

### ESPECIALIDADES FARMACÉUTICAS:

**GARDASIL®** jeringa precargada + 2 agujas suspensión inyectable (154,86 €)

**CERVARIX®** jeringa precargada + aguja de inyección (149,66 €)

**CERVARIX®** 10 jeringas precargadas + 10 agujas de inyección (1076,30 €)

GRUPO TERAPÉUTICO: J07BM

Vacunas del papilomavirus.

### CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y CONSERVACIÓN:

Receta médica, diagnóstico hospitalario sin cupón precinto. Conservar entre 2-8 °C y proteger de la luz. Caducidad inferior a 5 años.

FECHA DE LA REVISIÓN: Abril 2008.

### COSTES COMPARATIVOS:



Costes comparativos aproximados (PVP, €) de un régimen completo de tratamiento (elaboración propia).

Fuente: BOT Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Disponible en: <http://www.portalfarma.com> (acceso 4-4-2008)

Cómo citar este boletín: Comité Editorial de las Áreas 1, 2, 3 y 7 de Atención Primaria. Servicio Madrileño de Salud. Vacunas frente al virus del papiloma humano. *Notas Farmacoter.* 2008; 15 (5):17-18.

A partir del segundo semestre del presente año estará incluida en el calendario vacunal de la Comunidad de Madrid para las niñas que cumplan 14 años en 2008. Actualmente no se conoce cuál de las dos vacunas se administrará.

La infección genital por el virus del papiloma humano (VPH) es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente. La mayoría de las veces esta infección no origina síntomas clínicos y se resuelve espontáneamente, negativizándose el DNA del virus en uno o dos años. Sólo en un 10% de los casos, la infección persistente puede progresar a cáncer de cuello uterino (CCU) invasivo en un proceso que generalmente se prolonga durante 10-20 años. Por lo tanto, la infección del VPH es condición necesaria pero no suficiente para desarrollar CCU<sup>(1,2,3)</sup>.

Se han descrito más de 100 genotipos de VPH, 40 de los cuales pueden infectar el tracto anogenital y entre 13 y 18 son altamente oncogénicos. Los genotipos 16 y 18 aparecen en aproximadamente el 70% de los casos de displasia cervical de alto grado (CIN 2/3) y adenocarcinoma in situ y el 70% de los casos de displasia vulvar de alto grado (VIN 2/3). Los genotipos 6 y 11 están implicados en aproximadamente el 90% de los casos de verrugas genitales<sup>(1)</sup>.

Nuestro país presenta una prevalencia de infecciones genitales por tipos oncogénicos de las más bajas a nivel internacional. Se estima una incidencia aproximada de CCU de 2100 casos al año, presentando una mortalidad baja<sup>(4)</sup>. En el año 2005, fue de 594 fallecimientos, lo que supone una tasa estandarizada de 2 muertes por cada 100.000 mujeres<sup>(3)</sup>.

Se han comercializado en España dos vacunas frente al VPH, una vacuna tetravalente (TV, Gardasil®) frente a los genotipos VPH 6, 11, 16 y 18 y otra vacuna bivalente (BV, Cervarix®) frente a los genotipos VPH 16 y 18. El objetivo de este boletín es evaluar el lugar en terapéutica de estas nuevas vacunas.

### INDICACIONES<sup>(5,6)</sup>

Tanto la vacuna TV como la BV, están indicadas para la **prevención** de la neoplasia cervical intraepitelial de alto grado (CIN grados 2 y 3) y cáncer de cérvix relacionados causalmente con los tipos 16 y 18 del VPH. La vacuna TV también está indicada para la **prevención** de lesiones displásicas vulvares de alto grado (VIN 2/3) y verrugas genitales externas (condiloma acuminata) relacionadas causalmente con los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH.

