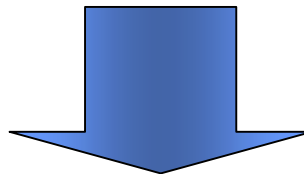
# ¿Es eficaz Gardasil?

---

Indicada para la prevención de:

- **Displasia cervical de alto grado (CIN 2/3),**
- **Carcinoma cervical.**
- **Lesiones displásicas vulvares de alto grado (VIN 2/3), y**
- **Verrugas genitales externas (condiloma acuminata)**

**Relacionadas causalmente con los tipos 6, 11, 16 y 18 VPH**



**Estudios clínicos que incluyeron a más de 20.000 mujeres de 16 a 26 años han demostrado hasta un 100% de eficacia frente a lesiones precancerosas causadas por los tipos 16 y 18 de VPH.**



## ¿Serán necesarias dosis de recuerdo?

---

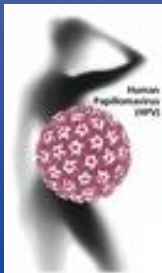
- El 50% de las mujeres con infección natural siguen siendo positivas a los diez años.
- La vacunación genera niveles de anticuerpos superiores a la infección natural, mantenidos en meseta al menos 60 meses.
- Los modelos matemáticos que analizan estabilidad y tendencia de los títulos de anticuerpos parecen predecir una duración larga de la protección, durante al menos diez años.



## ¿Serán necesarias dosis de recuerdo?

---

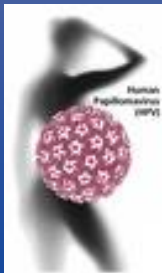
- **La protección es máxima en mujeres VPH negativas.**
- Interesa vacunar antes del inicio de las Relaciones Sexuales.
- Los datos disponibles dan una respuesta inmunogénica superior en el grupo 9 -15 años comparado con el grupo de 16 - 26 años.
- Protección frente a CIN II+
  - ❖ Vacunando 18 años                      50%
  - ❖ Vacunando 12 años                      75%



# ¿Es eficaz la vacuna en mujeres infectadas por VPH?

---

- No hay demostrado efecto terapéutico son vacunas profilácticas:
  - ❖ No previene lesiones precancerosas ni cáncer de cérvix por VPH 16 o 18 en las mujeres que ya estaban infectadas por estos virus en el momento de la vacunación.
  - ❖ La vacunación podría ser beneficiosa en mujeres previamente infectadas por estos tipos gracias a la protección cruzada que parece inducir frente a otros tipos oncogénicos.





# Cervarix: Protección cruzada frente a otros tipos de VPH

---

- Se ha demostrado protección cruzada frente a la infección persistente de 6 meses por los tipos 45, 31 y 52.
- La vacuna confirió una protección del 27 % frente a la infección persistente de 12 meses causada por una combinación de 12 tipos oncogénicos diferentes de los tipos 16 y 18.



**The Lancet 2007**

## ¿Está indicado vacunar a mujeres VPH+?

---



**No está indicado determinar status VPH antes de la vacunación y no debe ser recomendado.**

**( CDC Guidelines 2006 )**

Desde el punto de vista de la Salud Pública, penalizaría los costes y gravaría la eficiencia.

**(Harper, D HPV Vaccine Barcelona Summit 2006 )**



# Vacunas frente a Cáncer de Cérvix

	<b>VACUNA FRENTE VPH16 Y 18</b>	<b>VACUNA FRENTE VPH 6,11,16 Y 18</b>
<b>NOMBRE COMERCIAL</b>	Cervarix	Gardasil
<b>LABORATORIO</b>	GlaxoSmithKline	Sanofi Pasteur MSD
<b>PAUTA VACUNAL</b>	0, 1 y 6 meses	0, 2 y 6 meses
<b>VIA ADMINISTRACION</b>	Intramuscular	Intramuscular
<b>EDAD ADMINISTRACION</b>	No recomendada niñas < 10 años	No recomendada niños < 9 años
<b>COMPOSICIÓN</b>	Adyuvada AS04	Adsorbida en hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo como adyuvante



