

Líderes de Opinión, en Mesa Redonda Virtual

Tema: Vacunas contra Papilomavirus

Participantes:

Dra. Diane M Harper: EUA
Dr. Alex Ferenczy: Canada
Dr. Attila Lorincz: Inglaterra
Dr. Marcos Peluffo: Argentina

Pend. Confirmar participación: Dr. Peluffo

DR. ALEX FERENCZY



El Profesor Ferenczy, es catedrático de la patología de Ginecología Obstetricia en la Universidad de McGill y el director de Patología y Citología ginecológicas en el Hospital General de Sir Mortimer B. Davis Jewish de Montreal. Graduado de la Universidad en la Facultad de Medicina de Montreal, con entrenamiento citología ginecológica, en la Universidad de Columbia en Nueva York. Él ha sido medico asociado, en la Universidad de McGill y el Hospital General Judío desde 1973. El Dr. Ferenczy, es reconocido en todo el mundo, por su trabajo en la investigación clínica así como la enseñanza en patología, citología y colposcopy ginecológicas, con énfasis en infecciones anogenitales asociadas al VPH y la patología endocrina del endometrio. El Dr.

Ferenczy ha publicado sobre 280 artículos en reconocidos diarios y revistas científicas y es co-autor de libros de textos médicos incluyendo la "Patología de Blaustein de la Zona Genital Femenina" y del "Comprehensive Atlas en color: extracto "

1) Cual considera usted, es la mejor opción como método de prevención primaria para cáncer cervical? Sería diferente en países en desarrollo?

1) What would you consider to be the best option as a method of primary prevention for cervical cancer; would it be different in developing countries?

La mejor opción significativa en la prevención del cáncer de cuello del útero en países en vías de desarrollo e industrializados, es definitivamente la vacunación total contra los tipos 16 y 18 de HPV, y preferiblemente, 6 y 11 también. Mientras que la investigación de cáncer de cuello del útero con la prueba de Pap ha sido acertada en países desarrollados, ha demostrado tener limitaciones importantes incluyendo costo-ineficacia debido a su pobre sensibilidad y por la inferencia, valor predictivo negativo. La citología del Pap falló para la investigación total en la mayoría de los países en vías de desarrollo debido a su necesidad de personales altamente entrenados (los cytotecnólogos y los patólogos) y por la carencia de la infraestructura para alcanzar o tener la cobertura de la población en riesgo (los

pacientes negativos y positivos del Pap) así como pacientes de manejo con las lesiones cervicales pre cancerosas. En gran contraste, la vacunación de muchachas HPV-negativas pre-sexuales, preferiblemente estudiantes de secundaria y preparatoria, con HPV4 (tetavalente) (Gardasil®) o HPV2 (bivalente) (Cervarix®) tienen el potencial para reducir precánceres cervicales y cánceres de HPV-16/18-positivo por el 70% dentro de una década. De igual manera, la prevención primaria con la vacunación de HPV hará la prevención secundaria con citología del Pap en países en vías de desarrollo discutible.

The best means for cervical cancer prevention both in developed and developing countries is definitely mass vaccination against HPV types 16 and 18, and preferably, 6 and 11 as well. While cervical cancer screening with the Pap test has been successful in developed countries, it has proven to have major limitations including cost-ineffectiveness because of its poor sensitivity and by inference, negative predictive value. Pap cytology failed for mass screening in most developing countries because of its need for highly trained personnel (cytotechnologists and pathologists) and lack of infrastructure for reaching and following the population at risk (call and recall Pap negative and positive patients) as well as managing patients with precancerous cervical lesions. In great contrast, mass vaccination of pre-sexual HPV-negative girls, preferably school-based, with HPV4 (Gardasil®) or HPV2 (Cervarix®) has the potential to reduce HPV-16/18-positive cervical precancers and cancers by 70% within a decade or so. In a way, primary prevention with HPV vaccination will make secondary prevention with Pap cytology in developing countries moot.

2) Cuales deben ser actualmente, las indicaciones que el clínico debe proponer con respecto de las vacunas bivalente y tetavalente contra HPV; incluyen al hombre?

2) Which should the indications be, that the physician proposes, in respect to the bivalent and/or tetavalent vaccines against HPV, do they include men?

