

Experiencias mundiales de la implementación de los programas de inmunización para HPV

Ricardo Rüttimann

Infectólogo FUNCEI

VII Congreso Argentino de Salud Integral del Adolescente

Mar del Plata

Septiembre 2010

FIDEC-FUNCEI

- ▶ FIDEC (Fighting Infectious Diseases in Emerging Countries)
 - Organización sin fines de lucro, basada en Miami dirigida por el Dr Daniel Stamboulian que depende de la Universidad de Miami.
- ▶ FUNCEI (Fundación Centro de Estudios Infectológicos)
 - Fundación basada en Buenos Aires, dirigida por el Dr Daniel Stamboulian, asociada a varias Universidades Argentinas.
- ▶ Ambas organizaciones reciben grants de instituciones públicas y privadas, incluida la industria farmacéutica

El Cáncer de Cuello Uterino en el Mundo

- 500,000 nuevos casos/año
- 270,000 muertes
 - 80% en países no desarrollados, primera causa de muerte por cáncer en mujeres
- Para el año 2050 >1 millón de nuevos casos/año

Tipos más comunes de HPV causantes de cáncer de cuello de útero

Mundo	Africa	Asia	Europa ¹	Am Lat ²	Oceanía
HPV 16 60.3	HPV 16 44.8	HPV 16 65.2	HPV 16 63.1	HPV 16 59.1	HPV 16 58.0
HPV 18 10.3	HPV 18 22.4	HPV 18 9.1	HPV 18 8.7	HPV 18 9.1	HPV 18 20.1
HPV 45 5.9	HPV 45 10.3	HPV 58 4.5	HPV 45 5.2	HPV 45 6.5	HPV 45 6.0
HPV 31 4.2	HPV 35 5.2	HPV 33 4.4	HPV 33 5.2	HPV 31 5.5	HPV 68/73 2.9
HPV 33 4.0	HPV 51 4.0	HPV 45 3.1	HPV 31 3.7	HPV 33 3.5	HPV 33 2.6

