

# XXII Jornada vacunes i profilaxi CAMFiC. Cap a un calendari canviant



## Impacte de la vacunació VPH i evidència de la pauta d'una sola dosi

Maria Brotons Agulló

Programa de Recerca en Epidemiologia del Càncer

Institut Català d'Oncologia (ICO) - IDIBELL

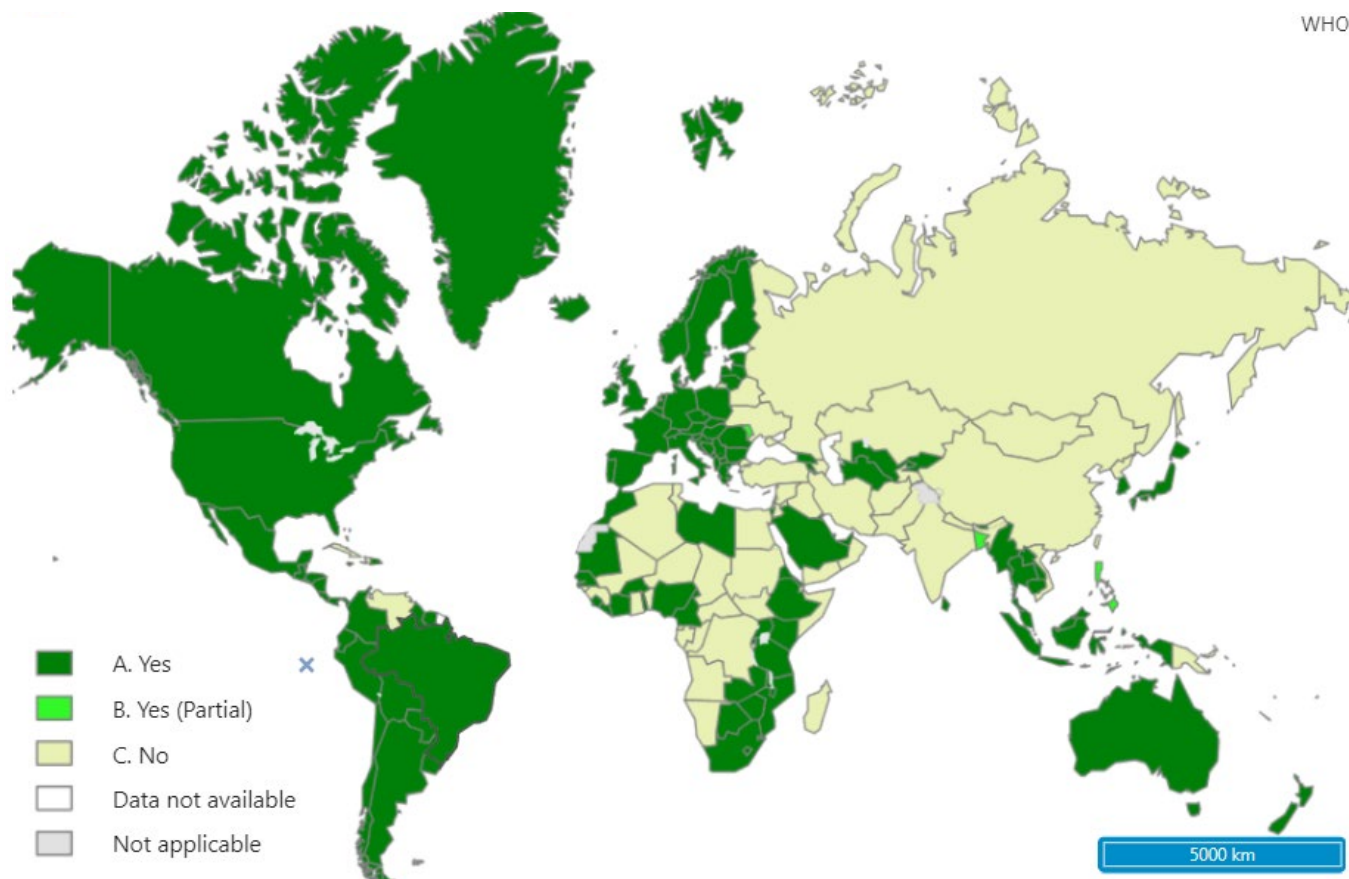
Barcelona, 14 d'octubre 2024

# CONFLICTE D'INTERÈS

- El Programa de Recerca en Epidemiologia del Càncer (PREC) de l'Institut Català d'Oncologia ha rebut finançament (beques de recerca) de Merck Sharp & Dohme.

- Impacte de la vacunació contra VPH, on estem?
- Immunogenicitat i eficàcia/efectivitat de la pauta d'una sola dosi

# INTRODUCCIÓ DE LA VACUNACIÓ VPH

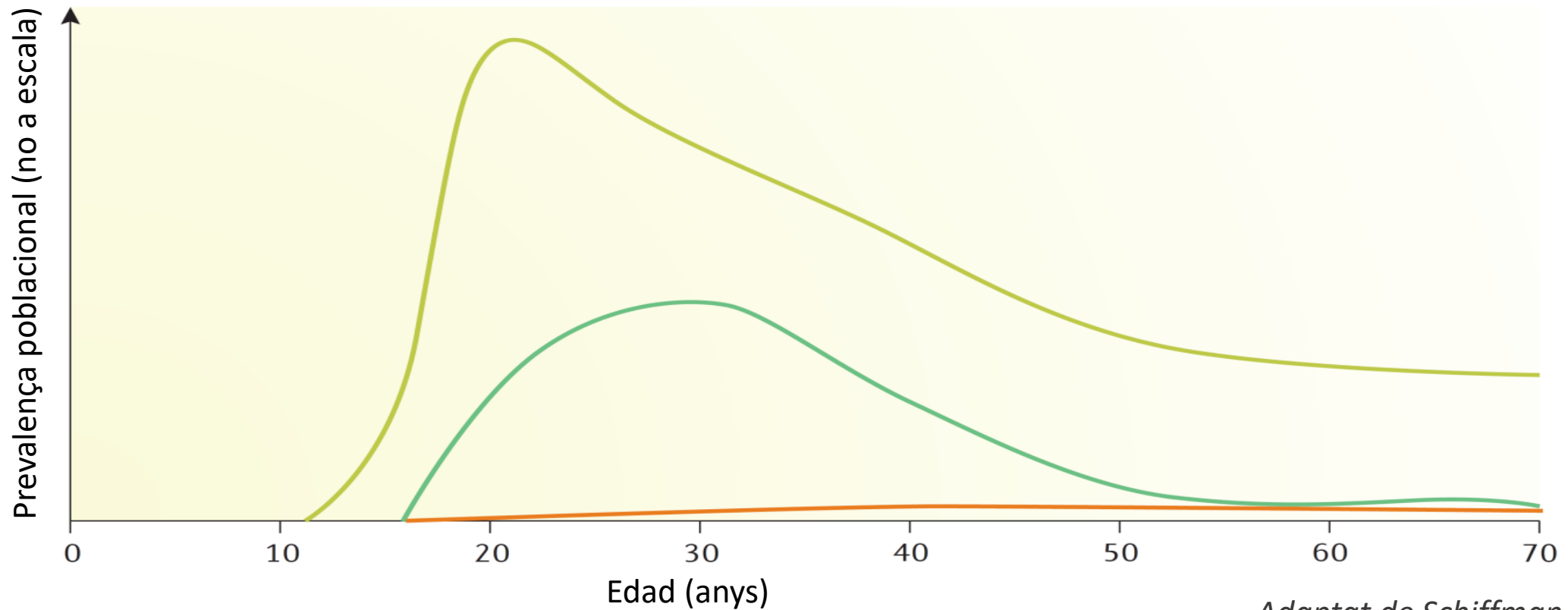
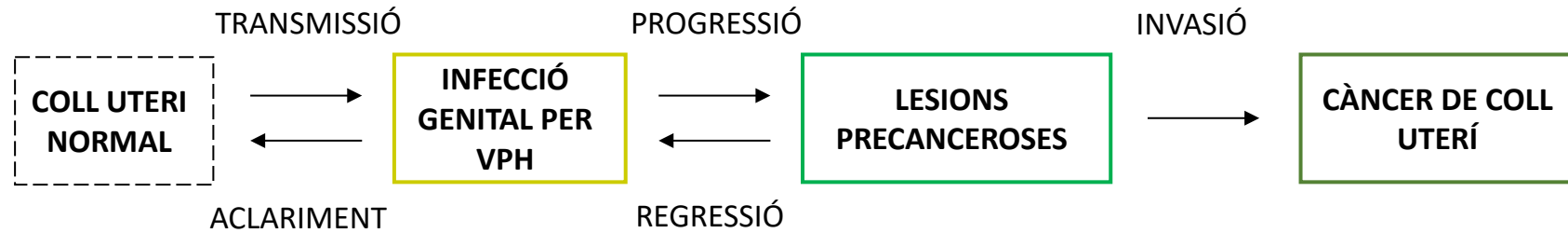


- 144/194 (72%) **estats membres de l'OMS** han introduït la vacunació VPH en els seus programes nacionals d'immunització
- La majoria dels programes vacunen **entre els 9 i 14 anys** a través de programes escolars.
- 75 programes (52%) inclouen **nens i nenes**.