# ¿ Qué es el adyuvante?

## A D Y U V A N T E

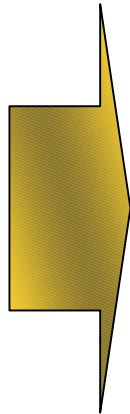


- **Sustancia que se combina con el antígeno para inducir una respuesta más potente**
- **Las sales de aluminio son el adyuvante convencional más utilizado**
- **Actualmente se está desarrollando una nueva generación de adyuvantes denominados *Sistemas Adyuvantes*.**
  - ❖ *Aumentar la respuesta inmune*
  - ❖ *Obtener niveles de protección más altos y duraderos*



# El sistema adyuvante AS04

A  
D  
Y  
U  
V  
A  
N  
T  
E  
A  
S  
0  
4



Hidróxido de Aluminio

+

Monofosforil lípido A (MPL)

*polisacárido no tóxico derivado de una bacteria gram negativa. Estimula el sistema inmune y puede activar directamente algunos mecanismos inmunitarios esenciales.*

***Esta vacuna induce una respuesta mayor que la misma vacuna producida por GSK, pero formulada sólo con hidróxido de Aluminio***



# Seguridad del sistema adyuvante AS04

- **Fendrix®**: vacuna antihepatitis B adyuvada con AS04 para pacientes en prediálisis y hemodiálisis (aprobada por la EMEA en 2005)
- **Vacuna experimental frente al VHS genital**: amplio programa fase III

Programa de desarrollo clínico	Sujetos (total)	Dosis (total)	Sujetos que han recibido AS04	Dosis de AS04 administradas
VHB estudios finalizados*	5.841	15.143	3.548	8.729
VHS estudios finalizados*	11.859	34.307	8.094	23.376
VHS estudios en marcha**	8.868	22.817	4.711	12.217
<b>Total</b>	<b>26.368</b>	<b>72.267</b>	<b>16.353</b>	<b>44.322</b>

\*Aproximadamente 40 estudios finalizados

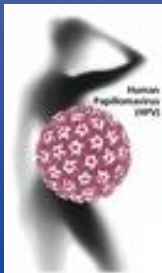
\*\* 3 estudios en curso



# Gardasil: Seguridad de la Vacuna

---

- N° de participantes: 21.464
  - ❖ 5.088 niñas y mujeres de 9-26 años recibieron la vacuna
  - ❖ 3.790 recibieron placebo
    - 3.470 con contenido de aluminio
    - 320 con suero fisiológico
- Seguimiento estrecho mediante una supervisión basada en la tarjeta de informe de vacunación (VRC) durante los 14 días después de cada inyección.
- Tolerancia: Bien tolerada en mujeres jóvenes y en adolescentes.
- **Los efectos adversos motivaron abandono de la pauta de vacunación en un 0,1%**



# Gardasil: Síntomas locales relacionados con la vacuna

SINTOMAS LOCALES	GRUPO VACUNA	GRUPO PLACEBO
DOLOR	84%	75%
HINCHAZON	25%	16%
ERITEMA	25%	18%
PRURITO	3%	3%

Drugs 2006; 66 (9)





# Gardasil: Síntomas generales relacionados con la vacuna

---

SINTOMAS GENERALES	GRUPO VACUNA	GRUPO PLACEBO
FIEBRE	10 %	9 %

**Temperatura oral > 37.8°C**

Drugs 2006; 66 (9)