1 Europa + Norteamérica

2 América Latina: América Central y América del Sur

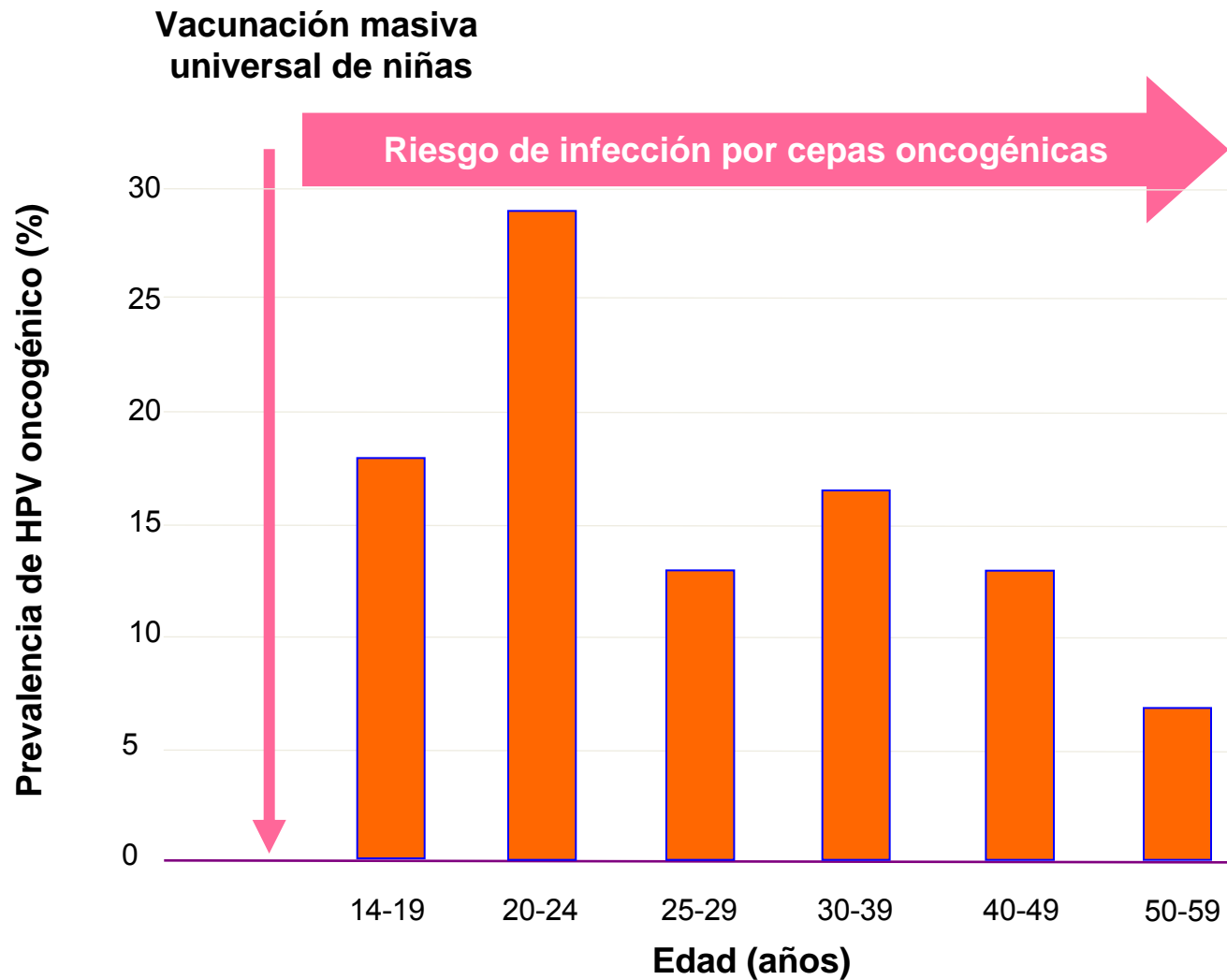


83,7%

Las infecciones múltiples están proporcionalmente distribuidas por los tipos de HPV infectantes

