

VACUNA VPH EN NOIS. QUÈ DIU L'EVIDÈNCIA CIENTÍFICA

Maria Brotons Agulló

Unitat d'Informació i Intervencions en Infeccions i Càncer

Programa de Recerca en Epidemiologia del Càncer

Institut Català d'Oncologia (ICO), IDIBELL, CIBERESP

E-mail: mbrotons@iconcologia.net



DECLARACIÓ D'INTERESSOS

- El Programa de Recerca en Epidemiologia del Càncer ha rebut finançament (unrestricted research grants) de Merck Sharp & Domme Corp.



Calendari de vacunacions sistemàtiques 2022



	Diftèria Tètanus Tosterina	Poliomielitis	Malaltia per <i>Haemophilus influenzae</i> b	Hepatitis B	Malaltia per meningococ	Hepatitis A	Xarampló Rubèola Parodititis	Infecció pel virus del papil·loma humà	Varicel·la	Grip	Malaltia per pneumococ	Herpes zòster
2 mesos		Hexavalent			Contra el meningococ B						Contra el pneumococ conjugada	
4 mesos		Hexavalent			Contra el meningococ C conjugada	Contra el meningococ B					Contra el pneumococ conjugada	
11 mesos		Hexavalent									Contra el pneumococ conjugada	
12 mesos					Contra el meningococ C conjugada	Contra el meningococ B	Triple vírica					
15 mesos						Contra l'hepatitis A			Contra la varicel·la			
3 anys							Triple vírica		Contra la varicel·la			
6 anys	DTPa-PI ¹					Contra l'hepatitis A						
11-12 anys					Contra el meningococ conjugada tetravalent ²	Contra l'hepatitis A ³		Contra el virus del papil·loma humà ⁴	Contra la varicel·la ⁵			
14 anys	Td											
Embarassades	dTpa ⁶								Contra la grip			
40 anys	Td											
A partir de 60 anys												
65 anys	Td								Contra la grip cada any		Contra el pneumococ conjugada ⁶	Contra l'herpes zòster
80 anys												Contra l'herpes zòster

Vacuna VPH: nois i noies als 11-12 anys amb pauta de 2 dosis (0, 6 mesos)

1. S'ha d'administrar la **vacuna DTPa-PI** als 6 anys d'edat als infants vacunats amb vacuna hexavalent als 2, 4 i 11 mesos. Els vacunats amb la pauta anterior, als 2, 4, 6 i 18 mesos rebran una dosi de **dTpa**. També es vacunaran, durant els propers dos anys, els nois i noies de 14 anys als centres educatius i es farà repesca fins als 18 anys d'edat als centres de salut.
 2. **Contra el meningococ conjugada tetravalent (MACWY):** Es vacunaran els adolescents d'11-12 anys d'edat que no hagin rebut cap dosi de la vacuna MACWY des dels 10 anys d'edat.
 3. **Vacuna contra l'hepatitis A (HA) i vacuna contra la varicel·la (V):** Només es vacunaran als 11-12 anys els infants no vacunats o parcialment vacunats (la pauta vacunal consta de dues dosis).
 4. **Vacuna contra el virus del papil·loma humà (VPH):** Es vacunaran les noies i els nois amb dues dosis.
 5. S'ha d'administrar la **vacuna dTpa a les embarassades**, en cada embaràs, al més aviat possible a partir de la setmana 27 de gestació.
 6. **Vacuna contra el pneumococ conjugada:** La vacuna recomanada als 65 anys és la vacuna contra el pneumococ conjugada 20 valent (Pn20).

Per a més informació: **061** /Salut Reconn **canalsalut.gencat.cat**

/Salut Generalitat de Catalunya

VACUNACIÓ VPH SELECTIVA EN COL·LECTIUS DE RISC A CATALUNYA



- Dones amb NIC2+ que han rebut tractament
- Dones i homes amb infecció per VIH fins als 26 anys
- Homes que tenen sexe amb homes fins als 26 anys
- Dones i homes treballadors del sexe fins als 26 anys
- Dones i homes que han patit abús sexual fins als 26 anys
- Dones amb TPH fins als 26 anys

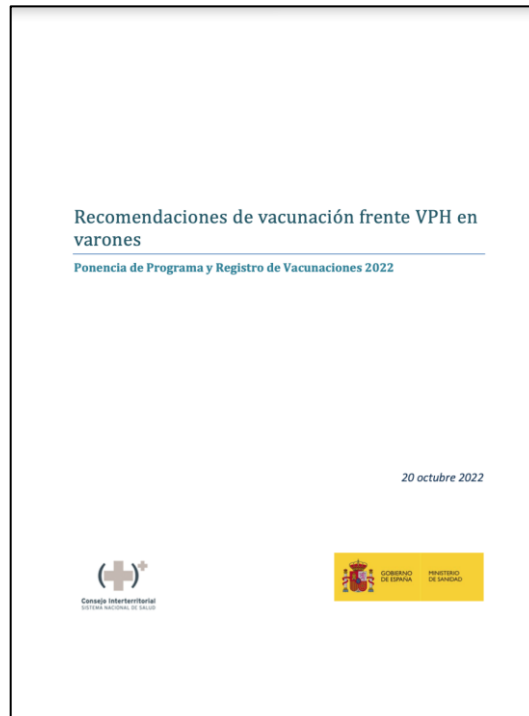
PONENCIA DE PROGRAMA Y REGISTRO DE VACUNACIONES: RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN FRENTE VPH EN VARONES



20 octubre 2022

1. Ampliar el objetivo del programa de vacunación a la prevención, en ambos sexos, de la infección persistente y de las enfermedades relacionadas con VPH
2. Incluir la vacunación de los varones en el programa de vacunación sistemático: 2 dosis a los 12 años
3. Objetivo de coberturas de vacunación en niños y niñas de al menos el 90%

<https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/comoTrabajamos/documentos-tecnicos.htm>





