



VACUNA FRENTE A LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

1. DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO: (VPH)

Nombre comercial

Gardasil®

Cervarix®

Virus del Papiloma Humano (VPH) que contiene

Proteína L 1 del VHP6 (20g), 11 (40g),
16 (40 g) y 18 (20 g)

Proteína L 1 del
VHP16 (20 g) y 18 (20 g)

Contenido

L1 expresado en levadura (*Saccharomyces cerevisiae*)

L1 expresado en vaculovirus
mediante infección de
Trichoplusia ni

Adyuvante

Sales de Aluminio

AS04 (AL + MPL)

Grupo terapéutico (ATC)

J07BMO. Vacuna vírica

J07BMO. Vacuna vírica

Fabricante

Sanofi Pasteur MSD

GlaxoSmithKline

Fecha de comercialización

Enero 2007

Enero 2008

Posología (3 dosis de 0,5 ml vía IM)

0, 2, 6 meses

0, 1, 6 meses

Condiciones de Prescripción

Receta médica ordinaria

Edades autorizadas por la EMEA

9 a 26 años

10 a 25 años

Nombre comercial	Presentación	PVP (€)	Coste 3 dosis
GARDASIL®	Jeringa precargada +2 agujas suspensión inyectable	155,91	464,58
CERVARIX®	10 jeringas precargadas + 10 agujas 1 jeringa precargada + 1 aguja	1.077,35 150,71	322,89 448,98

- ◆ SIN INNOVACIÓN
- ◆◆ INNOVACIÓN MODERADA
- ◆◆◆ INNOVACIÓN IMPORTANTE



INNOVACIÓN IMPORTANTE: Aportación sustancial a la terapéutica estándar.

Es de gran importancia que se notifique al Centro de Farmacovigilancia de la Región de Murcia las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos. Las **Evaluaciones Farmacoterapéuticas**, editadas por el Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios, informan sobre nuevos principios activos introducidos en España, nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados y/o grupos de medicamentos, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud, con el objetivo de fomentar el uso racional de los medicamentos entre los profesionales de la salud.

Comité de Redacción: Casimiro Jiménez Guillén, Isabel Lorente Salinas, M.ª José Peñalver Jara, M.ª de los Ángeles Brage Tuñón, Francisca Tornel Miñarro, Elvira Navarro Pino. En la elaboración de este boletín han colaborado los técnicos del Servicio de Prevención y Protección de la Salud de la Consejería de Sanidad de la Región de Murcia.

IMPRENTA REGIONAL- D.L.: MU-564-2006 - ISSN: 1234-5678

CENTRO DE INFORMACIÓN Y EVALUACIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS.

Tel.: 968 36 66 45 / 44 - Fax: 968 36 59 40

e-mail: ciemps@listas.carm.es

Dirección: C/ Villaleal, 1-bajo - 30001 - Murcia

Murciasalud: <http://www.murciasalud.es/ciemps>

Introducción:

El virus de papiloma humano (VPH) es un virus DNA de transmisión casi exclusivamente sexual. Existen más de 120 tipos descritos, aunque únicamente 15 están considerados de alto riesgo para el desarrollo de cáncer de cuello de útero. Los distintos tipos de VPH presentan una estructura básica similar, organizada en regiones de expresión temprana (E) y tardía (L) diferenciándose unos de otros en la secuencia de aminoácidos del fragmento L1 inmunogénico de la cápsula. El VPH presenta tropismo selectivo por las células epiteliales de la piel y las mucosas. El VPH es causa necesaria pero no suficiente para el desarrollo de un cáncer de cuello de útero (CCU), supone la muerte anual de 230.000 mujeres en todo el mundo, situándose en el segundo lugar dentro de las muertes producidas por cáncer en mujeres menores de 45 años, y aunque existen otros factores de riesgo asociados, el 70 % de los cánceres cervicales invasivos y el 80% de los adenocarcinomas in situ están relacionados con la infección persistente por las cepas 16 ó 18 del papilomavirus humano. Además existen otras cepas consideradas de alto riesgo (31, 35, 39, 45, 51, 52, 56 y 58) para el desarrollo de cáncer cervical, y cepas de bajo riesgo (6, 11, 40, 42, 53, 54 y 57) relacionadas con la formación de verrugas genitales u otras patologías esencialmente benignas.