Diapositiva cortesía de Prof X Bosch

Riesgo de contraer infección por tipos oncogénicos de HPV en mujeres



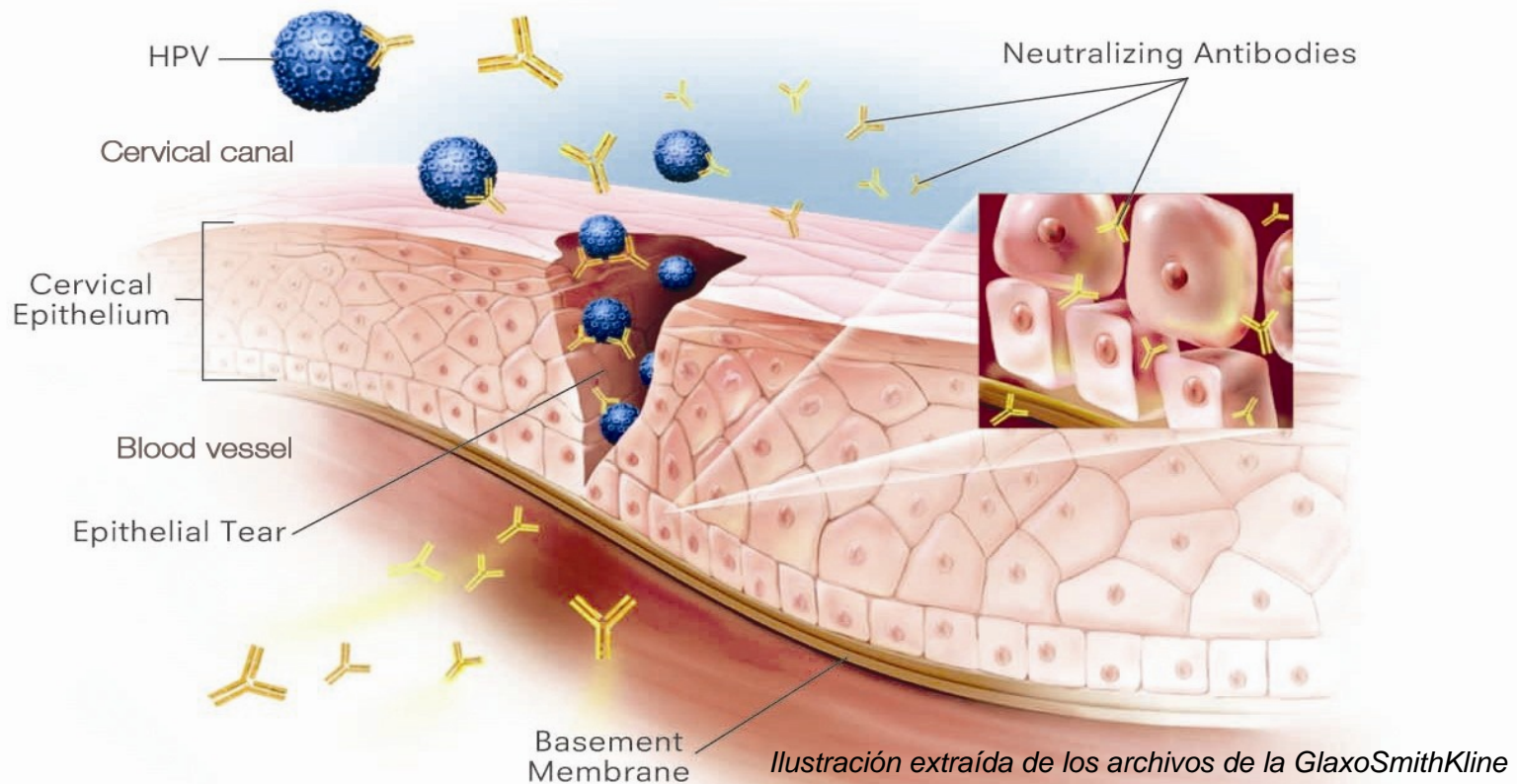
NHANES, 2003-2004
(N=1.921)

