Artículo de revisión
Ginecol Obstet Mex 2024; 92 (6): 267-273.

https://doi.org/10.24245/gom.v92i6.9659

Vacuna nonavalente contra el virus del papiloma humano: una estrategia para prevenir el cáncer de cuello uterino

Nonavalent vaccine against human papillomavirus: a strategy to prevent cervical cancer.

Andrés Felipe Anaya Rodríguez

Resumen

ANTECEDENTES: El cáncer de cuello uterino es un problema de salud pública debido a su alta incidencia. Su causa principal es el virus del papiloma humano trasmitido por contacto sexual. Una herramienta de prevención es la inmunización. En la actualidad existen tres vacunas; de ellas, la nonavalente es la más reciente.

OBJETIVO: Investigar la bibliografía reciente y describir los desenlaces con la aplicación de la vacuna nonavalente a pacientes con cáncer de cuello uterino.

METODOLOGÍA: Búsqueda de artículos en la base de datos Pubmed con el descriptor "nonavalente" y los términos MeSH "vacuna recombinante nonavalente contra el virus del papiloma humano", "vacunas contra el virus del papiloma humano" y "cáncer de cuello uterino"; lo anterior con las reacciones adversas, efectividad y repercusión de la vacuna nonavalente contra el cáncer de cuello uterino.

RESULTADOS: Se encontraron 107 artículos de los que se excluyeron 80 por duplicados, títulos confusos y resúmenes incompletos, sin aporte de datos referentes al estudio. Al final, solo se analizaron 27 fuentes.

CONCLUSIONES: La vacuna nonavalente tiene alcance en contra de cinco genotipos de alto riesgo: más que otras vacunas. Es efectiva contra las enfermedades provocadas por el virus del papiloma humano, incluidas las neoplasias intraepiteliales cervicales y el cáncer de cuello uterino. Además, tiene un perfil de seguridad similar al de las vacunas predecesoras, aunque su efectividad está ligada a otros factores.

PALABRAS CLAVE: Vacuna nonavalente contra el virus del papiloma humano; cáncer de cuello uterino; efectividad; seguridad.

Abstract

BACKGROUND: Cervical cancer is a public health problem due to its high incidence. Its main cause is the human papillomavirus transmitted by sexual contact. One prevention tool is immunization. At present there are three vaccines, the nonavalent is the most recent.

OBJECTIVE: To investigate the recent literature and describe the findings with the application of the nonavalent vaccine in patients with cervical cancer.

METHODOLOGY: Search of articles in the Pubmed database with the descriptor "nonavalent" and the MeSH terms "recombinant nonavalent human papillomavirus vaccine", "human papillomavirus vaccines" and "cervical cancer"; the above with adverse reactions, effectiveness and impact of the nonavalent vaccine against cervical cancer.

Médico cirujano, Clínica FOSCAL, Bucaramanga, Santander, Colombia.

Recibido: marzo 2024

Aceptado: mayo 2024

Correspondencia
Andrés Felipe Anaya Rodríguez
andresfar061@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Anaya-Rodríguez AF. Vacuna nonavalente contra el virus del papiloma humano: una estrategia para prevenir el cáncer de cuello uterino. Ginecol Obstet Mex 2024; 92 (6): 267-273.

RESULTS: We found 107 articles of which 80 were excluded due to duplicates, confusing titles and incomplete abstracts, without providing data related to the study. In the end, only 27 sources were analyzed.

CONCLUSIONS: The nonavalent vaccine has reach against five high-risk genotypes; more than other vaccines. It is effective against diseases caused by human papillomavirus, including cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. In addition, it has a safety profile similar to that of its predecessor vaccines, although its effectiveness is linked to other factors.

KEYWORDS: human papillomavirus nonavalent vaccine, uterine cervical cancer, effectivity, security.

