

## Líderes de Opinión, en Mesa Redonda Virtual



**DRA.  
DIANE M.  
HARPER  
(U.S.A)**



**DR.  
ALEX  
FERENCZY  
(CANADA)**



**DR.  
ATTILA T.  
LORINCZ  
(INGLATERRA)**



**DR.  
EDUARDO  
LAZCANO  
PONCE  
(MEXICO)**

## Tema: Vacunas contra Virus de Papiloma Humano

*Coordina: Dra. Ma. de Lourdes Aguilar Garay*

### INTRODUCCIÓN

La confirmación de que el virus de papiloma humano (VPH) es una causa “necesaria” ante la presencia de un cáncer cervical, el mayor riesgo que generan ciertos tipos de virus, y el descubrir que la expresión del gen L1 en varias células, crea partículas virales vacías (Viral Like Particles VLP), conjuntaron el entorno científico esencial, que culminó con la implementación actual de las dos vacunas existentes contra el VPH, Gardasil (Tetravalente)/Cervarix (Bivalente).

Cuatro Profesores Expertos en el Estudio e Investigación Científica, acerca del desarrollo e implementación de Vacunas contra VPH, se reúnen de manera virtual a través de una red común, aportando su valiosa experiencia, opinando sobre aspectos fundamentales en torno a las Vacunas contra VPH, como: Indicaciones, Eficacia, Eventos Adversos, Duración y Costo entre otros.

# Líderes de Opinión en Mesa Redonda Virtual

## Tema: Vacunas contra Virus de Papiloma Humano



### Diane M. Harper, MD, MPH, MS

*La Dra. Diane M. Harper, es profesor adjunto en el departamento de Ginecología y Obstetricia y de la Comunidad, en el área de Medicina Familiar en la Facultad de Medicina de Dartmouth en Hannover, de New Hampshire. Ella es directora del grupo de investigación ginecológico de la prevención de cáncer en el centro del cáncer del algodón (Cotton) de Norris en Liano, en New Hampshire. Ella dirige el seguimiento de la remisión/en las clínicas de anoscopia de alta resolución en DHMC. Desde su promoción como profesor adjunto en 2000, la Dra. Harper ha desarrollado y dirige el grupo de investigación ginecológico de la prevención de cáncer establecido en el Centro del Cáncer del Algodón (Cotton) de Norris, sección en el Centro Médico de Dartmouth Hitchcock, en el cual trabaja sobre todos los aspectos de enfermedades HPV-asociadas*

*como pertenecen al protocolo y a las ediciones clínicas; específicamente como se relacionan con la prevención del cáncer de cuello del útero. Ella también ha presentado la investigación, que incluye vacunas de HPV, estudios de la calidad de vida, evaluaciones económicas, las infecciones masculinas de HPV, las aplicaciones el muestreo para HPV en mujeres, y las ediciones compartidas de la toma de decisión y de la comunicación sobre enfermedades asociadas HPV. Entre sus muchas afiliaciones, la Dra. Harper es miembro de la academia americana de Médicos de Cabecera, de la Universidad Americana de Ginecología y Obstetricia, de la Sociedad Americana para el Colposcopia y la Patología Cervical, de la Sociedad del Cáncer Americana, y de la Sociedad Internacional del Papiloma. Ella ha publicado sobre 100 artículos originales en revistas como The Lancet, la revista americana de Ginecología y Obstetricia y enfermedades de transmisión sexual, en anales de medicina de familiar entre otras más.*

#### 1) **Considera usted, que las vacunas contra VPH son la mejor opción como método de prevención primaria para cáncer cervical? Sería diferente en países en desarrollo?**

1. En este tiempo, hay dos vacunas disponibles para el VPH (virus del papiloma humano) y la prevención del cáncer cervical: Cervarix y Gardasil. El programa para una exitosa prevención secundaria del cáncer cervical ha sido, históricamente, la prueba del Papanicolaou, repetida anualmente en la vida de una mujer. La prevención secundaria del cáncer cervical se está moviendo hacia una proyección primaria del VPH, en países con programas de proyección organizados. Los modelos de efectividad muestran claramente que la prevención primaria es más efectiva que la prevención secundaria sin importar su modalidad, si una decisión debe ser tomada.

La prevención primaria del VPH solo sería efectiva, si la edad de implementación está unida a la duración eficaz de la vacuna, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. Por ejemplo, desde los

modelos de efectividad, iniciar un programa de implementación a los 11 años de edad solo reducirá la incidencia del cáncer cervical si la vacuna elegida garantiza una eficacia de 15 años, por lo menos. Si la duración en su eficacia son menos de diez años, entonces la mayor reducción en enfermedad CIN 2/3 ocurrirá al implementar la vacuna entre los 15 y 18 años de edad. En este momento, el Cervarix muestra una eficacia de por lo menos 7.4 años, el Gardasil muestra una eficacia de 5 años, por lo menos.

Por lo tanto, como ninguna de estas vacunas tiene datos para soportar una duración mayor a 10 años, la vacunación para VHP reduciría la incidencia de CIN 2/3, aplicada entre los 15 y 18 años. Esta suposición está sostenida por un seguimiento de tres años en datos desde NCI Guanacaste Costa Rica Trial. Esta prueba demostró que la reducción más larga en la enfermedad CIN 2/3 y una infección persistente de VPH 16/18 ocurre en mujeres mayores de 18 años, quienes recibieron la vacuna dentro de un año antes de ser activas sexualmente.

Vacunar a mujeres sexualmente activas mayores de

18 años previno los casos de CIN 2/3 en tres veces su número, como fue al vacunar a vírgenes mayores de 18 años, sexualmente activas después de la vacunación.