CÀRREGA DE MALALTIA RELACIONADA AMB LA INFECCIÓ PER VPH EN HOMES

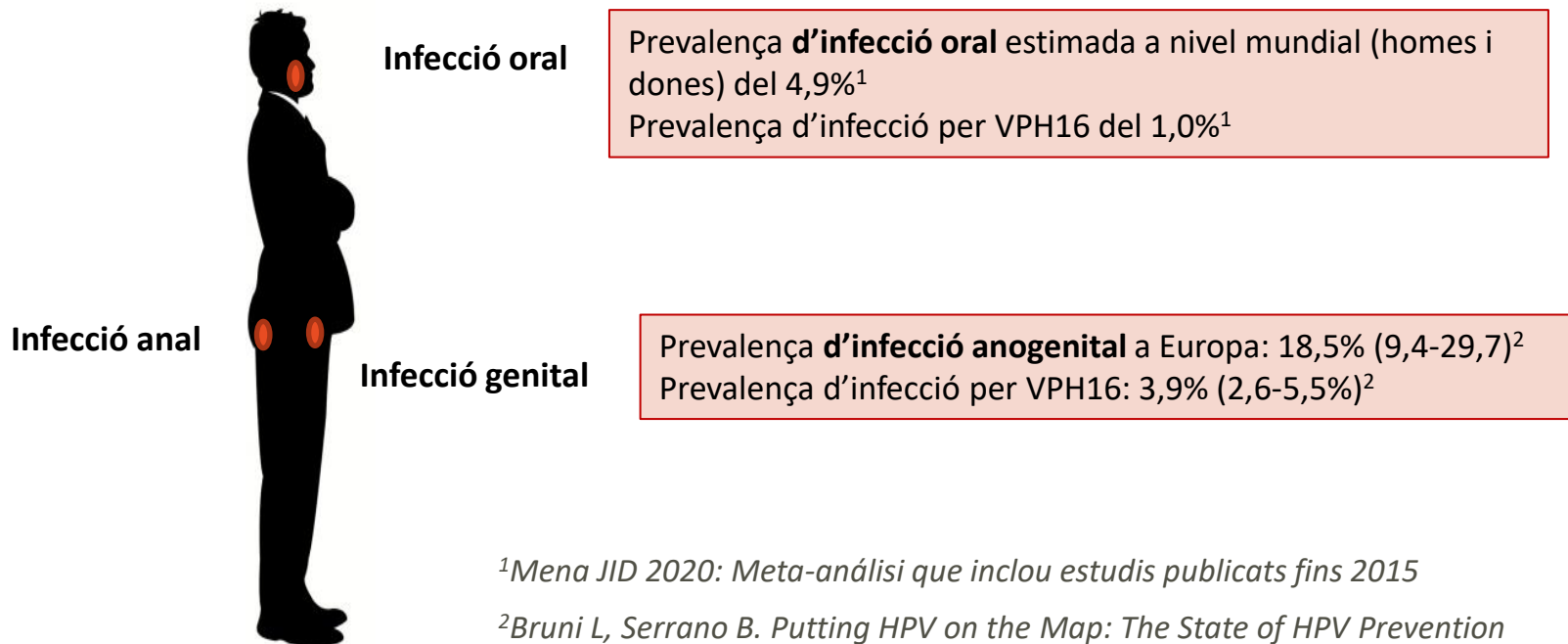


INFECCIÓ GENITAL PER VPH

- Probabilitat al llarg de la vida d'adquirir una infecció per VPH en població sexualment activa

	Probabilitat mitjana d'adquirir VPH al llarg de la vida	Rang
Dones	84,6%	53,6%-95,0%
Homes	91,3%	69,5%-97,7%

ESTIMACIONS DE PREVALENÇA D'INFECCIÓ PER VPH EN HOMES



¹Mena JID 2020: Meta-anàlisi que inclou estudis publicats fins 2015

²Bruni L, Serrano B. Putting HPV on the Map: The State of HPV Prevention Programmes in the WHO European Region. Disponible en: <https://www.europeancancer.org/resources/256:hpv-prevention-programmes>



Epidemiology of anal human papillomavirus infection and high-grade squamous intraepithelial lesions in 29 900 men according to HIV status, sexuality, and age: a collaborative pooled analysis of 64 studies

Feixue Wei, Michael M Gaisa, Gypsyamber D'Souza, Ningshao Xia, Anna R Giuliano, Stephen E Hawes, Lei Gao, Shu-Hsing Cheng, Maria Gabriella Donà, Stephen E Goldstone, Maarten F Schim van der Loeff, Karin Neukam, Elissa Meites, I Mary Poynten, Jianghong Dai, Jean-Damien Combes, Ulrike Wieland, Joaquin Burgos, Timothy J Wilkin, Alexandra L Hernandez, Mauricio Iribarren Díaz, Carmen Hidalgo-Tenorio, Marleny Valencia Arredondo, Alan G Nyitray, Nicolas Wentzensen, Eric PF Chow, Vitaly Smelov, Rebecca G Nowak, Nittaya Phanuphak, Yin Ling Woo, Yoojin Choi, Yifei Hu, Alice M Schofield, Petra J Woestenberg, Admire T Chikandiwa, Andrew C Hickey, Alexandra de Pokomandy, Gad Murenzi, Hélène Péré, Marta del Pino, Ana P Ortiz, Angella Charnot-Katsikas, Xing Liu, Suwat Chariyalertsak, Carol Strong, Jason J Ong, Evy Yunihastuti, Isabelle Etienney, Valentine M Ferré, Huachun Zou, Michel Segondy, Simbarashe Chinyowa, Catharina J Alberts, Gary M Clifford

Lancet HIV 2021; 8: e531–43

Published Online

July 30, 2021

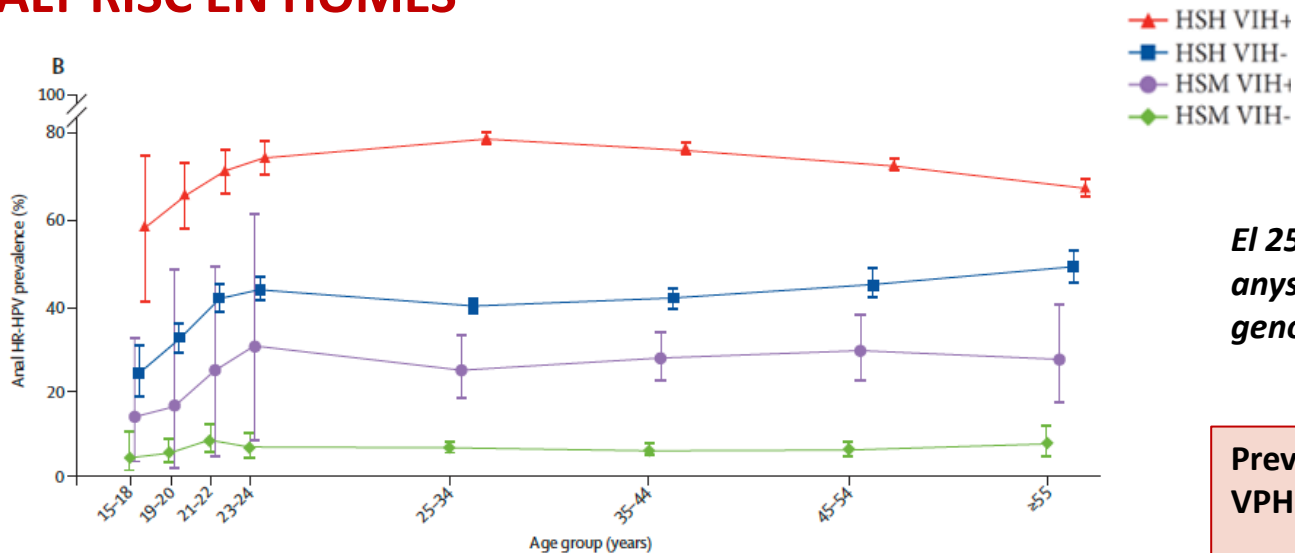
[https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(21\)00108-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(21)00108-9)

Summary

Background Robust age-specific estimates of anal human papillomavirus (HPV) and high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) in men can inform anal cancer prevention efforts. We aimed to evaluate the age-specific prevalence of anal HPV, HSIL, and their combination, in men, stratified by HIV status and sexuality.