Els primers països que van introduir la vacuna contra el VPH en els seus programes nacionals d'immunització ho van fer en 2006/2007 **per tant ja disposem de 17 anys de seguiment.**

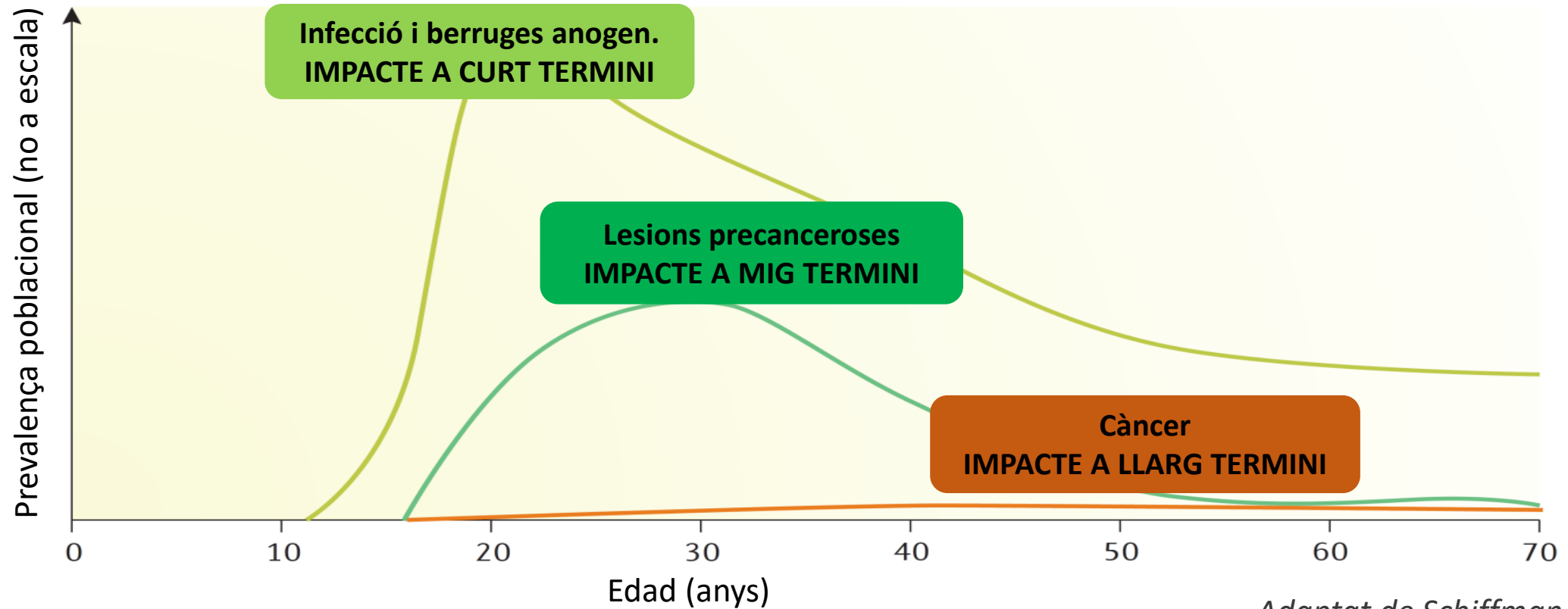
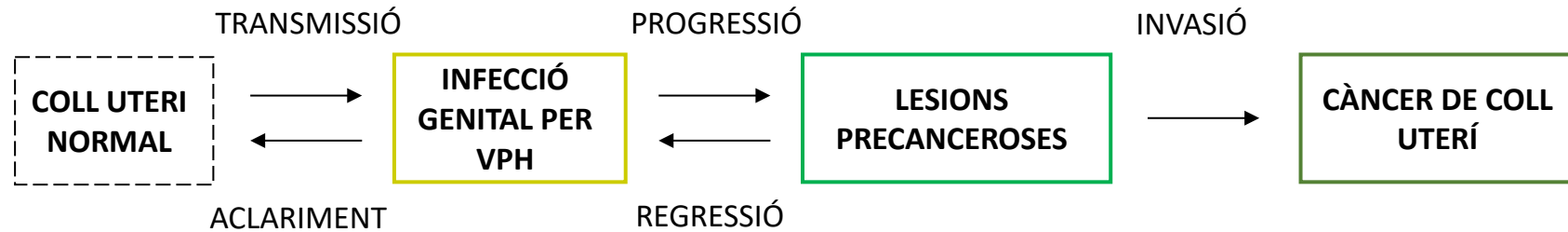
Font: ICO-OMS <https://immunizationdata.who.int>

# AVALUACIÓ DE L'IMPACTE DE LA VACUNACIÓ VPH



*Adaptat de Schiffman et al. 2016*

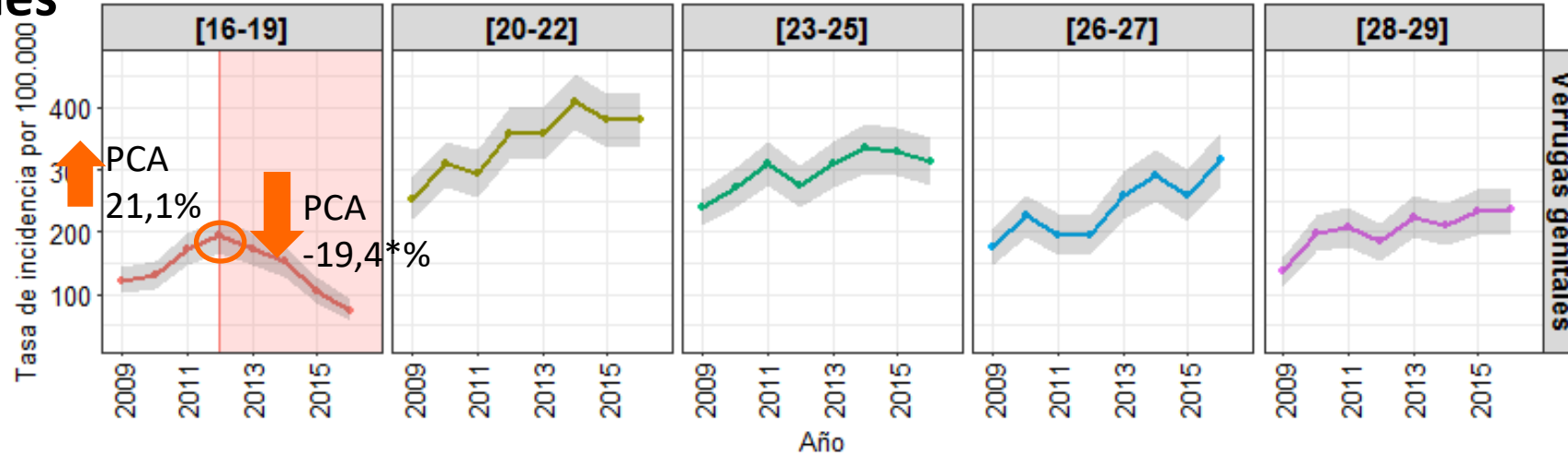
# AVALUACIÓ DE L'IMPACTE DE LA VACUNACIÓ VPH



