

VACUNAS CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Emma Zardain Tamargo.

CIM

El virus de papiloma humano (VPH) se transmite por contacto sexual, causando el 99% de los cánceres cervicales invasivos y sólo infecta a seres humanos. Hay tipos de bajo riesgo que causan verrugas comunes en manos y pies y otros, las verrugas genitales o condiloma acuminado. Por su parte, los VPH de alto riesgo provocan cáncer de cérvix (cuello de útero) y más raramente, cáncer genital en otras localizaciones. Del centenar de cepas de VPH conocidas, sólo unas pocas causan la mayoría de las infecciones y al menos 15 son potencialmente oncogénicos. Aproximadamente el 90% de los casos de verrugas genitales se deben a los VPH 6 y 11 y los tipos 6, 11, 16 y 18 causan del 35 al 50% de los casos de displasia cervical de bajo grado. Los tipos 16 y 18, presentes en las vacunas autorizadas, son los tipos oncogénicos más prevalentes y causan alrededor del 70% de los cánceres cervicales. La infección con una cepa oncogénica no necesariamente produce cáncer o enfermedad por VPH.

En España la incidencia es baja (7,6 nuevos casos por 100.000 mujeres y año, en 2002). La prevención del cáncer de cérvix requiere el control de los factores de riesgo asociados (tabaquismo, obesidad, múltiples compañeros sexuales, inicio precoz de la actividad sexual, entre otros) y exámenes ginecológicos periódicos con citología cervical (Papanicolau) en las mujeres sexualmente activas, para detectarlo rápidamente y tratarlo de manera adecuada.

VACUNAS CONTRA EL VPH

COMPOSICION^{1,2}

Gardasil es una vacuna tetravalente recombinante frente a los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH. Cervarix es una vacuna divalente recombinante frente al VPH tipos 16 y 18. Ambas son vacunas adyuvadas y adsorbidas, que se presentan como suspensiones inyectables.

INDICACIONES^{1,2}

Gardasil: Prevención de la displasia cervical de alto grado (CIN 2/3), carcinoma cervical, lesiones displásicas vulvares de alto grado (VIN 2/3) y verrugas genitales externas relacionadas causalmente con los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH. La indicación está basada en la demostración de eficacia de Gardasil en mujeres de 16 a 26 años y de la inmunogenicidad en niños y adolescentes de 9 a 15 años. La eficacia protectora no ha sido evaluada en hombres.

Cervarix: Prevención de la neoplasia cervical intraepitelial de alto grado (CIN 2/3) y cáncer de cérvix relacionados causalmente con los tipos 16 y 18 del VPH. La indicación está basada en la demostración de la eficacia de Cervarix en mujeres de 15 a 25 años y de la inmunogenicidad de la vacuna en niñas y mujeres de 10 a 25 años.

POSOLOGIA^{1,2}

Gardasil: Mediante inyección intramuscular (IM), preferentemente en la región deltoidea (parte superior del brazo) o en la zona anterolateral superior del muslo.

Régimen de vacunación: 3 dosis separadas de 0,5 ml, con la pauta: 0, 2, 6 meses. Si es necesario, la 2ª dosis debe administrarse al menos un mes después de la 1ª dosis y la 3ª dosis al menos 3 meses después de la segunda. Las tres dosis deben administrarse dentro de un periodo de 1 año. Población pediátrica: Gardasil no se recomienda en menores de 9 años, debido a la escasez de datos sobre inmunogenicidad, seguridad y eficacia.

Cervarix: inyección IM en la región deltoidea. Tres dosis según el esquema: 0, 1, 6 meses. No se recomienda en niñas menores de 10 años, debido a la falta de datos de seguridad e inmunogenicidad en este grupo de edad. Se recomienda que los sujetos que inician la vacunación con Cervarix, la completen con la misma.

PRECAUCIONES^{1,2}

Las vacunas disponibles no tienen efecto terapéutico y no sirven para tratamiento ni prevención secundaria del cáncer cervical u otras lesiones relacionadas con VPH. Además, sólo

protegen frente a las enfermedades causadas por los tipos de VPH que contienen. Ya que existen otros tipos de VPH oncogénicos, siguen siendo necesarias las precauciones apropiadas frente a las enfermedades de transmisión sexual (ETS) así como los exámenes ginecológicos periódicos con citología cervical frente al cáncer de cérvix. La duración de la protección no ha sido establecida. No se ha estudiado ni el momento ni la necesidad de dosis de recuerdo.

No hay datos sobre el uso en sujetos inmunocomprometidos. Personas con la respuesta inmune alterada, podrían no responder a la vacuna.

No hay datos que apoyen la intercambiabilidad de *Cervarix* con otras vacunas de VPH.