Methods We did a systematic review for studies on anal HPV infection in men and a pooled analysis of individual-level data from eligible studies across four groups: HIV-positive men who have sex with men (MSM), HIV-negative MSM, HIV-positive men who have sex with women (MSW), and HIV-negative MSW. Studies were required to inform on type-specific HPV infection (at least HPV16), detected by use of a PCR-based test from anal swabs, HIV status, sexuality (MSM, including those who have sex with men only or also with women, or MSW), and age. Authors of eligible studies with a sample size of 200 participants or more were invited to share deidentified individual-level data on the above four variables. Authors of studies including 40 or more HIV-positive MSW or 40 or more men from Africa (irrespective of HIV status and sexuality) were also invited to share these data. Pooled estimates of anal high-risk HPV (HR-HPV, including HPV16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, and 68), and HSIL or worse (HSIL+), were compared by use of adjusted prevalence ratios (aPRs) from generalised linear models.

PREVALENCIA ESPECÍFICA PER EDAT D'INFECCIÓ ANAL PER VPH D'ALT RISC EN HOMES



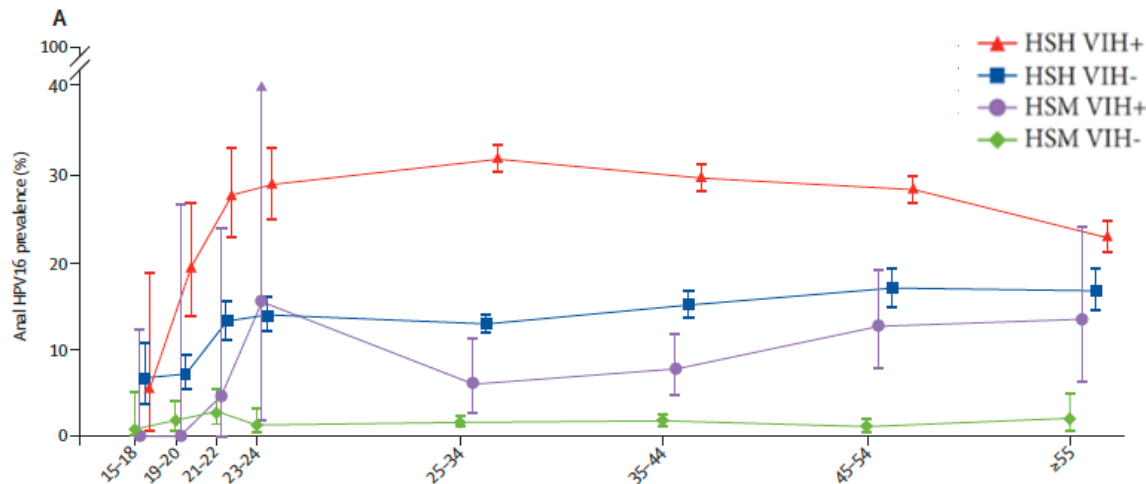
El 25% dels HSH-HIV- de 15-18 anys estan infectats per un genotip d'alt risc.

Prevalença d'infecció anal per VPH d'alt risc:

- HSM VIH-: 6,9%
- HSM VIH+: 26,9%
- HSH VIH-: 41,2%
- HSH VIH+: 74,3%

Age group, years	15-18	19-20	21-22	23-24	25-34	35-44	45-54	≥55
HIV-positive MSM	21/36	100/152	209/293	346/465	2345/2982	2503/3281	2111/2915	1130/1679
(n/N, %)	(58.3%)	(65.8%)	(71.3%)	(74.4%)	(78.6%)	(76.3%)	(72.4%)	(67.3%)
aPR (95% CI)	0.77 (0.59-1.02)	0.85 (0.76-0.96)*	0.94 (0.88-1.00)	0.96 (0.90-1.01)	1 (ref)	0.96 (0.94-0.99)*	0.91 (0.88-0.94)*	0.83 (0.80-0.87)*
HIV-negative MSM	54/221	216/665	373/892	501/1142	1236/3095	673/1611	392/867	353/722
(n/N, %)	(24.4%)	(32.5%)	(41.8%)	(43.9%)	(39.9%)	(41.8%)	(45.2%)	(48.9%)
aPR (95% CI)	0.74 (0.58-0.94)*	0.90 (0.80-1.02)	0.99 (0.90-1.08)	0.99 (0.92-1.08)	1 (ref)	1.04 (0.96-1.11)	0.99 (0.90-1.09)	0.99 (0.89-1.11)
HIV-positive MSW	4/28	2/12	5/20	4/13	36/143	67/240	43/145	18/65
(n/N, %)	(14.3%)	(16.7%)	(25.0%)	(30.8%)	(25.2%)	(27.9%)	(29.7%)	(27.7%)
aPR (95% CI)	1.83 (0.44-7.67)	1.15 (0.31-4.20)	0.87 (0.43-1.78)	1.41 (0.63-3.16)	1 (ref)	0.94 (0.67-1.31)	0.68 (0.44-1.03)	0.57 (0.35-0.95)*
HIV-negative MSW	5/103	18/303	28/317	24/333	108/1513	82/1269	62/942	18/223
(n/N, %)	(4.9%)	(5.9%)	(8.8%)	(7.2%)	(7.1%)	(6.5%)	(6.6%)	(8.1%)
aPR (95% CI)	0.57 (0.23-1.44)	0.91 (0.57-1.43)	1.11 (0.90-1.37)	0.79 (0.52-1.21)	1 (ref)	0.96 (0.74-1.25)	1.07 (0.86-1.32)	0.86 (0.53-1.39)

PREVALENÇA ESPECÍFICA PER EDAT D'INFECCIÓ ANAL PER VPH 16 EN HOMES



Age group, years	15-18	19-20	21-22	23-24	25-34	35-44	45-54	≥55
HIV-positive MSM	2/36 (n/N, %) (5-6%)	30/153 (19-6%)	85/308 (27-6%)	141/490 (28-8%)	1057/3337 (31-7%)	1102/3728 (29-6%)	951/3380 (28-1%)	451/1979 (22-8%)
aPR (95% CI)	0.22 (0.06-0.86)*	0.71 (0.51-0.99)*	0.96 (0.80-1.16)	1.01 (0.87-1.18)	1 (ref)	0.86 (0.80-0.92)*	0.83 (0.76-0.90)*	0.71 (0.64-0.79)*
HIV-negative MSM	15/223 (n/N, %) (6-7%)	49/679 (7-2%)	123/929 (13-2%)	166/1192 (13-9%)	461/3565 (12-9%)	315/2093 (15-1%)	181/1067 (17-0%)	145/869 (16-7%)
aPR (95% CI)	0.71 (0.42-1.21)	0.70 (0.51-0.95)*	1.07 (0.88-1.30)	1.08 (0.90-1.29)	1 (ref)	0.99 (0.86-1.14)	1.00 (0.84-1.20)	0.97 (0.78-1.21)
HIV-positive MSW	0/28 (n/N, %)	0/12	1/21 (4-8%)	2/13 (15-4%)	9/147 (6-1%)	19/244 (7-8%)	19/150 (12-7%)	9/67 (13-4%)
aPR (95% CI)	0.00 (0.00-2.17)	0.00 (0.00-5.21)	1.16 (0.17-8.10)	2.36 (0.61-9.12)	1 (ref)	1.12 (0.52-2.41)	1.55 (0.70-3.44)	1.56 (0.59-4.11)
HIV-negative MSW	1/104 (n/N, %) (1-0%)	6/306 (2-0%)	10/331 (3-0%)	5/354 (1-4%)	27/1592 (1-7%)	25/1318 (1-9%)	12/953 (1-3%)	5/232 (2-2%)
aPR (95% CI)	0.67 (0.09-4.94)	1.40 (0.57-3.45)	1.63 (0.80-3.34)	0.73 (0.28-1.87)	1 (ref)	1.42 (0.83-2.42)	1.34 (0.67-2.72)	0.98 (0.36-2.63)