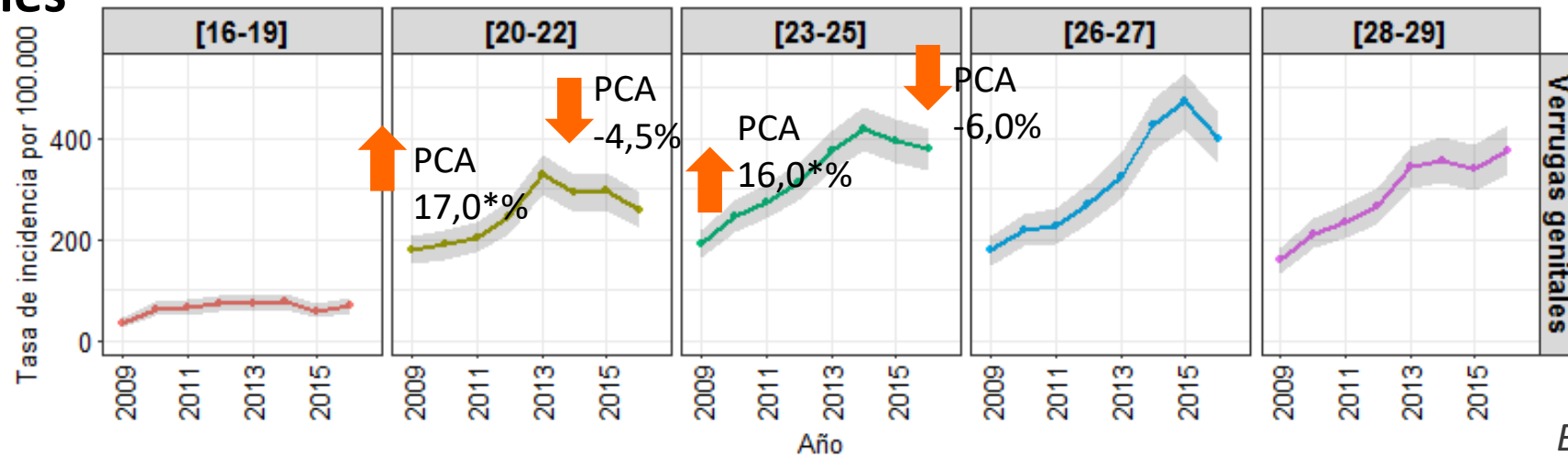
*Adaptat de Schiffman et al. 2016*

# REDUCCIÓ DE LA INCIDÈNCIA DE BERRUGUES ANOGENITALS A CATALUNYA

## Dones



## Homes

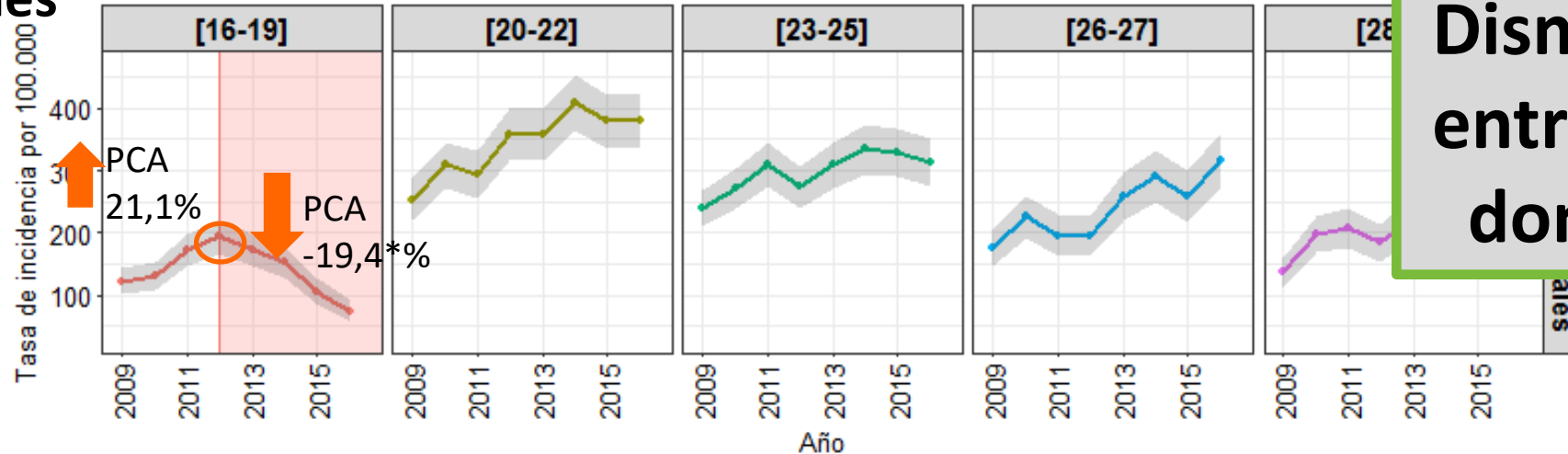


PCA: Porcentaje de cambio anual  
\*p<0,05

Brotons M et al. Prev Med 2020

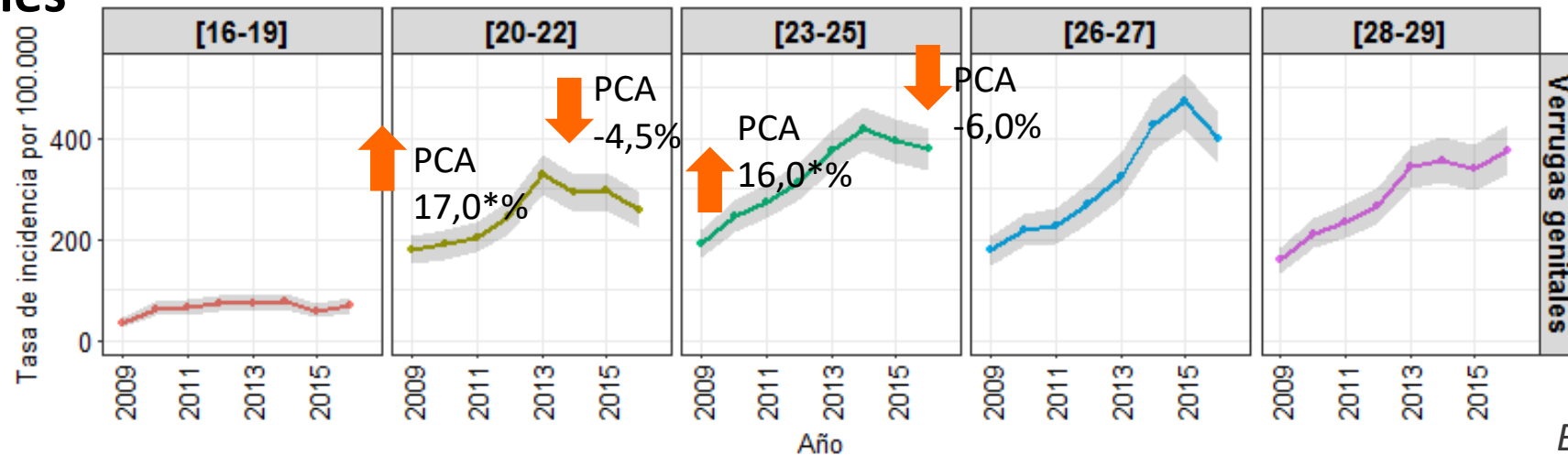
# REDUCCIÓ DE LA INCIDÈNCIA DE BERRUGUES ANOGENITALS A CATALUNYA

## Dones



Disminució del **61%** entre 2012-2016 en dones 16-19 anys

## Homes



PCA: Porcentaje de cambio anual  
\*p<0,05

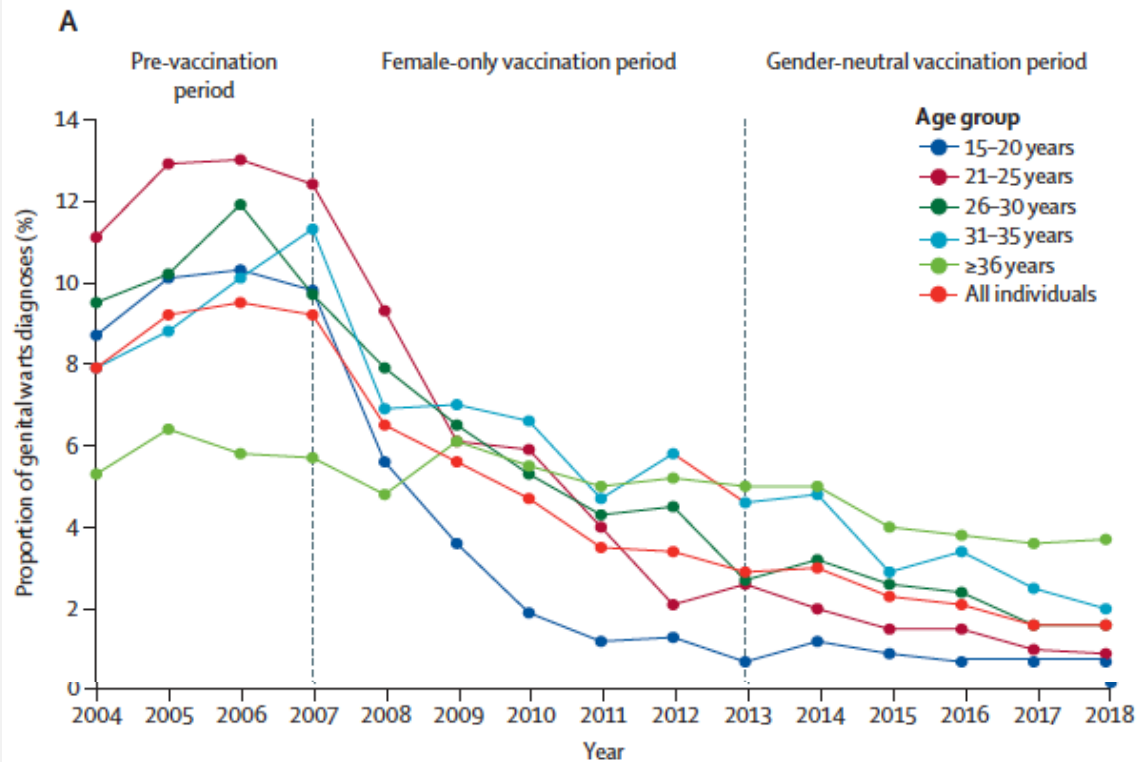
Brotons M et al. Prev Med 2020



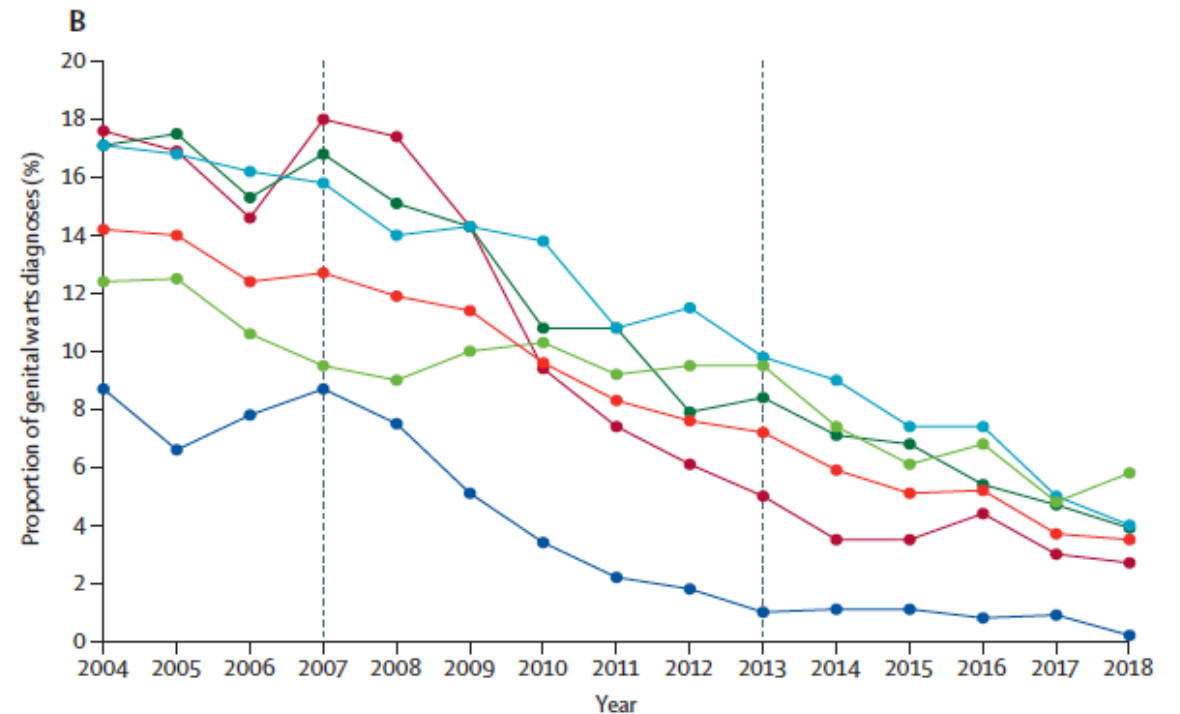
# REDUCCIÓ DE BERRUGUES ANOGENITALS A AUSTRÀLIA

- Inici vacunació al 2007: nenes/dones 12-26 anys
- Nens al 2013: 12-15 anys
- Vacuna 4v. Cobertura: 80% nenes, 76% nens

