

## Anexo 2. Valoración de criterios para recomendar vacunación frente a VPH en HSH

Jaime Jesús Pérez Martín y José Antonio Navarro Alonso

La valoración de recomendación de la vacuna frente al VPH en HSH requiere abordar ciertos aspectos contemplados en el documento de criterios de vacunación<sup>1</sup>. A continuación se realiza una evaluación de la evidencia de los diferentes criterios.

### *Riesgo aumentado de infección*

Diferentes estudios describen un aumento del riesgo de infección por VPH en HSH. Un estudio realizado en EEUU en HSH VIH negativos de 18 a 26 años constató infección anal por VPH en el 69,4%, mostrando infección por los 4 tipos de VPH presentes en la vacuna cuadrivalente el 8,5%, por lo que la mayoría podrían beneficiarse de la vacunación. La prevalencia de los genotipos de alto riesgo fue del 54,7% en los VIH negativos y 88,6% en las personas infectadas por el VIH<sup>2</sup>.

En un estudio realizado en México, Brasil y EEUU, realizado en HSH VIH negativos, la incidencia acumulada de infección anal por VPH de los nueve genotipos incluidos en la vacuna nonavalente fue del 19% en los HSH que tenían sólo sexo con hombres, frente al 8% entre los que tenían sexo con mujeres y hombres<sup>3</sup>. En una extensión del estudio anterior, al estratificar por historia sexual la prevalencia de infección anal por cualquier VPH fue del 43%, 37%, and 45% en los HSH de Brasil, Méjico y EEUU respectivamente, y del 9%, 12% y 10% en los hombres heterosexuales de estos mismos países<sup>4</sup>.

Un estudio de prevalencia llevado a cabo por la *Public Health England* británica con HSH, demostró una prevalencia menor del 5% para genotipos de alto riesgo en menores de 25 años; estos datos apoyan la hipótesis de que una mayoría de HSH jóvenes no habían estado expuestos a los genotipos 16 y 18 y se beneficiarían de la vacunación<sup>5</sup>. Referente a la edad, en un metanálisis sobre prevalencia de infección por VPH y lesiones neoplásicas asociadas, se constata que a diferencia de lo descrito en la infección por VPH en la mujer, la prevalencia de infección anal y la aparición de displasias en HSH no disminuye con la edad<sup>6</sup>.

En España existen estudios de infección anal por VPH, si bien se suelen centrar en HSH con el VIH. En un estudio multicéntrico publicado en 2012 en una población de HSH con el VIH, la prevalencia de infección por uno o múltiples genotipos VPH fue de 83,4 y 60,5% respectivamente<sup>7</sup>. Otro estudio realizado en Barcelona, en una muestra de 733 hombres con el VIH determinó que la prevalencia de infección por el genotipo 16 en el canal anal fue del 31,6% en HSH y del 6,8% en heterosexuales (4,8% y 6,8% en pene); este estudio aunque realizado únicamente en pacientes con infección por el VIH, presenta mayor prevalencia de infección en canal anal en HSH que en hombres heterosexuales<sup>8</sup>.

### *Carga de enfermedad por VPH*

Los HSH presentan una carga de enfermedad por cancer anal 15 veces superior a los hombres heterosexuales. La mayor incidencia se registra en los HSH con infección por el VIH con una incidencia entre 67 y 131/100.000 personas-año (tasa ajustada de 80,3); esta incidencia parece ser independiente del uso de tratamientos antirretrovirales. Estas cifras se comparan con las tasas de cáncer de cérvix de 15 y 9,8/100.000 personas-año antes y después de la introducción

de los programas de cribado. Otro de los grupos con un aumento de riesgo de carcinoma escamocelular es el grupo de HSH VIH negativos, algunos estudios han estimado una incidencia de carcinoma escamocelular de 5/100.000 personas-año<sup>9,10</sup>. Un metanálisis que incluyó datos de 9 estudios de incidencia de cáncer anal estimó la misma en 45,9/100.000 en HSH con el VIH y en 5,1 en VIH negativos<sup>6</sup>.