Hasta tener evidencias de una protección en mujeres de 15 años por la vacuna de VHP, el concentrarse en mujeres entre 15 y 18 años (incluyendo vacunas para emparejar a mujeres con 26 años) reducirla la enfermedad CIN 2/3 y el cáncer cervical reales en la población. Aunque el índice de eficacia no es un 100% en todas las mujeres de 15-26 años, sí hay una verdadera reducción en el padecimiento, aunque no exista una reducción de vida para el cáncer en una vacuna eficaz menos de 15 años, y dada solo a mujeres muy jóvenes.

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

2. Para la prevención de cáncer desde los 10 tipos causantes de VPH, Cervarix tiene el doble de eficacia que Gardasil en poblaciones femeninas comparables, entre las edades de 15 a 26 años. Hasta tener evidencia de que ambas vacunas funcionan por un rango de 15 años, la edad de implementación debería ser en un rango que reduzca la enfermedad real: 15 a 18 años. En otros ocho años tendremos datos de Cervarix, y en otros 10 años de Gardasil que indicarán si las mujeres más jóvenes podrán beneficiarse de programas de vacunación delimitados. Tanto Cervarix como Gardasil inducen una suma elevada de títulos de anticuerpos para VPH 16 y 18 en mujeres mayores de 25 años, dando así una evidencia plausible para la prevención individual del cáncer cervical grupos femeninos de mayor edad.

Para las mujeres mayores a 25 años, los datos sobre la eficacia e inmunogenicidad –para ambas vacunas- es limitada. Los títulos de anticuerpos inducidos por Cevaxix en mujeres entre 25-55 años permanecen cinco veces más altos que los títulos de VPH 16 Y 18 después de tres años. No hay datos de inmunogenicidad más allá de 7 meses por el Gardasil en Mujeres de 25 a 45 años. Si existe protección a más de 15 años en mujeres mayores de 25, entonces los programas de monitoreo secundario podrían decrecer la enfermedad al doble en una vida.

Gardasil ofrece protección en enfermedades causadas por VPH 16 Y 18 –desde VAIN 2/3 y VIN 2/3- en mujeres de 16-26 años de edad.

No existen datos para la protección del cáncer por Gardasil en los hombres. Ni la persistencia en infecciones de VPH 16/18 o enfermedad AIN 2+ fueron estadísticamente significativas para hombres de 16-26 años, sin importar sus preferencias sexuales.

No hay datos sobre protección masculina con Cevaxix.

**3) Que perspectivas futuras aprecia con respecto a las Vacunas contra VPH? relacionados con la eficacia, seguridad, duración y costos.**

3. Próximamente, Gardasil será suplementado junto con otra vacuna pentavalente, para disparar la eficacia en contra de los diez tipos más comunes de cáncer causados por el VPH, en un rango que Cevaxix ya tiene. El costo de Gardasil complementado con la vacuna pentavalente será un problema sólo si esa combinación resulta más costosa que Cervarix, cumpliendo la misma función de protección cancerígena. Secundariamente, se espera que el anticipado suplemento pentavalente para Gardasil (también conocida como la vacuna nonavalente cuando Gardasil es mezclado con la vacuna pentavalente) tenga la misma duración y eficacia que tiene el mismo Gardasil.

Se requieren estudios a largo plazo que sigan a mujeres seropositivas para VPH 16 y 18 sin una infección de VPH activo para comprender dos principios:

1) Si una dosis fuerte puede inducir una protección en contra de la enfermedad en mujeres seropositivas (después de la inmunización inicial) si acaso la eficacia inicial se reduzca a sus 15 años.

2) Si las mujeres previamente expuestas a la infección de VPH están protegidas de auto-inoculaciones futuras.

Los datos de seguridad para niñas de 10-14 años fueron documentados desde

Un estudio con 263 adolescentes con Cervarix, y de un estudio con 489 niñas entre 9 y 15 años para Gardasil. Los dos estudios terminaron un año después de la administración serial de tres dosis. Los eventos adversos locales reportaron: en los primeros 5-7 días después de la vacunación en edades adolescentes, hubo dolor en 75-80%, eritema en un 20-35% e hinchazón en un 20-30% de los recipientes. Estos eventos adversos también sucedieron en mujeres de 16-26 años, con la misma proporción, y con ambas vacunas.

Se confirmaron trece casos del Síndrome de Guillian Barre (GBS) por la Red de evaluación y seguridad para inmunización clínica de 6 centros académicos distintos, cuya misión es investigar los eventos adversos de las vacunas. De estos, nueve casos se manifestaron a los 41 días de la vacunación. El cuadro de tiempo biológico plausible para el GBS. Cuatro de estos nueve casos sucedieron en mujeres donde Menactra (MCV4) y Gardasil fueron co-administrados. Un análisis preliminar por los datos en seguridad de las vacunas – Una red de vigilancia

patrocinada por CDC, con bases en ocho organizaciones de cuidados administrados alrededor de E.U.-no encontró (estadísticamente) un aumento significativo en el riesgo de GBS en personas que recibieron Gardasil, comparados con las referencias históricas en la población.

Con menor frecuencia, se han reportado casos con desordenes neurológicos, resultando en completa discapacidad, o la muerte, después del uso de Gardasil. Estos son eventos muy raros e imposibles de vincular al Gardasil, casual o estadísticamente, pero que han ocurrido con efectos debilitantes en las adolescentes afectadas. En particular, las enfermedades (resultando en muerte) asociadas con Gardasil son: la esclerosis atípica amiotrófica lateral y la enfermedad desmielinizante.

Se ha reportado anafilaxia con un ratio de 2.6/100,000 dosis de Gardasil en una escuela australiana, con el basado programa de vacunación nacional. Esta incidencia –aunque rata- es más alta que otras vacunaciones de rutina en el mismo grupo de edad.