Proportion of GW diagnoses in Australian-born females



Proportion of GW diagnoses in Australian-born heterosexual males

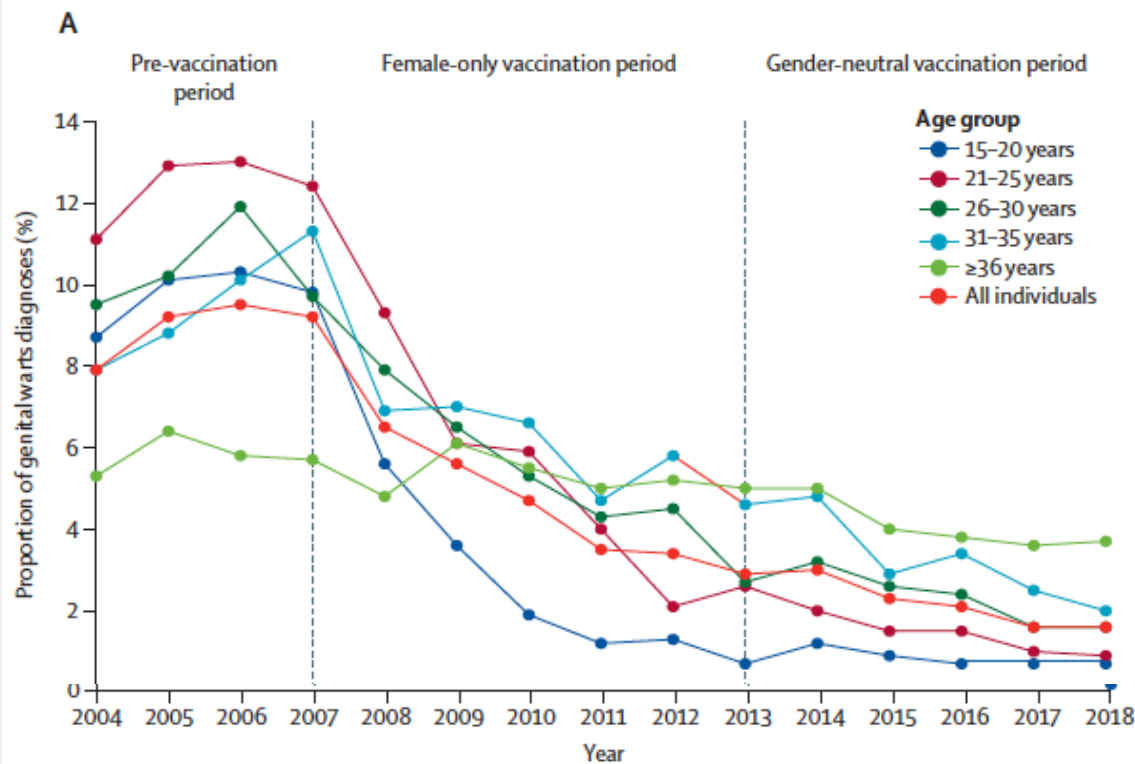


*Chow 2021 Lancet Infect Dis*

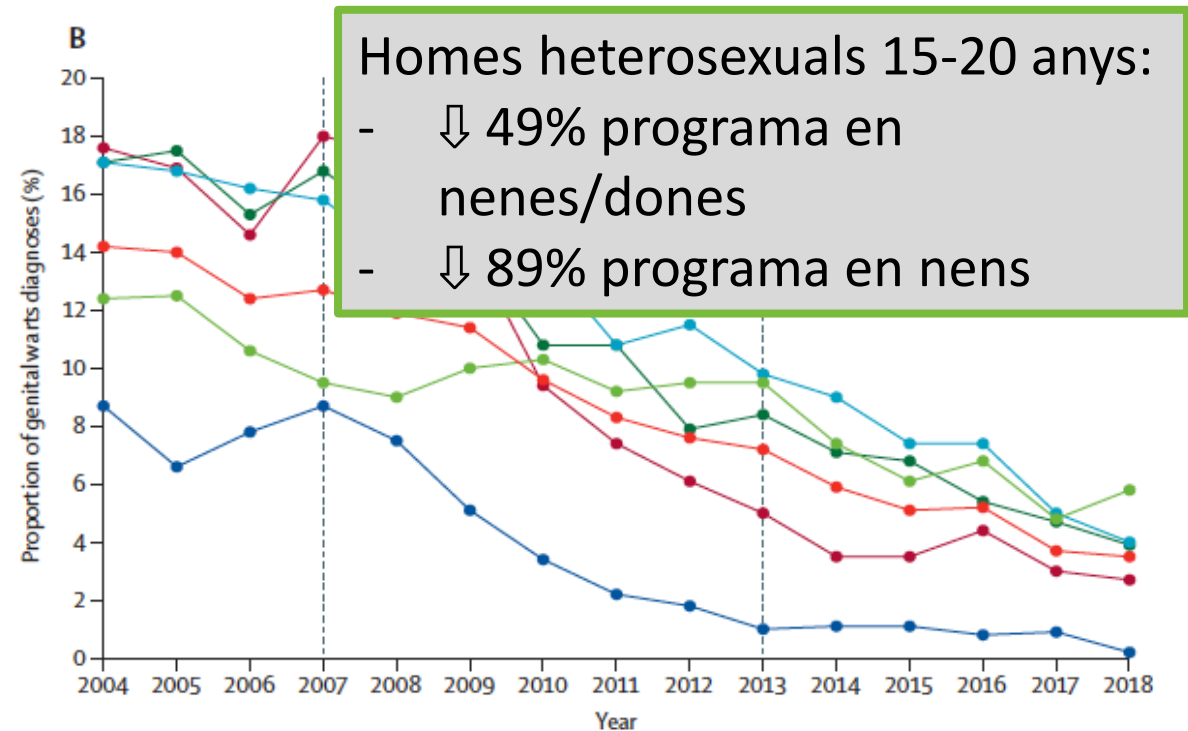
# REDUCCIÓ DE BERRUGUES ANOGENITALS A AUSTRÀLIA

- Inici vacunació al 2007: nenes/dones 12-26 anys
- Nens al 2013: 12-15 anys
- Vacuna 4v. Cobertura: 80% nenes, 76% nens

