

VACUNACION CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO –VPH EN ESQUEMAS DE DOSIS ALTERNATIVOS

Ministerio de Salud y Protección Social

Marzo 2013



MinSalud

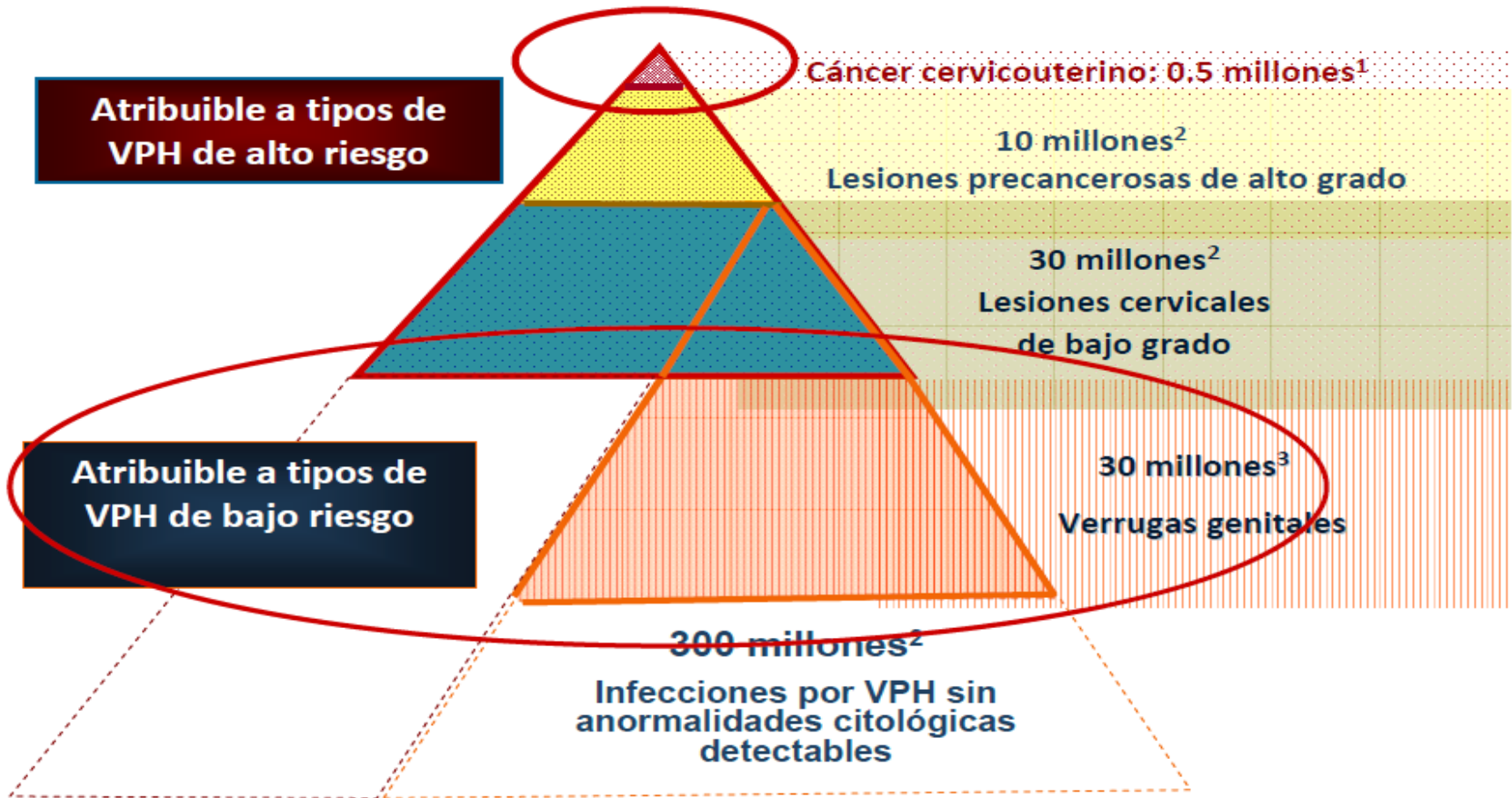
Ministerio de Salud
y Protección Social



MinSalud

Ministerio de Salud
y Protección Social

Incidencia anual de VPH y condiciones asociadas



1. World Health Organization. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003:1-74. 2. World Health Organization. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999:1-22. 3. World Health Organization. Feature. 1990;152:1-6 .



