

Dosis única de vacuna contra el VPH

Informe Técnico

Enero 2024

Informe elaborado por el equipo técnico de la Dirección de
Control de Enfermedades Inmunoprevenibles



Introducción

En el año 2011, se incorporó en nuestro país al Calendario Nacional de Vacunación (CNV) la vacuna contra el VPH con el propósito de disminuir la incidencia y mortalidad por Cáncer cervicouterino (CCU) destinada a las mujeres de 11 años nacidas a partir del año 2000. En 2014, se suman a la estrategia de vacunación las personas que viven con VIH y trasplantadas entre 11 y 26 años. En el año 2015, se define la simplificación del esquema de 3 a 2 dosis separadas al menos por 6 meses, excepto para los huéspedes inmunocomprometidos. En 2017 se incorporó en el CNV a los varones de 11 años nacidos a partir del año 2006. Si bien el objetivo principal de la estrategia es la disminución de la incidencia y mortalidad por cáncer cervical, la vacunación de varones otorga un beneficio directo e indirecto en la prevención de enfermedades relacionadas al VPH (otros cánceres y enfermedades relacionadas menos frecuentes), con una estrategia de equidad de género.

Como se ha observado con la mayoría de las vacunas incluidas en el CNV, las coberturas en Argentina han disminuido en el 2020 producto de la pandemia. En 2022, las coberturas observadas en primeras dosis de vacuna contra el VPH en mujeres alcanzaron un 82.7% y 75.4% en varones, mientras que para las segundas dosis fue de 54.1% y 47.4%, respectivamente. Si bien se observa un leve incremento durante 2022 respecto al 2021 no se han alcanzado los niveles de cobertura previos a la pandemia. Las coberturas de vacunación históricamente en nuestro país muestran segundas dosis por debajo del 60%. Esto implica tasas de deserción mayores del 30%, esto significa que casi 4 de 10 personas que inician no completan el esquema, estando la vacuna disponible y gratuita.

Según la resolución ministerial 4217/2023 publicada en diciembre de 2023, a partir del 1ero de enero de 2024, Argentina ha decidido simplificar su esquema de vacunación contra el VPH a una única dosis, avalado por la bibliografía existente, recomendaciones internacionales y el análisis del grupo de expertos del país junto con la Comisión Nacional de Inmunizaciones (CoNaIN). En este documento, se desarrollarán las publicaciones y evidencia científica utilizada para tomar esta decisión.

Documento de posición Organización Mundial de la Salud (OMS)

La OMS lanzó en 2020 la Estrategia para la Eliminación del Cáncer de Cuello de Útero como problema de salud pública mundial, que establece el objetivo de reducir la incidencia de la enfermedad a menos de 4 casos por 100.000 para el año 2060. Para alcanzar este objetivo, se propone lograr coberturas de vacunación del 90% en las niñas al cumplir los 15 años, una cobertura de tamizaje del 70% con una prueba de alto rendimiento en las mujeres a los 35 años y a los 45 años y 90% de las personas diagnosticadas con lesiones precancerosas y cáncer sean oportunamente tratadas. En este contexto, el Grupo de Expertos Asesores en Inmunizaciones (SAGE) recomendó, en abril de 2022, como esquema opcional la utilización de una única dosis de vacuna contra el VPH, sentando las bases para el documento de posición publicado por la OMS en diciembre de ese año. Se justifica en los estudios de eficacia e inmunogenicidad existentes al momento, que muestran que la protección contra el VPH con una sola dosis es comparable a la de dos dosis. Esto podría aumentar las tasas de vacunación en los países con bajas coberturas, especialmente en los países de bajos y medianos ingresos; sumado al beneficio programático, con mayor facilidad de implementación, y una reducción de costos.

En las recomendaciones manifiestan que:

- Las mujeres de 9 a 20 años pueden recibir una o dos dosis.
- Las mujeres mayores de 21 años requieren dos dosis (con un intervalo de 6 meses).
- Las personas inmunodeprimidas deben recibir tres dosis si es posible, o al menos dos.