Prevalença d'infecció anal per VPH 16:

- HSM VIH-: 1,8%
- HSM VIH+: 8,7%
- HSH VIH-: 13,7%
- HSH VIH+: 28,5%



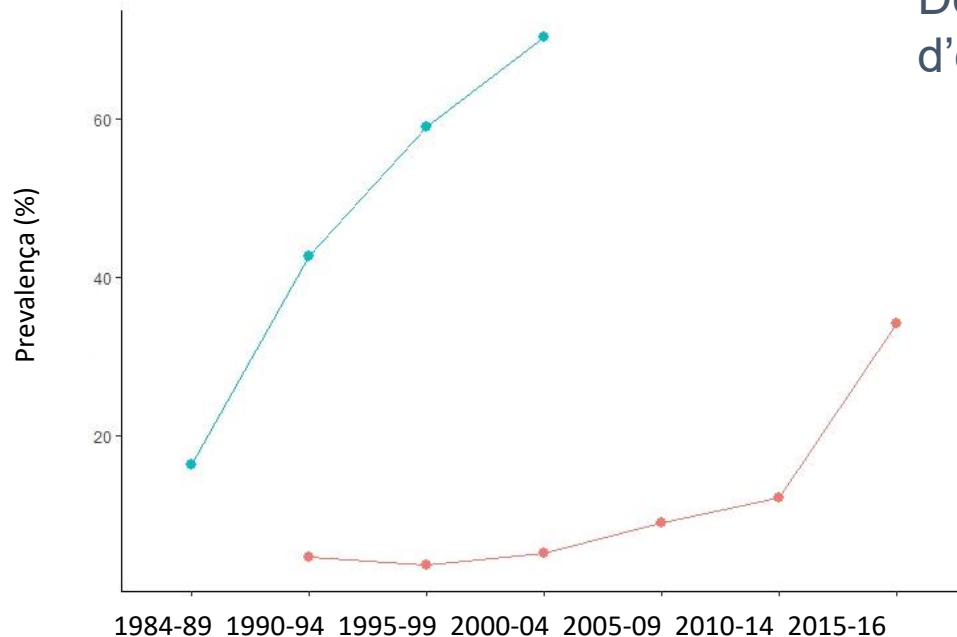
CASOS DE CÀNCER ATRIBUÏBLES AL VPH A ESPANYA AL 2020

	CÈRVIX	VULVA	VAGINA	ANUS	PENIS	OROFA- RINGE	CAVITAT ORAL*	LARINGE
Dones	1957	1018	150	242	-	205	1779	307
Homes	-	-	-	320	506	978	3035	2503
Fracció atribuïble a VPH	~ 95%	24,6%	71,0%	82,6%	27,7%	22,4%	4,4%	3,5%