Proportion of GW diagnoses in Australian-born females



Proportion of GW diagnoses in Australian-born heterosexual males



*Chow 2021 Lancet Infect Dis*

# REDUCCIÓ DE LA INCIDÈNCIA DE CARCINOMA IN SITU I CÀNCER DE COLL UTERÍ A ANGLATERRA

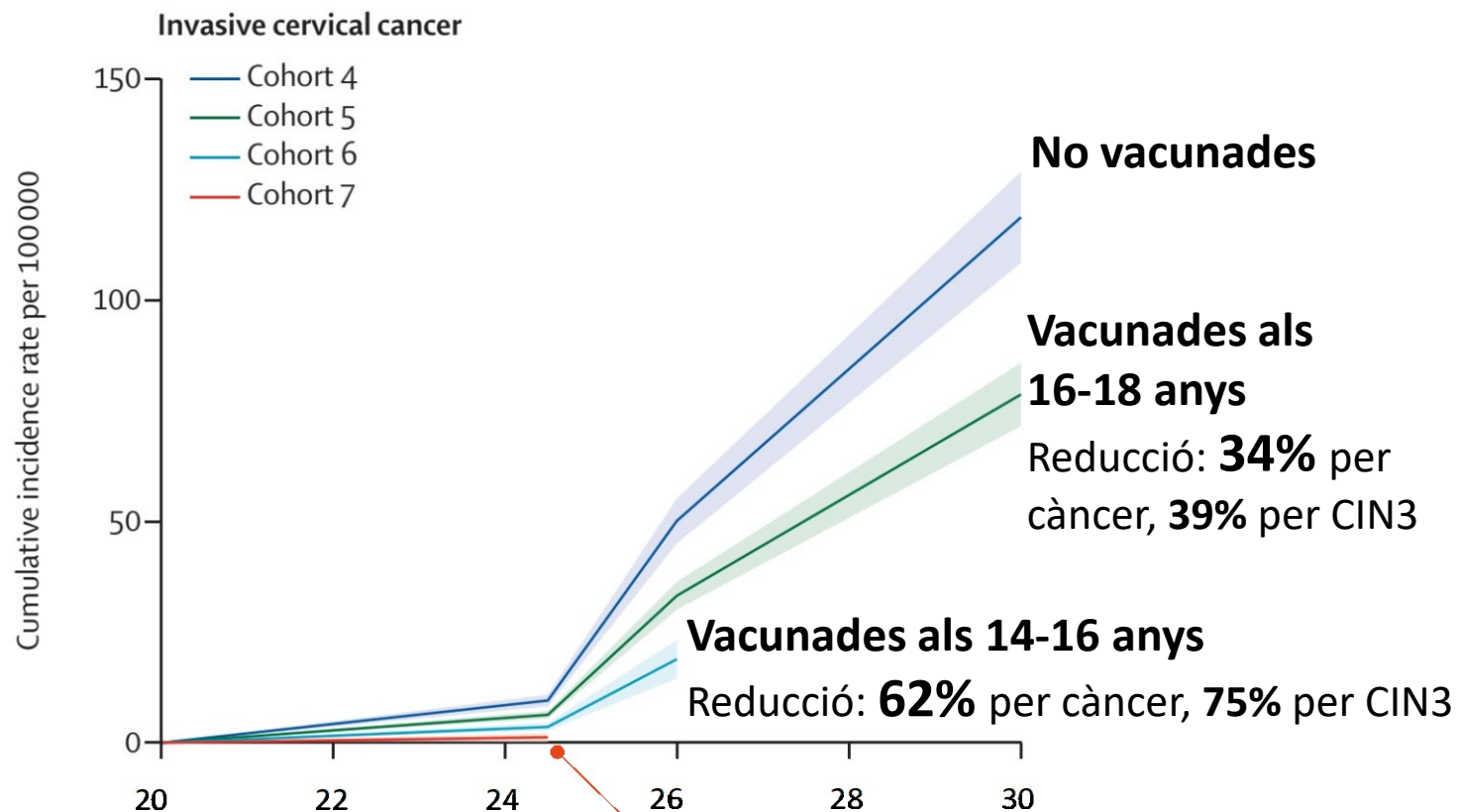
*Període* : 2006 - 2017

*Població*: nenes i dones de 20 a 30 anys

*Vacuna*: Bivalent

- Registres poblacionals de càncer i anàlisi edat – període – cohort

- COBERTURES
  - 12-13 anys: 84,9%
  - 14-16 anys: 73,2%
  - 16-18 anys: 44,8%

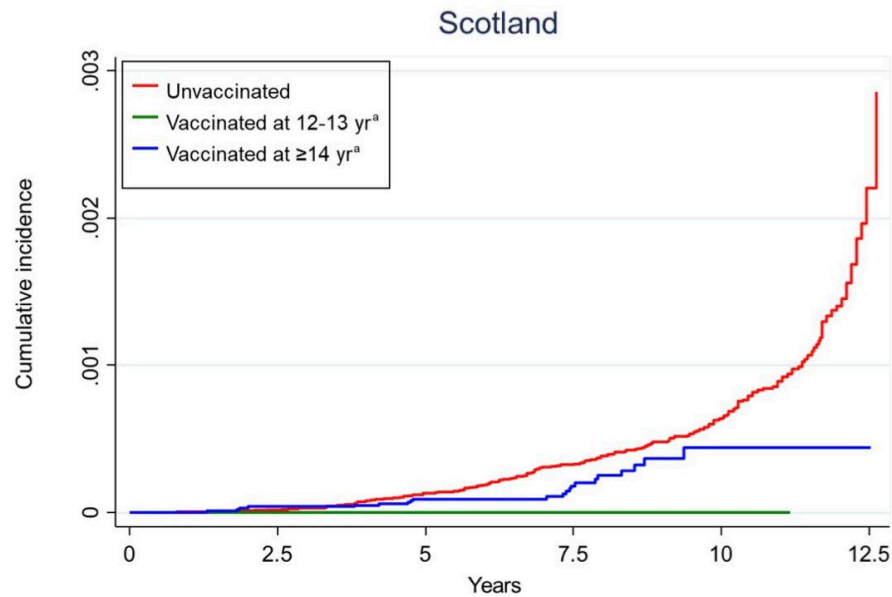


**Vacunades als 12-13 anys**

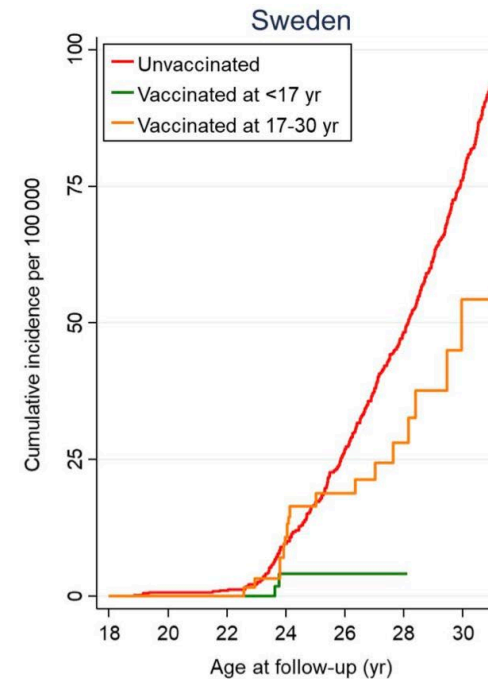
Reducció: **87%** per càncer, **97%** per CIN3

*Falcaro 2021 Lancet*

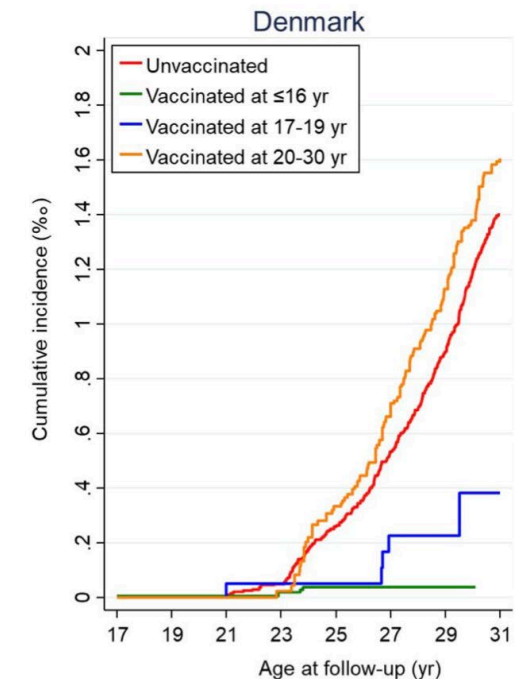
# REDUCCIÓ DE LA INCIDÈNCIA DE CÀNCER DE COLL UTERÍ EN VACUNADES A ESCÒCIA, SUÈCIA I DINAMARCA



Palmer, JNCI 2024



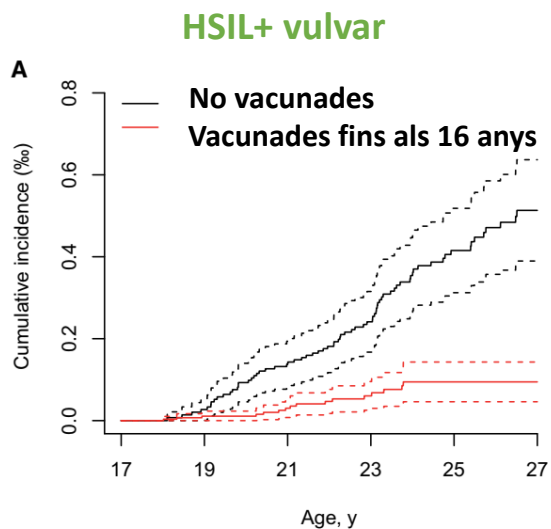
Lei, N Engl J Med 2020



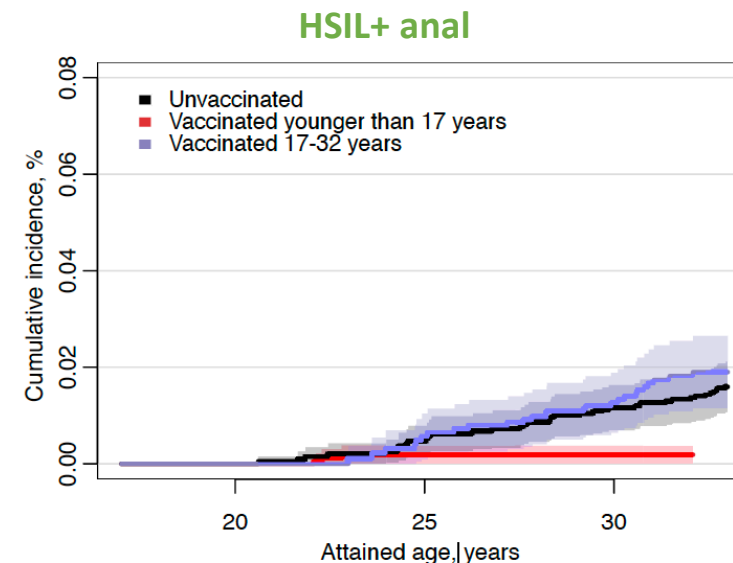
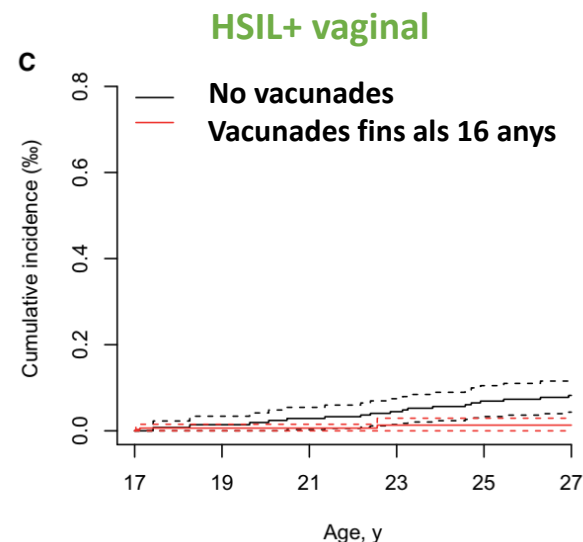
Kjaer, JNCI 2021