# Gardasil: Síntomas generales relacionados con la vacuna

SINTOMAS GENERALES	GRUPO VACUNA	GRUPO PLACEBO
NAUSEAS	4.2	4.1
MAREOS	2.8	2.6
DIARREA	1.2	1.5



# Cervarix: Perfil de seguridad y reactogenicidad

---

- Amplia base de datos de seguridad (~30.000 mujeres)
- Amplio grupo de edades (10-55 años)
- Datos hasta 5,5 años
- Conclusiones:
  - ❖ Vacuna bien tolerada en todos los grupos etarios
  - ❖ Acontecimientos adversos, acontecimientos adversos graves y enfermedades autoinmunes similar para los grupos vacunados con Cervarix y grupos control
  - ❖ Perfil de seguridad similar en mujeres naïve y mujeres previamente expuestas a VPH oncogénicos
  - ❖ Similar evolución del embarazo en mujeres vacunadas con Cervarix vs grupo control



**Reactogenicidad y seguridad**

**Población naïve y previamente expuesta  
a VPH oncogénicos \* (15-25 años)**

***Cervarix vs. vacuna antihepatitis A***



**\* Estudio HPV-008 (PATRICIA)**

# Estudio HPV-008: 14 países 18.664 mujeres de 15-25 años



**386 mujeres en España**

# HPV-008: Síntomas locales solicitados en los 7 días postvacunación

Síntomas	Intensidad	Vacuna VPH			Vacuna Hep A		
		N	n	%	N	n	%
<b>Dolor</b>	Cualquiera	8692	6967	80.2	8750	5150	58.9
	Grado 3 *	8692	635	7.3	8750	156	1.8
<b>Enrojecimiento</b>	Cualquiera	8692	2445	28.1	8750	1401	16.0
	> 50 mm	8692	39	0.4	8750	4	0.0
<b>Inflamacion</b>	Cualquiera	8692	2209	25.4	8750	887	10.1
	> 50 mm	8692	87	1.0	8750	16	0.2