#### **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. El sesgo en los estudios para la vacuna de VPH vienen de la extensión de tiempo y seguimiento con que estos estudios fueron diseñados. El VPH no es un virus inmediatamente letal, haciendo de las eficacias a corto plazo nulas para el control en cáncer cervical de la población. Las secuelas por la infección del VPH deben ser monitoreadas por lo menos 15 años, para entender la interacción entre inmunogenicidad y eficacia si ningún subrogado inmunológico está definido. El aspecto más importante en el proceso de vacunación primaria es la eficacia de la duración en la vacuna; si es a corto plazo, entonces las adolescentes se convierten en la edad a dirigir, con una necesidad de mujeres mayores para modelar estudios que determinen el número más eficiente de empujones para mantener la inmunidad personal y colectiva. Si la duración es mayor a 15 años, entonces el dirigirse a una edad más temprana –potencialmente la infancia- se vuelve plausible con el énfasis en cómo proteger secundariamente mujeres a lo largo de su vida.

*Original Interview:*

*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?*

*There are two HPV vaccines available at this time for the primary prevention of cervical cancer: Cervarix*

*and Gardasil. The program for successful secondary prevention of cervical cancer has historically been the Papanicolaou test repeated annually over a woman's lifetime. Secondary prevention of cervical cancer is moving towards a primary HPV screen in countries with organized screening programs. Cost effectiveness models clearly show that primary prevention is more effective than secondary prevention regardless of modality, if a choice must be made. Primary prevention with the HPV vaccines will only be effective in both developing and industrialized countries if the age at implementation is linked to the duration of vaccine efficacy. For instance, from the cost effectiveness models, starting a vaccination implementation program at 11 years of age will only reduce cervical cancer incidence if the chosen vaccine is guaranteed to last at least 15 years. If the duration of HPV vaccine efficacy is less than 10 years, then the greatest reduction in CIN 2/3 disease will occur by implementing vaccination at 15-18 years of age. At this time, Cervarix has a known efficacy for at least 7.4 years and Gardasil has a known efficacy for at least 5 years. Therefore, because neither vaccine has data supporting a longer than 10 year duration, HPV vaccination will reduce the greatest incidence of CIN 2/3 when given to 15-18 year olds. This supposition is supported by the 3 year follow up data from NCI Guanacaste Costa Rica trial. This trial showed that the largest absolute reduction in CIN2/3 disease and persistent HPV 16/18 infection occurs in women 18 and older who received the vaccine within one year of being sexually active. Vaccinating sexually active women 18 and older prevented three times the number of CIN 2/3 cases as did vaccinating virgins 18 and older who became sexually active after vaccination. Until there is evidence of HPV vaccine protection for 15 years, targeting the 15-18 year olds (including catch up vaccination for women through 26 years) will reduce real CIN 2/3 disease and cervical cancer in the population. Although the efficacy rate is not 100% when given to all 15-26 year old women, there is true disease reduction; whereas there is no lifetime cancer reduction with a vaccine that lasts less than 15 years and given only to very young girls.*

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

*For cancer prevention from the 10 most common cancer causing HPV types, Cervarix has twice the efficacy of Gardasil in comparable female populations between the ages of 15-26 years. Until evidence exists that either vaccine will remain effective for at least 15 years, the targeted age of implementation*



should be in the range that real disease reduction will occur: 15-18 years. In another eight years we will have data for Cervarix and in ten years we will have data for Gardasil that will indicate whether very young girls will benefit from targeted vaccination programs. Both Cervarix and Gardasil induce high peak antibody titers to HPV 16 and 18 in women older than 25 years, providing plausible evidence for individual cervical cancer prevention in older age groups of women. There is limited efficacy and immunogenicity data for women older than 25 years for both vaccines. The antibody titers induced by Cervarix in women 25-55 years remain five times higher than natural infection titers for both HPV 16 and 18 after 3 years. There is no immunogenicity data beyond 7 months for Gardasil in women 25-45 years old. Should there be protection longer than 15 years in women older than 25 years, then secondary screening programs may be able to decrease to twice in a lifetime. Gardasil offers protection from VaIN 2/3 and VIN 2/3 disease caused by HPV 16 and 18 in women 16-26 years of age. There is no data on vaginal or vulvar disease protection by Cervarix. There is no data for cancer protection from Gardasil in men. Neither the persistent HPV 16/18 infections nor the AIN 2+ disease endpoints were statistically significant for men 16-26 years old regardless of sexual preference. There is no data on HPV 16/18 protection in men by Cervarix.

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

Gardasil will soon be supplemented with another pentavalent vaccine to boost the efficacy against the 10 most common cancer causing HPV types in a range that Cervarix now has. The cost of Gardasil combined with the pentavalent vaccine will be an issue if combined they are much more expensive than Cervarix for the same cancer protection. Secondly, the anticipated pentavalent supplement for Gardasil (also known as the nonavalent vaccine when Gardasil is mixed with the pentavalent vaccine) is expected to have the same duration of efficacy as Gardasil itself. Longer term studies that follow women seropositive for HPV 16 or 18 without active HPV infection are needed to understand two principles: 1) whether a booster dose can induce protection against disease in now seropositive women (after initial immunization) should the initial efficacy wear off within 15 years and, 2) whether women previously exposed to HPV infection are protected from future auto-inoculation. The safety data for 10-14 year olds were documented from a study of 463 young adolescent girls for Cervarix and from a study of 489 girls 9-15 years old for Gardasil, both studies ending at one year after the three dose series was completed. The local adverse events reported within the first 5-7 days after