ANTECEDENTES

El virus del papiloma humano es un virus de tipo ADN proveniente de la familia *Papillomaviridae*, con un tropismo importante por las células escamosas epiteliales. Para que este virus infecte se requiere que entre a las células madre basales del epitelio, que se encuentran cubiertas por diferentes capas de células diferenciadas; por eso el virus debe ingresar e infectar a cada una de éstas hasta llegar a las células basales. La zona de transición escamo-columnar del cuello del útero es muy vulnerable y es por ésta por donde fácilmente puede llegar hasta su blanco.[1] Con independencia del genotipo, un 90% de las infecciones por este virus se curan en el trascurso de los primeros dos años después de adquirida.[2] El virus del papiloma humano tiene la capacidad de causar carcinogénesis, gracias a sus componentes virales, sobre todo de E6 y E7, causantes del crecimiento inapropiado celular y la inestabilidad cromosómica. Esto no depende solo del virus sino de la persistencia y del sitio de infección, pues cuando la infección se inicia en la unión escamo-columnar no puede haber un apropiado control de las células basales. Asimismo, también es necesaria la concurrencia de otros factores que influyen en la historia natural de la enfermedad: el estado inmunológico de la paciente, hábito tabáquico, consumo de anticonceptivos combinados orales, paridad numerosa y el antecedente de otras enfermedades de trasmisión sexual.[3]

El cáncer de cuello uterino sigue siendo un problema de salud pública debido a su gran repercusión en la sociedad, a pesar de los múltiples programas y estrategias existentes de prevención. Desde el punto de vista global, el cáncer cervical es el cuarto tipo de neoplasia más frecuente.[4] No obstante, su epidemiología depende, en gran medida, del progreso de cada país, por lo que en naciones de bajo y mediano ingreso es la segunda causa más frecuente de cáncer.[5] Debido a que la principal causa de cáncer de cuello uterino es el virus del papiloma humano, un patógeno trasmitido mediante el contacto sexual, una de las principales estrategias preventivas es la vacunación.[6] Puesto que el virus del papiloma humano también da origen a otras enfermedades contribuye a la protección no solo de mujeres sino también de hombres.[7] Existen las vacunas bivalentes (cepas 16 y 18) y tetravalentes (cepas 6, 11, 16 y 18) que han demostrado efectividad incluso en población de alto riesgo.[8] A finales del 2014 la *Food and Drug Administration* de

https://doi.org/10.24245/gom.v92i6.9659

Estados Unidos aprobó la vacuna nonavalente,[9] con efecto en las cepas previas más la 31, 33, 45, 52 y 58.[5] Por lo tanto, tomando en cuenta su reciente aparición, es menester revisar lo publicado y analizar los diferentes desenlaces, reacciones adversas, efectividad y repercusión como método preventivo en contra del cáncer de cuello uterino.

METODOLOGÍA

Estudio retrospectivo efectuado mediante una revisión bibliográfica en la base de datos PubMed con el descriptor "nonavalent" y los términos MeSH "human papillomavirus recombinant vaccine nonavalent", "human papillomavirus vaccines" y "cervical cancer, uterine". *Criterios de inclusión:* estudios observacionales, casos y controles, revisiones sistemáticas y metanálisis. Los filtros aplicados fueron: fecha de publicación en los últimos 10 años, efectuados en humanos y escritos en inglés o español. De los encontrados se evaluaron los títulos de cada uno y se seleccionaron los que tuvieron relación con el tema de estudio. Se revisaron los resúmenes de cada uno y se seleccionaron los pertinentes. *Criterios de exclusión:* protocolos de investigación y artículos que no estudiaran la aplicación de la vacuna nonavalente en relación con la prevención del cáncer de cuello uterino.