### POSOLOGÍA<sup>(5,6)</sup>

Las dos especialidades comercializadas requieren la administración de 3 dosis por vía intramuscular para completar el régimen de vacunación. El

### LUGAR EN LA TERAPÉUTICA:

Fármaco de utilidad en situaciones concretas ★

- Existen en España dos vacunas frente al virus del papiloma humano (VPH): una tetravalente frente a los genotipos 6, 11, 16 y 18 y otra bivalente frente a los genotipos 16 y 18, ambas indicadas para la prevención del cáncer de cérvix causado por los tipos 16 y 18 del VPH.
- La eficacia en la prevención de lesiones precancerosas y cáncer cervical producidos 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, se reduce en gran medida al analizar conjuntamente las mujeres expuestas o no, situación más cercana a la realidad.
- Con la información disponible, no se conoce la eficacia de las vacunas en niñas menores de 15 años (sólo existen datos de inmunogenicidad), ni la duración de la protección, ni la necesidad de una dosis de recuerdo, ni la posibilidad de intercambiabilidad de las vacunas y continúa siendo necesario el cribado rutinario de exploración del cuello de útero.
- En general, son bien toleradas, los efectos adversos más frecuentes son las reacciones en el punto de inyección. No obstante, no hay datos de seguridad en un periodo mayor a 5 años.
- Debido a la escasa eficacia en mujeres previamente infectadas por los virus incluidos en la vacuna, que el virus es de transmisión sexual y que la vacuna es más inmunógena en niñas que en mujeres, la vacunación debería centrarse en las niñas que no hubieran comenzado relaciones sexuales.
- En la práctica, la vacunación generalizada en España contra el VPH presenta dudas razonables debido a la baja prevalencia de la enfermedad, el desconocimiento de la eficacia en la población diana y su alto coste para el sistema de salud.



Mejora relevante



Utilidad en situaciones concretas



No aporta ventajas



Información insuficiente

esquema recomendado para la VACUNA TV es 0, 2 y 6 meses y para la VACUNA BV 0, 1 y 6 meses.

No se ha establecido la necesidad de una dosis de recuerdo.

### MECANISMO DE ACCIÓN<sup>(5,6)</sup>

Las dos vacunas disponibles están constituidas por partículas similares a la proteína L1 de la cápside del virus. No contienen ADN viral y por ello no son infecciosas, pero son capaces de provocar una respuesta inmune humoral.

### EFICACIA CLÍNICA

Todos los estudios se han realizado frente a placebo.

Los ensayos clínicos han evaluado distintas variables de resultado: inmunogenicidad, infección persistente y prevención de lesiones causadas por los tipos de VPH incluidos en las vacunas.

- Los ensayos de **inmunogenicidad** de ambas vacunas han demostrado que prácticamente todos los sujetos consiguen la seroconversión al mes siguiente de la tercera dosis<sup>(7,8,9)</sup> y que los títulos de anticuerpos en las niñas (9-15 años) son muy superiores a los alcanzados por mujeres (15-25 años)<sup>(10,11)</sup>.
- La eficacia profiláctica frente a la **infección persistente** por los tipos de VPH incluidos en las vacunas, ha resultado elevada para las dos vacunas (93,5-100%)<sup>(12,13)</sup>.
- Los estudios aleatorizados y doble ciego que han analizado la eficacia de las vacunas en la **prevención de lesiones** provocadas por el VPH se muestran en la tabla 1 y sus resultados en la tabla 2.

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, con los únicos datos disponibles de la vacuna TV, disminuye notablemente

cuando se analizan conjuntamente todas las mujeres, estuvieran o no infectadas.

#### Consideraciones adicionales a tener en cuenta:

- No existen ensayos clínicos comparativos entre las dos vacunas.
- Ninguna de ellas ha demostrado tener efecto terapéutico<sup>(5,6)</sup>. No hay evidencia de que la vacunación en mujeres con infección prevalente acelere la eliminación del virus<sup>(18)</sup>.
- No se ha investigado la eficacia en niñas menores de 15 años, sólo hay datos de inmunogenicidad.