vaccination in the adolescent ages included pain in 75-80%, erythema in 20-35% and swelling in 20-30% of the recipients. These local adverse events occurred in the same proportion in the 16-26 year old women for both vaccines. Thirteen cases of Guillain Barre Syndrome (GBS) occurring after Gardasil injection were confirmed by the Clinical Immunization Safety Assessment (CISA) Network of six academic centers whose mission is to research vaccine adverse events. Of these, nine cases manifested within 41 days of vaccination, the biologically plausible time frame for GBS to occur. Four of the nine cases occurred in women where Menactra (MCV4) and Gardasil were co-administered. A preliminary analysis by the Vaccine Safety Datalink, a CDC sponsored surveillance group based at eight managed care organizations throughout the US, did not find a statistically significant increased risk for GBS in persons who received Gardasil compared to a historic reference population. Less frequently occurring neurological disorders resulting in permanent disability or death have been reported after Gardasil use. These events are very rare and impossible to causally and statistically link to Gardasil, but have occurred with debilitating effects on the young adolescent girls affected. In particular, atypical amyotrophic lateral sclerosis and demyelinating diseases resulting in death have been associated with Gardasil. Anaphylaxis has been reported at a rate of 2.6/100,000 doses of Gardasil in an Australian school based national vaccination program. Although rare, this incidence rate is higher than that associated with other routinely given vaccines in this age group.

### 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?

The bias in the HPV vaccine studies comes from the length of time of follow up for which the studies have been designed. HPV is not an immediately lethal virus like polio, making short term efficacies meaningless for population cervical cancer control. The disease sequelae from the HPV infections must be followed for at least 15 years to understand the interaction between immunogenicity and efficacy if no immunologic surrogate is defined. Duration of vaccine efficacy is the most important aspect of the primary vaccination process. If the duration is short term, then older aged adolescents become the targeted age with a need for modeling studies to determine the most efficient number of required boosters to maintain both personal and herd immunity. If the duration is longer than 15 years, then targeting a very young age, potentially infancy, becomes plausible with the emphasis on how to secondarily screen women over their lifetime.

# Líderes de Opinión en Mesa Redonda Virtual

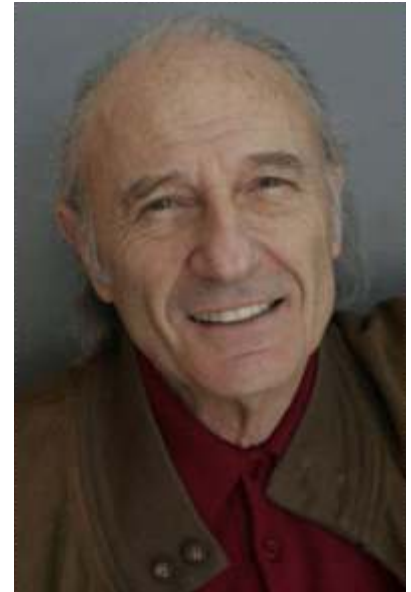
## Tema: Vacunas contra Virus de Papiloma Humano

### ALEX FERENCZY, MD

*El Doctor Alex Ferenczy, es Profesor de Patología y de Ginecología y Obstetricia en la Universidad de McGill y director de la sección Patología/Citología Ginecológicas en el Hospital General Judío, en Montreal Canada. Él recibió su M.D. de la universidad de la Facultad de Medicina de Montreal y entrenó en patología y citología en el centro médico presbiteriano y Universidad de Columbia ginecológicas en Nueva York. El Dr. Ferenczy es reconocido por su trabajo en la investigación clínica así como la enseñanza en patología, citología y colposcopia ginecológica con énfasis en infecciones genitales de HPV y la patología endocrina del endometrio. Él ha publicado sobre 280 artículos originales en revistas científicas internacionales. Es co-autor de libros de textos médicos incluyendo "Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract and Comprehensive Color Atlas of Cervical Colposcopy".*

*Él es consultor en los comités de redacción en las revistas médicas: Obstetrics & Gynecology, The American Journal of Obstetrics & Gynecology, The International Journal of Gynecologic Cancer, The Lancet, Journal of the National Cancer Institute, JAMA, y The New England Medical Journal entre muchos otros.*

*Es miembro de múltiples sociedades profesionales científicas incluyendo The International Academy of Pathology, The American College of Obstetrics & Gynecology, The International Society of Gynecologic Oncology, and The International Federation of Cervical Pathology & Colposcopy. Ha sido Presidente de la Sociedad de Colposcopistas Canadienses.*



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

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 masiva 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 exitosa en países desarrollados, ha demostrado tener limitaciones importantes incluyendo costo-ineficacia debido a su pobre sensibilidad y, 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 citotecnólogos 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 mujeres jóvenes HPV-negativas pre-sexuales, preferiblemente estudiantes de secundaria y preparatoria, con HPV4 (tetravalente) (Gardasil®) o HPV2 (bivalente) (Cervarix®) tienen el potencial para reducir pre cánceres cervicales y cánceres de HPV-16/18-positivo por el 70% dentro de una década. En cierta forma, la prevención primaria con la vacunación de HPV hará la prevención secundaria con citología Pap se vuelva irrelevante en países en vías de desarrollo.

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

La indicación primaria para la vacunación de HPV es la población femenina pre-sexual (9-13 años). Esta cohorte negativa a HPV 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

negativas o parcialmente negativas a los tipos incluidos en las vacunas contra HPV. Los mejores resultados preventivos se obtienen en mujeres menores de 26 años. En las 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 tardía”. La vacunación de hombres no es rentable especialmente con la tasa actual las vacunas de HPV2 y de HPV4. Sin embargo, HPV4 ha demostrado en varones ser altamente - eficaz para prevenir verrugas genitales y el pre cáncer en genitales externos. 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 tasa u prevalencia respectiva. Es obvio que para el mismo precio o de cerca similar, HPV4 debe ser privilegiado porque previene no sólo precanceres genitales más bajos de la zona incluyendo vulvovaginal y anal, pero más importantemente, las verrugas genitales externas. De hecho, el único diferencial clínico y rentable significativo entre HPV2 y 4 reside en la prevención primaria de las lesiones 6/11-positive. Éstos incluyen, además de lesiones escamosas de calidad inferior genitales, papilomatosis laríngeo respiratorio recurrente en el varón pediátrico y adulto y poblaciones femeninas. En muy los pocos países donde están raras las lesiones 6/11-inducidas, pero los cánceres son frecuentes, cualquier vacuna es apropiada de utilizar.