El objetivo es eliminar el cáncer de cuello uterino y vacunar al 90% de las niñas antes de los 15 años para 2030.

Recomendación de la Organización Panamericana de la Salud

El Grupo Asesor Técnico (TAG) de la OPS sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación en su reunión de mayo 2023 avaló las recomendaciones internacionales emitidas por OMS en diciembre de 2022.

La discusión se centró en la robusta evidencia científica que respalda la eficacia de un esquema de dosis única de la vacuna contra el VPH. Datos derivados de ensayos de inmunogenicidad, análisis post hoc de ensayos de eficacia y estudios observacionales post-licencia indican que una sola dosis es suficiente para inducir una respuesta inmunológica equivalente a la de esquemas de dosis múltiples, proporcionando protección contra infecciones persistentes del VPH.

En la Región de las Américas, 48 países y territorios (94%) han incorporado la vacuna contra el VPH en sus programas. No obstante, hasta 2022, ninguno alcanzó la meta de cobertura del 90%, lo que destaca la necesidad de estrategias innovadoras.

El documento resalta las recomendaciones emitidas por la OMS, respaldando la eficacia de los esquemas de dosis única. Se detallan las acciones tomadas por algunos países de la Región de las Américas, con 11 de 47 de ellos (23%) que adoptaron un esquema de dosis única.

En conclusión, basándose en la sólida evidencia científica y las directrices de la OMS, el TAG recomienda que los países de la Región de las Américas consideren la implementación del esquema de dosis única de la vacuna contra el VPH como una estrategia efectiva para avanzar hacia la eliminación del cáncer cervical. Se alienta a los países a evaluar y adaptar sus programas de vacunación según sea necesario para lograr las metas de eliminación establecidas por la OMS.

Eficacia de una única dosis de vacuna contra el VPH

Estudios realizados en la actualidad muestran evidencia sólida. Se trata de estudios ad hoc (estudios diseñados con otros objetivos que permite evaluar la eficacia de única dosis en poblaciones que no completaron esquema), estudios aleatorizados randomizados doble ciego y más de 40 estudios observacionales, todos llegan a la misma conclusión: una dosis es eficaz e inmunogénica. Los mismos apoyan la conclusión de que la vacunación con una dosis única de las vacunas bivalente - VPH2 (Cervarix®), tetravalente - VPH4 (Gardasil®) y nonavalente - VPH9 (Gardasil®9) para personas inmunocompetentes genera una protección equivalente a la vacunación con dos dosis. Esto resulta beneficioso a nivel programático, simplificando el

esquema de vacunación, optimizando coberturas y permitiendo incorporar otras poblaciones a la estrategia.

A continuación, se presenta un resumen de los estudios más representativos que han sido analizados.

KEN-SHE, Kenia (eficacia): Estudio aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado de dosis única contra el VPH, de la vacuna nonavalente o la bivalente, comparada con la vacunación antimeningocócica en mujeres de Kenia de 15 a 20 años. Se realizó un análisis de superioridad de la eficacia en la prevención de las infecciones persistentes por VPH. Entre diciembre de 2018 y junio de 2021, 2.275 mujeres fueron asignadas aleatoriamente y seguidas; 758 recibieron la vacuna VPH9, 760 la vacuna VPH2 y 757 la antimeningocócica (grupo control); la retención fue del 98%. La eficacia para el VPH 16/18 de la VPH9 fue del 97,5% (95% IC 81,7-99,7%, $p < 0,0001$), y la eficacia de la vacuna VPH2 fue del 97,5% (95 % IC 81,6-99,7%, $p < 0,0001$). Como conclusiones de este estudio, a los 18 meses, la eficacia en la prevención de las infecciones persistentes por VPH de una dosis única de vacuna fue de 97,5% tanto para la vacuna bivalente como la nonavalente. En las presentaciones realizadas recientemente a los 36 meses del estudio, se observó una eficacia del 98% para ambas vacunas.