\* dolor que interfiere con la actividad diaria



Adaptado de Paavonen J et al. Lancet 2007; 369: 2161-70

# HPV-008: Reactogenicidad general en los 7 días postvacunación

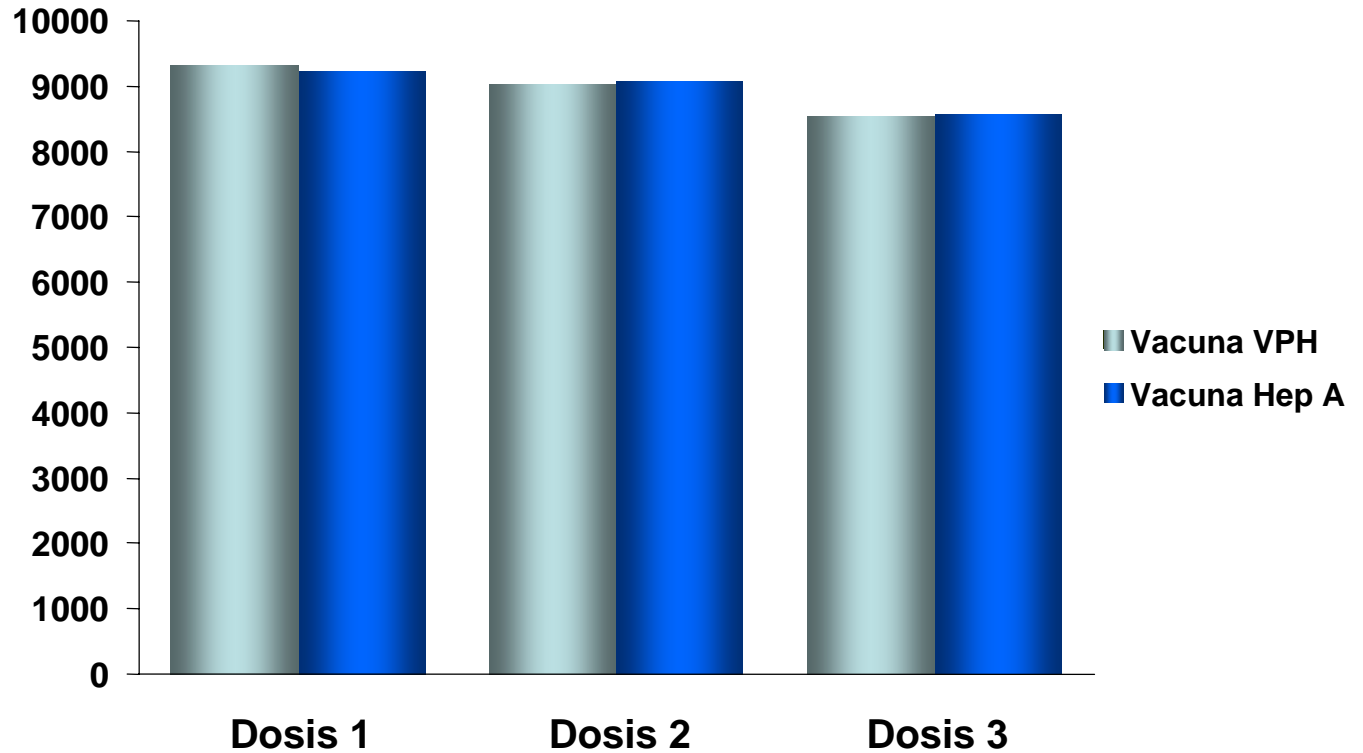
Síntoma	Vacuna VPH		Vacuna Hep A	
	%	IC 95%	%	IC 95%
Astenia	38.8	37.8-39.9	35.3	34.3-36.3
Mialgia	34.3	33.3-35.3	26.5	25.6-27.5
Mialgia grado 3 *	1.8	1.5-2.1	0.6	0.4-0.8
Cefalea	32.9	31.9- 33.9	30.8	29.8-31.8
S. gastrointestinales	14.3	13.6-15.1	14.0	13.3-14.7
Artralgia	10.7	10.0-11.3	8.6	8.0-9.2
Fiebre (T <sup>a</sup> axilar)	5.3	4.8-5.8	4.6	4.1-5.0
T <sup>a</sup> axilar > 39 °C	0.2	0.1-0.3	0.1	0.1-0.2
Urticaria	4.6	4.2-5.1	3.7	3.3-4.1
Rash	4.4	4.0-4.9	3.6	3.2-4.0

\* interfiere con la actividad diaria

Adaptado de Paavonen J et al. Lancet 2007; 369: 2161-70



# HPV-008. Cumplimiento con las dosis



***Cumplimiento similar en ambos grupos***





# Cervarix: ¿A quién se debe administrar la vacuna?

---

- No está recomendado su uso en niñas de menos de 10 años. No hay datos de seguridad e inmunogenicidad en este grupo de edad.
- *La indicación está basada en la demostración de la eficacia en mujeres de 15 a 25 años de edad tras la vacunación y de la inmunogenicidad de la vacuna en niñas y mujeres de 10 a 25 años.*



# Gardasil: ¿A quién se debe administrar la vacuna?

- La indicación está basada en
  - La demostración de la eficacia de la vacuna en mujeres adultas de 16 a 26 años de edad.
  - La demostración de la inmunogenicidad de la vacuna en niños y adolescentes de 9 a 15 años de edad.



# ¿Por qué en Australia está aprobada Cervarix hasta los 45 años?

---

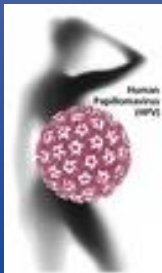
- La primera autorización, otorgada por la Goods Administration (TGA) australiana, *Cervarix*<sup>®</sup> está disponible en Australia para la prevención del cáncer de cérvix y de las lesiones precancerosas causadas por los tipos 16 y 18 del virus del papiloma humano en mujeres de **10 a 45 años**.
- La decisión de establecer la indicación de la vacuna es privativa de los Comités reguladores



