

Con relación a la decisión de incorporar la vacuna contra VPH en esquema de 2 dosis, el CAVEI manifiesta lo siguiente:

1. Las 2 vacunas existentes, Gardasil® (cuadrivalente) y Cervarix® (bivalente), han presentado estudios que demuestran que esquemas de 2 dosis en niñas de 9 a 14 años tienen respuesta de anticuerpos similares a los obtenidos en mujeres entre 15 y 26 años, grupo en que se demostró eficacia clínica para infecciones persistentes y alteraciones histológicas de cuello uterino \geq NIE 2 utilizando esquemas de 3 dosis¹⁻¹⁰, tanto desde el punto de vista cuantitativo como cualitativo (avidez).
2. En ambas vacunas y con cualquiera de los esquemas utilizados (2 ó 3 dosis), los títulos de anticuerpos presentan una caída en el tiempo, alcanzándose un plateau a partir de los 2 a 3 años. Este plateau se encuentra en niveles varias veces superiores a los alcanzados por la infección natural en recipientes de ambas vacunas, con excepción de los obtenidos como respuesta a Gardasil® para el genotipo 18, los que a partir de los 36 meses se encuentran en niveles semejantes a los alcanzados por la infección natural¹¹⁻¹⁴.
3. Según los resultados de dos estudios comparativos “head to head”, uno financiado por GSK, los niveles de anticuerpos obtenidos en respuesta a Cervarix® son de dos a tres veces superiores a los obtenidos con Gardasil®, para los 2 genotipos de alto riesgo. Estas diferencias se mantienen a 5 años de seguimiento¹⁴⁻¹⁶.
4. A la fecha, en los estudios de seguimiento de las mujeres vacunadas con Gardasil®, no han ocurrido casos de lesiones genitales por genotipo 18, a pesar de la caída de anticuerpos, señalada en el punto 2.¹⁷
En un reciente estudio publicado, basado en los datos del Programa Nacional de Inmunizaciones de Australia que incorporó Gardasil® el año 2007, demostró efectividad en la prevención de lesiones cervicales \geq NIE2 al cabo de 4 años de seguimiento. Con dos dosis de vacuna el OR ajustado fue de 0.79 (IC 95% 0.64-0.98) comparado con el grupo control¹⁸.
5. El CAVEI entiende que existe incertidumbre sobre la duración de la inmunidad protectora a largo plazo, y que es posible que sea necesario aplicar dosis de refuerzo a futuro.¹⁹
6. Las maneras objetivas de evaluar la necesidad de dosis de refuerzos a futuro serán el seguimiento clínico de una cohorte de vacunadas y la medición de persistencia de anticuerpos en el tiempo. En el primer caso, la detección de casos en vacunados requeriría de una acción de vacunación rápida para sostener la confiabilidad de la población en las vacunas. El seguimiento serológico podría adelantar la indicación de refuerzo previo a la ocurrencia de casos clínicos.

Tomado en cuenta lo anterior, el CAVEI considera:

1. Reafirmamos nuestra recomendación del documento CAVEI 2012, de proponer el uso de un esquema de 2 dosis de vacunación para la vacuna VPH.
2. Dado de que aún existe incertidumbre sobre la necesidad de refuerzo futuro asociado al uso de esquema en dos dosis, el CAVEI expresa una preferencia hacia la vacuna bivalente para este esquema, sustentado en su mejor perfil de inmunogenicidad. El CAVEI expresa que este mejor perfil de inmunogenicidad no permite asegurar sin embargo, a la fecha, que la vacuna es más efectiva para la prevención de cáncer cérvicouterino.
3. Para los tomadores de decisiones es importante asumir los riesgos y beneficios de los esquemas de vacunación y ver la forma de implementar un sistema de vigilancia, mediante un seguimiento clínico y serológico de una cohorte de niñas vacunadas con 2 dosis.
4. Es perentorio evaluar la efectividad de la vacunación con dos dosis al mediano y largo plazo previa definición sobre el o los problemas de salud pública a impactar mediante la vacunación.
5. Todos los estudios hasta aquí, confirman que tanto la edad de inicio de la vacunación, así como el intervalo entre las dosis, son factores fundamentales en la respuesta inmune. Se recomienda el inicio del esquema en poblaciones entre 9 y 10 años de edad y un intervalo de al menos 6 meses entre la primera y la segunda dosis.