Ensayo de la vacuna contra el VPH en Costa Rica (eficacia/inmunogenicidad): Ensayo clínico aleatorizado que compara el régimen de 1, 2 o 3 dosis de VPH2 versus vacuna de Hepatitis A. Se analizaron eficacia e inmunogenicidad a través de la medición de los anticuerpos contra el VPH-16 y el VPH-18. En todos los sujetos, demostraron persistencia de título de anticuerpos superiores a la de la infección natural hasta 11 años después de la administración de una dosis única. Las estimaciones de eficacia frente a las infecciones persistentes por VPH 16/18 fueron similares en todos los esquemas administrados. Datos aún no publicados presentados en el 35th International Papillomavirus Conference (IPVC 2023) demostraron respuestas similares hasta 16 años después.

Costa Rica ESCUDDO trial (eficacia): Ensayo clínico aleatorizado doble ciego que compara la eficacia de una frente a dos dosis de las vacunas VPH2 y VPH9 contra el VPH. El objetivo principal es investigar la no inferioridad de una dosis en comparación con dos para la prevención de nuevas infecciones por VPH16/18 que persisten 6 o más meses. El ensayo reclutó y asignó al azar (1:1:1:1 a brazos de 1 y 2 dosis de ambas vacunas) a 20.330 niñas de 12 a 16 años residentes en Costa Rica. Los resultados preliminares de este estudio demuestran la no inferioridad de una dosis.

DoRIS, Tanzania (Inmunogenicidad): Ensayo aleatorizado abierto en 930 mujeres de 9 a 14 años. Se asignaron al azar 6 brazos donde recibieron 1, 2 o 3 dosis de VPH2 o de VPH9. Se analizaron resultados en el mes 24 con seguimiento hasta el mes 60. Resultado primario: la seropositividad específica para VPH-16 monodosis fue no inferior versus 2 y 3 dosis de VPH en el mes 24. Sin embargo, no cumplió con los criterios de no inferioridad para VPH-18, aunque más del 98 % de las niñas en todos los brazos tenían anticuerpos contra este genotipo. Resultados secundarios: se analizaron concentraciones medias geométricas (GMC) de anticuerpos VPH-16/18 y avidéz de anticuerpos por dosis y vacuna al mes 24. Las GMC de anticuerpos de dosis única alcanzaron su punto máximo en el mes 1; disminuyeron ligeramente y se mantuvieron estables a lo largo del tiempo hasta el mes 24 y la avidéz de los anticuerpos no difirió según la dosis de ninguna de las vacunas.

India-IARC (Eficacia): Este estudio se diseñó originalmente como un ensayo abierto aleatorizado por grupos, con el objetivo de comparar dos o tres dosis de VPH4 en mujeres sanas solteras de 10 a 18 años en India. Las participantes fueron reclutadas en 188 grupos geográficos de nueve sitios, desde septiembre de 2009 y asignadas al azar a brazos de dos o tres dosis. Sin embargo, en abril de 2010, el gobierno indio suspendió todos los ensayos de la vacuna contra el VPH por motivos no relacionados, por lo que la inscripción en el ensayo se detuvo antes de tiempo. En el momento de la suspensión, se habían reclutado 17.729 participantes (88,6 % del reclutamiento objetivo de 20.000 niñas), muchas de las cuales no habían completado sus esquemas convirtiéndose en un estudio prospectivo observacional de cohortes de una, dos y tres dosis de la vacuna. Se reclutó una cohorte adicional de mujeres casadas, no vacunadas, de 18 a 23 años de diferentes sitios en India entre 2013 y 2015, lo que permitió comparar los datos de infección por VPH entre las participantes vacunadas con una, dos o tres dosis y las que no habían recibido ninguna dosis de vacuna. Los resultados demostraron que la eficacia contra las infecciones por VPH-16/18 sigue siendo similarmente alta (>90%) hasta al menos 10 años después de la vacunación independiente del esquema recibido (dosis única, 2 dosis a los 0 - 6 meses y 3 dosis a los 0 - 1 - 6 meses).