En España se dispone de estudios sobre la prevalencia de lesiones anales intraepiteliales de alto grado en HSH VIH positivos, en los que se determina que la prevalencia es alta (4%)<sup>11</sup>. Otro estudio realizado entre 2012 y 2015 con HSH con el VIH observó una prevalencia del 11,5% de AIN-2, 4,8% AIN-3 y el 0,5% de carcinoma escamoso<sup>12</sup>.

Además, la carga de enfermedad representada por las verrugas genitales es importante, diferentes estudios cifran la incidencia entre 3 y 10 veces mayor que en población general<sup>13,14,15</sup>; de hecho, para las autoridades inglesas los beneficios de la vacunación de HSH podrían derivar en buena medida de la prevención de las mismas<sup>16,17</sup>.

### *Efectividad y seguridad de la vacuna*

La vacuna cuadrivalente frente al VPH ha demostrado su eficacia en hombres entre 16 y 26 años, consiguiendo una eficacia frente a lesiones externas genitales causadas por los genotipos vacunales del 90,4% en población *naive*<sup>18</sup>. La eficacia y seguridad de la vacuna frente al VPH ha sido establecida en hombres, tanto para la infección persistente intraanal como para las lesiones de alto grado<sup>19</sup>.

La vacuna nonavalente ha demostrado excelentes resultados de eficacia en hombres de 16 a 26 años frente a lesiones genitales externas, verrugas genitales y AIN 2/3<sup>20</sup>. La vacuna bivalente ha demostrado su seguridad e inmunogenicidad en hombres<sup>21</sup>. Las tres vacunas están autorizadas para su uso en hombres.

### *Argumentos éticos*

La inmunidad comunitaria que se establece cuando se alcanzan altas coberturas en la vacunación sistemática de las mujeres adolescentes<sup>22,23</sup> es menos probable que beneficie a los HSH<sup>24</sup>, mientras que la recomendación de vacunación de este grupo de población podría ayudar a proteger a los HSH que no se vacunen<sup>25,26,27</sup>.

### *Coste efectividad*

Un estudio de modelización realizado en EEUU sobre la utilización de vacuna VPH cuadrivalente en HSH mostró que la vacunación a los 12 años supondría un coste de 15.920 dólares EEUU (\$) /AVAC comparando con la no vacunación. En los escenarios en los que la vacunación se realizaba a los 20 o 26 años, tras exposición al VPH, la razón de coste-efectividad empeoraba aunque se registraba un coste menor de 50.000 \$ por AVAC en la mayoría de los supuestos. En el escenario base, la vacunación a los 26 años tenía un coste de 37.830 \$ contemplando el cancer anal y las verrugas genitales. Este supuesto asume un 50% de exposición previa a todos los tipos vacunales<sup>28</sup>.

Otro estudio realizado en Reino Unido, consideró que la vacunación de HSH con el VIH hasta los 40 años resultaría coste-efectivo a un precio de compra y administración de la vacuna menor de 96,5 £/dosis. A un precio de 48£ por dosis, la vacunación de todos los HSH hasta los 40 años de edad sería coste-efectivo en la mayoría de los escenarios. La vacuna nonavalente al

mismo precio presentaría un perfil de costo-efectividad similar al de la vacuna cuadrivalente puesto que la mayoría de los cánceres están causados por los genotipos 16 y 18<sup>24</sup>.

La mayoría de los países que han introducido la vacunación en este colectivo han tomado como edad límite para la vacunación sistemática los 26 años de edad por los mejores resultados de coste-efectividad. Sin embargo, Reino Unido ha establecido los 45 años de edad como límite<sup>29</sup> basándose en un estudio de coste-efectividad propio. Recientemente, se ha observado que una parte importante de las nuevas infecciones anales a partir de una cierta edad no son tales, sino reactivaciones<sup>30,31</sup>.