Referencias

1. Dobson S et al. Immunogenicity of 2 Doses of HPV Vaccine in Younger Adolescents vs 3 Doses in Young Women. A Randomized Clinical Trial. JAMA, 2013;309:1793 - 1802
2. Lamontagne DS et al. Immunogenicity of Quadrivalent HPV Vaccine Among Girls 11 to 13 Years of Age Vaccinated Using Alternative Dosing Schedules: Results 29 to 32 Months After Third Dose. J Infect Dis, 2013. 208(8): p. 1325-34.
3. Romanowski B et al. Immune response to the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose or 3-dose schedule up to 4 years after vaccination: Results from a randomized study. Human Vaccines & Immunotherapeutics; 2014; 10(5). Ahead of print. DOI:10.4161/hv.28022
4. Romanowski B et al. Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose schedule: Results from a randomized study. Hum Vaccine; 2011. 7(12): p. 1374-86.

5. Paavonen J et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet*. 2009 Jul 25;374(9686):301-14. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61248-4. Epub 2009 Jul 6.
6. Lehtinen M et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol*. 2012 Jan;13(1):89-99. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70286-8. Epub 2011 Nov 8.
7. GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group¹, Romanowski B, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. *Lancet*. 2009 Dec 12;374(9706):1975-85. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61567-1.
8. Yoshikawa H et al. Efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) vaccine (GARDASIL[®]) in Japanese women aged 18-26 years. *Cancer Sci*. 2013 Apr;104(4):465-72. doi: 10.1111/cas.12106. Epub 2013 Mar 7.
9. Muñoz N et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2009 Jun 6;373(9679):1949-57. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60691-7. Epub 2009 Jun 1.
10. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med*. 2007 May 10;356(19):1915-27.
11. David MP et al. Long-term persistence of anti-HPV-16 and -18 antibodies induced by vaccination with the AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: modeling of sustained antibody responses. *Gynecol Oncol*. 2009 Dec;115(3 Suppl):S1-6
12. Roteli-Martins CM et al. Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: up to 8.4 years of follow-up. *Hum Vaccin Immunother* 2012 Mar; 8(3):390-7. doi: 10.4161/hv.18865. Epub 2012 Feb 13.
13. Olsson S et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007 (25): 4931–4939
14. Einstein MH et al. Comparison of long-term immunogenicity of two prophylactic Human Papillomavirus (HPV) vaccines: Final Analysis of a phase III trial. *Eurogin-2013 Abstracts (SS 8-2: 45)*

15. Einstein MH et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine: follow-up from months 12-24 in a Phase III randomized study of healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccine*. 2011 Dec; 7(12):1343-58. doi: 10.4161/hv.7.12.18281. Epub 2011 Dec 1
16. Draper E et al. A randomized, observer-blinded immunogenicity trial of Cervarix®(®) and Gardasil®(®) Human Papillomavirus vaccines in 12-15 year old girls. *PLoS One*. 2013 May 1;8(5):e61825. doi: 10.1371/journal.pone.0061825. Print 2013.
17. Luna J, et al. Long-term follow-up observation of the safety, immunogenicity, and effectiveness of Gardasil®™ in adult women. *PLoS One*. 2013 Dec 31;8(12):e83431. doi: 10.1371/journal.pone.0083431. eCollection 2013.
18. Crowne E. et al). Effectiveness of quadrivalent human papillomavirus. *BMJ* 2014;348:g1458 doi: 10.1136/bmj.g1458 (Published 4 March 2014)
19. Organización Mundial de la Salud "Evidence based recommendations on Human Papilloma Virus (HPV) Vaccines Schedules " March 11, 2014: 1-68.

CAVEI/Santiago 24 de Abril, 2014