Conclusiones de la evidencia

Los estudios randomizados - aleatorizados y observacionales como los análisis post-hoc demuestran la eficacia e inmunogenicidad a largo plazo del esquema de dosis única.

Luego del análisis de los trabajos citados, análisis del Grupo de Trabajo y las recomendaciones emitidas por el SAGE y TAG, la CoNaln recomendó para la población menor de 21 años inmunocompetente la simplificación del esquema de vacunación contra VPH a una única dosis con la vacuna de mejor tecnología disponible.

Beneficios de la simplificación del esquema de vacunación

La simplificación del esquema de vacunación contra VPH a una única dosis tiene los siguientes beneficios:

- Simplificación del programa de vacunación.
- Mejoría de las coberturas.
- Extender beneficio de la vacunación a otros grupos (ej. al incorporar nuevos grupos de inmunocompromiso)
- Mejor abastecimiento global (Recomendación del SAGE)
- Reducción de los costos de la vacunación.
- Redireccionamiento de recursos a intervenciones que fortalezcan la ejecución del programa de vacunación.

Países que implementan esquema de única dosis de vacuna de VPH

En la Región de las Américas, 11 países han cambiado a un esquema de dosis única de la vacuna de VPH:

- Anguila
- Barbados
- Bolivia (Estado Plurinacional de)
- Guatemala

- Guyana
- Jamaica
- México
- Montserrat
- Perú
- Islas Turcas y Caicos
- St Lucia

Estos países se suman a otros que ya han adoptado esta estrategia en el resto del mundo, como Inglaterra y Australia.

Nuevo esquema de vacunación

A partir del 1ero de enero de 2024 se modifica el esquema de vacunación de la siguiente manera:

Simplificar el esquema de vacunación a una única dosis de vacuna contra el VPH a los 11 años, con la vacuna disponible en el CNV.

Se considerará esquema completo a todas las personas menores de 20 años que hayan recibido al menos una dosis de vacuna contra el VPH.

En caso de recupero de esquemas atrasados personas inmunocompetentes:

- Única dosis de vacuna hasta los 20 años inclusive.
- Dos dosis (0 y 6 meses) en caso de inicio de esquema mayores de 21 años.

En personas con inmunocompromiso, se mantiene la vacunación con 3 dosis (0 - 2 y 6 meses) hasta los 26 años inclusive. Esto aplica a personas viviendo con VIH y trasplantados. A fines de 2023 se amplía este grupo a personas con Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Artritis Idiopática Juvenil (AIJ), Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), Dermatomiositis (DM) y otras enfermedades autoinmunes en plan de recibir drogas inmunosupresoras.

Referencias bibliográficas y enlaces recomendados:

- Acta de la Reunión de la Comisión Nacional de Inmunización (CoNaiN) 23 de febrero de 2023. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/acta_reunion_23-2-23_final.pdf
- Presentación del Grupo de Trabajo de Vacunación contra VPH. Reunión de la Comisión Nacional de Inmunización (CoNaiN) 23 de febrero de 2023. Disponible en: https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/07_vacunacion_contra_el_virus_del_papiloma_humano_en_argentina_conain_23_02_2023.pdf
- Australia, Department of Health and Aged Care. (6 de febrero de 2023). Change to single dose HPV vaccine.
- Baisley, K., et al. (2022). Comparing one dose of HPV vaccine in girls aged 9-14 years in Tanzania (DoRIS) with one dose of HPV vaccine in historical cohorts: an immunobridging analysis of a randomized controlled trial. *Lancet Glob Health*, 10(10), 1485-1493.
- Barnabas, R. V., et al. (2022). Efficacy of Single-Dose Human Papillomavirus Vaccination among Young African Women. *NEJM Evid*, 1(5), EVIDoA2100056.
- Barnabas, R. V., et al. (2023). Durability of single-dose HPV vaccination in young Kenyan women: randomized controlled trial 3-year results. *Nat Med*, 29, 3224-3232.
- Basu, P., et al., R. (2021). Vaccine efficacy against persistent human papillomavirus (HPV) 16/18 infection at 10 years after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre, prospective, cohort study. *The Lancet Oncology*, 22(11), 1518-1529.
- Burger, E. A., et al. (2018). Health and economic benefits of single-dose HPV vaccination in a Gavi-eligible country. *Vaccine*, 36(32Part A), 48239.
- IPVC2023. (17-21 de abril de 2023). The 35th International Papillomavirus Conference & Basic, Clinical and Public Health Scientific Workshops.
- Joshi, S., et al. (2023). Evaluation of immune response to single dose of quadrivalent HPV vaccine at 10-year post-vaccination. *Vaccine*, 41(1), 236-245.
- Kenya Medical Research Institute (KEMRI), Massachusetts General Hospital. (20 de abril de 2023). Single-Dose HPV Vaccine Highly Efficacious over three years, New Study Finds (NCT03675256).
- Kreimer, A. R., et al. (2018). Evidence for single-dose protection by the bivalent HPV vaccine - Review of the Costa Rica HPV vaccine trial and future research studies. *Vaccine*, 36(32Part A), 4774-4782.
- Lei, J., et al. (2020). HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med*, 383, 1340-1348.
- Lu, P., et al. (2022). Human Papillomavirus Vaccination Trends Among Adolescents: 2015 to 2020. *Pediatrics*, 150(1), e2022056597
- Man, I., et al. (2022). Evidence-based impact projections of single-dose human papillomavirus vaccination in India: a modeling study. *Lancet Oncol*, 23(11), 1419-1429.
- Markowitz, L. E., et al. (2023). Human Papillomavirus Vaccination. *N Engl J Med*, 388, 1790-1798.
- Moser, C. A., et al; Vaccine Education Center, The Children's Hospital of Philadelphia. (23 de mayo de 2023). News & Views - HPV: Notes from IPVC2023.
- OMS (abril de 2023). IARC, International Agency for Research on Cancer. Protection from a Single Dose of HPV Vaccine. A major public health impact from IARC studies of vaccine efficacy.

- OMS (20 de diciembre de 2022). WHO updates recommendations on HPV vaccination schedule.
- OMS (16 de diciembre de 2022). Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, December 2022. *Weekly Epidemiol Rec*, 97(50), 645-672.
- OMS (17 de noviembre de 2020). Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem.
- Porras C,. Rationale and design of a double-blind randomized non-inferiority clinical trial to evaluate one or two doses of vaccine against human papillomavirus including an epidemiologic survey to estimate vaccine efficacy: The Costa Rica ESCUDDO trial. *Vaccine*. 2022 Jan 3;40(1):76-88. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.11.041. Epub 2021 Nov 29. PMID: 34857420; PMCID: PMC8759448.
- Singh, D., et al. (2023). Global estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2020: a baseline analysis of the WHO Global Cervical Cancer Elimination Initiative. *Lancet Glob Health*, 11(2), 197-206.
- Sung, H., et al. (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, 71(3), 209-249.
- UK, Department of Health & Social Care. (5 de agosto de 2022). Independent report. JCVI statement on a one-dose schedule for the routine HPV immunization program.
- Watson-Jones, D., et al. (2022). Immunogenicity and safety of one-dose human papillomavirus vaccine compared with two or three doses in Tanzanian girls (DoRIS): an open-label, randomized, non-inferiority trial. *Lancet Glob Health*, 10(10), 1473-1484.