Adaptado de: M. Schiffman, S. K. Kjaer. J Natl Cancer Inst Monogr 14 (2003)

Infección Natural por HPV: Mecanismos de evasión inmune¹⁻⁴



Probable mecanismo de protección de las Vacunas



Tras la vacunación, los anticuerpos séricos neutralizan al virus en las secreciones genitales.

Adaptado de Schwarz TF, Leo O. Immune response to human papillomavirus after prophylactic vaccination with AS04-adjuvanted HPV-16/18 vaccine: Improving upon nature. *Gynecol Oncol* 2008;110(3 Suppl 1):S1-10.

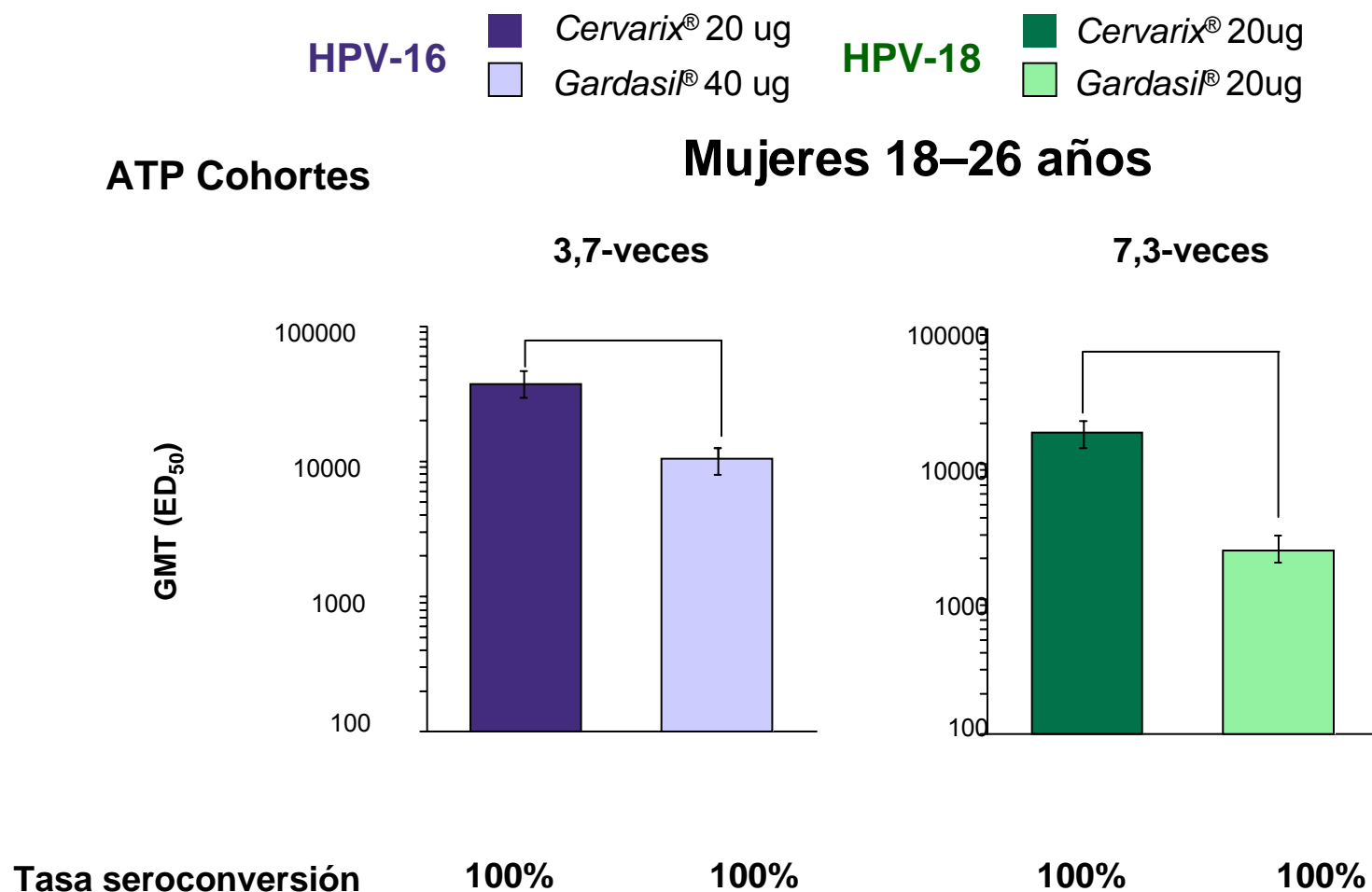
Comparison of the immunogenicity and safety of *Cervarix*TM and *Gardasil*[®] human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18–45 years

