

## Novedades y controversias en vacunas

### Vacuna VPH nonavalente. Un nuevo avance en la prevención de la infección frente a virus del papiloma humano

**David Moreno Pérez**

Infectología e Inmunodeficiencias, UGC Pediatría, Hospital Materno-Infantil, Complejo Regional Universitario de Málaga. Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Málaga. Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Málaga, España. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría

#### Introducción

Existen más de 150 tipos de virus del papiloma humano (VPH), 12 de los cuales (16/18/31/33/35/39/45/51/52/56/58/59) se asocian a cánceres o lesiones precancerosas de alto grado. Otros tipos, como el 6 y el 11, se asocian a patologías benignas, como las verrugas genitales y la papilomatosis respiratoria recurrente. Actualmente, se sabe que el VPH es el agente causal del 5% de los casos de cáncer. La infección por VPH es causa necesaria para el desarrollo de cáncer de cuello de útero y está relacionada con una elevada proporción de cánceres de ano, vulva, vagina, pene y orofaringe. En Europa, se estima que los VPH 16 y 18 son los responsables de dos terceras partes de los cánceres anogenitales (cervix, vulva, vagina y ano) asociados a VPH. Si a estos dos tipos le añadimos estos otros cinco tipos oncogénicos (31/33/45/52/58), se abarcaría el 90% de los cánceres anogenitales y el 82% de las lesiones precancerosas de alto grado asociadas a VPH en estas localizaciones.

Hasta ahora, existían dos vacunas frente al VPH comercializadas en España: la bivalente, que contiene los tipos VPH 16/18, y la tetravalente

(4vVPH) con los tipos VPH 6/11/16/18. Desde el 2007, el programa de vacunación nacional frente al VPH se dirige a niñas entre 11-14 años. Actualmente se recomienda vacunar a niñas de 12 años y administrar una pauta de dos dosis. Los últimos datos de cobertura de la vacunación VPH, publicados para el año 2015, muestran una cobertura media nacional del 79,2%.

En el año 2017, llega a Europa una nueva vacuna frente a VPH con un mayor número de tipos VPH oncogénicos, cuyo objetivo era obtener un mayor nivel de protección frente a cánceres y lesiones precancerosas asociadas al VPH. Así, la nueva vacuna nonavalente (VPH-9), comercializada como Gardasil 9° por Merck, incluye los tipos VPH 6/11/16/18/31/33/45/52/58. Está aprobada por la EMA y la FDA.

#### Composición y propiedades de la vacuna VPH-9

La composición de la nueva vacuna VPH-9 y su comparación con las otras dos vacunas de VPH, se aprecia en la tabla 1.

Esta nueva vacuna ha demostrado capacidad

**Tabla 1.** Características principales de las vacunas frente a VPH actualmente autorizadas para su empleo

|                                     | <b>Bivalente (VPH-2)</b>                             | <b>Tetravalente (VPH-4)</b>                          | <b>Nonavalente (VPH-9)</b>                           |
|-------------------------------------|--|--|--|
| <b>Nombre comercial</b>             | Cervarix®  | Gardasil®  | Gardasil 9®  |
| <b>Tipos de VPH</b>                 | 16, 18   | 6, 11, 16, 18  | 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58                    |
| <b>Adyuvante</b>                    | Hidroxido de aluminio, monofosforil lípido A         | Hidroxifosfato de aluminio                           | Hidroxifosfato de aluminio                           |
| <b>Volumen</b>                      | 0,5 mL   | 0,5 mL   | 0,5 mL   |
| <b>Vía de administración</b>        | Intramuscular  | Intramuscular  | Intramuscular  |
| <b>Edad de aprobación en Europa</b> | Mujeres y hombres a partir de los nueve años de edad | Mujeres y hombres a partir de los nueve años de edad | Mujeres y hombres a partir de los nueve años de edad |

de inmunizar adecuadamente en personas de más de 9 años (niños y adultos) de ambos sexos frente a los nueve tipos de VPH incluidos en la vacuna, que causan aproximadamente el 90% de los cánceres de cérvix, más del 95% de adenocarcinomas *in situ*, 75-85% de las neoplasias cervicales intraepiteliales de alto grado, 85-90% de cánceres vulvares asociados con VPH, 90-95% de neoplasias vulvares intraepiteliales de alto grado asociados con VPH, 80-85% de cánceres vaginales asociados con VPH, 75-85% de neoplasias vaginales intraepiteliales de alto grado asociados con VPH, 90-95% de cánceres anales asociados con VPH, 85-90% de neoplasias anales intraepiteliales de alto grado asociados a VPH y 90% de verrugas genitales. Los datos en varones también son favorables en los estudios realizados, con una respuesta inmunitaria similar a la tetravalente.