RESULTADOS

Se seleccionaron 33 artículos que reunieron los criterios de inclusión para su análisis. De éstos, en los que se llevaron a cabo en países desarrollados se evidencia el potencial de la vacuna para prevenir no solo el cáncer de cuello uterino, sino también las neoplasias intraepiteliales cervicales y otras enfermedades relacionadas con el virus del papiloma humano. En comparación con las vacunas previas, la nonavalente, que es activa en contra de otras cepas de alto riesgo, es capaz de disminuir en un 15 a 20% la incidencia de cáncer de cuello uterino[10,11,12] y un 17% más de las neoplasias intraepiteliales cervicales. Este último dato se ha subestimado porque los genotipos cubiertos causan el 82% de estas lesiones.[11] Es decir, que en realidad podría proteger del 25 al 33% de las neoplasias cervicales de alto grado y un 12 a 22% de las de bajo grado.[13] Un estudio efectuado en Brasil, México, India y China encontró que al añadir la cobertura en contra de las cepas 31, 33, 45, 52 y 58 se aumenta el porcentaje de prevención en un 12 a 19% de cáncer de cuello uterino invasivo.[14]

Con el alcance que en la actualidad existe para las vacunas bivalentes y tetravalentes podría disminuirse en 73% la incidencia de cáncer de cuello uterino y un 49% la mortalidad por esta causa.[10] Y con adecuados programas de prevención y un alcance del 60% de niñas, la incidencia podría disminuir un 92% y la de las neoplasias intraepiteliales cervicales un 96%.[11] Un estudio llevado a cabo en Suecia concluyó que con la vacuna nonavalente podría abarcarse, incluso, hasta un 90% de las neoplasias intraepiteliales cervicales grado 3 y el 97% del cáncer invasivo de cuello uterino, mientras que sus predecesoras solo tienen efectividad en 62 y 73%, respectivamente.[15] Otro estudio concuerda en un porcentaje de alcance de la vacuna nonavalente respecto de las neoplasias intraepiteliales cervicales grado 3.[16] Esto podría tener una repercusión positiva en los sistemas de salud pública al reducir los costos relacionados con el tratamiento de estas lesiones.[17] Se estima que la mortalidad podría disminuir hasta 7 veces con los esquemas de la vacuna nonavalente, a diferencia de los tamizajes que solo lo logran de 2 a 4 veces.[18] El costo-beneficio con la aplicación de la vacuna nonavalente se estima en, aproximadamente, 65,000 dólares americanos por año de vida ajustado por calidad. Para que éste fuera el mismo para las otras vacunas se necesitaría aumentar en un 11% el alcance de las vacunas previas, lo que implicaría un gasto millonario.[10] Un punto a tener en cuenta es que uno de los criterios para que el cambio de esque-

ma de vacunación con la vacuna nonavalente sea costo-efectivo es que su precio por dosis no sea mayor a 13 dólares en comparación con la tetravalente ni 18 dólares de la bivalente.[19,20,21]

Por lo que se refiere al esquema de vacunación se plantea que menos de tres dosis pueden ser suficientes para proteger en contra de la infección con el virus del papiloma humano pero se desconoce el tiempo de este efecto. Por esto, 1 o 2 dosis pueden ser efectivas, pero insuficientes.[10] Además, es menos costo-efectiva la vacunación posterior a los 18 años de edad.[21] En cuanto a la aplicación de esta vacuna en pacientes previamente inmunizadas con tres dosis de la vacuna tetravalente, se ha observado que la respuesta inmunitaria es más alta para los serotipos que incluye, mientras que los 5 nuevos introducidos tenían una respuesta relativamente baja,[22] esto quizá debido a que no hay indicios de reacción cruzada.[11]