### 3) ¿Que perspectiva muestra el futuro de las vacunas contra VPH en términos de eficacia, seguridad, duración y costes?

La eficacia de ambas HPV2 y 4 por 5 a 6.5 años en mujeres HPV negativas de las mujeres a los tipos incluidos en las vacunas de HPV está cercana a 100% para prevenir los precanceres 16/18-positive (CIN2/3), y en el caso de HPV4, de precanceres anogenitales y de lesiones condilomatosas. En la población mayor, hasta edad 55 años sin y con la infección anterior y la enfermedad debido a cualesquiera tipos de HPV, las posibilidades son más bajas en la orden del 50% y el 17%, respectivamente. Ambas vacunas son seguras y toleradas bien 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 Vacuna-relacionados 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 un aumentador de presión varias décadas que siguen 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 proporcionar la averiguación científica en estas ediciones importantes. Los costos actuales de la vacunación están entre los frenos principales de la vacunación total de HPV en los países en vías de desarrollo (C.C.). Está claro que los C.C. 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 C.C., alimento, la prevención de malaria, disentería, hepatitis, TB, VIH, etc., y requisitos básicos del saneamiento incluyendo el agua potable se coloca mucho antes la prevención del cáncer de cuello del útero. Como con otras vacunas, por ejemplo, hepatitis B, el mundo al convertirse 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) poniendo en marcha y perpetuar programas de vacunación organizados contra HPV. Los fabricantes de cavunas también deben contribuir a este esfuerzo reduciendo sus precios a los niveles comprables. Tal ayuda financiera, para la vacunación contra 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.

### 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?

Creo que todos los RCT, son patrocinados por GSK o Merck, quienes han llevado el rigor y la calidad científicos más altos. De la misma forma, 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 colegas 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.

### *Entrevista Original con el Dr. Alex Ferenczy:*

*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?*

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

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

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) 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?*

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.



# Líderes de Opinión en Mesa Redonda Virtual

## Tema: Vacunas contra Virus de Papiloma Humano



### Attila T Lorincz PhD

*El Profesor Lorincz, es catedrático en Epidemiología Molecular; Biólogo Molecular reconocido por sus investigaciones en diagnóstico molecular humano sobre todo en la historia natural de las infecciones humanas que ocasionan el Papillomavirus (HPV). Él inventó y diseminó la serie híbrida de la captura (HC) de pruebas de HPV. Estas pruebas de la amplificación del ácido nucléico se reconocen generalmente como el patrón oro en HPV rutinario que defiende por todo el mundo, con más de 10 millones de pruebas que se realizan anualmente. Como preludio al desarrollo de HC2 él reprodujo y caracterizó varios tipos clínicos importantes de HPV, con el fin de contar con una comprensión más clara de la historia natural de la infección de HPV, lo que revelará la evidencia dominante de la asociación de HPV con el cáncer de cuello del útero. Los más de 35 E.E.U.U. y las patentes internacionales referentes a tipos nuevos de HPV y a sistemas de ensayo nuevos se han concedido por su trabajo. Él ha sido autor de más de 150 trabajos de investigación y libros "peer-reviewed" originales en asuntos diversos en epidemiología y de los mecanismos moleculares básicos de la carcinogénesis. Él fue autor de un documento elegido por la*

*universidad americana de la obstetricia y Ginecología como "obra clásica". Este documento es el primero que demostró las diferencias dominantes en los riesgos relativos de tipos de HPV y llevados al sistema de clasificación bajo, medio y de riesgo elevado de riesgo de cáncer de HPV. El Profesor Lorincz recibió el premio al éxito de 1994 AVDA de la asociación americana de la enfermedad venérea por las contribuciones excepcionales al campo de la investigación del STD.*

**¿Considera usted, que las vacunas contra VPH son la mejor opción como método de prevención primaria para cáncer cervical? ¿Sería diferente en países en desarrollo?**

La vacunación profiláctica se considera un método primario de la prevención mientras que la investigación es un método secundario. La única opción primaria realista de la prevención es actualmente vacunación de chicas jóvenes antes de que se hayan infectado por HPV 16 o 18 o tipos cruz-reactivos de HPV (principalmente HPVs 31, 33, 45). Sin embargo, sigue siendo cuestión importante de la rentabilidad total y la eficacia de largo plazo de la vacunación de HPV y allí no es ningún dato para demostrar que los cánceres se han prevenido realmente. Una medida primaria adicional es educación de la gente joven en los peligros planteados por infecciones transmitidas sexualmente y de la disposición de condones y el consejo sobre comportamiento responsable. Debe haber diferencias en acercamiento en los países en vías

de desarrollo basados en la edad en la cual la mayoría de las muchachas se infectan así como en la asequibilidad de la vacunación. Es lo mejor vacunar dentro de algunos años de las infecciones anticipadas para tener pérdida mínima de eficacia y disminución de la inmunidad. Es también bueno identificar y apuntar a grupos de riesgo elevado.