## ¿Se dispone de datos en mujeres mayores de 25 años? (I)

---

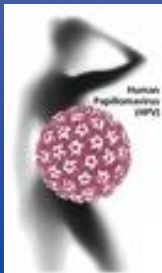
- Se ha estudiado la inmunogenicidad, seguridad y reactogenicidad de la vacuna en 666 mujeres de 15 a 55 años de Alemania y Polonia. Se estratifico por grupos de edad: 15-25 años, 26-35 años, 36-45 años y 46-55 años
- Los resultados indican:
  - ❖ ***La vacuna induce concentraciones elevadas de anticuerpos frente a VPH 16 y 18 en mujeres de 15 a 55 años de edad***
  - ❖ ***Y se mantienen por encima de las alcanzadas tras la infección natural hasta 18 meses***



## ¿Se dispone de datos en mujeres mayores de 25 años? (II)

---

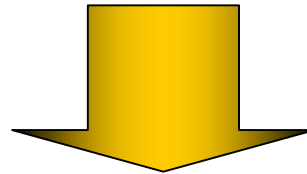
- El 100 % de las mujeres de todos los grupos etarios, que habían completado la vacunación, presentaban una respuesta de anticuerpos contra los tipos 16 y 18, como mínimo, 9 veces los valores asociados a la infección natural.
- Buena tolerancia en mujeres mayores de 25 años
- ***En estos momentos, se lleva a cabo un estudio de eficacia con más de 5000 mujeres mayores de 25 años.***



# ¿Es necesario hacer cribado a las mujeres vacunadas?

---

- Para una protección óptima la vacunación debería combinarse con cribados (realización periódica de citologías vaginales)
- La vacuna protege de la infección y el cribado detecta lesiones precancerosas debidas a la infección.



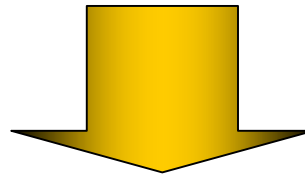
**Diversos estudios demuestran que:  
Vacunación + Citologías regulares  
podría reducir la posibilidad de desarrollar  
cáncer de cérvix en un 94%, en comparación con la no intervención**



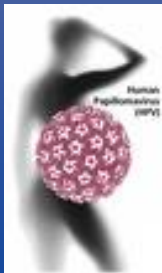
## ¿Es necesario hacer cribado a las mujeres vacunadas?

---

- La alta eficacia de la vacuna contra la infección VPH permitirá que las cohortes vacunadas inicien su programa de cribado más tarde.
- A corto/medio plazo, tendremos una menor tasa de resultados citológicos anómalos en las mujeres vacunadas.



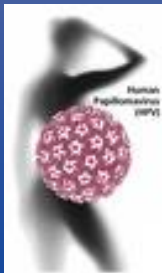
1. Test de captura de DNA / VPH, muy sensible y muy específico usado en mujeres + 35 años
2. La citología en los casos VPH +
3. La colposcopia en los casos de citología anómala.



# Contraindicaciones de la vacuna

---

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Se debe posponer la administración de Cervarix en personas que padezcan enfermedades febriles agudas graves.
- La presencia de una infección leve, no es una contraindicación para la vacunación





# Cervarix: ¿Se puede administrar con otras vacunas?

ESTUDIO	COADMINISTRACION	PAISES	Nº SUJETOS	SITUACION DEL ESTUDIO
HPV-042	Boostrix - IPV	Europa	n=750	Inicio: feb 07 Fin: ago 08
HPV-029	Twimix	Canada, Europa	n=810	Inicio: dic 07 Fin: abr 09
HPV-030	Engerix B	Europa	N=504	Inicio: mar 08 Fin: jul 09



**Ficha técnica. 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción“**  
No se han obtenido datos sobre la administración concomitante de Cervarix y otras vacunas”

# Gardasil ¿Se puede administrar con otras vacunas?

---

Vacuna frente a Hepatitis B recombinante  
Administradas en puntos diferentes

- No interfirió con la respuesta inmune de la vacuna frente a VPH.
- Los índices de seroprotección (porcentaje de sujetos que alcanzan un nivel anti-HBs  $> 10$  mUI/ml) no se vieron afectados.
- No se ha estudiado la administración concomitante con otras vacunas.