Mark H. Einstein,^{1*} Mira Baron,² Myron J. Levin,³ Archana Chatterjee,⁴ Robert P. Edwards,⁵ Fred Zepp,⁶ Isabelle Carletti,⁷ Francis J. Dessy,⁷ Andrew F. Trofa,⁸ Anne Schuind,⁸ and Gary Dubin,⁸ on behalf of the HPV-010 Study Group

Cervarix[®] es una marca registrada de GlaxoSmithKline y presenta 20ug de cada antígeno. Adyuvante AS04

Gardasil[®] es una marca registrada de Merck & Co. Inc. y presenta 40 ug de HPV16 y 20 ug de HPV18. Adyuvante Al3OH

Respuestas de anticuerpos neutralizantes para HPV 16 y 18: GMT y tasa de seroconversión



Cervarix® es una marca registrada del grupo de compañías de GlaxoSmithKline.
Gardasil® es una marca registrada de Merck & Co. Inc..

Eficacia de la vacunas contra HPV 16/18 CIN2+

- Cohorte de Eficacia N 16.162 Mujeres de 15 a 25 años. Vacuna HPV2

<i>Endpoint</i>	Eficacia de la vacuna	
	%	96,1% CI
CIN2+ HPV-16/18	98.4	90.4–100

- Cohorte de Eficacia N 1158 Mujeres de 15 a 25 años. Vacuna HPV4

<i>Endpoint</i>	Eficacia de la vacuna	
	%	95% CI
CIN2+ HPV 16/18	100	32–100

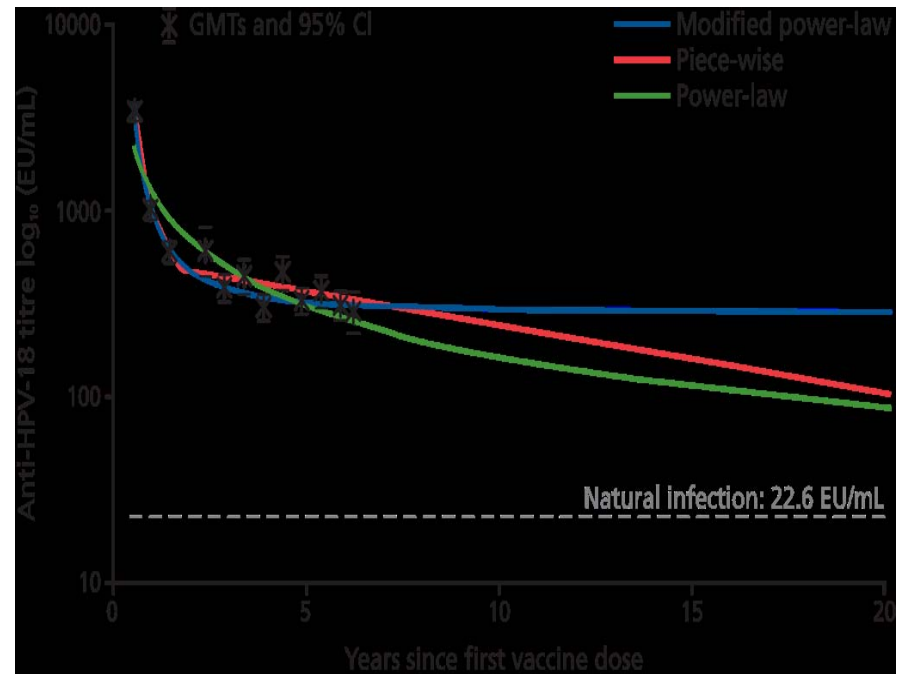
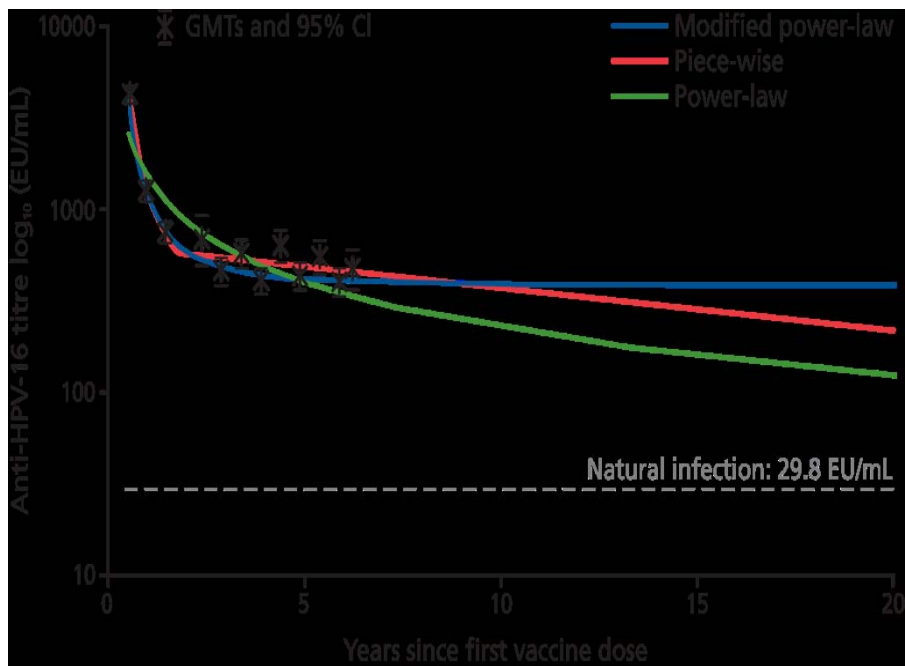
Seguimiento a 35 meses

Modelo de Predicción de la Inmunogenicidad con Vacunas de HPV

Los niveles de anticuerpos contra HPV-16 y HPV-18 permanecen detectables y por encima de los observados tras una infección natural al menos por 20 años

HPV-16

HPV-18



CI, intervalo de confianza; EU, unidades ELISA; GMT, títulos geométricos medios

Los datos utilizados para alimentar los modelos son los observados a 6.4 años

David MP, et al. Resumen presentado en el ESPID, Graz, Austria, May 13-17, 2008; David MP, et al. Resumen con actualización (SS 2-4) presentado en Eurogin, Nice, Francia, Nov 12-15, 2008.