Repercusión en la salud y sociedad

En los últimos 50 años, la infección por virus del papiloma humano ha aumentado en prevalencia debido a los cambios en el comportamiento sexual.[18] Por ello la incidencia de lesiones neoplásicas y cáncer de cuello uterino también lo ha hecho, generando la necesidad de estrategias con mejor y mayor alcance. En distintos estudios se demuestra que la vacuna nonavalente es mejor costo-efectiva que las previas.[10,11,13,17,20,23,24] Esto se asocia con la prevalencia de enfermedades causadas por los cinco nuevos genotipos.[22] A pesar de lo anterior, no se encontraron los mismos resultados en un estudio efectuado en China en mujeres jóvenes que no estaban previamente infectadas por el virus del papiloma humano (a menos que se tenga en cuenta no solo para la prevención del cáncer de cuello uterino sino para otras lesiones originadas por este virus).[25] De la misma manera, otro estudio en Singapur evidenció que la vacuna nonavalente no representa una opción costo-efectiva al comparar con la bivalente, a pesar de que disminuye la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino, su inclusión estaría justificada si se redujera el costo.[26]

En un estudio con modelo matemático calcularon un riesgo absoluto de 2 por cada 100,000 mujeres vacunadas en comparación con 20 por cada 100,000 no vacunadas con la vacuna nonavalente al tener un alcance del 60%. Es necesario tener en cuenta la población que se vacuna y su alcance porque esto puede favorecer la vacunación con los biológicos predecesores.[27] Además, es necesario analizar la repercusión de la nueva vacuna en relación con el amplio espectro de enfermedades en las que tiene utilidad. Por ejemplo, en España se encontró que la vacuna es costo-efectiva si se aplica a mujeres y hombres porque, además de prevenir el cáncer de cuello uterino, disminuye la cantidad de casos de verrugas genitales y la incidencia de cáncer anal.[28]

Al no disponer de los costos indirectos y la pérdida de ingresos debida a lo incapacitante del cáncer, hay una subestimación de las ventajas económicas que aportaría esta estrategia preventiva. Además, como su alcance es 20% mayor que el de las vacunas de primera generación habría una disminución en la toma de citologías, lo que repercute en la salud pública.[11] De esta manera aporta más ventajas con el mismo o más bajo costo social. La incidencia de cáncer de cuello uterino se reduce, lo mismo que los costos por la prestación de servicios.[10] Los logros epidemiológicos son alcanzables si se logra inmunizar a más del 80% de una población.[13]

Entre los riesgos que pueden sobrevenir, si disminuyen los tamizajes para lesiones precancerosas y cáncer de cuello uterino, debido a la buena efectividad de la vacuna, los casos que no sean protegidos por ésta se detectarían tardíamente; por lo tanto, se aconseja primero la inmunización y luego la continuación de los programas

https://doi.org/10.24245/gom.v92i6.9659

de tamizaje para mitigar el riesgo residual.[18] Hay evidencia que indica que si el alcance de la vacunación es amplio podría eliminarse el tamizaje o solo sería necesario practicar 1 o 2 estudios en toda la vida de las pacientes.[29]

Por lo que toca al ámbito social puede disminuir el sufrimiento emocional relacionado con los reportes de los tamizajes, las preocupaciones del potencial de fertilidad, la posibilidad de una situación de discapacidad de por vida, tratamiento médico, seguimiento y la posibilidad de requerir una intervención quirúrgica.[11,17]

Seguridad de la vacuna: efectos y reacciones adversas

La vacuna nonavalente ha demostrado que su perfil de seguridad es comparable al de la tetravalente,[22] aunque con mayor probabilidad de reacciones locales o relacionadas con el sitio de inyección debido a los excipientes con los que está compuesta la vacuna;[12] esta diferencia es del 6%.[19,30] El adyuvante usado en la nonavalente es más del doble que el de la tetravalente, además tiene mayor contenido de partículas similares a virus.[31] Las reacciones adversas relacionadas con el sitio de inyección más frecuentes fueron: dolor, edema, eritema y prurito.[30]