Evaluación de una Vacunación

Inmunogenicidad (respuesta de anticuerpos)

- Un paso inicial en el desarrollo de las vacunas¹
- Emplea la serología para medir la seroconversión y los títulos de anticuerpos a(I) (los antígeno(s) de la vacuna¹

Eficacia y seguridad

- Mediciones clínicamente relevantes de respuesta a las vacunas²⁻⁴
- La prevención de enfermedades es la meta última de la vacunación contra cualquier patógeno.²

Memoria inmunológica (respuesta anamnésica)

- Capacidad para generar una respuesta inmune específica y más rápida tras un nuevo contacto con el antígeno⁵
- La memoria inmune sugiere que la vacuna protegerá contra el patógeno específico por un lapso prolongado.^{5,6}

Protección a largo plazo contra enfermedades

- Objetivo de la vacunación contra patógenos con un riesgo prolongado de causar infección y enfermedades⁷
- Se mide en el seguimiento a largo plazo de las cohortes vacunadas^{a,3}



MinSalud

Ministerio de Salud
y Protección Social

Estudio de seguimiento de largo plazo en los países Nórdicos

- Las mujeres de 16-23 años de edad inscritas en el estudio de base, se seguirán hasta la edad de 30-37, que cubre el pico de incidencia de NIC 2/3, AIS, y el inicio del pico de incidencia de cáncer de cuello uterino.
- La extensión evalúa:
 - Efectividad de la vacuna a largo plazo
 - Posibles efectos de reemplazo por tipo de VPH o protección cruzada en los tipos no incluidos en la vacuna de VPH
 - Respuesta inmune de largo plazo
 - Seguridad a largo plazo
- 4 análisis intermedio se planificaron antes de la terminación en el 2017, representando 14 años de seguimiento después de la vacunación.
- El primer análisis provisional equivalente a 7 años de seguimiento se describe aquí.



Denmark



Norway



Iceland



Sweden



Efectividad a largo plazo de Gardasil en los países Nórdicos

Sussane Krüger Kjaer y otros.

- **No casos de brotes por HPV 16/18 relacionados con NIC2 o mayores han sido observados en el estudio LFTU hasta 8 años después de la vacunación con qHPV.**
- Suficiente tiempo de seguimiento se ha acumulado para concluir definitivamente que la vacuna qHPV, es eficaz hasta 6 años después de la vacunación, con una tendencia de continuar con la protección hasta 8 años después.

Endpoint	n	Number of cases	Person-Years at Risk	Incidence Rate per 100 Person-Years at Risk	(95% CI)	Vaccine Effectiveness [†] (%)
HPV16/18-Related CIN 2 or worse	1,724	0	5,144.1	0.0	(0.0-0.1)	100

Endpoint	n	Number of Cases	Person-Years at Risk	Incidence Rate per 100 Person-Years at Risk	95% CI
HPV 6/11/16/18-Related CIN, Vulvar Cancer, and Vaginal Cancer	1,902	0	5,764.6	0.0	(0.0, 0.1)



Seguimiento a largo - plazo de la inmunogenicidad de Gardasil en los países escandinavos e Islandia

Mari Nygard, y otros.

- La inmunogenicidad de los tipos de VPH incluidos en la vacuna contra el qVPH se mantiene alta 9 años después de la vacunación.
- Las tasas de seropositividad son altamente dependientes de la naturaleza del ensayo.

Anti VPH cLIA tasas de seropositividad

	qHPV Vaccine (N=1,598)		
	n	% seropositive	95% CI
Anti-HPV 6	1,233	94.4	(93.0%, 95.6%)
Anti-HPV 11	1,233	95.5	(94.1%, 96.6%)
Anti-HPV 16	1,178	99.1	(98.3%, 99.5%)
Anti-HPV 18	1,331	60.0	(57.3%, 62.6%)