La Mejor Estrategia de Prevención del CCU



+

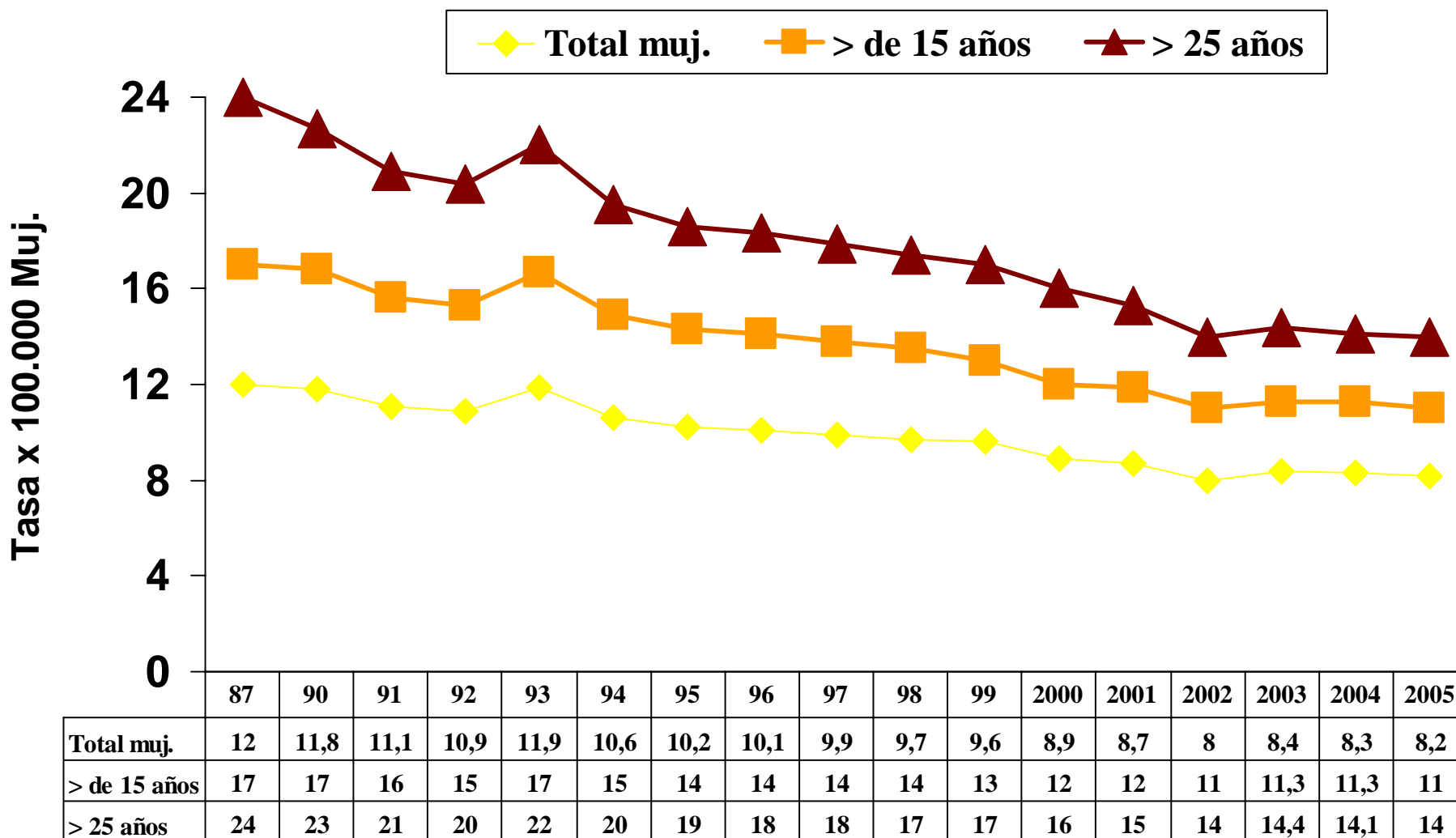


Detección por Papanicolau
+
Colposcopía

Vacunación

- La profilaxis primaria combinada con la secundaria, reducirá de forma significativa la incidencia del CCU

MORTALIDAD POR CANCER CERVICOUTERINO TOTAL y ESPECIFICA POR EDAD CHILE 1987 - 2005



Fuente: DEIS-UNIDAD CANCER MINSAL

Limitaciones del Tamizaje en Chile

- Aproximadamente el 50% de los casos de Cáncer de Cuello uterino invasor nunca se realizó un PAP (ACOG-MINSAL)
- El 15% de los casos de Cáncer de Cuello uterino invasor, el PAP resultó en falso negativo (H.C.S.B.A.)
- Algunos casos de Cáncer de Cuello uterino presentan progresión acelerada
- Control de calidad de los laboratorios de citología en Latinoamérica?

Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cérvico-Uterino

- Programa relanzado en Junio 2008 con el objetivo de,
 - Disminuir la incidencia y mortalidad
 - Mejorar las coberturas y la calidad del PAP
 - Adecuado seguimiento y tratamiento de las lesiones
- En Argentina es el segundo cáncer en mujeres
- Cada año se diagnostican 3000 nuevos casos y mueren aproximadamente 1800 mujeres

Argentina. Mortalidad por cáncer de cuello de útero. 1980-2006

Año	Nº de defunciones	Tasa cruda	TEE*
1980	1110	7,80	7,12
1981	1263	8,87	8,41
1982	1171	8,22	7,61
1983	1237	8,69	8,15
1984	1298	9,12	8,23
1985	1336	8,68	7,81
1986	1383	8,98	8,08
1987	1315	8,54	7,66
1988	1365	8,86	8,05
1989	1359	8,83	8,01
1990	1329	8,01	7,01
1991	1493	9,00	8,01
1992	1529	9,22	8,26
1993	1535	9,25	8,17
1994	1438	8,67	7,70
1995	1466	8,27	7,22
1996	1623	9,16	7,88
1997	1626	9,18	8,05
1998	1600	9,03	7,89
1999	1710	9,65	8,37
2000	1659	8,84	7,61
2001	1716	9,05	7,65
2002	1718	9,06	7,63
2003	1744	9,02	7,63
2004	1739	8,92	7,16
2005	1654	8,40	6,80
2006	1756	8,91	7,50