Los síntomas sistémicos más frecuentes con la vacuna nonavalente fueron: cefalea, fiebre,[22] náuseas, mareo y fatiga.[30] Otros efectos relevantes: Guillain-Barré, anafilaxia, convulsiones y tromboembolismos, de los que no se encontró relación alguna.[32] En relación con la aplicación de la vacuna a las embarazadas se observó que la proporción de nacimientos vivos, complicaciones obstétricas, abortos espontáneos y muertes fetales tardías fue con cualquiera de las dos vacunas.[30] Un ensayo de cohorte observacional estudió la exposición a la vacuna durante el embarazo poco antes y después de éste y no encontró una asociación con abortos espontáneos ni desenlaces adversos en el nacimiento, como: parto pretérmino, pequeño para la edad gestacional y defectos anatómicos.[33]

En relación con la inmunización con la vacuna nonavalente a pacientes previamente vacunados con la tetravalente se encontró una tasa más alta de edema y eritema en el sitio de punción.[21] Por lo que hace a la administración concomitante de otras vacunas se registró un ligero aumento de reacciones locales.[22]

DISCUSIÓN

El virus del papiloma humano es cada vez más frecuente debido a los cambios en los hábitos sexuales y prácticas inseguras[18] que han aumentado la incidencia de lesiones preneoplásicas y de cáncer de cuello uterino, enfermedad de interés de salud pública por ser susceptible de prevención mediante distintas estrategias. Luego de la creación de las vacunas bivalentes y tetravalentes aparece la vacuna nonavalente, que produce inmunización contra las proteínas L1 (importantes para la entrada del virus a la célula) de dos genotipos de bajo (6 y 11) y alto riesgo (16 y 18) que ya contenían sus predecesoras y cinco nuevos genotipos de alto riesgo (31, 33, 45, 52 y 58)[31] que protegen en contra del 90% de los cánceres de cuello uterino.[19]

La vacuna nonavalente es una estrategia costo-efectiva debido al porcentaje de casos prevenibles;[10,11,13,17,20] sin embargo, para que pueda llegar a demostrar todo su potencial es necesario aumentar su alcance en la población, para que su efecto se refleje en ahorro del presupuesto destinado al tratamiento del cáncer. De manera individual mejoraría la calidad de vida de las mujeres y evitaría situaciones preocupantes y estresantes.[11]

La vacuna nonavalente tiene un perfil de seguridad similar al de su antecesora,[22] aunque con mayor frecuencia da lugar a reacciones locales

de dolor, eritema, prurito y edema,[30] quizá debidas a la composición de la vacuna. Las reacciones adversas sistémicas más frecuentes son la cefalea y la fiebre.[22] Hasta el momento se desconoce algún efecto importante que pueda alterar la integridad de la población.

A pesar de que esta investigación se efectuó con un enfoque hacia el cáncer de cuello uterino por su importancia global, la vacuna nonavalente tiene la capacidad de prevenir otras afecciones: verrugas genitales y el cáncer de ano,[28] por lo que es pertinente el conocimiento y aplicación de este tipo de estrategias.

CONCLUSIÓN

La inmunización con la vacuna nonavalente es una estrategia efectiva contra el cáncer de cuello uterino otorgada por su alcance a genotipos de alto riesgo del virus del papiloma humano, así como la aplicación de las vacunas bi y tetravalentes, además de su perfil de seguridad similar al de las vacunas antecesoras. No obstante, requiere de un amplio alcance, fácil acceso a la población, educación para favorecer su aceptación y la aplicación concomitante de otras estrategias de salud pública.