### *Aceptabilidad de la medida*

Estudios realizados en Australia y EEUU muestran que entre el 60 y el 86% de los HSH hasta los 26 años estarían dispuestos a revelar sus prácticas sexuales a su médico para recibir la vacuna si esta fuera gratuita<sup>24,32</sup>.

### *Bibliografía anexo 2*

- 
- <sup>1</sup> Grupo de Trabajo Criterios 2011 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Criterios de evaluación para fundamentar modificaciones en el Programa de Vacunación en España. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, septiembre 2011. Disponible en: [http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Criterios\\_ProgramaVacunas.pdf](http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/Criterios_ProgramaVacunas.pdf) [consultado el 3 de diciembre de 2017].
  - <sup>2</sup> Meites E, Gorbach PM, Gratzler B, et al. Monitoring for human papillomavirus vaccine impact among gay, bisexual, and other men who have sex with Men—United States, 2012–2014. *J Infect Dis* 2016; 214: 689–696.
  - <sup>3</sup> Nyitray AG, Carvalho da Silva RJ, Chang M, et al. Incidence, duration, persistence, and factors associated with high-risk anal human papillomavirus persistence among HIV-negative men who have sex with men: a multinational study. *Clin Infect Dis* 2016; 62: 1367–1374.
  - <sup>4</sup> Sudenga SL, Nyitray AG, Torres BN, et al. Comparison of anal HPV natural history among men by country of residence: Brazil, Mexico, and the United States. *J Infect* 2017; 75: 35-47.
  - <sup>5</sup> Lanoix JP, Pannier C, Borel A, et al. Assessing urine human papillomavirus polymerase chain reaction testing as a tool for screening anal HPV infection in HIV-positive MSM. *AIDS Patient Care STDS* 2012; 26: 208–213.
  - <sup>6</sup> Machalek DA, Poynten M, Jin F, et al. Anal human papillomavirus infection and associated neoplastic lesions in men who have sex with men: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2012; 13: 487–500.
  - <sup>7</sup> Del Amo J, González C, Geskus RB, et al. What drives the number of high-risk human papillomavirus types in the anal canal in HIV-positive men who have sex with men?. *J Infect Dis* 2013; 207: 1235-1241.
  - <sup>8</sup> Darwich L, Canadas MP, Videla S, et al. Prevalence, clearance, and incidence of human papillomavirus type-specific infection at the anal and penile site of HIV-infected men. *Sex Transm Dis* 2013; 40: 611–618.
  - <sup>9</sup> Stier EA, Chigurupati NL, Fung L. Prophylactic HPV vaccination and anal cancer. *Hum Vaccin Immunother* 2016; 2: 1–4.
  - <sup>10</sup> Lawton MD, Nathan M, Asboe D. *Sex Transm Infect* 2013; 89: 342–343.
  - <sup>11</sup> González C, Torres M, Benito A, Romero J, Rodríguez C, Fondillón M, et al. Anal squamous intraepithelial lesions are frequent among young HIV-infected men who have sex with men followed up at the Spanish AIDS Research Network Cohort (CoRIS-HPV). *Int J Cancer* 2013; 133: 1164–1172.