Arbyn et al. JNCI 2024

# REDUCCIÓ DE LA INCIDÈNCIA DE LESIONS PRECANCEROSES VULVARS, VAGINALS I ANALS (HSIL+) A DINAMARCA



*Dehlendorff et al. JNCI 2022*



*Baandrup et al. JNCI 2023*

- La vacunació **abans dels 17 anys va reduir en un 78% els casos de HSIL+ vulvar i en un 84% els de HSIL+ vaginal.**
- No es va observar reducció en vacunades després dels 17 anys
- Les vacunades **abans dels 17 anys** tenen un risc de desenvolupar HSIL+ anal un 70% a les no vacunades

# EFECTIVITAT DE LES VACUNES VPH EN LA REDUCCIÓ D'INFECCIÓ ORAL I OROFARÍNGIA

Revisió sistemàtica, amb dades de 48 777 individus, 9 estudis

Referència	Disseny	Resultats principals, infecció oral VPH	PPR (%)
Hirth, 2017	Transversal	VPH16 vacunats vs. no vacunats: 0,09% vs. 0,84% (p<0,05); VPH18: 0,07% vs. 0,29%	<b>91,7</b>
Chaturvedi, 2017		Prevalença VPH 6/11/16/18 vacunats vs. no vacunats: 0,11% vs. 1,61% (p<0,05)	<b>82,2</b>
Mehanna, 2019		Prevalença VPH16 vacunats vs. no vacunats, dones: 0,5% vs. 5,6% (p<0,05) Prevalença en homes no vacunats similar dones vacunades	<b>89,8</b>
Castillo, 2019		OR VPH16 en vacunats vs. no vacunats: 0,28 (95% CI: 0,07–0,88)	<b>72,0</b>
Lehtinen, 2019	CT Comunitari	Reducció relativa en VPH16/18: 82,4%	<b>82,4</b>
Schlecht, 2019	Cohort	OR VPH vacunats vs. no vacunats: 0,17 (95% CI: 0,04–0,998).	<b>83,0</b>

**Disminució de la prevalença d'infecció pels genotips de VPH vacunals.**

CT: Clinical Trial, OR: Odds Ratio; PPR: Percentatge de Prevenció Relatiu (diferents genotips)

*Nielsen et al. Viruses 2021*

# L'IMPACTE POBLACIONAL DE LA VACUNACIÓ VPH S'HA DEMOSTRAT ÀMPLIAMENT

- Disminució significativa en:
  - Prevalença d'infecció per VPH16 i VPH18
  - Berrugues anogenitals (en dones i homes)
  - Lesions precanceroses cervicals i altres lesions precanceroses anogenitals
  - Càncer de coll uterí
  
- L'assoliment d'elevades cobertures de vacunació i la vacunació a edats joves són fonamentals per aconseguir el màxim impacte

*Algunes refs: Drolet 2019 Lancet , Lei 2020 NEJM, Kjaer 2021 JNCI, Falcaro 2022 Lancet, Palmer 2024 JNCI*

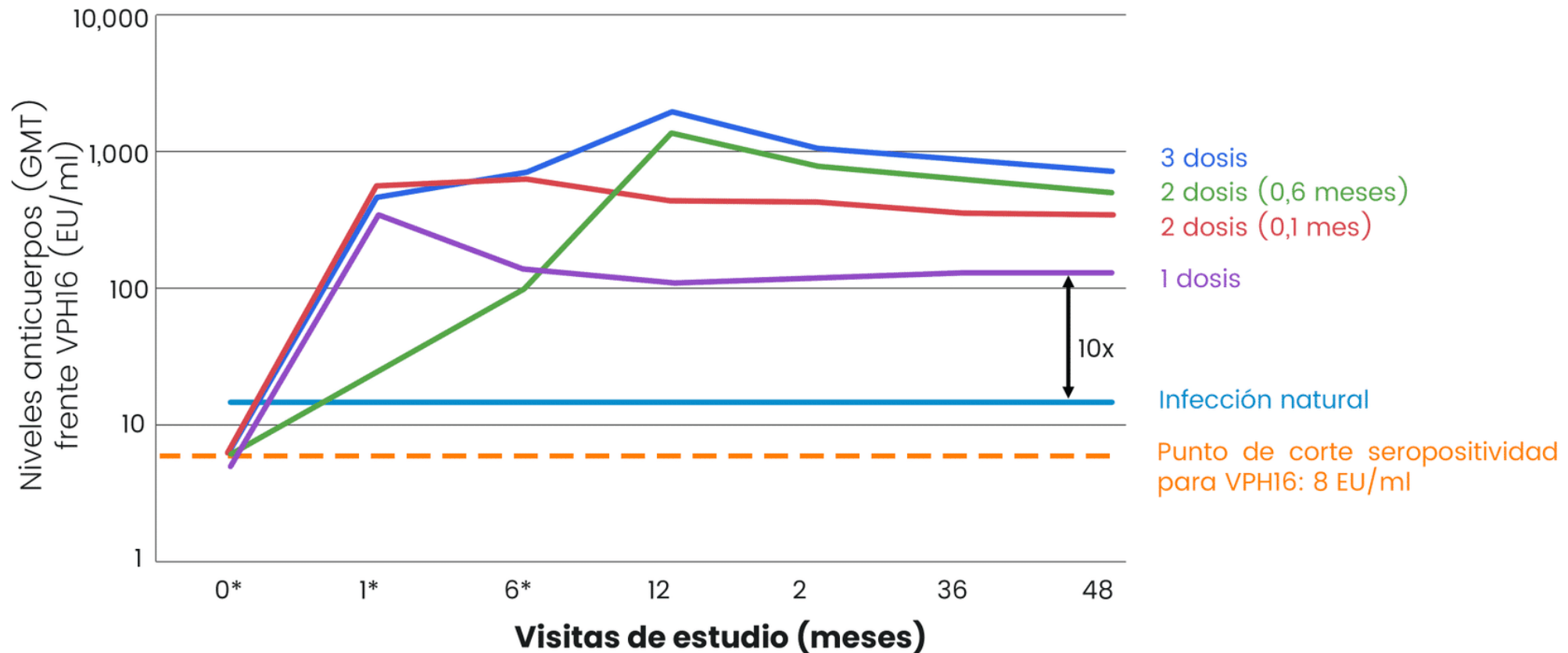
# EVIDÈNCIA DE LA PAUTA D'UNA SOLA DOSI



- Les vacunes VPH es van autoritzar inicialment amb una pauta de 3 dosis; posteriorment es va autoritzar la pauta de 2 dosis (0,6 mesos).
- Les anàlisis post-hoc d'assajos clínics d'eficàcia de les vacunes VPH en el que no totes les dones van rebre la pauta completa van proporcionar la primera evidència de que una pauta d'una sola dosi podria ser eficaç (com va succeir amb la pauta de 2 dosis).
- En el cas d'1 dosi **no és possible demostrar que la immunogenicitat no és inferior**, encara que la seroconversió és alta. **Es necessiten per tant estudis d'eficàcia**. Malgrat això:
  - La base de la protecció són els anticossos neutralitzants.
  - Encara que no hi ha un llindar mínim d'anticossos establert per la protecció, es creu que nivells baixos d'anticossos podrien ser protectors.

*Markowitz L .Background document and report to SAGE. Abril 2022.*

# NIVELL D'ANTICOSSOS (GMT) PER VPH16 DESPRÉS DE LA INFECCIÓ NATURAL O VACUNACIÓ AMB LA VACUNA 2V



Adaptat de Safaeian et al. 2013 Cancer Prev Res (Phila)


**Organisation mondiale de la Santé**

# Weekly epidemiological record

## Relevé épidémiologique hebdomadaire

 17 JUNE 2022, 97th YEAR / 17 JUIN 2022, 97<sup>e</sup> ANNÉE

**No 24, 2022, 97, 261–276**
<http://www.who.int/wer>

### Contents

261 Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, April 2022: conclusions and recommendations

### Sommaire

261 Réunion du Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination, avril 2022: conclusions et recommandations

### Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, April 2022: conclusions and recommendations

The Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization met on 4–7 April 2022. This report summarizes their discussions, conclusions, and recommendations.

### Réunion du Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination, avril 2022: conclusions et recommandations

Le Groupe stratégique consultatif d'experts (SAGE) sur la vaccination s'est réuni du 4 au 7 avril 2022. Le présent rapport résume leurs discussions, leurs conclusions et leurs recommandations.