**Tabla 1. Estudios que evaluaron la eficacia en la prevención de lesiones provocadas por el VPH.**

Vacuna	Estudio	Fase	Sujetos incluidos	Edad (años)	Duración (años)
TV	Villa LL et al. <sup>(13)</sup>	II	552	16-23	5
	FUTURE I <sup>(14)</sup>	III	5455	16-24	3
	FUTURE II <sup>(15)</sup>	III	12167	15-26	3
BV	Harper et al. <sup>(12)</sup>	II	776	15-25	4,5
	PATRICIA <sup>(16)</sup>	III	18664	15-25	1,25

\* Análisis intermedio

**Tabla 2. Eficacia de las vacunas en la prevención de lesiones provocadas por el VPH respecto a placebo**

VARIABLE DE RESULTADO	VACUNA	ESTUDIO	EFICACIA	
			PP (IC 95%)	ITT (IC 95%)
Prevención de CIN 2/3, adenocarcinoma in situ o cáncer cervical producido por los tipos de VPH incluidos en la vacuna	TV	FUTURE I <sup>(14)</sup>	100% (94-100)	55% (40-66)
		FUTURE II <sup>(15)</sup>	98% (86-100)	44% (26-58)
		Villa LL et al. <sup>(13)</sup>	100% (<0-100)	100% (30-100)
	BV	PATRICIA <sup>(16)</sup> *	90% (53-99)*	-
		Harper et al. <sup>(12)</sup>	100% (<0-100)	-
Prevención de CIN 2/3, adenocarcinoma in situ o cáncer cervical producido por cualquier tipo de VPH	TV	FUTURE I <sup>(14)</sup>	-	20% (8-31)
		FUTURE II <sup>(15)</sup>	-	17% (1-31)
Prevención de lesiones vulvares y vaginales de alto grado causadas por los tipos de VPH incluidos en la vacuna	TV	Joura et al. <sup>(17)#</sup>	100% (72-100)	71% (37-88)
Prevención de verrugas genitales causadas por los tipos de VPH incluidos en la vacuna	TV	FUTURE I <sup>(14)</sup>	100% (92-100)	76% (61-86)
Prevención de verrugas genitales causadas por cualquier tipo de VPH	TV	FUTURE I <sup>(14)</sup>	-	51% (32-65)

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 de la vacuna y durante 1 mes después de la tercera 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 aleatorizadas en el estudio, estuvieran o no infectadas por el VPH. Este análisis se aproxima más a las condiciones reales de administración de la vacuna en la población general de mujeres.

\* Análisis intermedio. IC 97,9%

# Análisis combinado de la eficacia de los ensayos FUTURE I, FUTURE II y Villa et al.

- Se desconoce la duración de la protección de las dos vacunas<sup>(5,6)</sup>.
- No se ha evaluado la eficacia de ninguna de las dos vacunas en varones.
- Actualmente no hay evidencia firme de protección cruzada frente a tipos de VPH no incluidos en las vacunas<sup>(2,5)</sup>. Se ha sugerido cierta eficacia de la vacuna BV frente a los tipos 31 y 45 basándose en una menor incidencia de infección puntual por estos tipos<sup>(12)</sup> y en la prevención de su infección persistente durante 6 meses (aunque no significativa durante 12 meses) en el grupo de la vacuna respecto a placebo<sup>(2)</sup>.
- Se desconoce si los serotipos no incluidos en la vacuna podrían ocupar el nicho ecológico de los ahora incluidos.
- No hay datos de eficacia, inmunogenicidad o seguridad que apoyen la intercambiabilidad entre las vacunas frente al VPH<sup>(5,6)</sup>.
- La vacunación no es un sustituto del cribado rutinario de exploración del cuello de útero<sup>(5,6)</sup>.

#### SEGURIDAD<sup>(5,6)</sup>

##### • Efectos adversos

En general, tanto la vacuna TV como la vacuna BV son bien toleradas. Los efectos adversos más frecuentes para ambas vacunas fueron las reacciones en el lugar de la inyección, incluyendo dolor, enrojecimiento e inflamación. También puede aparecer fiebre, cefalea, fatiga, síntomas gastrointestinales, prurito, rash, urticaria, mialgia y artralgia. No se dispone de datos de seguridad de un periodo mayor a 5 años.