La infección genital por el VPH es una de las enfermedades de transmisión sexual más frecuente; si bien en la mayoría de los casos es transitoria y se resuelve espontáneamente en uno o dos años, sólo un 10% de los casos de infección persiste varios años, pudiendo resolverse de modo espontáneo o bien progresar a CCU en 10 ó 20 años, por ello, se han desarrollado vacunas bivalentes VPH16/18 y cuadrivalentes VPH6/11/16/18, cuya eficacia ha sido evaluada en múltiples ensayos clínicos. En dichos ensayos se han seguido las recomendaciones de la OMS y la FDA, y han sido diseñados para estudiar las lesiones precancerosas tales como la neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 ó 3 (CIN 2/3) o el adenocarcinoma in situ (AIS), considerándose que los resultados de estos ensayos podrían ser extrapolados a la prevención del cáncer cervical, ya que estas lesiones tienen un alto potencial de malignidad, y normalmente se recomienda su tratamiento para evitar la progresión de la enfermedad.

A nivel mundial, la prevalencia del VPH en la población femenina se sitúa entre un 10- 15% a partir de los 30-35 años. Se estima que la prevalencia de VPH cervical en la población española oscila entre el 3-6%, siendo una de las más bajas de Europa, tal y como sucede con la incidencia de cáncer de cérvix, el cáncer de cuello de útero representa una baja incidencia (4,5%), dentro de los tumores genitales femeninos que suponen un 16%. En la Región de Murcia en el bienio 2000-2001 se registraron 107 casos de cáncer de cuello uterino y 17 muertes en el año 2005 por esa causa¹.

2. ACCIÓN FARMACOLÓGICA**2.1. Indicaciones clínicas autorizadas en España^{2,3}**

Gardasil® y Cervarix® previenen las lesiones displásicas cervicales de grado moderado a grave (CIN 2/3) y del carcino-

ma cervical relacionado causalmente con los tipos 16 y 18 del VPH. La vacuna tetravalente (TV) previene además las lesiones precancerosas vulvares, vaginales y las verrugas genitales externas (condiloma acuminata) relacionadas con los tipos 6 y 11, 16 y 18 del VPH.

2.2. Mecanismo de acción:

Las vacunas disponibles no son infecciosas, pues no contiene ADN viral, están preparadas a partir de partículas similares al virus (VLPs) altamente purificadas de la proteína L1 de la cápside del virus. La base fundamental de la protección frente a la infección son los anticuerpos neutralizantes tanto del suero como los que trasudan desde éste al moco cérvico-vaginal⁴ y cuyo nivel depende de la concentración sérica de los mismos⁵.

2.3. Posología:

El régimen de vacunación consiste en 3 dosis de 0,5ml administradas por vía intramuscular de acuerdo con el siguiente calendario: 0, 2, 6 meses para la vacuna tetravalente y 0, 1 y 6 meses para la bivalente. El intervalo mínimo entre la 1ª y la 2ª dosis es de 4 semanas y de 12 semanas entre la 2ª y la 3ª⁶.

Factores de riesgo de persistencia de la infección:

El inicio precoz de la actividad sexual y la existencia de varias parejas sexuales han sido identificados como factores de riesgo para el contagio de la infección genital por VPH. Adicionalmente, favorecen la progresión a cáncer de cuello de útero, la alta carga viral, los cuadros de inmunodeficiencia adquirida o genética, factores hormonales, el tabaquismo, la multiparidad y la existencia de otras infecciones de transmisión sexual.

3. EFICACIA**3.1. Ensayos clínicos disponibles**

Los ensayos clínicos publicados han sido doble ciego, aleatorios y controlados con placebo. La eficacia se ha estudiado evaluando distintas variables: eficacia para prevenir el cáncer de cérvix midiendo la aparición de lesiones displásicas cervicales (CIN 2/3) como marcador subrogado, la eficacia profiláctica frente a la infección persistente por los tipos VPH incluidos en las vacunas, y se han realizado ensayos de inmunogenicidad. En el caso de la vacuna tetravalente se ha medido, también, la prevención de lesiones vulvares y vaginales y la prevención de verrugas genitales (condilomas acuminados).