AUGMENT DEL CÀNCER D'OROFARINGE VPH-RELACIONAT ALS EEUU I A ESPANYA

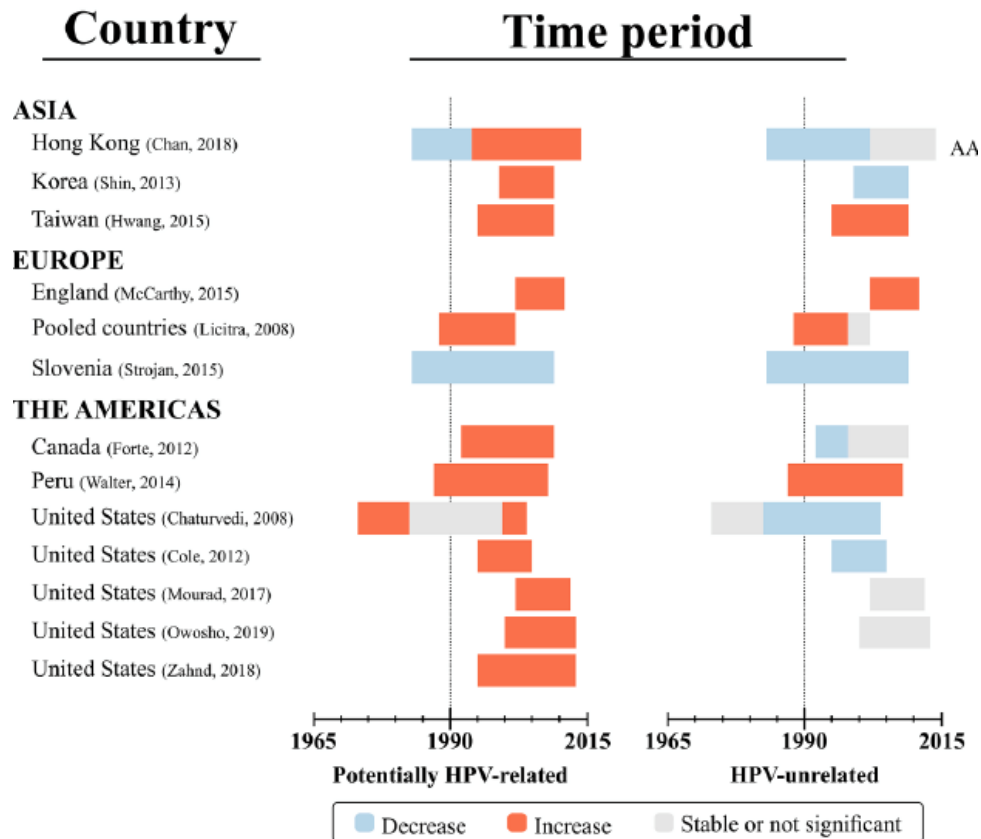


Detecció de VPH en casos de càncer d'orofaringe a Espanya i als EEUU

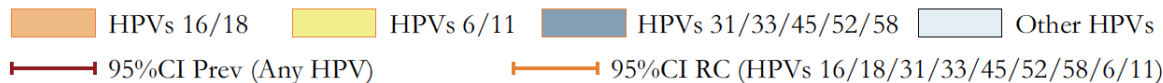
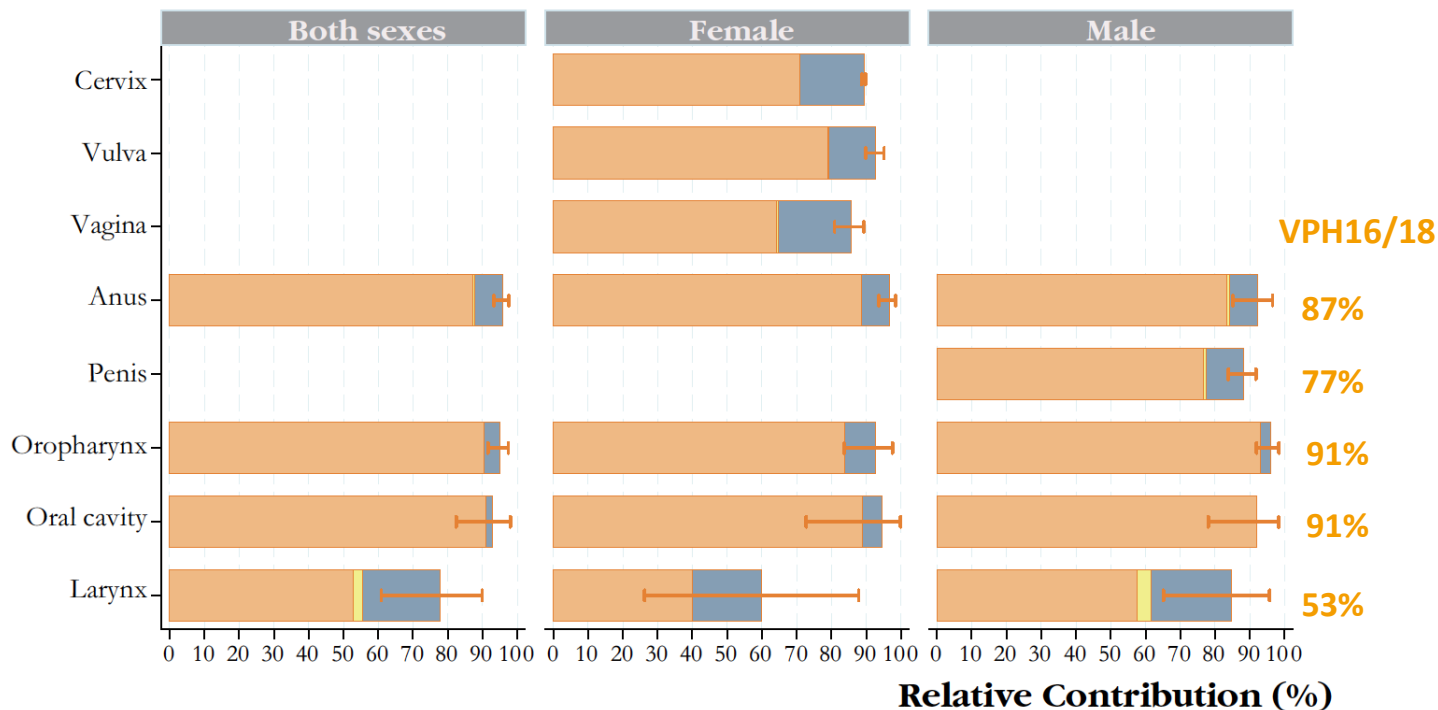


- HPV16 E6/E7 mRNA in US
- HPV-DNA/p16 in Spain

TENDÈNCIES GLOBALES D'INCIDÈNCIA DE CÀNCER DE CAP I COLL DE LOCALITZACIONS RELACIONADES AMB VPH I NO RELACIONADES



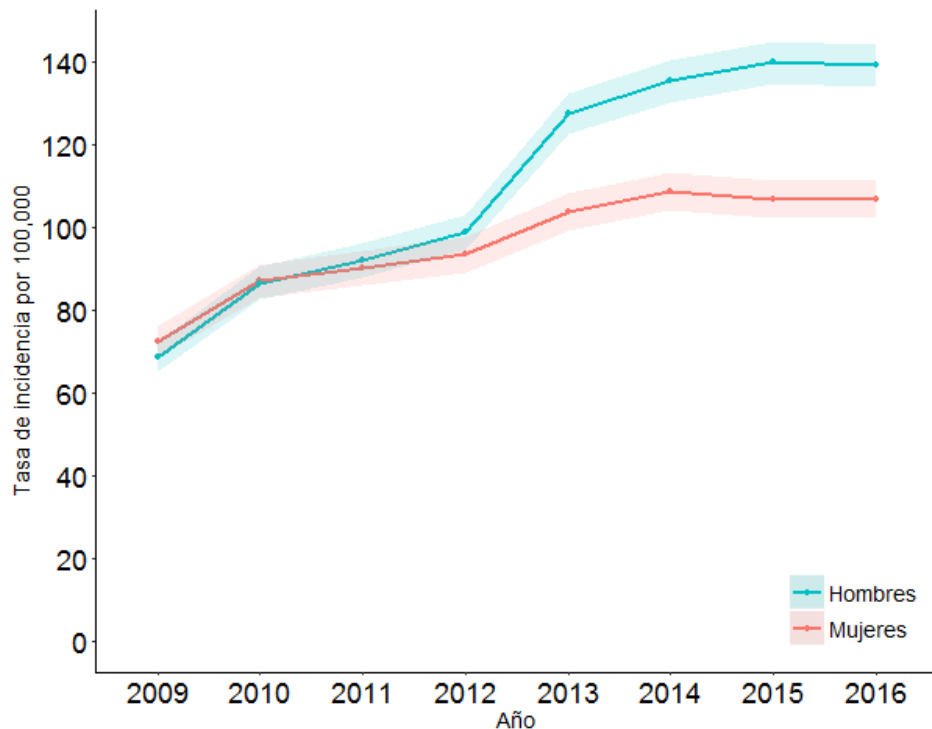
CONTRIBUCIÓ RELATIVA DELS GENOTIPS DE VPH EN ELS CÀNCERS RELACIONATS AMB VPH



ELS GENOTIPS VPH 6 I 11 SÓN RESPONSABLES DEL 90% DE LES BERRUGUES ANOGENITALS



Incidència de berrugues anogenitals a Catalunya en el període 2009-2016 (diagnòstics registrats SIDIAP)



L'ombregat indica el IC95%.

- **Homes:** Augment de la incidència de 69 per 100.000 en 2009 a 135 per 100.000 en 2016.
- **Dones:** Augment de la incidència de 72 per 100.000 en 2009 a 107 per 100.000 en 2016.