EFICACIA Y RECOMENDACIONES

Los estudios utilizan la presencia de lesiones preinvasivas (CIN) como medida de resultado de eficacia de la vacuna frente al cáncer cervical y en general se considera la neoplasia cervical intraepitelial de grados 2 y 3 (CIN 2/3) como marcador intermedio de cáncer cervical aceptable. Como la eficacia no se puede evaluar en sujetos no sexualmente activos, se estudia la *inmunogenicidad* (capacidad para inducir respuesta inmune al VPH). No se ha identificado el título mínimo de anticuerpos asociado con la protección para las vacunas del VPH.

Gardasil^{1,3-5}: La *eficacia* se ha estudiado en cuatro ensayos principales con más de 20.000 mujeres de 16-26 años. Gardasil se comparó con placebo y se examinó cuántas mujeres presentaban verrugas genitales, lesiones genitales o crecimiento celular anómalo en relación con la infección por VPH, realizando seguimiento durante 2 a 4 años. En mujeres no previamente infectadas con el VPH vacunal, los resultados mostraron una eficacia de casi el 100% en la prevención de lesiones precancerosas cervicales, vaginales y vulvares y de verrugas genitales debidas a los virus contra los que se dirige la vacuna. Los dos ensayos más importantes (FUTURE I y II) incluyeron 17.500 mujeres de 16 a 26 años, y la eficacia de la vacuna para prevenir las lesiones precancerosas (CIN 2/3) asociadas con los VPH 16 y 18 en mujeres no infectadas previamente fue del 100%. Sin embargo, la eficacia se reduce mucho si se consideran todas las mujeres vacunadas sin tener en cuenta el tipo de VPH causal, así en el ensayo FUTURE I la eficacia en la prevención de lesiones CIN 1 a 3 o adenocarcinoma in situ fue del 20% y en el ensayo mayor (FUTURE II) la eficacia para prevenir lesiones CIN 2/3 o adenocarcinoma in situ fue del 17%.

La *inmunogenicidad* se estudió en dos ensayos en niñas y adolescentes de 9-15 años. El periodo de observación se limita en la actualidad a 2 años en los ensayos de fase III en mujeres jóvenes y a 18 meses en ensayos en adolescentes. En general, casi en el 100% de los individuos que recibieron Gardasil apareció seroconversión frente a los VPH de la vacuna 1 mes después de completar la vacunación, en todos los grupos de edad estudiados y su

respuesta inmune fue similar a la de los sujetos de 16 a 26 años en los que se había establecido la eficacia, lo que indica que probablemente la vacuna tendrá también una eficacia similar en el grupo más joven.

Cervarix^{2,6-7}: La eficacia se evaluó en dos ensayos (fase II y III) aleatorios controlados y doble ciego que incluyeron 19.778 mujeres de 15 a 25 años. El ensayo de fase III (PATRICIA) incluyó 18.644 mujeres independientemente de su estado frente al VPH, seguidas durante 14,8 meses y usó como medida de eficacia CIN2+ por VPH 16 y/o 18. En las mujeres no infectadas previamente con VPH 16/18, la eficacia para la prevención de CIN2+ asociada con VPH16 y/o 18 fue del 90,4% (IC 97,9%=53,4-99,3).

La *inmunogenicidad* inducida por tres dosis de *Cervarix* ha sido evaluada en 5.303 mujeres de 10 a 55 años de edad con un seguimiento de hasta 64 meses. 1 mes después de la 3ª dosis más del 99% de las mujeres inicialmente seronegativas habían seroconvertido a los VPH 16 y 18. La vacunación inducía niveles de anticuerpos mayores que los obtenidos tras infección natural.

En dos ensayos clínicos realizados en niñas y adolescentes de 10 a 14 años de edad, todos los sujetos seroconvirtieron para ambos tipos de VPH 16 y 18, después de la tercera dosis, con unos títulos de anticuerpos de al menos el doble en comparación con mujeres de 15 a 25 años. En base a estos datos de inmunogenicidad, se deduce la eficacia de *Cervarix* en niñas de 10 a 14 años de edad.

En relación con la eficacia de las vacunas contra VPH, se han señalado varias limitaciones^{5,8-10}, como la escasa duración de los mayores ensayos en fase III (hasta la fecha el seguimiento más largo ha sido de 5,5 años, media de 3 años en FUTURE II y de 15 meses en PATRICIA) así como la necesidad de evaluar la eficacia de la vacunación en estudios amplios realizados en condiciones que reflejen las de la práctica clínica habitual para concretar las reducciones reales en la incidencia y mortalidad del cáncer cervical.

Vacunación sistemática.