La eficacia de la vacuna tetravalente (TV) fue evaluada en 4 ensayos clínicos de fase II y III, aleatorios, doble ciego y controlados con placebo que incluyeron un total de 20.541 mujeres de 16 a 26 años. Las variables primarias de eficacia incluyeron lesiones vulvares (VIN), vaginales (VaIN) y verrugas genitales relacionadas con VPH 6, 11, 16 o 18, y CIN de cualquier grado (FUTURE I¹⁰), y CIN 2/3 y AIS relacionados con VPH 16 ó 18 (FUTURE II¹¹). En

cuanto a la eficacia en sujetos con infección previa o en curso, no hubo ninguna evidencia de protección frente a la enfermedad causada por los tipos del VPH para los cuales los sujetos fueron PCR positivos y/o seropositivos al inicio. Sin embargo, los individuos que ya estaban infectados por uno o más de los tipos de VPH de la vacuna antes de la vacunación estuvieron protegidos de la enfermedad clínica causada por los restantes tipos de VPH de la vacuna. La eficacia de la vacuna bivalente (BV) fue evaluada en dos ensayos clínicos de fase II y III, aleatorios, doble ciego, controlados que incluyeron un total de 19.778 mujeres de 15 a 25 años de edad. Dicha vacuna contiene el adyuvante AS04 compuesto por lípidos y aluminio, que podría aumentar su inmunogenicidad e inducir inmunidad cruzada para genotipos no incluidos en la vacuna^{7,12}.

Como puede observarse, la eficacia de las dos vacunas es superior al 90% en mujeres sin infección previa por los virus incluidos en la vacuna y disminuye notablemente cuando se analizan conjuntamente todas las mujeres, estuvieran o no infectadas, reduciéndose hasta un 44% en la prevención del cáncer de cuello de útero (CIN 2/3 o AIS), (datos disponibles de vacuna TV). Si se incluyen las lesiones no asociadas a los tipos de virus contra los que se vacuna, la eficacia baja hasta un 17% para el CCU, un 26 % frente a lesiones vulvares y vaginales de alto grado y a un 51% en el caso de los condilomas¹¹.

Se dispone de datos a los 42 meses de seguimiento de la vacuna tetravalente para la protección cruzada frente a CIN 2-3 o adenocarcinoma *in situ* causada por otros tipos oncogénicos. Al analizar la protección por tipos individuales en mujeres sin infección por el tipo en estudio antes de la primera dosis y que recibieron al menos una dosis de vacuna se observa protección significativa frente al genotipo 31 (eficacia: 55.6%)¹⁵.

Por su parte la vacuna bivalente dispone de resultados a 76 meses¹⁷ frente a infecciones incidentes causadas por los genotipos 45 (eficacia VPH 45:78%) y frente al genotipo 31 (eficacia VPH 31:60%).

Es importante destacar que las vacunas no son terapéuticas, es decir no aclaran la infección ni las lesiones que ya estaban presentes antes de la vacunación¹⁸.

3.2. Inmunogenicidad

En los ensayos clínicos se ha estudiado la inmunogenicidad en chicos y chicas de 9 a 15 años para la vacuna tetravalente¹⁶ y de 10 a 55² años para la bivalente. Prácticamente todos los sujetos participantes seroconvirtieron un mes después de la administración de la tercera dosis. Hasta el momento tras 6,4 años para la bivalente y 4,5 años para la tetravalente, los títulos de anticuerpos se han mantenido más elevados que los producidos por la infección natural, observándose incluso respuestas anamnésicas tras un recuerdo a los 5 años de la primovacuna¹⁹. Los títulos de anticuerpos alcanzados en las niñas (9-15 años) son muy superiores a los alcanzados en mujeres (15-25 años).

Aún no se conoce el nivel mínimo de anticuerpos que se correlaciona con la protección clínica²⁰.

Tabla 1. Eficacia de las vacunas respecto a las lesiones relacionadas con los tipos VPH que contiene la vacuna (Intervalo de confianza 95%, [†] 97.9%).