**- ¿Cuáles deben ser actualmente, las indicaciones que el clínico debe proponer con respecto de las vacunas bivalente y tetravalente contra HPV; incluyen al hombre?**

En HPV general la vacunación se debe proponer para las muchachas debajo de la edad de 18 y para las vírgenes sobre esa edad que indican que pueden desear iniciar con la actividad sexual en los próximos años. Si los fondos son limitados el foco debe estar en muchachas entre las edades de 11 y 14. Hay prueba insuficiente que la vacunación de

mujeres sobre la edad 25 o de varones en general es eficaz de una perspectiva clínica o del coste. Con respecto a hombres no hay evidencia que la vacunación de HPV llevará a una reducción del cáncer de cuello del útero en mujeres. La vacuna tetravalente para prevenir verrugas genitales mientras que de un cierto interés para los hombres no justifica el costo implicado, en éste lugar, la educación en el uso de condones sería una mejor alternativa.

**- ¿Qué perspectivas futuras aprecia con respecto a las Vacunas contra VPH? Relacionados con la eficacia, seguridad, duración y costos.**

Obviamente para una enfermedad tal como cáncer de cuello del útero que pueda tomar 10 a 20 años de la infección de HPV a convertirse a los estudios invasores de una etapa, se requiere que tenga por lo menos 10 años de carta recordativa y evidencia convincentemente de una reducción estadístico significativa de la incidencia del cáncer de cuello del útero en el grupo vacunado. Hasta la fecha el foco ha estado en puntos finales sobre todo de CIN 3 en mujeres jóvenes. Los datos sobre CIN 3 en mujeres mayores son limitados y un seguimiento general total para cualquier grupo de mujeres es absolutamente limitado - en la mayoría de los estudios menos de 5 años. No hay datos sobre la eficacia de la vacuna para prevenir el cáncer de cuello del útero real; la duración de la protección contra CIN 3 es también desconocido puesto que ningún estudio ha seguido a las mujeres por bastante tiempo. Así la precaución se aconseja en el acercamiento de la puesta en práctica de vacunaciones totales costosas a fin de llevar a una carencia del financiamiento para los programas de cribado eficaces. Ha habido un número de estudios publicados que demuestran desafíos de la rentabilidad de los costos de la vacunación de HPV. Debe ser esperado que los fabricantes reduzcan costes de vacunas, e incluirán tipos adicionales de HPV para mejorar cobertura de la protección. Sin importar la puesta en práctica, la investigación acerca de las vacunas debe continuar por décadas para tratar las necesidades de las mujeres que fueron infectadas ya y de las mujeres en quienes la vacuna puede producir la protección de largo plazo escasa.

**- 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?**

Una posibilidad del sesgo existe en cada estudio incluso si fue conducida por los grupos académicos sin patrocinio comercial. Hay muchas razones del sesgo incluyendo algunas sutilezas como el deseo de publicar los datos interesantes que pueden llevar al reconocimiento profesional. En el caso de patrocinio comercial hay mayores posibilidades del sesgo porque además de los conductores generalmente hay también una necesidad del patrocinador de demostrar que su producto es útil y superior a los productos o a los acercamientos de competición. Hay definitivamente un riesgo que las compañías vacineas están buscando beneficios tempranos y están empujando la comunidad clínica con varios incentivos y táctica de comercialización. Esto no significa que todos los estudios de vacunas contra HPV son problemáticos pero 010 los equipos académicos competentes conduzcan los estudios de largo plazo independientes de la vacuna de HPV libre de la influencia de fabricantes. Solamente después que estos datos estén disponibles, será justificable moverse a la vacunación total de la población nacional.

### Original interview

**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?**

Prophylactic vaccination is considered a primary prevention method while screening is a secondary method. Presently the only realistic primary prevention option is vaccination of young girls before they have become infected by HPV 16 or 18 or cross-reactive HPV types (principally HPVs 31, 33, 45). However, there remain important questions of overall cost-effectiveness and long term efficacy of HPV vaccination and there are no data to show that cancers have actually been prevented. An additional primary measure is education of young people on the dangers posed by sexually transmitted infections and the provision of condoms and advice on responsible behavior. There should be differences in approach in developing countries based on the age at which most girls become infected as well as on the affordability of vaccination. It is best to vaccinate within a few years of the anticipated infections in order to have minimum loss of efficacy from waning immunity. It is also good to identify and target high risk groups.

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

In general HPV vaccination should be proposed for girls below the age of 18 and for virgins above that age who indicate that they may wish to become sexually active in the next few years. If funds are limited focus should be on girls between the ages of 11 and 14. There is insufficient evidence that vaccination of women over age 25 or of males in general is effective from either a clinical or cost perspective. With respect to men there is no evidence that HPV vaccination will lead to a reduction of cervical cancer in women. The tetravalent vaccine to prevent genital warts while of some interest for men does not justify the expense involved, instead education on use of condoms would be a better alternative.

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

Obviously for a disease such as cervical cancer that can take 10 to 20 years from HPV infection to develop to an invasive stage studies are required that have at least year 10 years of followup and convincing evidence of a statistically significant reduction of cervical cancer incidence in the vaccinated group. To date focus has been on surrogate endpoints mostly of CIN 3 in young women. Data on CIN 3 in older women are limited and overall followup for any group of women is quite short - in most studies less than 5 years. There are no data on the efficacy of the vaccine for preventing actual cervical cancer; the duration of protection against CIN 3 is also unknown since no study has followed women for long enough. Thus caution is advised in approaching the implementation of expensive mass vaccinations lest it lead to a lack of funding for effective screening programs.

There have been a number of studies published that show HPV vaccination faces cost-effectiveness challenges. It is to be hoped that manufacturers will reduce vaccine costs by several-fold and include additional HPV types to improve protection coverage. Regardless of vaccine implementation screening must continue for decades in order to address the needs of women who were already infected and women in whom the vaccine may produce insufficient long-term protection.