La indicación primaria para la vacunación de HPV es (9-13 años) la población femenina pre-sexual. Esta cohorte es susceptible a HPV y tiene la respuesta más alta del anticuerpo a los tipos vacuna-relacionados de HPV. Las mujeres con la experiencia sexual limitada (menos de 5 parejas sexuales) podrían también beneficiarse de la vacunación de HPV para la mayoría (el 90%) son susceptibles o parcialmente susceptibles a los tipos de vacunas de HPV. Los mejores resultados preventivos se obtienen en años más jóvenes de las mujeres de 26. En las mujeres mayores de 30-35 años, la incidencia del precancer preexistente (CIN2/3) es el más alto y la vacunación de esta cohorte puede ser “demasiado atrasada”. La vacunación de hombres no es rentable especialmente con la tasación actual las vacunas de HPV2 y de HPV4. Sin embargo, HPV4 se ha demostrado en varones por ser altamente - eficaz para prevenir verrugas genitales y el pre cáncer externo. En cuanto a qué vacuna (HPV2 contra HPV4) se recomendará por los responsables de Sanidad: del proveedor de asistencia sanitaria y del público depende de los tipos de lesión que prevalecen en un país dado y su prevalencia respectiva. Es obvio que para el mismo precio o de cerca similar, HPV4 debe ser privilegiado ya que él previene no sólo

precancers genitales más bajos de la zona incluyendo vulvovaginal y anal, pero más importantemente, las verrugas genitales externas. De hecho, la única diferencia clínica y rentable significativo entre HPV2 y 4 reside en la prevención primaria de las lesiones 6/11-positivo. Éstos incluyen, además de lesiones escamosas de genitales externos, papillomatosis laríngeo respiratorio recurrente en el varón pediátrico y adulto y poblaciones femeninas. En los pocos países donde estas lesiones 6/11-son raras, pero los cánceres son frecuentes, cualquier vacuna es apropiado de utilizar.

The primary indication for HPV vaccination is the pre-sexual (9-13 years) female population. This cohort is naïve to HPV and has the highest antibody response to vaccine-related HPV types. Women with limited sexual experience (less than 5 sexual partners) could also benefit from HPV vaccination for the majority (90%) is naïve or partially naïve to vaccine HPV types. The best preventive results are obtained in women younger than 26 years old. In women aged 30-35 years old, the incidence of pre-existent precancer (CIN2/3) is the highest and vaccinating this cohort may be “too late”. Vaccinating men is not cost-effective especially with the current pricing of both the HPV2 and HPV4 vaccines. Nevertheless, HPV4 has been shown in males to be highly effective for preventing external genital warts and precancer.

As to which vaccine (HPV2 versus HPV4) to be recommended by the healthcare provider and public health officials depends on the types of lesion that prevail in a given country and their respective pricing. It is obvious that for the same price or closely similar, HPV4 should be privileged for it prevents not only lower genital tract precancers including vulvo-vaginal and anal, but more importantly, external genital warts. In fact, the only significant clinical and cost-effective differential between HPV2 and 4 resides in the primary prevention of 6/11-positive lesions. These include, in addition to genital low-grade squamous lesions, recurrent respiratory laryngeal papillomatosis in both the pediatric and adult male and female populations. In the very few countries where 6/11-induced lesions are rare but cancers are frequent, either vaccine is appropriate to use.

3) ¿Cuál es su perspectiva en el futuro de vacunas contra VPH en términos de eficacia, seguridad, duración y costes?

3) What is your perspective on the future of vaccines against VPH in terms of effectiveness, safety, duration and costs?

La eficacia de ambas vacunas, HPV2 y 4 por 5 a 6.5 años en las mujeres vacunadas con los tipos que cubren las 2 vacunas actuales contra HPV, está cercana a 100% para prevenir los pre cánceres: 16/18-positivo (CIN2/3), y en el caso de HPV4, de precáncer anogenital y de lesiones condilomatosas. En la población general, y en mujeres hasta la edad de 55 años sin y con la infección anterior y la enfermedad debido a cualesquier tipo de HPV, las tarifas son más bajas en la orden del 50% y el 17%, respectivamente. Ambas vacunas son seguras y bien toleradas según los resultados más importantemente seleccionados al azar, controlados de los ensayos (RCT) y, los datos posteriores a la comercialización de la vigilancia. Los acontecimientos adversos serios, relacionados con la Vacuna no son mayores que en los recipientes del placebo o la población en general o aún ése que recibe vacunas vía la administración intramuscular. Es probable, aunque no esté probado, que la duración de la eficacia y de la seguridad será de por vida (como vacunas hepatitis-b) o puede requerir una revacunación varias décadas que siguen a la vacunación inicial. Los estudios