VACUNA TETRAVALENTE (VPH 6/11/16/18)					
Referencia	Variable de estudio	Fase	Seguimiento	Eficacia PP*	Eficacia ITT [§]
Villa LL et al. ⁹	CIN/VIN/VaIN 1+ y condiloma	II	3+2 años	100% (16-100)	
FUTURE I ¹⁰	VIN 2/3 o VaIN 2/3	III	3 años	100%(49-100)	62% (<0 a 89)
FUTURE I ¹⁰	Verrugas genitales	III	3 años	100%(92-100)	96% (86-99)
FUTURE II ¹¹	CIN 2/3 o AIS	III	3 años	98% (86-100)	44% (26 a-58)
VACUNA BIVALENTE (VPH 16/18)					
Referencia	Variable de estudio	Fase	Seguimiento	Eficacia PP*	Eficacia ITT [§]
Harper et al. ⁷	CIN 1+	II	4,5 años	100% (42-100)	
PATRICIA ¹²	CIN1+	III	1,25 años	96% (71-100) [†]	
PATRICIA ¹²	CIN 2/3, AIS	III	1,25 años	100% (74-100) [†]	

*PP: Análisis por protocolo. Análisis de las mujeres que no estaban infectadas por los genotipos del VPH incluidos en la vacuna antes de la administración de la primera dosis, recibieron las tres dosis de la vacuna en 1 año y no incumplieron el protocolo.

§ITT: Análisis por intención de tratar. Análisis de todas las mujeres que fueron reclutadas para el estudio estuvieran o no infectadas por el VPH y que recibieron al menos una dosis de vacuna.

4. SEGURIDAD

Hasta la fecha ambas vacunas se han mostrado básicamente seguras. Son muy frecuentes los efectos adversos localizados en el sitio de la inyección que incluyen: dolor, hinchazón, enrojecimiento, otros efectos descritos son fiebre y cefalea, es rara la aparición de urticaria y se han descrito casos aislados de dificultad respiratoria (broncoespasmo) y de anafilaxia.

Utilización en situaciones especiales

Las vacunas deben administrarse con precaución en pacientes con trombocitopenia o trastornos de la coagulación, o en aquellos que sufran alteración de su respuesta inmune. La vacuna tetravalente ha mostrado compatibilidad con la vacuna de la Hepatitis B y la vacuna bivalente con la vacuna de tétanos, polio inactivada y difteria-tosferina acelular de carga reducida²¹. Están contraindicadas en caso de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Tampoco debe administrarse si la paciente padece una enfermedad aguda o grave que curse con fiebre alta.

- Embarazo o lactancia: Los datos actuales no son suficientes para recomendar su uso durante el embarazo. Se puede administrar a mujeres en periodo de lactancia.
- Niños. No está recomendada para su uso en niños menores de 9 años de edad debido a la ausencia de datos sobre inmunogenicidad, seguridad y eficacia.
- Los individuos con la respuesta inmune alterada, ya sea debido al uso de una terapia inmunosupresora potente, a un defecto genético o por infección por VIH, podrían no responder óptimamente a la vacuna.

5. EVALUACIÓN ECONÓMICA

Estudios publicados de la vacunación de VPH en Estados Unidos¹³ y en Reino Unido¹⁴ confirman la costo efectividad de la vacunación de chicas de 11 y 12 años. En el estudio realizado en Reino Unido se concluye que la cobertura del 80% resultaría costo efectiva si la duración de la protección de la vacuna fuera más de 10 años, hecho que actualmente se desconoce.

6. CONCLUSIONES

6.1. Resumen de los aspectos más significativos:

- La infección de VPH es una infección de transmisión sexual muy común, que en la mayoría de los casos resuelve espontáneamente; sin embargo, un pequeño porcentaje de casos puede evolucionar al desarrollo de lesiones pre y neoplásicas de cuello de útero, así como a otros cánceres y lesiones anogenitales.
- La eficacia en la prevención de lesiones precancerosas y cáncer cervical producida por los tipos VPH 16 y 18 es superior al 90% en mujeres (15-26 años) que no han estado infectadas por estos tipos de VPH. Sin embargo, y como es de esperar, se reduce en gran medida al analizar conjuntamente las mujeres expuestas a los tipos oncogénicos incluidos o no en la vacuna.