En algunos países (Canadá, Reino Unido, Australia, entre otros) la vacuna para VPH se ha incluido en los calendarios de vacunación sistemática infantil, en medio de una gran controversia sobre la pertinencia de la medida⁹⁻¹⁰, a falta de datos sobre aspectos cruciales de eficacia, duración de la protección, compatibilidad con otras vacunas, impacto sobre la historia natural de la infección por VPH, entre otras cuestiones, incluida la eficiencia de la medida. En España, el Consejo Interterritorial de Salud decidió la inclusión de la vacuna contra VPH en el calendario vacunal infantil en niñas de 11 a 14 años, correspondiendo a las distintas Comunidades Autónomas establecer la cohorte vacunable en su ámbito de competencia. Las Comunidades tienen de plazo hasta 2010 para incorporarla al calendario. También entre nosotros esta decisión está siendo muy polémica¹¹⁻¹², considerando además la baja incidencia del cáncer cervical en España.

INTERACCIONES¹⁻²

Gardasil: La administración concomitante de Gardasil (si son vacunas inyectables, en un sitio de inyección diferente) con la vacuna frente a hepatitis B recombinante, no interfirió con la respuesta inmune a los tipos del VPH. El título de anticuerpos anti-Hepatitis B se redujo con la co-administración, pero se desconoce la relevancia clínica de este hecho. No se ha estudiado la administración concomitante de Gardasil con otras vacunas.

En los estudios clínicos, el uso de anticonceptivos hormonales no pareció afectar la respuesta inmune a Gardasil.

Cervarix: En los ensayos clínicos se excluyeron individuos que habían recibido inmunoglobulinas o hemoderivados durante los 3 meses previos a la vacunación. No hay datos sobre la administración concomitante de Cervarix y otras vacunas.

Aproximadamente un 60% de las mujeres que recibieron Cervarix en los ensayos clínicos de eficacia, usaban anticonceptivos hormonales. No hay evidencia de que el uso de anticonceptivos altere la eficacia de Cervarix. Como con otras vacunas, cabe esperar que no se alcance respuesta adecuada en pacientes con tratamiento inmunosupresor.

EFFECTOS ADVERSOS¹⁻²

Gardasil: En 5 ensayos clínicos (4 controlados con placebo), se les administró a los sujetos Gardasil o placebo. Sólo el 0,2% abandonaron los ensayos por reacciones adversas. Se evaluó la seguridad en el total de la población en estudio (4 ensayos) o en un subconjunto predefinido (un ensayo) de la misma, durante los 14 días posteriores a cada inyección de Gardasil o placebo. 6.160 recibieron Gardasil (5.088 mujeres, de 9 a 26 años y 1.072 varones de 9 a 15) y 4.064 placebo. Las reacciones adversas relacionadas con la vacuna con mayor frecuencia en los vacunados que en los que recibieron placebo fueron: Muy frecuentes (>1/10): fiebre y reacciones en el sitio de inyección (enrojecimiento, dolor, hinchazón). Frecuentes (>1/100, <1/10): hemorragia, prurito en el lugar de inyección. Raras (>1/10.000, <1/1.000): urticaria. Muy raras: broncoespasmo. Post-comercialización se han notificado espontáneamente otros acontecimientos adversos: náuseas, vómitos; mareo, síncope; reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoideas.

La FDA ha solicitado estudios de seguridad postcomercialización en niños de 11 y 12 años que finalizarán en 2009.

Cervarix: En ensayos clínicos realizados en niñas y mujeres (79,2% entre 10 y 25 años) Cervarix se administró a 16.142 y 13.811 recibieron un control. Se realizó un seguimiento de acontecimientos adversos graves durante el periodo del estudio. En un subgrupo predefinido de sujetos (Cervarix= 8.130 y control= 5.786), se registraron los acontecimientos adversos en los 30 días siguientes a la administración de cada dosis de vacuna. La reacción adversa más frecuente fue dolor en el sitio de inyección, que ocurrió después de la administración del 78% de las

dosis. La mayoría de estas reacciones fueron leves a moderadas y pasajeras. Reacciones adversas consideradas como al menos posiblemente relacionadas con la vacunación, muy frecuentes: reacciones en el sitio de inyección (dolor, enrojecimiento, inflamación), cansancio, mialgia; cefalea. Frecuentes: síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal); artralgia; prurito, rash, urticaria; fiebre. Poco frecuentes: infección respiratoria alta; mareos; otras reacciones en el sitio de inyección (induración, parestesia local).

El perfil de seguridad es similar en sujetos infectados previamente o no con VPH 16 y 18.

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES¹⁻²

Hipersensibilidad a los principios activos o a los excipientes de la vacuna considerada. La administración debe aplazarse en sujetos con enfermedad febril aguda grave, sin embargo, la presencia de una infección leve (ej. resfriado) o de fiebre leve no contraindica la inmunización.

Los individuos con síntomas de hipersensibilidad después de una dosis de vacuna no deben recibir más dosis.