IMMUNOGENICITAT, EFICÀCIA I SEGURETAT DE LES VACUNES VPH EN HOMES

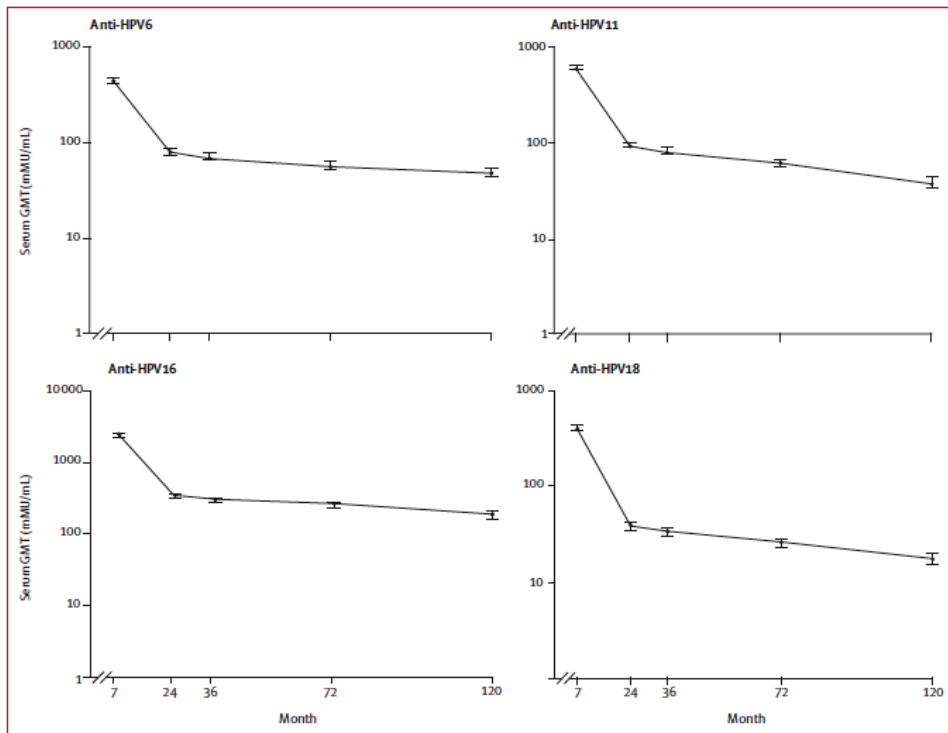
EFICÀCIA DE LA VACUNA 4v VPH EN HOMES (ANÀLISI PER PROTOCOL)



	EFICÀCIA (IC 95%) - Patologia relacionada VPH6,11,16,18
<u>GENITAL</u> (Homes 16-26 HSH+HSD)	
Infecció persistent	85,6% (73,4-92,9)
Lesions genitals externes	90,4% (69,2-98,1)
Condilomes	89,4% (65,5-97,9)
Neoplàsia intraepitelial penis (PIN)	100% (-141,2-100)
<u>ANAL</u> (Homes 16-26 HSH)	
Infecció persistent	94,9% (80,4-99,4)
Neoplàsia intraepitelial anal (AIN)	77,5% (39,6-93,3)

HSH: homes que tenen sexe amb homes; HSD: Homes que tenen sexe amb dones

IMMUNOGENICITAT I EFECTIVITAT DE LA VACUNA 4V A LLARG TERMINI EN HOMES (16-26 ANYS)

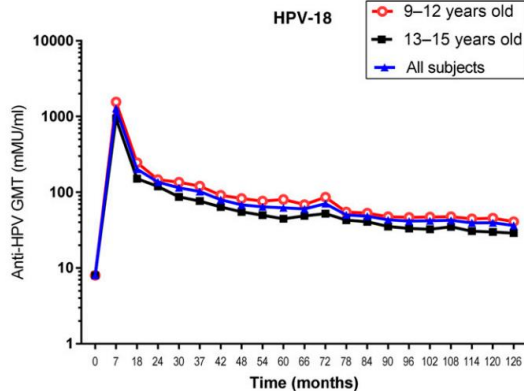
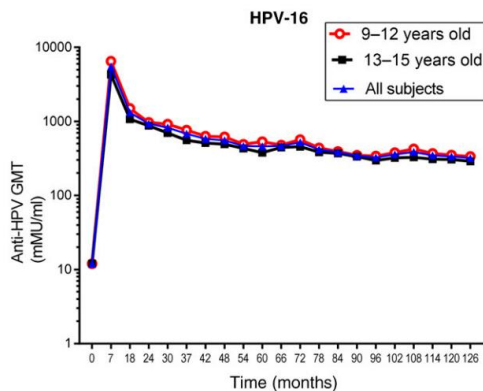
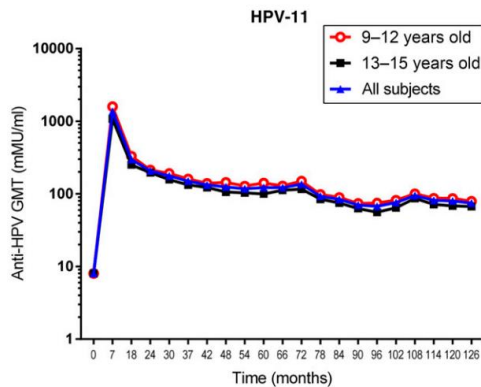
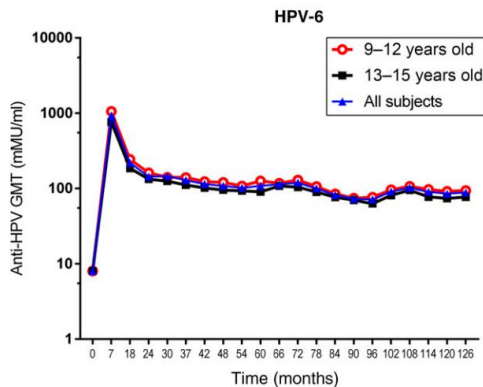


10 anys de seguiment

- Immunogenicitat sostinguda
- Seropositivitat al mes 120: VPH6 79,1%, VPH11 79,9%, VPH16 94,9%, VPH18 40,2%
- Durant l'extensió de l'assaig no s'han observat casos de condilomes (rel. VPH 6,11), lesions genitals externes o AIN2+ (relacionades amb VPH6,11,16,18) en la població per protocol
- Perfil de seguretat favorable

Figure 3: Anti-HPV6, 11, 16, and 18 GMTs on the competitive Luminex immunoassay in early vaccine group participants from day 1 of the base study to year 10 of the long-term follow-up study (per-protocol population)
Error bars show 95% CIs. GMT=geometric mean titre. HPV=human papillomavirus. mMU=milliMerck unit.

IMMUNOGENICITAT I EFECTIVITAT DE LA VACUNA 4V A LLARG TERMINI EN NENS, NENES I ADOLESCENTS DE 9-15 ANYS



Mitjana geomètrica de títols d'anticossos anti-VPH cLIA a llarg termini (10 anys) en homes i dones de 9-15 anys, en la població per protocol d'immunogenicitat

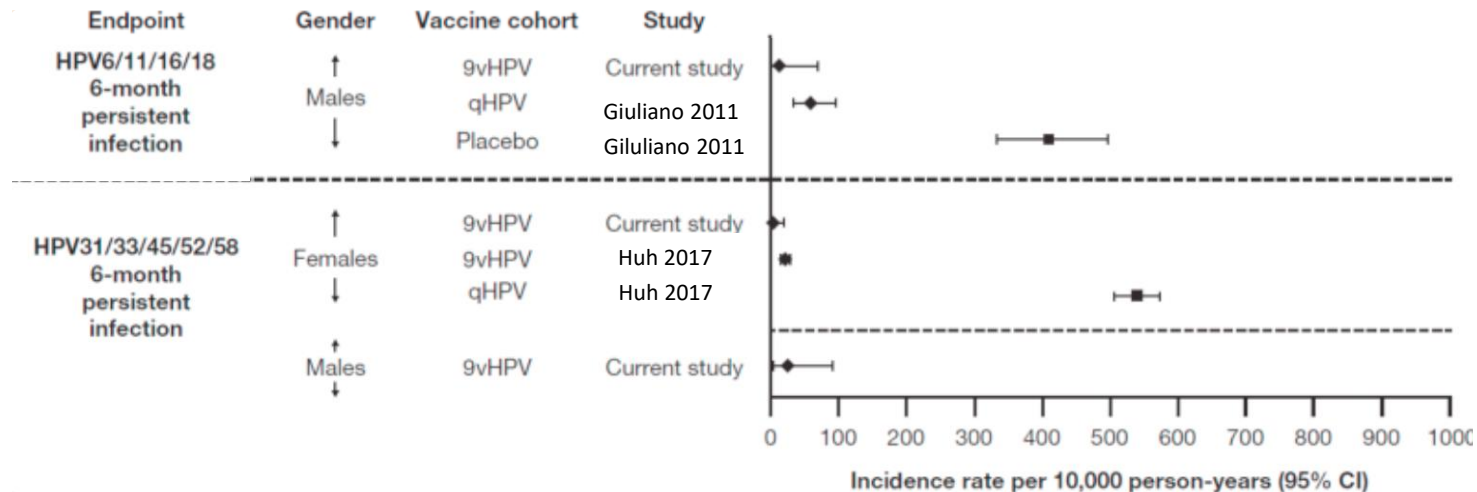
- Pels genotips de VPH 6, 11 i 16, 89% al 96% of individus es van mantenir positius fins a 10 anys postvacunació
- No es va observar cap cas de lesió genital externa relacionada amb VPH6, 11, 16, 18