##### • Interacciones

No se ha estudiado la administración concomitante de las vacunas frente al VPH con otras vacunas, excepto la vacuna vacuna TV con la vacuna de la hepatitis B (no afecta los índices de seroprotección frente a HBs). El uso de anticonceptivos hormonales no parece afectar a la respuesta inmune a las vacunas.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Scientific Discussion Gardasil®. EMEA Evaluation of Medicines for Human Use/ 2007. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/070306en6.pdf> (acceso 7/04/2008).
- Scientific Discussion Cervarix®. EMEA Evaluation of Medicines for Human Use/ 2007. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cervarix/H-721-en6.pdf> (acceso 7/04/2008).
- CADIME. Vacuna frente al virus del papiloma humano. Bol Ter Andal. 2007; 23(4) Disponible en: <http://www.easp.es/web/documentos/BTA/00012098documento.pdf> (acceso 7/04/2008).
- Navarro-Alonso JA, Bernal-González PJ, Pérez-Martín JJ. Interrogantes en la introducción de la vacuna frente al virus del papiloma humano en los calendarios sistemáticos. Med Clin (Barc). 2007; 129: 55 - 60.
- Ficha técnica de Gardasil®. Laboratorio Sanofi Pasteur MSD (septiembre 2006).
- Ficha técnica de Cervarix®. Laboratorio GlaxoSmithKline Biologicals (septiembre 2007).
- Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuid A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. Lancet. 2004; 364(9447):1757-65.
- Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Malm C, 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 21; 25(26):4931-9.
- Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. Vaccine. 2006; 24:5571-83.
- Pedersen C, Petaja T, Strauss G, Rumke HC, Poder A, Richardus JH, et al. Immunization of early adolescent females with human papillomavirus type 16 and 18 L1 virus-like particle vaccine containing AS04 adjuvant. J Adolesc Health. 2007;40(6):564-71.
- Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa L, Nolan T, Marchant C, Radley D, et al. Impact of baseline covariates on the immunogenicity of a quadrivalent (types 6, 11, 16, and 18) human papillomavirus virus-like-particle vaccine. J Infect Dis. 2007;196(8):1153-62.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins C, 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.
- 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.
- Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent Anogenital Diseases. N Engl J Med. 2007;356:1928-43.
- The FUTURE II Study Group. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions. N Engl J Med. 2007;356:1915-27.
- Paavonen J, Jenkins D, Bosch X, Naud P, Salmeron J, et al for HPV PATRICIA study group. 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.
- Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. Lancet. 2007; 369: 1693-702.
- Hildesheim A, Herrero R, Wacholder S, Rodriguez AC, Solomon D, Bratti MC. Effect of human papillomavirus 16/18 L1 viruslike particle vaccine among young women with preexisting infection: a randomized trial. JAMA. 2007; 298(7):743-53.

COMITÉ EDITORIAL: Almodovar M<sup>3</sup>, Alonso MA, Álvarez J, Arroyo J, Aylón R, Izquierdo JM, Martínez H, Mateo C, Meseguer CM, Morera T, Saiz LC, Sevillano M<sup>2</sup>L, Siguín R.

EDITA: Servicio Madrileño de Salud. Gerencias de Atención Primaria, Áreas 1, 2, 3 y 7.  
ISSN: 1575-5487 - Depósito Legal: M.16.281-1999

CORRESPONDENCIA: Servicio de Farmacia de la Gerencia de Atención Primaria, Área 1. C/ Hacienda de Pavones 271, 2ª planta, 28030 Madrid. Tfno.: 91 301 64 11. [farmac.gapm01@salud.madrid.org](mailto:farmac.gapm01@salud.madrid.org)

DISPONIBLE EN: Internet (<http://www.madrid.org>; <http://www.infodocor.org/notas>), en la Intranet del Servicio Madrileño de Salud (<http://intranet.salud.madrid.org>) y de la Consejería de Sanidad y Consumo (<http://salud.salud.madrid.org>)

Miembro de la Sociedad Internacional de Boletines de Fármacos:



<http://www.isdbweb.org>