EMBARAZO Y LACTANCIA¹⁻²

No hay estudios específicos de las vacunas VPH en embarazadas. Aunque los datos disponibles no sugieren problemas, son insuficientes para recomendar su uso y la vacunación contra VPH se debe posponer hasta después del embarazo. Categoría B de la FDA.

Gardasil puede administrarse a mujeres en periodo de lactancia.

No se ha evaluado el efecto en lactantes de la administración de **Cervarix** a las madres, por tanto durante la lactancia sólo debe usarse si las posibles ventajas superan los riesgos potenciales.

INFORMACION AL PACIENTE

Hay varios tipos de VPH que pueden producir cáncer cervical y no todos están en las vacunas. La prevención del cáncer de cérvix incluye el control ginecológico periódico, evitar el tabaquismo, obesidad, entre otros. Las vacunas actuales sólo protegen de la infección por los VPH presentes en la vacuna, a mujeres que no han iniciado la actividad sexual. Es muy importante que las mujeres sexualmente activas sigan controles periódicos con citología cervical, estén vacunadas o no, para detectar y tratar precozmente posibles lesiones.

ESPECIALIDADES

Las vacunas contra VPH son medicamentos con receta.

CN 658978, **Gardasil** 1 jer prec + 2 agujas; CN 656151 Gardasil 1 jeringa precargada; CN 656150 Gardasil 1 vial. Lab. Sanofi-Pasteur-MSD. Conservar en nevera. No congelar. Mantener el vial en el

embalaje exterior para protegerlo de la luz. Especialidad sin cupón precinto.

CN 659685 **Cervarix** 1 jer + 1 aguja; CN 659683 Cervarix 1 vial 0,5 ml; CN 659686 Cervarix 10 jer+10 agujas; CN 659684 Cervarix 10 viales 0,5ml. Lab. Glaxo, SmithKline. A día de hoy, Cervarix aún no se ha comercializado, pendiente de aprobación de precio y reembolso por las Autoridades Sanitarias.

CONCLUSIONES

Las vacunas contra el VPH autorizadas parecen eficaces para prevenir el cáncer de cérvix causado por los tipos de VPH contra los que van dirigidas, en mujeres no previamente infectadas con dichos tipos. Las vacunas no tienen efecto terapéutico, ni evitan la necesidad de controles ginecológicos periódicos en mujeres sexualmente activas. Están pendientes de aclarar cuestiones claves, como la efectividad de las vacunas en términos de morbilidad por cáncer cervical, la duración de la protección y la necesidad o no de dosis de recuerdo, así como los posibles efectos adversos a largo plazo. La decisión de incluirlas en el calendario vacunal depende de valoraciones que deben considerar además, criterios de equidad y sostenibilidad del sistema sanitario.

BIBLIOGRAFIA

1. Gardasil. Ficha técnica o resumen de las características del producto. En: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/gardasil/H-703-PI-es.pdf>. Acceso 20-X-2007.

2. Cervarix. Ficha técnica o resumen de las características del producto. En:

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/cervarix/H-721-PI-es.pdf>. Acceso 20-X-2007.

3. EMEA. EPARs for authorised medicinal products for human use. Gardasil. En:

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/gardasil/gardasil.htm>.

4. The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med.* 2007;356:1915-27.

5. Sawaya GF, Smith-McCune K. HPV Vaccination. More Answers, More Questions. *New Engl J Med.* 2007;356(19):1991-3.

6. EMEA. EPARs for authorised medicinal products for human use. Cervarix. En:

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/cervarix/cervarix.htm>. Acceso 20-X-2007.

7. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM 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(9580):2161-70.

8. Rabout L, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. *CMAJ.* 2007; 177 (5):469-79.

9. Raffle AE. Challenges of implementing human papillomavirus (HPV) vaccination policy. *Br Med J.* 2007; 375-7.

10. Lippman A, Melnychuk R, Shimmin C, Boscoe M. Human papillomavirus, vaccines and women's health: questions and cautions. *CMAJ.* 2007; 177 (5):484-6.

11. La semFyc considera precipitada la decisión de incluir la vacuna del Virus del Papiloma Humano (VPH) en el calendario vacunal. *Noticias en Atención Primaria* 2007; 34. En: <http://server1.semfyces.es/es/noticias/NOTICIASemfyc/octubre307/opinionA.htm>. Acceso 20-X-2007.

12. Navarro JA, Bernal PJ, Pérez 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.

Centro de Información de Medicamentos

COLEGIO OFICIAL DE FARMACEUTICOS DE ASTURIAS C/ Campomanes, 24 - 1º OVIEDO 33008

Telf. 985 21 21 76 - FAX 985 22 76 76 • e mail: cimo@redfarma.org

• Consultas: Lunes a Viernes de 8h. a 14h. y de 16h. a 18h.