Anti VPH IgG tasas de seropositividad

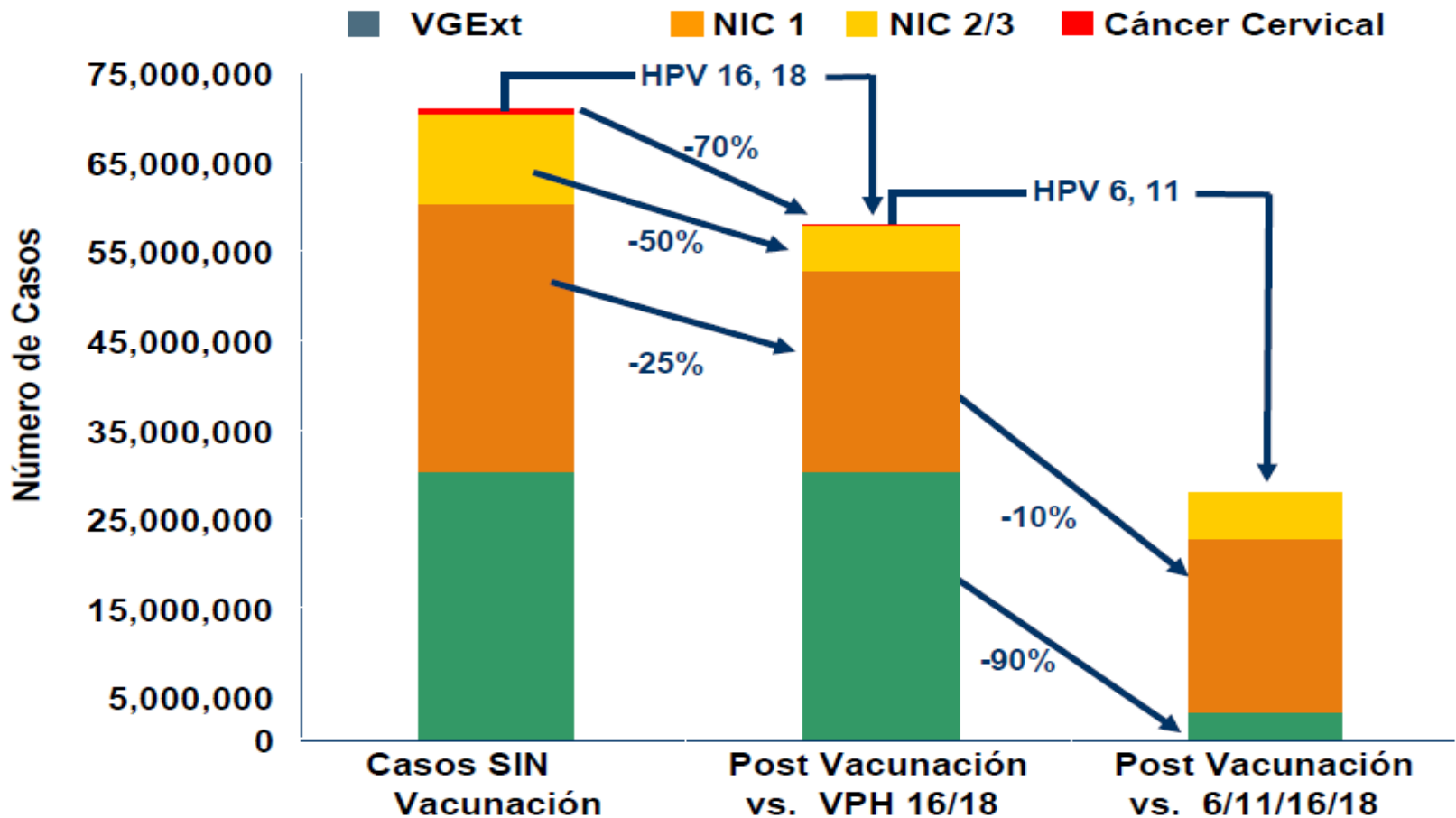
	qHPV Vaccine (N=1,598)		
	n	% seropositive	95% CI
Anti-HPV 6	1,060	97.6	(96.5%, 98.5%)
Anti-HPV 11	1,045	96.4	(95.0%, 97.4%)
Anti-HPV 16	984	100	(99.6%, 100%)
Anti-HPV 18	1,112	90.8	(89.0%, 92.5%)



MinSalud




Ministerio de Salud
y Protección Social

Vacunación vs. VPH 6/11/16/18 puede reducir Dramáticamente Displasias Cervicales de Bajo-Alto Grado y Verrugas Genitales





Experiencia global actual: Los esquemas alternos de dosificación

	 Canada ¹ (Quebec and BC)	 Mexico ²	 Switzerland ³
Programación	0-6-60 meses	0-6-60 meses	0-4 or 0-6 meses
Edad de inicio	9 años (4 th grado; dosis 1 y 2)	9 años	11-14 años de edad de las niñas (La primera dosis antes de cumplir los 15 años)
Booster	14 años de edad (3 rd año de la escuela secundaria)		Tercera dosis (refuerzo) si se demuestra la necesidad ^a

^aNo surveillance system has been implemented to identify recipients of 2 vs 3 doses in the event of breakthrough disease. Recommended vaccination schedules for young girls and women ≥ 15 years of age have not changed.