- 
- <sup>12</sup> Iribarren M, Ocampo A, González-Carreró J, et al. Resultados preliminares de un programa de cribado del cáncer anal y sus precursores en hombres VIH que tienen sexo con hombres en Vigo-España. *Rev Esp Enferm Dig* 2017; 109: 242-249.
- <sup>13</sup> Sauvageau C, Dufour-Turbis C. HPV vaccination for MSM: synthesis of the evidence and recommendations from the Quebec Immunization Committee. *Hum Vaccin Immunother* 2017; 12: 1560–1665.
- <sup>14</sup> Australian Government, Department of Health. The Australian Immunisation Handbook 10th edition (updated march 2017) Chapter 4.6 Human Papillomavirus. Disponible en: <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook10-home~handbook10part4~handbook10-4-6> [consultado el 30 de mayo de 2017].
- <sup>15</sup> Schofield AM, Sadler L, Nelson L, et al. A prospective study of anal cancer screening in HIV-positive and negative MSM. *AIDS* 2016; 30: 1375–1383.
- <sup>16</sup> Kirby T. UK committee recommends HPV vaccination for MSM. *Lancet Oncol* 2015; 16: e7.
- <sup>17</sup> Kirby T. MSM in England to be offered free HPV vaccination. *Lancet Oncol* 2018; 19: e148.
- <sup>18</sup> Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone SE, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011; 364: 401-411.
- <sup>19</sup> Ficha técnica de Gardasil. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000703/WC500021142.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000703/WC500021142.pdf) [consultado el 30 de enero de 2017].
- <sup>20</sup> Ficha técnica de Gardasil 9. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000703/WC500021142.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000703/WC500021142.pdf) [consultado el 30 de enero de 2017].
- <sup>21</sup> Ficha técnica de Cervarix. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000721/WC500024632.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000721/WC500024632.pdf) [consultado el 30 de enero de 2017].
- <sup>22</sup> Drolet M, Bénard É, Boily MC, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 565-580.
- <sup>23</sup> Brisson M, Bénard É, Drolet M, et al. Population-level impact, herd immunity, and elimination after human papillomavirus vaccination: a systematic review and meta-analysis of predictions from transmission-dynamic models. *Lancet Public Health* 2016; 1:e8-e17.
- <sup>24</sup> Lin A, Ong K, Hobbelen P, et al. Impact and cost-effectiveness of selective human papillomavirus vaccination of men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2017; 64: 580–588.
- <sup>25</sup> The Australian Immunisation Handbook 10th Edition. Australian Government Department of Health. Part 3.3.10 Vaccination of men who have sex with men. Disponible en: <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook10-home~handbook10part3~handbook10-3-3> [consultado el 30 de mayo de 2017].
- <sup>26</sup> Public Health Agency of Canada. Canada Immunization Guide. Part 4: Active vaccines. Human Papillomavirus. Men who have sex with men. Update 2017. Disponible en: [https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-9-human-papillomavirus-vaccine.html#a5\\_c](https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-9-human-papillomavirus-vaccine.html#a5_c) [consultado el 30 de mayo de 2017].
- <sup>27</sup> Seto K, Marra F, Raymakers A, et al. The cost effectiveness of human papillomavirus vaccines: a systematic review. *Drugs* 2012; 72: 715–743.
- <sup>28</sup> Kim JJ. Targeted human papillomavirus vaccination of men who have sex with men in the USA: a cost-effectiveness modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 2010;10: 845-852.
- <sup>29</sup> Public Health England. Guidance. HPV vaccination pilot for men who have sex with men (MSM). May 2016. Disponible en: <https://www.gov.uk/government/publications/hpv-vaccination-pilot-for-men-who-have-sex-with-men-msm> [consultado el 11 de mayo de 2017].
-

- 
- <sup>30</sup> Burchell AN. One step closer in understanding the natural history of anal infection with high-risk human papillomavirus. *J Infect Dis* 2018. doi: 10.1093/infdis/jiy277. [Epub ahead of print].
- <sup>31</sup> Twisk DE, van der Sande MAB, van Eeden A. Detection of Incident Anal High-Risk HPV-DNA in MSM: Incidence or Reactivation?. *J Infect Dis* 2018. doi: 10.1093/infdis/jiy276. [Epub ahead of print].
- <sup>32</sup> Meites E, Krishna NK, Markowitz LE, et al. Health care use and opportunities for human papillomavirus vaccination among young men who have sex with men. *Sex Transm Dis* 2013; 40:154–157.