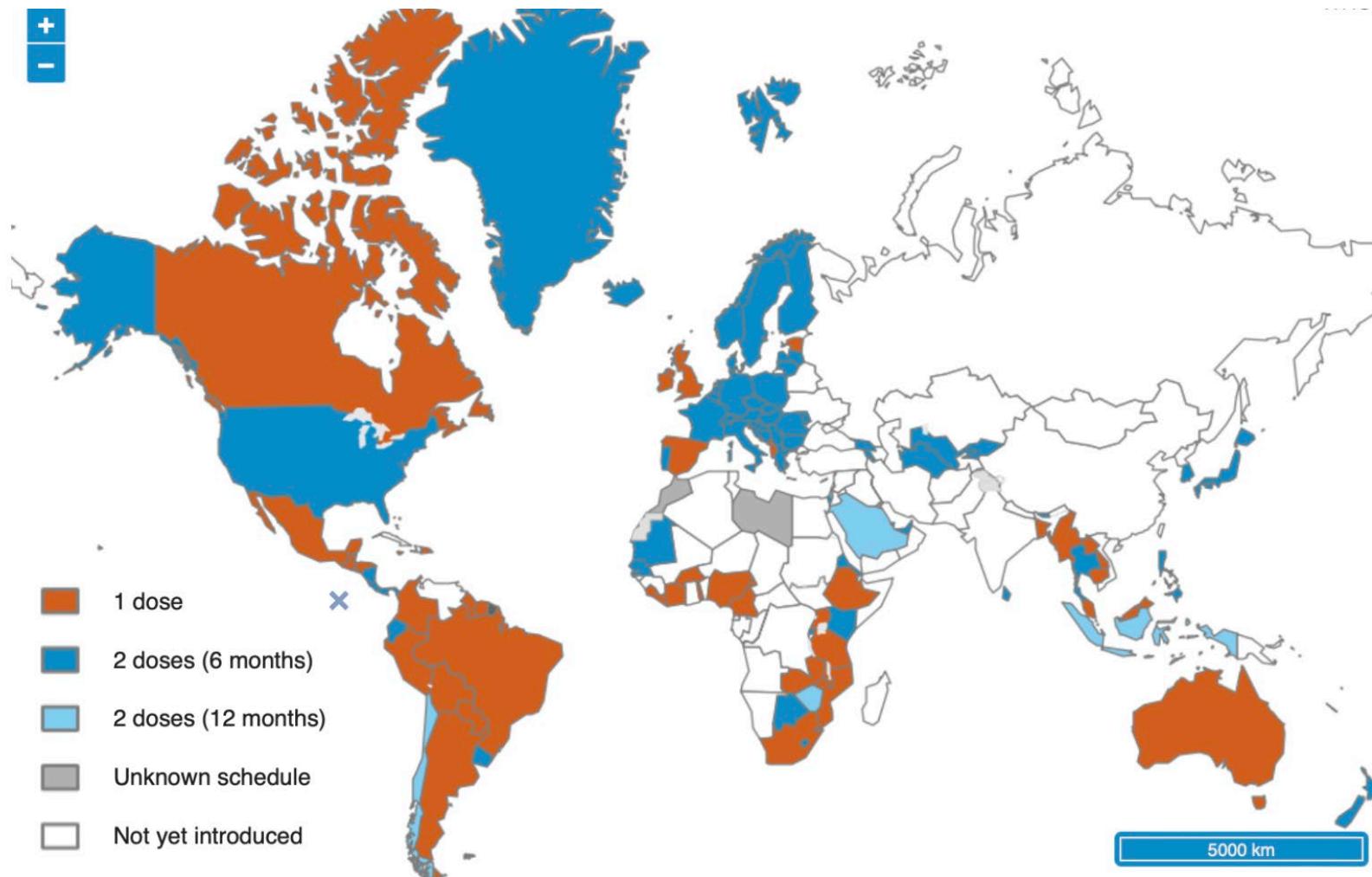
### RECOMANACIONS:

- 9-20 anys: pauta d'1 o 2 dosis (*opció fora fitxa tècnica*)
- A partir 21 anys: 2 dosis
- Des de la perspectiva de salut pública es recomana l'opció d'1 dosi per
  - l'alt nivell de protecció individual conferit
  - més eficient
  - més cost-efectiu
  - més fàcil d'implantar

**Al Desembre 2022 l'OMS va publicar una actualització del 'HPV vaccines: WHO Position paper' amb aquestes recomanacions.**

WHO. *Wkly Epidemiol Rec* 17 June 2022; *Wkly Epidemiol Rec* 16 Dec 2022

# EL 42% DELS PAÏSOS HAN CANVIAT A PAUTA D'1 DOSI



- 1 dosi: 59 països
- 2 dosis (12m): 5
- 2 dosis (6m): 75
- Desconegut: 5

La recomanació actual a Espanya és administrar 1 dosi fins als 25 anys (inclosos) excepte en casos d'immunosupressió.

Font: WHO HPV Dashboard, Consultat el 10/10/2024

# EFICÀCIA DE LA VACUNA TETRAVALENT ENFRONT A INFECCIÓ PERSISTENT ALS 10 ANYS, INDIA IARC TRIAL

*Anàlisi post-hoc de l'assaig clínic. Dones vacunades 10-18 anys; 3 o 2 dosis 2vHPV o control*

Dosis	N	VPH 16/18 incident % (IC95%)	VPH 16/18 persistent % (IC95%)	Eficàcia enfront a infecció persistent % (IC95%)
3 dosis	1.649	3,0 (2,3-3,8)	0,1 (0,0-0,4)	91,2% (75,3-98,7)
2 dosis (0, 6 m)	1.685	2,6 (2,0-3,3)	0,1 (0,0-0,4)	94,5% (82,4-99,8)
1 dosis	2.454	3,1 (2,6-3,8)	0,0 (0,0-0,3)	94,2% (83,7-99,1)
Control	1.268	9,7 (8,2-11,3)	2,7 (1,9-3,7)	Referencia

*Aggarwal R. HPV vaccine session introduction and key questions. SAGE Meeting April 4-7 2022*

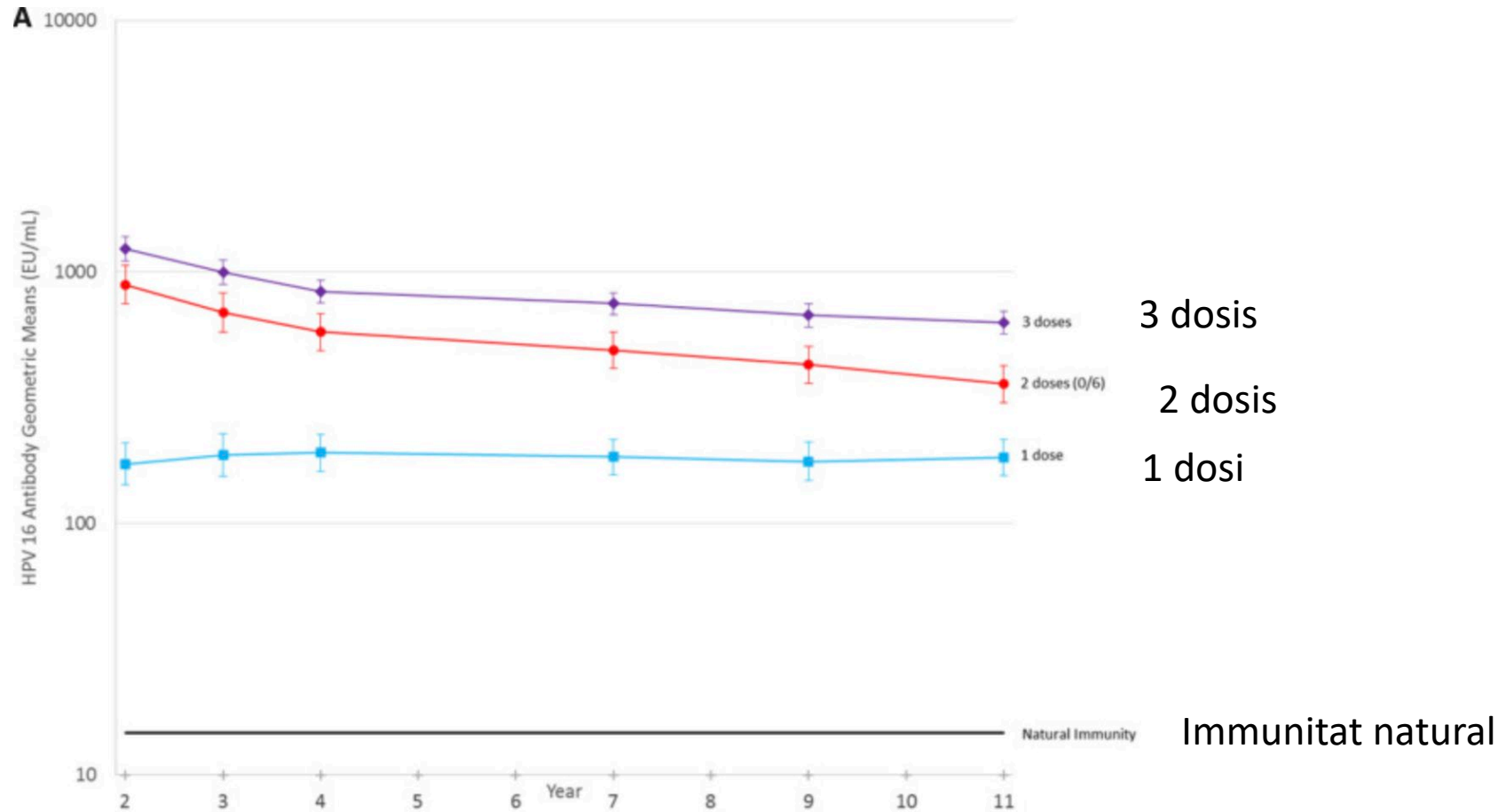
# EFICÀCIA DE LA VACUNA BIVALENT ENFRONT A INFECCIÓ PREVALENT ALS 9-11 ANYS, COSTA RICA VACCINE TRIAL

*Anàlisi post-hoc de l'assaig clínic. Dones vacunades 18-25 anys; 3 o 2 dosis 2vHPV o control*

Dosis	N	Prevalença VPH16/18 % (IC95%)	Eficàcia % (IC95%)
3 dosis	1365	2,0 (1,3-2,8)	80,0% (70,7-87,0)
2 dosis	62	1,6 (0,1-7,7)	83,8% (19,5-99,2)
1 dosis	112	1,8 (0,3-5,8)	82,1% (40,2-97,0)
Control	1783	10,0 (8,7-11,4)	Referència