### Posología de la vacuna VPH-9

En la tabla 2, se expone la pauta aprobada para la nueva vacuna VPH-9. Podría ser incluida en el calendario de oficial con la pauta de dos dosis al igual que las otras dos vacunas. A partir de los 15 años, se recomiendan tres dosis.

### Investigación para la aprobación de la vacuna VPH-9

Esta vacuna ha demostrado su eficacia clínica en mujeres entre 16-26 años. En el resto de poblaciones existen estudios de inmunogenicidad puente, que permiten extender las recomendaciones de vacunación a grupos difíciles de evaluar en los ensayos de eficacia, bien sea por razones éticas (niños y niñas menores de 15 años) o por tiempo de seguimiento.

Dado que éticamente no es posible evaluar la eficacia de la vacuna VPH-9 versus placebo debido a que la vacunación frente a VPH está ampliamente recomendada en muchos países, el programa clínico de la vacuna VPH-9 utilizó como comparador la vacuna VPH-4.

En cuanto a inmunogenicidad, se ha demostrado la no inferioridad de la vacuna VPH-9 frente a la VPH-4 en cuanto a los 4 tipos comunes (6/11/16/18) en mujeres y varones entre 16-26 años, así como en niñas entre 9-15 años.

Por otro lado, para los 5 nuevos tipos, se realizó un estudio de eficacia clínica con más de 14.000 mujeres de 16 a 26 años como se ha comentado, observándose una eficacia del 96,7% (IC95% 80,9-99,8) frente a CIN grados 2/3 (CIN 2/3) y neoplasias intraepiteliales grados 2/3 de vulva y de vagina asociadas a los tipos VPH 31/33/45/52/58 en la población por protocolo. La eficacia frente a la infección persistente (más de seis meses de duración) causada por estos cinco tipos fue del 96,0% (IC95%: 94,4-97,2) en esta misma población.

Además, se ha estudiado en varones. Existen dos ensayos clínicos de fase III que evalúan seguridad e inmunogenicidad de la vacuna VPH-9 en varones entre 16-26 años, demostrando una respuesta inmunitaria y seguridad similar a las mujeres de la misma edad.

### Seguridad de la vacuna VPH-9

El perfil de seguridad se ha evaluado en hasta siete estudios en fase III (más de 15.000 personas de ambos sexos entre 9-26 años). La VPH-9

**Tabla 2.** Posología de la vacuna VPH-9 (Gardasil 9®)

| Edad de administración de la 1ª dosis | Mes 0 | Mes 2 | Mes 6 | Comentarios  |
|---------------------------------------|-------|-------|-------|--|
| Personas 9-14 años                    | VPH-9 |       | VPH-9 | La 2ª dosis debe administrarse entre 5-13 meses después de la 1ª. Si se administra antes de cinco meses es preciso administrar una 3ª dosis                                  |
| Personas ≥15 años                     | VPH-9 | VPH-9 | VPH-9 | La 2ª dosis debe administrarse al menos 1 mes después de la 1ª y la 3ª al menos tres meses después de la 2ª. Las tres dosis deben administrarse en el plazo máximo de un año |

es generalmente bien tolerada en las poblaciones evaluadas, con un perfil de seguridad comparable al de la VPH-4. La VPH-9 presenta un mayor número de reacciones adversas en el lugar de inyección que la VPH-4 (dolor, hinchazón y eritema en el 89,9%, 40% y 34% de casos, respectivamente), aunque son generalmente de intensidad leve/moderada.

### Coadministración con otras vacunas

La vacuna VPH-9 se puede coadministrar con una vacuna de refuerzo combinada de tétanos, difteria y tosferina acelular (Tdap) y/o la vacuna antipoliomielítica inactivada (IPV) (vacunas Td-IPV, Tdap-IPV).