REFERENCIAS

1. Harden ME, Munger K. Human papillomavirus molecular biology. Mutat Res - Rev Mut Res 2017; 772: 3-12. https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.07.002
2. Gravitt P, Winer R. Natural history of HPV infection across the lifespan: role of viral latency. Viruses 2017; 9: 267. http://dx.doi.org/10.3390/v9100267
3. Graham SV. The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review. Clin Sci 2017; 131 (17): 2201-21. https://doi.org/10.1042/CS20160786
4. Buskwofie A, David-West G, Clare CA. A Review of Cervical Cancer: Incidence and Disparities. J Natl Med Assoc 2020; 112 (2): 229-32. https://doi.org/10.1016/j.jnma.2020.03.002
5. Vu M, Yu J, Awolude OA, et al. Cervical cancer worldwide. Curr Probl Cancer 2018; 42 (5): 457-65. https://doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2018.06.003
6. Yousefi Z, Aria H, Ghaedrahmati F, Bakhtiari T, et al. An Update on human papilloma virus vaccines: History, types, protection and efficacy. Front Immunol 2022; 12. http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2021.805695
7. Aranda-Flores CE. Infección por el virus del papiloma humano en varones. Ginecol Obstet Mex 2015; 83: 697-706. https://ginecologiayobstetricia.org.mx/articulo/infeccion-por-el-virus-del-papiloma-humano-en-varones
8. Lazcano-Ponce E, Salmerón J, González A, et al. Prevention and control of neoplasms associated with HPV in high-risk groups in Mexico City: The Condesa Study. Salud Publica Mex 2018; 60 (6): 703-12. https://doi.org/10.21149/10034
9. Johnson CA, James D, Marzan A, Armaos M. Cervical cancer: an overview of pathophysiology and management. Semin Oncol Nurs 2019; 35 (2): 166-74. https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.02.003
10. Durham DP, Ndeffo-Mbah ML, Skrip LA, Jones FK, et al. National and state-level impact and cost-effectiveness of nonavalent HPV vaccination in the United States. Proc Natl Acad Sci USA 2016; 113 (18): 5107-12. https://doi.org/10.1073/pnas.1515528113
11. Boiron L, Joura E, Largeron N, Prager B, et al. Estimating the cost-effectiveness profile of a universal vaccination programme with a nine-valent HPV vaccine in Austria. BMC Infect Dis 2016; 16: 153. https://doi.org/10.1186/s12879-016-1483-5
12. Forster AS, Waller J. Taking stock and looking ahead: Behavioural science lessons for implementing the nonavalent human papillomavirus vaccine. Eur J Cancer 2016; 62: 96-102. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.04.014
13. Riethmuller D, Jacquard AC, Lacau St Guily J, Aubin F, et al. Potential impact of a nonavalent HPV vaccine on the occurrence of HPV-related diseases in France. BMC Public Health 2015; 15: 453. https://doi.org/10.1186/s12889-015-1779-1
14. Serrano B, Alemany L, Alonso de Ruiz P, Tous S, et al. Potential impact of a 9-valent HPV vaccine in HPV-related cervical disease in 4 emerging countries (Brazil, Mexico, India and China). Cancer Epidemiology 2014; (38): 748-56. https://doi.org/10.1016/j.canep.2014.09.003
15. Egli-Gany D, Spaar Zographos A, Diebold J, Masserey Spicher V, et al. Human papillomavirus genotype distribution and socio-behavioural characteristics in women with cervical pre-cancer and cancer at the start of a human papillomavirus vaccination programme: the CIN3+ plus study. BMC Cancer 2019; 19 (1): 111. https://doi.org/10.1186/s12885-018-5248-y
16. Inturrisi F, Lissenberg-Witte BI, Veldhuijzen NJ, Bogaards JA, et al. Estimating the direct effect of human papillomavirus vaccination on the lifetime risk of screen-detected cervical precancer. Int J Cancer 2021; 148 (2): 320-28. https://doi.org/10.1002/ijc.33207
17. Capra G, Giovannelli L, Matranga D, Bellavia C, et al. Potential impact of a nonavalent HPV vaccine on HPV related low-and high-grade cervical intraepithelial lesions: A refer-

https://doi.org/10.24245/gom.v92i6.9659

ral hospital-based study in Sicily. Hum Vaccin Immunother 2017; 13 (8): 1839-43. https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1319026