IMMUNOGENICITAT I EFECTIVITAT DE LA VACUNA 9V A LLARG TERMINI EN NENS/ADOLESCENTS (9-15 ANYS)

- Taxes de seropositivitat >90% al mes 90 (7,5 anys) per cadascun dels genotips de VPH inclosos a la vacuna per immunoglobulin Luminex Immunoassay.
- No s'observa cap cas de neoplasia intraepitelial d'alt grau o berrugues anogenitals relacionada amb VPH6/11/16/18/31/33/45/52/58 en la població per protocol.

Taxes d'incidència d'infecció persistent relacionada amb els genotips vacunals en el assajos clínics de la 4v i la 9v





EFFECTIVITAT DE LES VACUNES VPH EN INFECCIÓ ORAL/OROFARÍNGIA

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

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

Disminució de la prevalença d'infecció pels genotips vacunals

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



SEGURETAT DE LES VACUNES VPH EN NENS

- Perfil de reactogenicitat i seguretat similar al de les dones
- Homes participants als assajos clínics: 3.093 homes vacunats amb la vacuna 4vVPH, 3.225 amb la vacuna 9vVPH i 2.617 amb la vacuna 2vVPH.
- **Les reaccions adverses més freqüents són les locals** (eritema, dolor tumefacció) entre 77-84% dels participants i cefala entre un 23-29%. Reaccions lleu-moderades i que resolen en pocs dies.
- Seguiment poscomercialització confirma que el **perfil de seguretat tant en nenes com en nens és excel·lent**: Al 2021 s'havien distribuït 480 milions de dosis a tot el món.



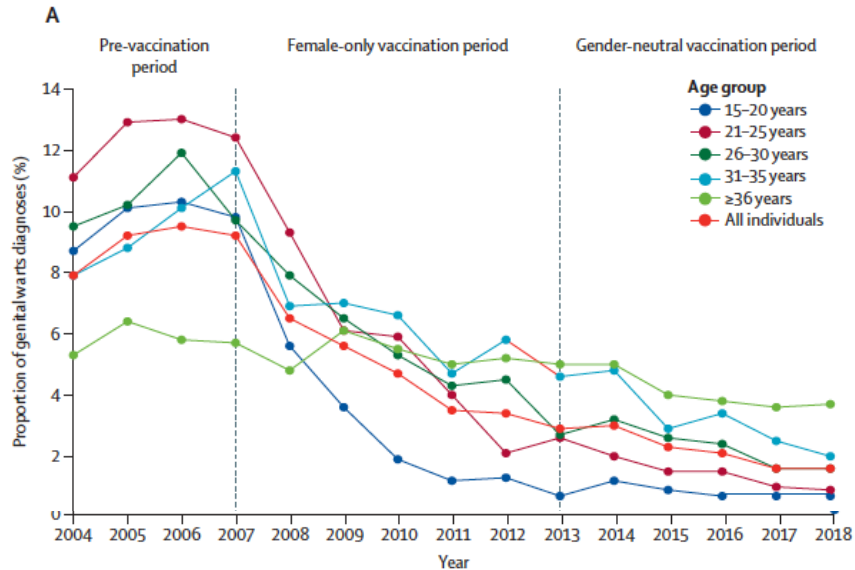
PROTECCIÓ COMUNITÀRIA DELS PROGRAMES DE VACUNACIÓ VPH

IMPACTE DEL PROGRAMA DE VACUNACIÓ EN AUSTRÀLIA EN BERRUGUES ANOGENITALS

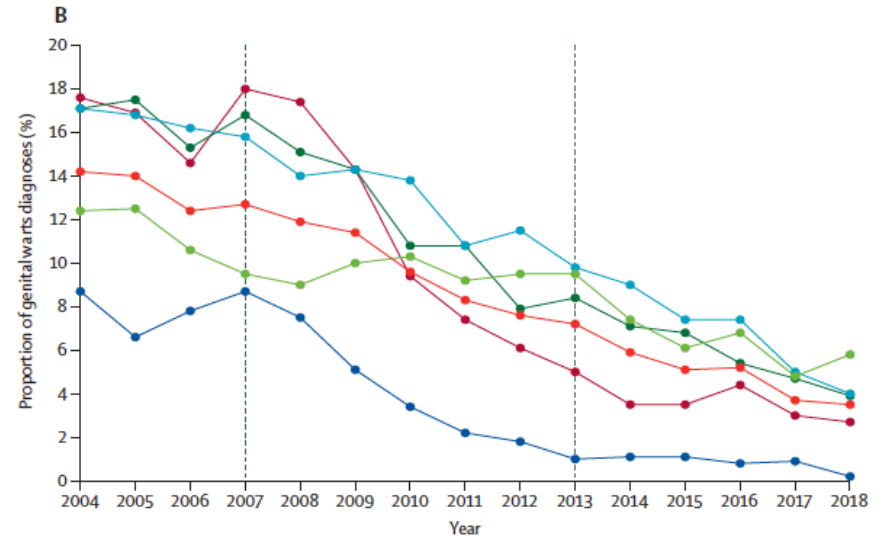


- Início vacunació en 2007: nenes/dones 12-26 anys
- Nens en 2013: 12-15 anys
- Vacuna 4v. Cobertura 80% nenes, 76% nens