1. National Advisory Committee on Immunization. Update on human papillomavirus (HPV) vaccines. *Can Commun Dis Rep.* 2012;38:ACS-1 ISSN 1481-8531. **2.** Hernandez-Avila M, et al. IPC, Berlin, 17-22 September 2011 (Abstract O-04.04). **3.** INFOVAC. Vaccination against HPV: change from a three-dose schedule to a two-dose schedule for adolescents under 15 years of age. Bulletin 6 February 2012. www.infovac.ch.



MinSalud
Ministerio de Salud
y Protección Social

NCI Costa Rica, Estudio de Cervarix en sujetos que recibieron 3 dosis menos

Existen limitaciones importantes que deben considerarse al interpretar estos resultados:

- Fue un **mensaje exploratorio evaluación** especial de las mujeres de 18 a 25 años que recibieron <3 dosis en un ensayo clínico de Cervarix.
 - No es un proceso sistemático, aleatorio, prospectivo diseñado para evaluar la eficacia clínica de <3 dosis de Cervarix.
 - El estudio no evaluó los efectos de enfermedad, **sino que sólo se evaluó la infección persistente.**
 - Los resultados se basan en un **pequeño número** de sujetos y **no puede aplicarse a otras poblaciones** fuera de esta cohorte de Costa Rica.
- Esta evaluación **no proporciona información acerca de la duración de la protección** de <3 dosis.
- El estudio no evaluó <3 dosis en adolescentes.
- Se necesitan ensayos adicionales para evaluar sistemáticamente la eficacia clínica de los esquemas de dosificación alternativas de vacunas contra el VPH y la duración de la protección, especialmente entre los adolescentes.



MinSalud

Ministerio de Salud
y Protección Social

Actividades Merck hasta la fecha

- Merck ha estado proporcionando apoyo científico a los estudios de 2 dosis de GARDASIL.
 - Columbia Británica (Canadá) (Dobson y otros).
 - Mexico.
 - India (con IARC).
- Son dirigidas por el investigador del estudio, no hacen parte del programa clínico de Merck.
- Merck está planeando dos estudios de dosis con V503.