18. Petry KU, Bollaerts K, Bonanni P, Stanley M, et al. Estimation of the individual residual risk of cervical cancer after vaccination with the nonavalent HPV vaccine. Hum Vaccin Immunother 2018; 14 (7): 1800-6. https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1450125
19. Mariani L, Preti M, Cristoforoni P, Stigliano CM, et al. Overview of the benefits and potential issues of the nonavalent HPV vaccine. Int J Gynaecol Obstet 2017; 136 (3): 258-65. https://doi.org/10.1002/ijgo.12075
20. Ng SS, Hutubessy R, Chaiyakunapruk N. Systematic review of cost-effectiveness studies of human papillomavirus (HPV) vaccination: 9-Valent vaccine, gender-neutral and multiple age cohort vaccination. Vaccine 2018; 36 (19): 2529-44. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.03.024
21. Chesson HW, Laprise JF, Brisson M, Markowitz LE. Impact and cost-effectiveness of 3 doses of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine among US females previously vaccinated with 4-Valent HPV Vaccine. J Infect Dis 2016; 213 (11): 1694-700. https://doi.org/10.1093/infdis/jiw046
22. Lopalco PL. Spotlight on the 9-valent HPV vaccine. Drug Des Devel Ther. 2017; 11: 35-44. https://doi.org/10.2147/DDDT.S91018
23. Mahumud RA, Alam K, Dunn J, Gow J. The cost-effectiveness of controlling cervical cancer using a new 9-valent human papillomavirus vaccine among school-aged girls in Australia. PLoS One 2019; 14 (10): e0223658. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223658
24. Michaeli DT, Stoycheva S, Marcus SM, Zhang W, et al. Cost-effectiveness of bivalent, quadrivalent, and nonavalent HPV Vaccination in South Africa. Clin Drug Investig 2022; 42 (4): 333-43. https://doi.org/10.1007/s40261-022-01138-6
25. Jiang Y, Ni W, Wu J. Cost-effectiveness and value-based prices of the 9-valent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical cancer in China: an economic modelling analysis. BMJ Open 2019; 9 (11): e031186. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031186
26. Phua LC, Choi HCW, Wu J, Jit M, et al. Cost-effectiveness analysis of the nonavalent human papillomavirus vaccine for the prevention of cervical cancer in Singapore. Vaccine. 2022; 39 (16): 2255-63. https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.03.040
27. Naslazi E, Hontelez JAC, Naber SK, van Ballegooijen M, et al. The differential risk of cervical cancer in HPV-vaccinated and -unvaccinated women: a mathematical modeling study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2021; 30 (5): 912-19. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-1321
28. De la Fuente J, Aguado JJH, Martín MS, Boix PR, et al. Estimating the epidemiological impact and cost-effectiveness profile of a nonavalent HPV vaccine in Spain. Human Vaccines & Immunotherapeutics 2019; 15 (7-8) 1949–61. http://dx.doi.org/10.1080/21645515.2018.1560770
29. Simms KT, Smith MA, Lew JB, Kitchener HC, et al. Will cervical screening remain cost-effective in women offered the next generation nonavalent HPV vaccine? Results for four developed countries. Int J Cancer 2016; 139 (12): 2771-80. https://doi.org/10.1002/ijc.30392
30. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. N Engl J Med 2015; 372 (8): 711-23. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1405044
31. Toh ZQ, Kosasih J, Russell FM, Garland SM, et al. Recombinant human papillomavirus nonavalent vaccine in the prevention of cancers caused by human papillomavirus. Infect Drug Resist 2019; 12: 1951-67. https://doi.org/10.2147/IDR.S178381
32. Logroño IEN, Macías ACC, Macías LGC. Eficacia de la vacuna nonavalente en la prevención de la infección por virus papiloma humano (HPV) y cáncer cervical. La Ciencia al Servicio de la Salud 2019; 9 (2): 30-7. http://revistas.espoch.edu.ec/index.php/cssn/article/view/88
33. Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, DeSilva MB, Naleway AL, et al. Association of inadvertent 9-valent human papillomavirus vaccine in pregnancy with spontaneous abortion and adverse birth outcomes. JAMA Netw Open 2021; 4 (4): e214340. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021