Proporció de diagnòstics de berrugues anogenitals en dones nascudes a Austràlia



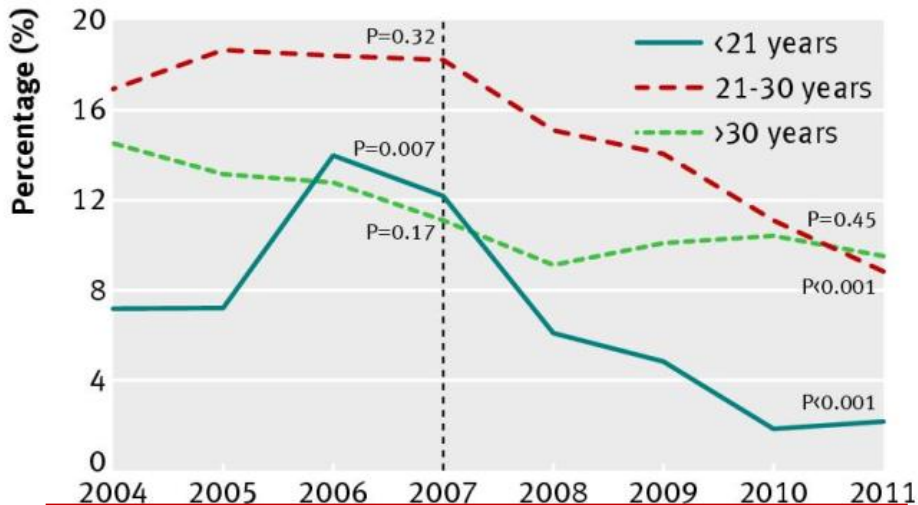
Proporció de diagnòstics de berrugues anogenitals en homes heterossexuals nascuts a Austràlia



IMPACTE DELS PROGRAMES DE VACUNACIÓ: FINS ON ARRIBA LA PROTECCIÓ DE GRUP EN NOIS?

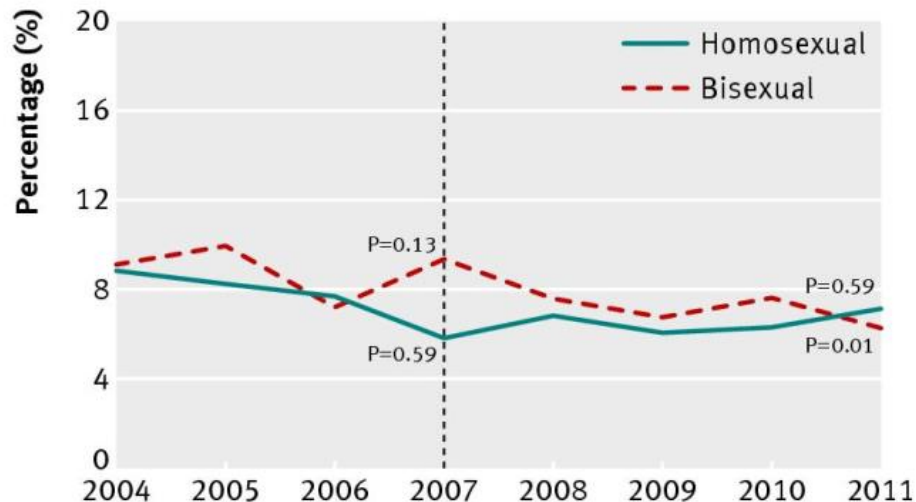


Proporció de berrugues anogenitals diagnosticades en homes heterosexuais



↓ 81,8% en homes <21 anys
↓ 51,1% en homes 21-30 anys

Proporció de berrugues anogenitals diagnosticades homosexuals i bisexuals



No s'observa una disminució en homes homosexuals ni bisexuals

Vaccination With Moderate Coverage Eradicates Oncogenic Human Papillomaviruses If a Gender-Neutral Strategy Is Applied

Simopekka Vänskä,^{1,2} Tapio Luostarinen,³ Iacopo Baussano,⁴ Dan Apter,⁵ Tiina Eriksson,⁶ Kari Natunen,⁶ Pekka Nieminen,⁷ Jorma Paavonen,⁷ Ville N. Pimenoff,^{2,4,8} Eero Pukkala,^{6,9} Anna Söderlund-Strand,⁹ Gary Dubin,¹⁰ Geoff Garnett,¹¹ Joakim Dillner,¹¹ and Matti Lehtinen^{2,4,12}

Basat en dades d'assajos clínics i models matemàtics, la vacunació amb cobertures moderades erradicaria ràpidament alguns genotips d'alt risc en joves, excepte el 16, quan s'aplica una estratègia de vacunació universal.

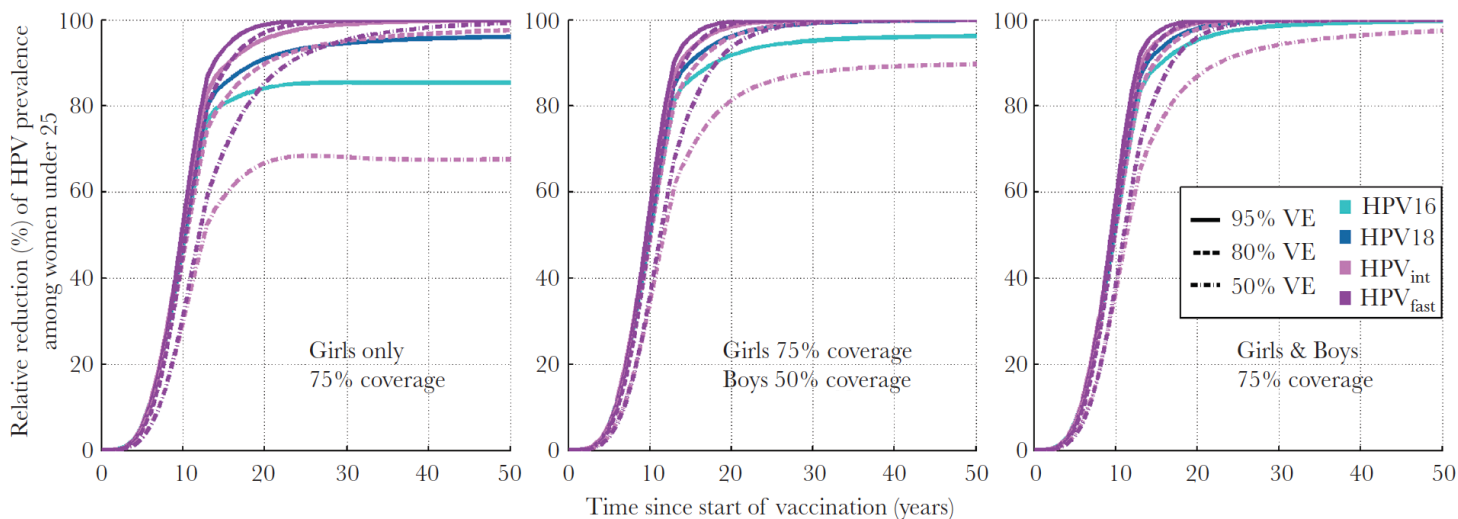


Figure 3. Modeled eradication of human papillomavirus (HPV) types 16 (■), 18 (■), and oncogenic HPV types with moderate (31 of 33) (■) or fast (35) (■) clearance rates by vaccine efficacy ([VE] 95%/80%/50%), with 75% girls-only vaccination coverage, with 50% boys and 75% girls vaccination coverage, and with 75% gender-neutral vaccination coverage.



QUINS SÓN ELS BENEFICIS DE VACUNAR ALS NENS?

1. Protecció directa dels nois vacunats contra infeccions per VPH i malaltia relacionada
2. Contribueix a reduir la transmissió de VPH i per tant augmenta la protecció comunitària
3. Protecció òptima de col·lectius homosexuals que no es beneficien de la protecció comunitària
4. Contribueix a disminuir les desigualtats de gènere en la prevenció

Moltes gràcies!

mbrotons@iconcologia.net