*Tasa estandarizada por edad por 100.000 mujeres

Fuente: elaboración Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cérvico-uterino en base a datos proporcionados por la DEIS

Argentina. Tasa de mortalidad por cáncer de cuello de útero estandarizada por edad por jurisdicción (por 100.000 mujeres). 2004-2006

Jurisdicción	TEE
TOTAL PAIS	7,2
BUENOS AIRES	6,3
C.A. BUENOS AIRES	3,8
CATAMARCA	9,3
CÓRDOBA	5,3
CORRIENTES	14,4
CHACO	14,3
CHUBUT	9,3
ENTRE RÍOS	6,8
FORMOSA	15,1
JUJUY	14,4
LA PAMPA	4,5
LA RIOJA	8,1
MENDOZA	6,0
MISIONES	17,6
NEUQUÉN	9,5
RIO NEGRO	7,3
SALTA	16,9
SAN JUAN	7,7
SAN LUIS	8,8
SANTA CRUZ	12,9
SANTA FE	5,6
SGO. DEL ESTERO	10,5
TIERRA DEL FUEGO	4,5
TUCUMÁN	7,7

Fuente: elaboración Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cérvico-uterino en base a datos proporcionados por la DEIS

**PLAN ESTRATÉGICO PARA LA REDUCCIÓN DE LA MORTALIDAD MATERNO-
INFANTIL, DE LA MUJER Y LA ADOLESCENTE**

PROVINCIA de FORMOSA

INFORME DE AVANCE – 28 DE MAYO 2010

MORTALIDAD POR CANCER DE CUELLO DE UTERO

COMPROMISO ANEXO CARTA ACUERDO:

- 1. Crear una oficina central para la coordinación del programa provincial**
Vencido/Pendiente de Cumplimiento
- 2. Compatibilidad del sistema de información entre HC y Tamizaje**
En proceso. Fecha límite acordada Marzo 2010
- 3. Formación de RRHH en Citología**
Cumplido
- 4. Mejoramiento del Tamizaje oportunistico**
Vigente
- 5. Nombramiento de un referente para asegurar Tto y seguimiento**
Vencido/pendiente de Cumplimiento
- 6. Mejorar infraestructura de AP y laboratorio de citología**
Vigente
- 7. Incorporar al personal entrenado y un administrativo**
Vencido/Pendiente de Cumplimiento
- 8. Incorporar 2 computadoras**
Vencido/Pendiente de cumplimiento
- 9. Asegurar instrumental para el tto de lesiones**
Vencido/Pendiente de cumplimiento



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Vaccine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/vaccine



Cost-effectiveness analysis of a cervical cancer vaccine in five Latin American countries

Lisandro Colantonio^{a,b,*}, Jorge A. Gómez^c, Nadia Demarteau^{d,e}, Baudouin Standaert^e,
Andrés Pichón-Rivière^{a,b}, Federico Augustovski^{a,b,f}

Análisis de Costo efectividad de la vacuna para la prevención del CCU en Argentina. Colantonio L y col, Vaccine 2009

Table 1
Country-specific data, base case.

	Argentina
Population data	
Population of 12-year-old women [69]	340,084
Screening characteristics	
Regular screening coverage ^{a,b}	30%
Interval between regular screening ^{a,b}	3 years
Irregular screening coverage ^{a,b}	40%
Population without screening ^{a,b}	30%
Age of initiation of screening ^a	25 years
Sensitivity to detect CIN 1	50% [70]
Sensitivity to detect CIN 2&3	60% [70]
Estimated positive Pap smear	6.5% [70]
Treatment performance	
CIN 1 detected under treatment ^a	70%
Efficacy of CIN 1 treatment ^a	92%
CIN 1 treatment effectiveness ^c	64%
CIN 2&3 detected under treatment ^a	90%
Efficacy of CIN 2&3 treatment ^a	85%
CIN 2&3 treatment effectiveness ^c	77%
Five-year cancer cure rate	58% [6]
Parameters to estimate vaccine effectiveness	
Prevalence of HPV 16 in cervical cancer	59.5% [4,5]
Prevalence of HPV 18 in cervical cancer	15.5% [4,5]
Prevalence of HPV 31 in cervical cancer	4.6% [4,5]
Prevalence of HPV 45 in cervical cancer	3.1% [4,5]
Vaccine effectiveness in preventing oncogenic HPV infection (only HPV 16/18) ^f	71.3%
Vaccine effectiveness in preventing oncogenic HPV infection (four HPV serotypes) ^f	76.3%
Costs	
Pap smear cost (including false positive tests)	22.60 USD
CIN 1 treatment cost	101.74 USD
CIN 2&3 treatment cost	332.44 USD
CIN 1 post-treatment follow-up	18.45 USD
CIN 2&3 post-treatment follow-up	37.93 USD
Cervical cancer treatment	7447.54 USD
Cost per vaccinated woman (vaccination program)	210.00 USD

Análisis de Costo efectividad de la vacuna para la prevención del CCU en Argentina.