anticipados de largo plazo de la eficacia y de la seguridad en una gran cantidad de vacunas están en curso en los países nórdicos, lo que proporcionara la información científica en estas ediciones importantes. Los costes actuales de la vacunación están entre los obstáculos principales de la vacunación total de HPV en los países en vías de desarrollo (C.C.). Está claro que estos países no tienen los recursos financieros ni las prioridades de la voluntad política y del cuidado médico de embarcarse en vacunaciones totales de HPV. En muchos países en vías de desarrollo, el alimento, la prevención de malaria, disentería, hepatitis, TB, VIH, etc., y requisitos básicos del saneamiento incluyendo el agua potable se coloca mucho antes, a la prevención del cáncer de cuello del útero. Como con otras vacunas, por ejemplo, hepatitis-b, el mundo en desarrollo necesitará la contribución financiera substancial del salud-tipo organizaciones del mundo tales como alianza global de la vacunación y de la inmunización (GAVI) y de la organización de salud americana de cacerola (OPS) con el fin de poner en marcha y perpetuar programas de vacunación organizados de HPV. Los fabricantes de vacunas, también deben contribuir a este esfuerzo reduciendo sus precios a los niveles comprables. Tal ayuda financiera, destinada a la vacunación de HPV puede ser retrasado por décadas y por inferencia, las mujeres continuarán muriendo del cáncer de cuello del útero, una enfermedad en gran parte evitable.

Current vaccination costs are among the major hurdles of mass HPV vaccination in developing countries (DC's). It is clear that DC's do not have the financial resources nor the political will and healthcare priorities to embark in mass HPV vaccinations. In many DC's, food, preventing malaria, dysentery, hepatitis, TB, HIV, etc., and basic sanitation requirements including drinkable water are placed well before cervical cancer prevention. As with other vaccines, for example, Hep-B, the developing world will need substantial financial contribution from world health-type organizations such as Global Alliance of Vaccination and Immunization (GAVI) and Pan American Health Organization (PAHO) to launch and perpetuate organized HPV vaccination programs. Vaccine manufacturers also must contribute to this effort by reducing their prices to affordable levels. Short of such financial help, HPV vaccination may be delayed for decades and by inference, women will continue to die of cervical cancer, a largely preventable disease.

4) Ante la comercialización de los ensayos clínicos, considera posible que los estudios realizados acerca de las vacunas aprobadas contra HPV, podrían contener sesgos que favorezcan a los patrocinadores de las investigaciones?

4) Because of the marketing of clinical tests, would you consider it possible that the studies / research made on approved vaccines against HPV might contain bias that favor the sponsors of the investigations?

Creo que todos los RCT, patrocinados por GSK o Merck han estado con el rigor y la calidad científica más altos. Igualmente, los investigadores que participan en los RCT están o han estado con la integridad científica y profesional más alta y no ganaron recompensas financieras con excepción de realizar a los RCT. Sus contribuciones han sido significativas, además, diseminando los resultados del

estudio entre sus pares y hasta cierto punto, el público. Además, muchos investigadores clínicos participaron en los RCT patrocinados por ambos fabricantes de la vacuna de HPV. En cuanto a los intereses comerciales del estudio se refieren los patrocinadores, sus estrategias de marketing respectivas están, en mi opinión, dentro de los límites acostumbrados que la industria considera aceptable en promover productos competitivos del cuidado médico.

I believe that all the RCT's, whether sponsored by GSK or Merck have been of the highest scientific rigor and quality. Similarly, the investigators participating in RCT's are or have been of the highest scientific and professional integrity and did not gain financial rewards other than carrying out the RCT's. Their contributions have been significant, furthermore, by disseminating the study results among their peers and to some extent, the public. In addition, many clinical investigators participated in RCT's sponsored by both HPV vaccine manufacturers. As to the commercial interests of the study sponsors are concerned, their respective marketing strategies are, in my opinion, within the customary limits the industry considers acceptable in promoting competitive healthcare products.