MinSalud

Ministerio de Salud
y Protección Social

Universidad de British Columbia, estudio de inmunogenicidad con 2-dosis

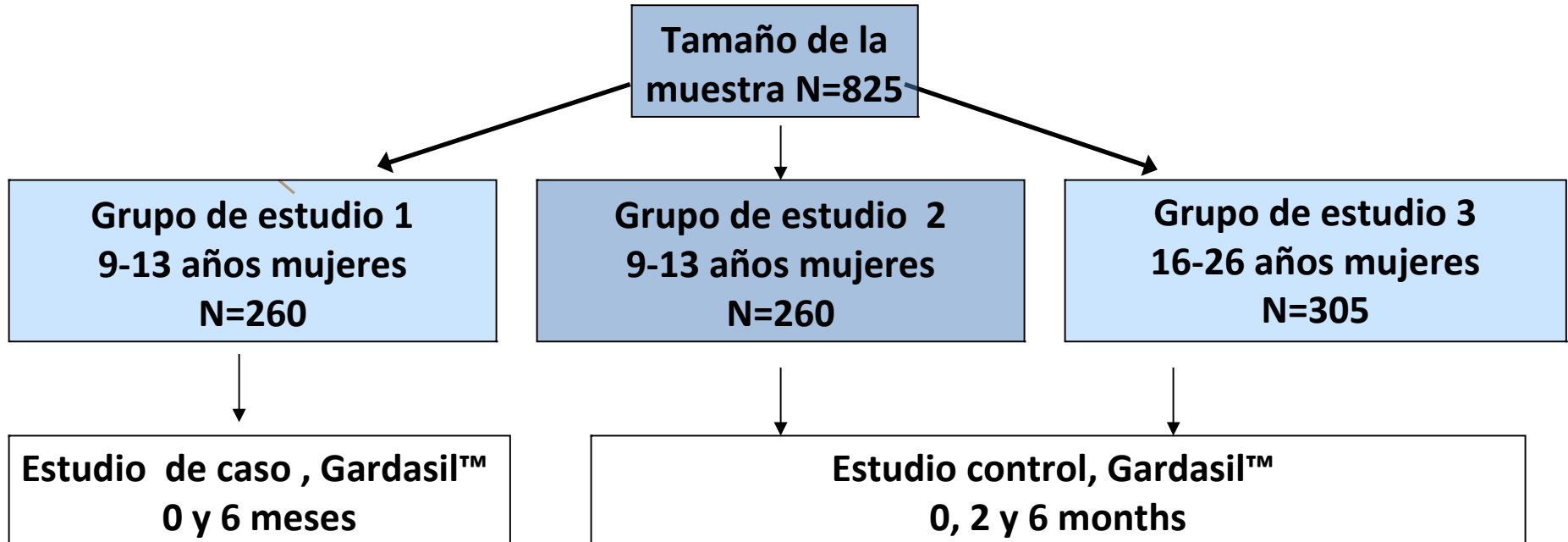
Estudio general



- Investigación en curso en la Universidad de British Columbia (protocolo BC Gov01)
- Patrocinado por los gobiernos de las provincias canadienses de Columbia Británica, Quebec y Nueva Escocia.
 - apoyo proporcionado por Merck y el Dr. Mel Krajden,
- Objetivo: Determinar si las respuestas de anticuerpos frente a los tipos de VPH 16 y 18 son no-inferiores en el mes 7; seguimiento con 2 dosis en comparación con un esquema de 3 dosis de GARDASIL, donde se ha demostrado eficacia.



Diseño del estudio: 2-dosis a las Niñas y de 3 dosis en Mujeres, en el Mes 7





MinSalud
Ministerio de Salud
y Protección Social

Diseño del estudio: Resultados secundarios



- 2 dosis en niñas / 3 de dosis en mujeres adultas jóvenes
 - contra el VPH 6, 11 (a = 7 meses)
 - contra el VPH 6/11/16/18 (t = 18, 24, y 36 meses).
- 2 dosis en niñas / 3 dosis en niñas.



Resultados: Tasas de seroconversión al mes 7 por grupo (población por protocolo)



Ensayo (cLIA)	Grupo 1: 9-13 años, mujeres (2-dosis)		Grupo 2: 9-13 años, mujeres (3-dosis)		Grupo 3: 16-26 años, mujeres (3-dosis)	
	n	% seropositivo (95% CI)	n	% seropositivo (95% CI)	n	% seropositivo (95% CI)
Anti-HPV 6	240	99.6 (97.7, 100)	246	100 (98.5, 100)	253	99.6 (97.8, 100)
Anti-HPV 11	242	100 (98.4, 100)	249	100 (98.5, 100)	265	100 (98.6, 100)
Anti-HPV 16	242	100 (98.4, 100)	249	100 (98.5, 100)	243	100 (98.4, 100)
Anti-HPV		100 (98.4, 100)		100 (98.5, 100)	26	100 (98.5, 100)

Dobson S et al. Presented at the 25th International Papillomavirus Conference, Malmö, Sweden, May 2009. Abstract O-29.04.



RESULTADO PRIMARIO (mes 7)

- Tras un programa de 2-dosis en niñas de 9-13 años de edad, las respuestas de anticuerpos a VPH 16/18 no fue inferior a los 7 meses, en comparación con el esquema de 3 dosis en mujeres adultas jóvenes.

Observaciones adicionales (mes 7)

- Tras un programa de 2-dosis en niñas de 9-13 años, las respuestas a anticuerpos para HPV 6/11 no fue inferior a 7 meses, en comparación con el esquema de 3 dosis en mujeres adultas jóvenes.
- Tras un programa de 2-dosis en niñas de 9-13 años, las respuestas a anticuerpos para el VPH 6/11/16/18, no fueron inferiores en el mes 7, en comparación con el esquema de 3 dosis de 9-13 años de edad.

Dobson S, et al. Presented at the 25th International Papillomavirus Conference. Malmö, Sweden. May 2009. Abstract O-29.04.

Dobson S et al. Poster presented at the 26th International Papillomavirus Conference. Montreal, Canada. July 3-8, 2010. Abstract P-690.