Colantonio L y col, Vaccine 2009

Table 3
Cost-effectiveness analysis^a.

	Total QALYs	Total costs ^b	QALYs gained	Additional costs	ICER per QALY gained
Argentina					
A. Current screening practice					
Discounted	10,093,954	47,243,840 USD		Reference	
(Undiscounted)	(23,849,060)	(145,196,784 USD)			
B. Vaccination plus current screening					
Discounted	10,101,669	93,259,797 USD	7715	46,015,957 USD	5964 USD
(Undiscounted)	(23,885,716)	(135,471,230 USD)	(36,656)	(-9,725,554 USD)	(-265 USD)

La definición de c/efectividad para QALY ganado:

- OMS es si el resultado de la intervención representa 3 veces el PBI
- Banco Mundial debe ser similar al PBI
- PBI en Argentina para el estudio u\$d 5.472.-

Recomendaciones de la OMS para la Vacuna de HPV y la prevención del CCU

- La prevención del cáncer de cérvix y otras enfermedades relacionadas, es una prioridad de salud pública
- Incluir la vacunación en los programas nacionales de inmunización
- Factibilidad y sustentabilidad
- Intervención costo/efectiva
- Participación de UNICEF y GAVI
- Incluir la vacunación como estrategia en los programas de lucha contra el cáncer

Consenso FASGO sobre Vacunas contra el Papilomavirus Humano

- La prevención del CCU debe ser una prioridad de salud pública. Incidencia $23,2/10^5$ /año. 4942 nuevos casos/a.
- El tamizaje organizado es una herramienta suficiente para su prevención. Incumplimiento en nuestro país.
- Dudas y controversia sobre el tamizaje oportunista.
- Sería recomendable incluir una vacuna para la prevención del HPV a los 12 a como estrategia de prevención primaria
- En el ámbito individual las vacunas presentan beneficio también en otras edades.
- La infección por HIV no es una limitante.
- La indicación en hombres presenta poca evidencia aun.

Programa de inmunización para HPV en Australia

- Vacuna HPV4 en el programa desde principios de 2007
- Inmunización de Mujeres de 12 a 18 en la escuela y hasta los 27 años con los GP
- Gratuita. Cobertura aproximada 65-70%
- Reducción de 25.1% la incidencia de nuevos episodios de verrugas genitales en mujeres <28 años y 5% en hombres heterosexuales
- Limitante. Análisis retrospectivo. Estudio ecológico.

Programa de inmunización para HPV en EEUU

- La ACIP recomienda la inmunización rutinaria de mujeres entre 11 a 12 años con 3 dosis de la vacuna HPV2 o HPV4. Las vacunas pueden administrarse desde los 9 años.
- Actualización (catch up) hasta los 26 años
- Los esquemas de inmunización son similares
- Idealmente completar el esquema con la misma vacuna, pero...
- Si la mujer tiene lesiones cervicales puede aun beneficiarse de la vacunación (otros HPVs) aclarando que no tiene efecto terapéutico
- Puede indicarse a inmunocomprometidas
- No CI en la lactancia y no debe indicarse en el embarazo

Otras experiencias en la Inmunización Universal con la vacuna de HPV

- Reino Unido incorporó en Junio 2008 la vacuna HPV2 a los 12 años con actualización de 14 a 18 años
- Holanda incorporó en Octubre de 2008 con estrategia similar
- Suecia comenzó este año con el esquema a los 12 años
- Panamá es el único país en América Latina que ha incorporado la vacuna en su programa de inmunización universal desde Octubre de 2008

Desafíos futuros con las Vacunas para la prevención del HPV

- Accesibilidad
- Efectividad para la prevención de CIN I/II
- Efectividad para la prevención de las infecciones persistentes homotípicas y heterotípicas
- Rediseño de las estrategias con el PAP. Test de ADN + citología.
- Reemplazo de Genotipos?
- Duración de la protección

Muchas Gracias!

rruttimann@fidec-online.org