En la actualidad, no hay ningún estudio que evalúe la administración concomitante de las vacunas VPH con vacunas antimeningocócicas frente al serotipo C. Sin embargo, siguiendo los principios generales de vacunología y dado que se trata de dos vacunas inactivadas, se podrían administrar de forma simultánea en lugares anatómicos distintos. Sí está estudiada la concomitancia con una vacuna antimeningocócica tetravalente (ACWY) adyuvada con toxoide diftérico.

### Administración de vacuna VPH-9 a personas previamente vacunadas frente al VPH

Las personas vacunadas previamente con una pauta de tres dosis de VPH-4 pueden recibir tres dosis de VPH-9, basado en un estudio que evaluó el perfil de seguridad e inmunogenicidad de tres dosis de VPH-9 en mujeres y niñas entre 12-26 años que previamente habían recibido la pauta completa de VPH-4.

Por otro lado, no existen datos de seguridad, inmunogenicidad o eficacia que apoyen la posibilidad de terminar con VPH-9 una pauta incompleta de las otras dos vacunas de VPH. En general, se asume que para una protección completa frente a los nueve tipos de la VPH-9 es necesaria una pauta completa de dicha vacuna.

### Futuro de la vacuna VPH-9

La llegada de la vacuna VPH-9 probablemente desplace progresivamente a las anteriores vacunas de VPH, al mejorar la cobertura frente a los VPH circulantes. En algunos países como Estados Unidos ya es la vacuna que se está empleando en chicas y chicos adolescentes en calendario. En personas previamente vacunadas con VPH-2

o VPH-4 se puede plantear la revacunación con esta nueva vacuna, situación para lo que ya existen algunas recomendaciones de expertos, como la que se plasma en la reciente revisión de Bosch y cols.

### Referencias

1. Pitisuttithum P, Velicer C, Luxembourg A. 9-Valent HPV vaccine for cancers, pre-cancers and genital warts related to HPV. *Expert Rev Vaccines* 2015; 14:1405-1419
2. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Gardasil 9 [consultado 11 Junio 2017]. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150610131761/anx\\_131761\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150610131761/anx_131761_es.pdf)
3. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med* 2015; 372:711-723
4. Van Damme P, Meijer CJ, Kieninger D, Schuyleman A, Thomas S, Luxembourg A, et al. A phase III clinical study to compare the immunogenicity and safety of the 9-valent and quadrivalent HPV vaccines in men. *Vaccine* 2016; 34:4205-4212
5. Vesikari T, Brodski N, van Damme P, Diez-Domingo J, Icardi G, Petersen LK, et al. A randomized, double-blind, phase III study of the immunogenicity and safety of a 9-valent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine (V503) versus Gardasil® in 9-15-year-old girls. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34:992-998
6. Castellsagué X, Giuliano AR, Goldstone S, Guevara A, Mogensen O, Palefsky JM et al. Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men. *Vaccine* 2015; 33:6892-6901
7. McKeage K, Lyseng-Williamson KA. 9-valent human papillomavirus recombinant vaccine (Gardasil® 9): a guide to its use in the EU. *Drugs Ther Perspect* 2016; 32:414-421
8. Moreira ED Jr, Block SL, Ferris D, Giuliano AR, Iversen OE, Joura EA, et al. Safety profile of the 9-valent HPV vaccine: a combined analysis of 7 phase III clinical trials. *Pediatrics* 2016; 138:pii:e20154387
9. Kosalaraksa P, Mehlsen J, Vesikari T, Fors-tén A, Helm K, Van Damme P et al. An open-label, randomized study of a 9-valent human papillomavirus vaccine given concomitantly with diphtheria, tetanus, pertussis and poliomyelitis vaccines to healthy adolescents 11-15 years of age. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34:627-634
10. Schilling A, Macias Parra M, Gutierrez M, Restrepo J, Ucros S, Herrera T et al. Co-administration of a 9-valent human papillomavirus vaccine with meningococcal and Tdap vaccines. *Pediatrics* 2015; 136:e563-72.
11. Garland SM, Cheung TH, McNeill S, Petersen LK, Romaguera J, Vazquez-Narvaez J et al. Safety and immunogenicity of a 9-valent HPV vaccine in females 12-26 years of age who previously received the quadrivalent HPV vaccine. *Vaccine* 2015; 33:6855-6864
12. Bosch X, Moreno D, Redondo E, Torné A. Vacuna nonavalente frente al virus del papiloma humano. Actualización 2017. *SEMERGEN*. 2017 May 23. pii: S1138-3593(17)30116-8