Dobson S et al. Oral presentation at the 27th International Papillomavirus Conference. Berlin, Germany. September 17-22, 2011. Abstract O-18.03.



24 Meses

- Tras un programa de dosis 2 en niñas de 9-13 años, las respuestas de anticuerpos a HPV-16, 18, 6, 11 no fue inferior a 24 meses, en comparación con 3-dosis en mujeres adultas jóvenes.

Seguimiento

- Con el fin de evaluar la fiabilidad de la protección, los sujetos se seguirá en un sistema de vigilancia de aproximadamente 10 años.



MinSalud

Ministerio de Salud
y Protección Social

Virus del Papiloma Humano 16 (HPC16) y HPV18. Respuestas de anticuerpos medidos por neutralización pseudovirus y ensayo Luminex competitiva en un juicio de dos contra tres dosis de la vacuna contra el VPH (Canadá)

- Mel Krajden, Darrel Cook, Amanda Yu, Ron Chow, Wendy Mei, Shelley McNeil, Deborah Money, Marc Dionne, Karuna P. Karunakaran, Joel M. Palefsky, Simon Dobson, Gina Ogilvie, Martin Petric



MinSalud

Ministerio de Salud
y Protección Social

Estudio aleatorio de 2 o 3 dosis de vacuna contra el VPH en la India



Estudio de Eficacia en la India PATH, la Fundación Gates, la IARC con Merck

- 20.000 mujeres jóvenes
- Vacunación antes del matrimonio.
 - 10,000 con 3 dosis
 - 10,000 con 2 dosis.
- La vigilancia de la infección persistente con hisopos anuales
 - La vigilancia de la NIC 2 + a través de pruebas de Papanicolaou, Bx y PCR.
- Estudio interrumpido por cuestiones locales
- La vacunación se ha reiniciado



MinSalud
Ministerio de Salud
y Protección Social

Objetivos



- Generar evidencia sobre la eficacia de un programa de vacunación de 2 dosis en comparación con el esquema de 3 dosis
- Generar información sobre la factibilidad, seguridad y aceptabilidad de los esquemas de 2 dosis de vacunación contra el VPH
- Proporcionar a los tomadores de decisiones en la India y otros países en desarrollo, datos de eficacia, operatividad y seguridad que apoyen la política y la inversión en la ampliación de la vacunación contra el VPH.



Prueba aleatoria de 2 dosis versus 3 dosis de vacuna qVPH en la India



20,000 niñas
de 10-18 años de edad

10,000 niñas
3 dosis/6 meses

10,000 niñas
2 dosis/6 meses

- 20 años de seguimiento para:
- Seroconversión
- Respuesta inmune
- Las tasas de infección por VPH
- La incidencia de NIC
- La incidencia de cáncer de cuello uterino



MinSalud

Ministerio de Salud
y Protección Social

Randomised Trial of 2 versus 3 doses of HPV vaccination in India

**Mean GMT values of HPV 16, 18, 6 and 11 L1 antibodies in the 2- and 3-dose groups at day 1 and month 7
(1 month after the last dose)**

HPV type	Day 1	Month 7
2-dose group (N=1421)		
HPV 6 L1	74.8	5371.5
HPV 11 L1	17.2	7337.2
HPV 16 L1	26.2	6706.1
HPV 18 L1	9.7	3851.7
3-dose group (N=2061)		
HPV 6 L1	72.7	5015.7
HPV 11 L1	16.9	6413.3
HPV 16 L1	18.0	5806.8
HPV 18 L1	13.5	3445.7



MinSalud

Ministerio de Salud
y Protección Social



Evaluación de los niveles de inmunogenicidad en mujeres vacunadas contra el VPH en México

- Estudio patrocinado por:
- Consejo Nacional de Vacunación
- Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva
- Instituto Nacional de Salud Pública



MinSalud
Ministerio de Salud
y Protección Social

Justificación

Una política de vacunación contra el VPH para las niñas de 9 años de edad, usando un esquema ampliado de 0, 6 y 60 meses de dosificación se basa en lo siguiente:

- La inducción de anticuerpos a través de la vacuna es superior a la producida por la exposición natural al virus
- La respuesta inmune de niñas de 9 a 11 años de edad es similar a la obtenida después de tres dosis en mujeres entre 16 y 26 años de edad
- La administración de la tercera dosis estará en el momento en que la protección máxima se requiere; es decir, alrededor del inicio de la actividad sexual
- Es de interés para determinar la no inferioridad del régimen prorrogado en niñas de 9 años de edad, en comparación con el tradicional esquema de 3 dosis para mujeres de 18 a 24 años de edad.