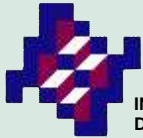
4) Because of the marketing of clinical tests, would you consider it possible that the studies / research made on approved vaccines against HPV might contain bias that favor the sponsors of the investigations?

A possibility of bias exists in every study even if it was conducted by academic groups with no commercial sponsorship. There are many reasons for bias including subtle ones such as the desire to publish interesting data that may lead to professional recognition. In the case of commercial sponsorship there are greater possibilities of bias because in addition to the usual drivers there is also a need for the sponsor to demonstrate that their product is useful and superior to competing products or approaches. There is definitely a risk that vaccine companies are seeking early profits and are pushing the clinical community with various incentives and marketing tactics. This does not mean that all HPV vaccine studies are problematic but it does require readers to approach the reports, even those in the highest echelon journals, with healthy skepticism. Assessment teams must ensure that sufficient overall proof exists from many sources and is sufficiently strong to justify definite conclusions that may lead to actions. It is advisable for governments and competent academic teams to conduct independent long term studies of the HPV vaccine free from the influence of manufacturers. Only after these data are available will it be justifiable to move to national mass vaccination of populations.



# Líderes de Opinión en Mesa Redonda Virtual

## Tema: Vacunas contra Virus de Papiloma Humano



INSTITUTO NACIONAL  
DE SALUD PÚBLICA

### EDUARDO LAZCANO PONCE

Director Ejecutivo del  
Centro de Investigación en Salud Poblacional/CISP  
Instituto Nacional de Salud Pública



*El Dr. Eduardo Lazcano Ponce, Obtuvo el grado de médico por la Universidad Autónoma de Puebla (UAP), con especialidad en Medicina Familiar por el Instituto Politécnico Nacional (IPN). Cursó la maestría en Ciencias Médico Sociales con área de Concentración en Epidemiología en la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) y Doctorado en Ciencias de la Salud Enfocado a la Epidemiología por la Escuela de Salud Pública de México-INSP.*

*El Dr. Lazcano también tiene un Post-Doctorado de la International Agency for Research on Cancer en Lyon, Francia.*

*Es miembro del Sistema Nacional de Investigadores (Investigador Nacional, nivel III), miembro de la Academia Nacional de Medicina, de la Academia Mexicana de Ciencias y de la Academia de Ciencias de Morelos.*

*El Dr. Lazcano, quien es director ejecutivo del Centro de Investigación en Salud Poblacional. Es Presidente de la Comisión de Investigación y Coordinador del Programa de Doctorado en Salud Pública del Instituto Nacional de Salud Pública.*

1) **Considera usted, que las vacunas contra VPH son la mejor opción como método de prevención primaria para cáncer cervical? Sería diferente en países en desarrollo?**

La prevención primaria es un concepto de la salud poblacional; en este caso en particular, implica la disminución de la proporción de casos nuevos de neoplasia cervical en una población durante un periodo dado, hipotéticamente, mediante la limitación de exposición a VPH utilizando vacunas profilácticas, lo que contrarresta la posibilidad de adquirir infección persistente antes de que tenga ocasión de producir la enfermedad.

Opciones de prevención primaria en cáncer cervical son posponer la edad de inicio de vida sexual, la monogamia, la práctica de circuncisión, el uso persistente de condón, la abstinencia y el uso de vacunas profilácticas

contra virus de papiloma humano. Sin embargo, tenemos que reconocer que la única intervención factible, en el ámbito poblacional, que limita la exposición a infección persistente por virus de papiloma humano son las vacunas profilácticas contra VPH.

A este respecto, la introducción de la vacunas contra VPH puede ser de gran beneficio en el ámbito mundial, debido a la magnitud del cáncer cervical y otras enfermedades relacionadas a la infección con VPH, por lo que en el futuro, cuando sea factible, se recomendará que la vacunación contra el VPH se incluya en los programas nacionales de inmunización, considerando que la prevención del cáncer cervical constituye un problema de salud pública prioritario.

En el futuro, cuando se concilien los intereses de la industria farmacéutica y las políticas públicas, la introducción de las vacunas en países en



desarrollo como México, deberá ser factible, sostenible y su financiamiento debe estar asegurado, por lo que ha de considerarse el costo-efectividad para modificar programas poblacionales de prevención de cáncer. Por esta razón, en el momento actual, debe privilegiarse la detección oportuna de cáncer cervical mediante la mejor tecnología que exista disponible en los ámbitos público y privado.

2) **Cuales deben de ser actualmente, las indicaciones que el clínico debe de proponer con respecto de las vacunas bivalente y tetravalente con VPH; incluye al hombre?**

La vacunación es más eficaz en las mujeres que no han estado expuestas al VPH, por lo que el grupo blanco primario deben ser las niñas y adolescentes entre los 9 y los 13 años de edad, antes de que hayan iniciado la vida sexual. Las políticas públicas de prevención poblacional, deberán basarse en los datos de edad de inicio de las relaciones sexuales y la factibilidad de facilitar la vacuna en escuelas, servicios de salud y la comunidad. Será recomendable la vacunación de adolescentes de mayor edad como segundo grupo prioritario para la vacunación, en el caso de que sea económicamente factible, sostenible y costo-efectivo, y que además no sea causa de menor inversión de recursos para vacunar al primer grupo prioritario y que la proporción de adolescentes de mayor edad no expuestas al VPH sea significativa.

Actualmente, existe evidencia de un efecto protector de las vacunas profilácticas contra VPH, en mujeres mayores de 25 años. A este respecto, los clínicos deben de estar conscientes de que la vacunación contra VPH y las estrategias de detección oportuna de cáncer son intervenciones complementarias en mujeres con antecedente de vida sexual. Por lo que deberán promover la prevención secundaria en forma permanente. Las recomendaciones para el tamizaje del cáncer cervical deben seguir siendo las mismas en las mujeres vacunadas.