- Su eficacia en adolescentes y niñas entre 9 y 15 años se ha extrapolado a partir de los datos de inmunogenicidad observados en esta franja de edad.
- No se ha estudiado su eficacia en varones, aunque sí produce buena respuesta inmune.
- Aún no se dispone de datos publicados de eficacia y seguridad en mujeres por encima de los 26 años.
- Hasta el momento se desconoce la duración de la protección y el parámetro sérico subrogado de esa protección. No se ha establecido si es necesaria una dosis de recuerdo.
- La vacuna no es un sustituto del cribado (Test de Papanicolaou y citología) el cual se debe seguir haciendo según las recomendaciones actuales ya que la vacuna no protege frente a todos los tipos oncogénicos.

6.2. Vacunación frente al VPH en la Región de Murcia:

Se ha introducido en el calendario de vacunación infantil la vacuna frente al VPH, iniciándose en la cohorte de las nacidas en 1995, que se llevará a cabo en el ámbito escolar. La vacunación comenzará durante el presente curso escolar 2008/09. La vacuna seleccionada por el Programa de Vacunaciones de la Región de Murcia para este primer año es la bivalente. A las niñas nacidas en 1994 se les administrará la vacuna en los centros de salud a partir de marzo de 2009.

BIBLIOGRAFÍA

1. Registro del cáncer. Servicio de Epidemiología. Consejería de Sanidad. Región de Murcia
2. European Medicines Agency. Ficha técnica Cervarix®. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cervarix/H-721-PI-es.pdf>
3. European Medicines Agency. Ficha técnica Gardasil®. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/H-703-PI-es.pdf>
4. Human papillomavirus and HPV vaccines. Technical information for policy-makers and health professionals. World Health Organization, 2007.
5. Kemp T, et al. Evaluation of systemic and mucosal anti-HPV16 and anti-HPV18 antibody responses from vaccinated women. *Vaccine* 2008;26:3608-3616.
6. Centers for Disease Prevention and Control. Quadrivalent human papillomavirus vaccine. *MMWR* 2007;56 (No. RR-2):17.
7. Harper DM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367:1247-55.
8. Adult KA, et al. The future II study group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 and grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomized clinical trials. *Lancet*. 2007; 369: 1861-68.
9. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer*. 2006; 95(11):1459-66.
10. Garland SM, et al. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent Anogenital Diseases. *N Engl J Med*. 2007;356:1928-43.
11. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med*. 2007;356:1915-27.
12. Paavonen J, et al efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 369: 2161-70.
13. Kim J. J., Goldie S. Health and economic implications of HPV vaccination in the United States. *N Engl J Med*. 2008; 359:821-832.
14. Jit M, Hong Choy Y, Edmunds J. Economic evaluation of human papillomavirus vaccination in the United Kingdom. *BMJ* 2008; 337:769
15. European Medicines Agency. European Public Assessment Report. Gardasil. Product information. Revision 7. Published 15/09/2008.
16. Block SL, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics*. 2006;118(5):2135-45.
17. Harper D, Gall S, Naud P, Quint W, Dubin G, Jenkins D. Sustained immunogenicity and high efficacy against HPV-16/18 related cervical neoplasia: long-term follow up through 6.4 years in women vaccinated with Cervarix (GSKS HPV 16/18 AS04 candidate vaccine). *Gynecol Oncol* 2008;109:158-159.
18. Hildesheim A, Herrero R, Wacholder Sh, Rodríguez A, Solomon D, Bratti M et al. Effect of human papillomavirus 16/18 virus like particle vaccine among young women with preexisting infection. A randomized trial. *J Am Med Assoc* 2007;298:743-753.
19. Olsson S, Villa L, Costa R, Petta C, Andrade R, Malm Ch et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007;25:4931-4939.
20. Stanley M. Prophylactic HPV vaccines. *J Clin Pathol* 2007;60:961-965.
21. Schwarz T, et al. Co-administration of GSK'S AS04 adjuvanted cervical cancer vaccine with combined dTpa-IPV vaccine in girls aged 10-18 years. Presented at the 13th International Congress on Infectious Diseases. Kuala Lumpur, Malaysia, June 19-22, 2008.