MinSalud
Ministerio de Salud
y Protección Social



Objetivos

- Controlar los niveles de inmunidad inducida por la vacuna contra el VPH con dos esquemas de vacunación: extendido (0, 6, 60 meses) y tradicionales (0, 1 y / o 2, 6 meses)

El estudio es una "cohorte centinela" de las mujeres vacunadas contra el VPH en 3 grupos de comparación:

- *9 años de edad con la vacunación extendido*
- *9 años de edad con la vacunación tradicional*
- *18 - a 20 años de edad con la vacuna tradicional*



MinSalud

Ministerio de Salud
y Protección Social

Otros estudios de programas de dosificación alternativos para la vacuna contra el qVPH



MinSalud

Ministerio de Salud
y Protección Social

ORIGINAL CONTRIBUTION

Immunogenicity and Reactogenicity of Alternative Schedules of HPV Vaccine in Vietnam

A Cluster Randomized Noninferiority Trial

Kathleen M. Neuzil, MD, MPH

Do Gia Canh, MD

Vu Dinh Thiem, MD

Amynah Janmohamed, MPH

Vu Minh Huong, MD

Yuxiao Tang, PhD

Nguyen Thi Ngoc Diep, MD

Vivien Tsu, PhD

D. Scott LaMontagne, PhD

Context Human papillomavirus (HPV) vaccine programs may decrease the morbidity and mortality due to cervical cancer seen among women in low-resource countries. However, the 3-dose schedule over a 6-month period is a potential barrier to vaccine introduction in such settings.

Objective To determine the immunogenicity and reactogenicity of different dosing schedules of quadrivalent HPV vaccine in adolescent girls in Vietnam.

Design, Setting, and Participants Open-label, cluster randomized, noninferiority study (conducted between October 2007 and January 2010) assessing 4 schedules of an HPV vaccine delivered in 21 schools to 903 adolescent girls (aged 11-13 years at enrollment) living in northwestern Vietnam.

Intervention Intramuscular injection of 3 doses of quadrivalent HPV vaccine delivered on a standard dosing schedule (at 0, 2, and 6 months) and 3 alternative dosing schedules (at 0, 3, and 9 months; at 0, 6, and 12 months; or at 0, 12, and 24 months).

ERVICAL CANCER IS AN IMPOR-

- **Objetivo:** determinar la inmunogenicidad y reactogenicidad de diferentes dosis de la vacuna tetravalente contra el VPH en niñas adolescentes en Vietnam
- **Intervención:** La inyección intramuscular de 3 dosis de la vacuna tetravalente contra el VPH entrega en un esquema de dosificación estándar (a los 0, 2 y 6 meses) y 3 programas de dosificación alternativas (a las 0, 3 y 9 meses, al 0, 6 y 12 meses, o en 0, 12, y 24 meses).

Trial Registration clinicaltrials.gov Identifier: NCT00524745
JAMA. 2011;305(14):1424-1431



MinSalud

Ministerio de Salud
y Protección Social

Conclusiones

- La inmunogenicidad y el desarrollo de memoria inmunológica para todos los tipos vacunales de la vacuna qHPV han sido demostrados.
- La eficacia sostenida durante más de 8 años para la enfermedad producida por los tipos 16 y 18 del HPV, ha sido del 100% para la vacuna qHPV.
- Los títulos de anticuerpos específicos contra los tipos vacunales han demostrado niveles estables a lo largo del tiempo.
- Se han evaluado esquemas alternos de vacunación con qHPV que han demostrado la no inferioridad desde el punto de vista de inmunogenicidad de dichos esquemas.
- **La inmunogenicidad de dos dosis en niñas es comparable a la inmunogenicidad de 3 dosis en mujeres.**
- Los métodos para determinar los títulos de anticuerpos pueden diferir en sus resultados.
- Los estudios se encuentran en fase de seguimiento para evaluar la necesidad de acciones adicionales, eficacia clínica y duración de la protección.



Gracias



MinSalud

Ministerio de Salud
y Protección Social

www.minsalud.gov.co