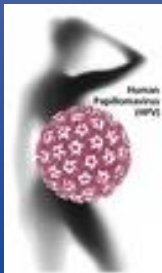
## Uso de la vacuna con.....

	<b>VACUNA FRENTE VPH 16 y18</b>	<b>VACUNA FRENTE VPH 6,11,16 y18</b>
<b>Inmunoglobulinas</b>	Excluidos en los estudios individuos en tratamiento con IG o Hemoderivados	Excluidos en los estudios individuos en tratamiento con IG o Hemoderivados
<b>Inmunosupresores</b>	Posiblemente no se alcance una respuesta adecuada en estos pacientes	
<b>Anticonceptivos hormonales</b>	No se evidencia que los anticonceptivos hormonales afecten la eficacia de la vacuna	El uso de anticonceptivos hormonales no pareció afectar la respuesta de la vacuna



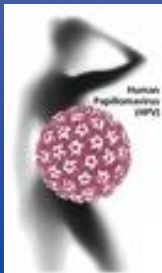
# Cervarix: Uso de la vacuna en embarazo y lactancia

	EMBARAZO	LACTANCIA
VACUNA FRENTE A VPH 16 Y 18	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ No se han realizado estudios específicos en mujeres embarazadas</li><li>➤ Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos</li><li>➤ Estos datos son insuficientes para recomendar su uso durante el embarazo</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ En los estudios clínicos no se ha evaluado el efecto en lactantes.</li><li>➤ Sólo debe usarse durante la lactancia cuando las posibles ventajas superen los riesgos potenciales.</li></ul>



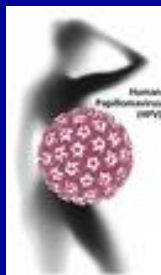
# Gardasil: Uso de la vacuna en embarazo y lactancia

	EMBARAZO	LACTANCIA
<b>VACUNA FRENTE A VPH 6, 11, 16 Y 18</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ No se han realizado estudios específicos en mujeres embarazadas</li><li>➤ Los estudios en animales no muestran efectos perjudiciales directos o indirectos</li><li>➤ Los datos no mostraron problema de seguridad, pero son insuficientes para recomendar su uso durante el embarazo.</li><li>➤ <b><i>La vacunación se debe posponer hasta después del término del embarazo.</i></b></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ En los Ensayos Clínicos 995 mujeres en periodo de lactancia recibieron la vacuna o placebo</li><li>➤ Las reacciones adversas notificadas en la madre y en el lactante fueron comparables en los grupos de vacuna y placebo.</li><li>➤ La inmunogenicidad fue comparable en las mujeres en periodo de lactancia y fuera de este periodo</li><li>➤ <b><i>Puede administrarse en periodo de lactancia</i></b></li></ul>





**MUCHAS  
GRACIAS**



# Cervarix vs Gardasil: Estudio comparativo « head to head »

---

- Fase IIIb, observador ciego, aleatorizado, EEUU
- 1042 mujeres
- 3 grupos de edad: 18-26, 27-35, 36-45 años
- Seguimiento hasta mes 24
- Respuesta inmune frente a VPH 16, 18, 31 y 45
  - ❖ Neutralización en suero y secreciones cervicovaginales (subgrupo)
  - ❖ Linfocitos T y B de memoria (subgrupo)



## ¿Se puede administrar a varones?

---

- El desarrollo clínico de la vacuna se ha centrado en la administración a mujeres y faltan datos sobre la utilidad de la vacunación masculina.
- ***Cervarix sólo está indicada en mujeres.***
- La repercusión de la vacunación masculina sobre cáncer de cuello de útero se está investigando en diferentes modelos.