*Kreimer et al. JNCI 2020*

# EVOLUCIÓ DEL NIVELLS D'ANTICOSSOS CONTRA VPH16 AL LLARG DEL TEMPS DES DE LA VACUNACIÓ 2V



*Kreimer et al. JNCI 2020*

# EFICÀCIA D'UNA DOSI DE LES VACUNES 2V I 9V ENFRONT A INFECCIÓ PERSISTENT VPH 16/18

## ESTUDI KEN-SHE

Assaig clínic aleatoritzat, doble cec i controlat realitzat a Kènia en dones de 15-20 anys. Eficàcia d'1 dosi de les vacunes 9vVPH i 2vVPH als 3 anys en MITT HPV16/18 cohort

Vacuna	N	VPH 16/18 persistent	Incidència / 100 persones-any	Eficàcia enfront a infecció persistent % (95%CI)
9vVPH	496	1	0,08	98,8% (91,3-99,8)
2vVPH	489	2	0,16	97,5% (90,0-99,4)
Meningocòccica	473	72	6,70	Referència

*Barnabas et al. Nat Med 2023*



# EFICÀCIA D'UNA DOSI DE LA VACUNA 9V ENFRONT A INFECCIÓ PERSISTENT VPH 16/18/31/33/45/52/58

## ESTUDI KEN-SHE

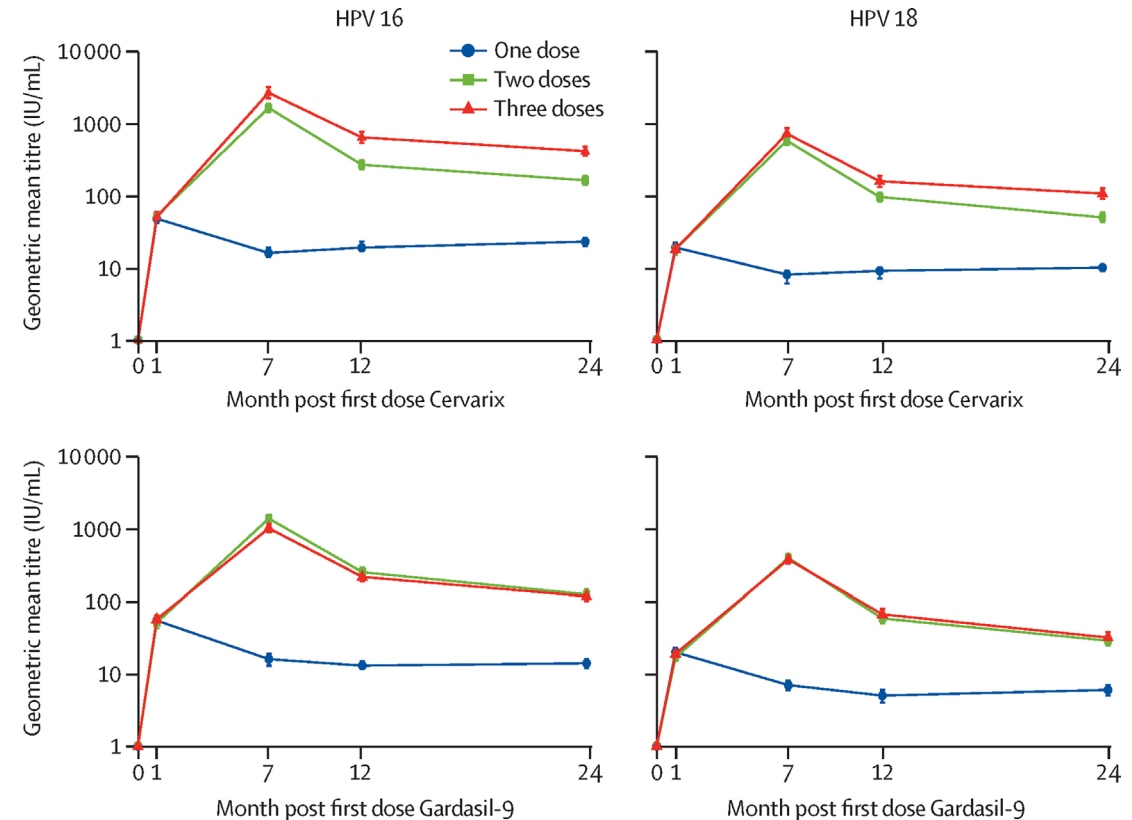
Assaig clínic aleatoritzat, doble cec i controlat realitzat a Kènia en dones de 15-20 anys. Eficàcia d'1 dosi de la vacuna 9vVPH als 3 anys en MITT HPV16/18/31/33/45/52/58 cohort

Vacuna	N	VPH 16/18/31/33/45/ 52/58 persistent	Incidència / 100 persones-any	Eficàcia enfront a infecció persistent % (95%CI)
9vVPH	325	5	0,61	95,5% (89,0–98,2%)
Meningocòccica	290	84	13,8	Referència

*Barnabas et al. Nat Med 2023*

Assaig clínic dut a terme a Tanzània. 930 nenes de 9-14 anys van ser aleatoritzades a rebre 1, 2 o 3 dosis de vacuna 2vVPH o 9vHPV

- La seroconversió és similar per 1,2 o 3 dosis i la resposta immune es manté fins als 24m
- No-inferioritat de la resposta d'anticossos contra VPH16 y 18 comparat a la cohort històrica del Costa Rica Vaccine trial
- No-inferioritat de la resposta d'anticossos contra VPH16 y 18 comparat a la cohort històrica del India vaccine trial
- No-inferioritat de la resposta d'anticossos contra VPH16 y 18 comparat al KEN-SHE

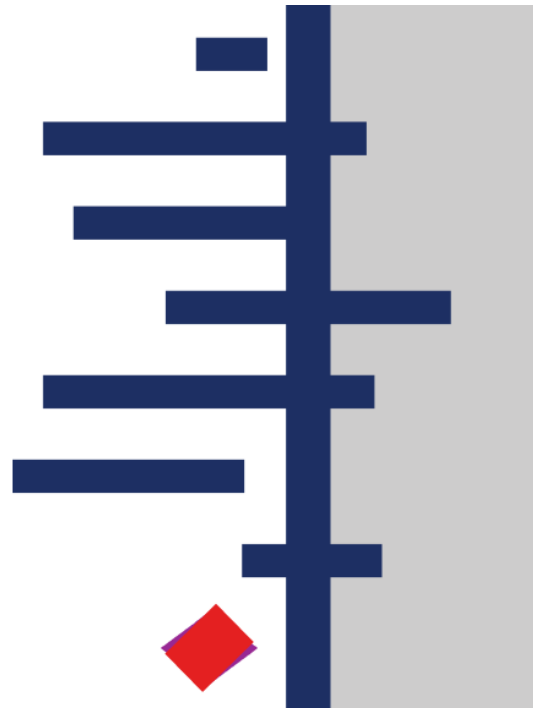


Watson-Jones 2022 Lancet Glob Health; Baisley 2022 Lancet Glob Health; Baisley 2024 Lancet Glob Health

**Updated systematic  
review on the  
immunogenicity and  
efficacy of a single dose of  
HPV vaccine**

April 2022  
SAGE Working Group Human Papillomavirus Immunization

Trusted evidence.  
Informed decisions.  
**Better health.**



- **Immunogènicitat:** Una dosi resulta en: 1) un títol d'Ac inferior; 2) taxes similars de seropositivitat a 2 o 3 dosis
- **Infecció per VPH:** Una dosi presenta poca o cap diferència en infecció persistent VPH16/18 comparat amb 2 i 3 dosis
- **Altres desenllaços clínics:** Estudis observacionals també mostren efectivitat de la pauta d'una dosi similar a la pauta de 3 dosis (edat vacunació té un paper determinant) → Risc de biaix

*SAGE meeting April 4-7 2022 public presentation*

# RESUM DE L'EVIDÈNCIA EN RELACIÓ A LA PAUTA D'UNA DOSI

## ■ Immunogenicitat

- Seroconversió similar per 1, 2 i 3 dosis (2vHPV, 9vHPV): >97%<sup>1</sup>
- Títols d'anticossos inferiors amb 1 dosi (vs 2 o 3) (2vHPV, 9vHPV)<sup>1</sup>
- Títols d'anticossos estables fins a 11 anys (2vHPV, 4vHPV)<sup>2,3</sup>

*1- DORIS trial (Watson-Jones 2022); 2 – IARC Trial (Aggarwal SAGE presentation); 3 – Costa Rica Trial (Kreimer 2020)*

# RESUM DE L'EVIDÈNCIA EN RELACIÓ A LA PAUTA D'UNA DOSI

## ■ Eficàcia protectora enfront a:

- Infecció persistent VPH16/18 (2vHPV, 9vHPV): 98,8 %; 97,5%<sup>1</sup> (1 dosis 9vHPV vs 0; 1 dosis 2vHPV vs 0)
- Infecció persistent VPH 16/18/31/33/45/52/58 (9vHPV): 95,5%<sup>1</sup> (1 dosis vs 0)
- Infecció persistent VPH 16/18 (4vHPV): 94,2%<sup>2</sup> (similar 2 i 3 dosis)
- Infecció prevalent VPH 16/18 (2vHPV): 82,1%<sup>3</sup> (similar 2 i 3 dosis)

## ■ Durada de la protecció 10 – 11 anys<sup>2,3</sup>

*1- KEN SHE trial (Barnabas 2023); 2 – IARC Trial (Aggarwal SAGE presentation); 3 – Costa Rica Trial (Kreimer 2020)*

- En un període de 2 anys disposarem de resultats d'assajos clínics en marxa (ESCUDDO +20000 noies 12-16 anys, HOPE 6700 nenes 15-16a, entre d'altres)
- És d'especial rellevància mantenir el monitoratge de l'impacte de la vacunació VPH en les diferents patologies relacionades amb la infecció per VPH, per analitzar la influència del número de dosis administrades i l'edat.

# Moltes gràcies!