Actualmente, en países en desarrollo, no se recomienda como política pública vacunar a los varones porque disminuiríamos la cobertura de vacunación en las mujeres. Sin embargo, sujetos con conductas sexuales de alto riesgo, particularmente hombres que tienen sexo con hombres, deberán ser beneficiados con esta intervención médica para la prevención de neoplasia intraepitelial anal y/o cáncer anogenital.

La vacunación debe introducirse como parte de estrategias coordinadas de prevención del cáncer cervical y otras enfermedades relacionadas a la infección con VPH, como la educación para reducir las conductas que incrementan el riesgo de infectarse, la detección del cáncer cervical, así como el diagnóstico y tratamiento de las lesiones precursoras y del cáncer. Sin embargo, la vacunación no debe retrasarse en países donde una o más de esas intervenciones no puedan ser implementadas al tiempo de la introducción de la vacuna.

3) **Que perspectivas futuras aprecia con respecto a las vacunas contra VPH? Relacionadas con la eficiencia, seguridad, duración y costos?**

Con respecto a la inmunogenicidad de las vacunas, no se ha identificado una correlación de protección inmunológica en los vacunados, es decir, no se conoce el nivel mínimo requerido de anticuerpos para proteger contra la infección. Lo que se ha establecido es la correlación entre presencia de anticuerpos y efecto profiláctico. Se conoce que la respuesta inducida de anticuerpos por la vacuna es mucho más alta que la que ocurre con la infección natural y que la respuesta inmune de las niñas de 9 a 11 años después de dos dosis de vacuna es similar o mayor a la obtenida después de tres dosis en mujeres de 16 a 26 años de edad, para las cuales se ha probado la eficacia de la vacuna. Por esta razón, será necesario evaluar el efecto de una y/o dos dosis de vacuna, para saber que tan eficaz será su utilización en el futuro; incluyendo el esquema extendido de 0, 6 y 60 meses que se empleará en niñas de 9 años en México.

Es necesario reconocer, que la región de Latinoamérica tiene una incidencia y mortalidad por cáncer cervical entre 3 y 10 veces mayor que países industrializados y el PIB es un criterio recomendado por la OMS para implementar políticas de inmunización contra VPH; consecuentemente el PIB y el presupuesto en salud son considerablemente más bajos en Latinoamérica y no hay una justificación actual para implementar programas de vacunación poblacional contra VPH, ante el elevado costo de la misma. Un análisis de costo-efectividad de vacuna contra VPH en México, desarrollado por nuestro grupo de investigación, determinó que las estrategias de prevención secundaria son más costo-efectivas para mujeres adultas, con la utilización del Papanicolaou y captura de híbridos. Para que la vacunación contra VPH sea costo-efectiva en México, deberá tener un costo

no mayor de 15 USD por dosis. Actualmente existen políticas de instrumentación de nuevas estrategias de prevención y control del cáncer cervical en México, con alternativas de prevención acordes al grupo de edad, que se han implementado a iniciativa del gobierno federal en áreas marginadas. Estos abordajes son creativos, porque son un intento por integrar en los modelos de prevención del cáncer cervical, a las madres (mujeres adultas) y a las hijas, de acuerdo con su nivel de prevención primario o secundario. Asimismo, estudios de fase IV deben de estar en marcha actualmente para evaluar la seguridad de las vacunas en el ámbito poblacional. A este respecto, existe amplia evidencia de la seguridad de las vacunas contra VPH. Sin embargo, debemos de contar con datos duros en México, para documentar este hecho.

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

Las vacunas contra VPH se encuentran disponibles comercialmente y ningún país en Latinoamérica las ha introducido en el esquema de vacunación universal, a pesar de que existe una fuerte presión de la industria farmacéutica en países con ingresos medios para incorporarla como una política de salud. De hecho, grupos relevantes de investigación en la región, líderes de opinión en cáncer cervical han participado en el desarrollo de los ensayos clínicos multicéntricos internacionales, lo que ha garantizado que no existan sesgos en relación a la interpretación de los resultados. Adicionalmente, el hecho de que no sólo las revistas más prestigiadas en el ámbito médico

publiquen dichos hallazgos; sino que dichos productos sean aprobados por agencias reguladoras como la FDA y la COFEPRIS en México, da una idea de la certeza de los resultados.

De hecho, la industria farmacéutica no ha influido en las políticas públicas en México, porque no está de acuerdo en la reciente recomendación de un esquema de vacunación contra VPH a los 0, 6 y 60 meses en niñas de 9 años, que recientemente adoptó el gobierno mexicano. Este esquema incrementará la cobertura de prevención primaria en niñas a los 9 años y no se recomienda en niñas mayores de 12 años. Actualmente estamos trabajando en la incorporación de un sistema de vigilancia epidemiológica a través de un laboratorio central que cuantifique niveles de anticuerpos contra VPH 16 y 18 en la población intervenida, que permita evaluar adicionalmente la respuesta inmune con la aplicación de dos dosis y estimar el posible efecto de protección. La tercera dosis tendrá menor costo, al diferirla 60 meses y los ahorros generados deberán fortalecer la detección secundaria.

Finalmente, podemos afirmar que la implementación de programas integrales e innovadores de prevención de cáncer cervical en países en vías de desarrollo son factibles, pero para hacer eficiente dicha intervención deben implementarse asimismo no sólo evaluaciones del impacto de las intervenciones, sino una evaluación de calidad de cada uno de los procesos que sean implementados, sólo de esta manera contribuiremos a dar una respuesta social organizada en beneficio de la salud de un grupo amplio de población vulnerable: las mujeres mexicanas.

