



INFORME DE UTILIDAD TERAPÉUTICA DE LAS VACUNAS FRENTE AL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Este informe está destinado al personal sanitario

Fecha de elaboración del informe: 6 de febrero de 2015

Versión: 2

La enfermedad causada por el virus del papiloma humano

El cáncer cervicouterino, es una enfermedad que cada año afecta a alrededor de 530.000 mujeres y provoca más de 270.000¹ muertes en todo el mundo.

Prácticamente la totalidad de los casos de cáncer cervicouterino (99%) están vinculados con la infección por el virus del Papiloma humano (VPH). El virus del Papiloma humano (VPH) es el virus de transmisión sexual más frecuente en todo el mundo, la mayoría de las personas sexualmente activas contraen esta infección en algún momento de la vida. La infección suele resolverse espontáneamente sin necesidad de tratamiento en unos pocos meses. Sin embargo, la infección persistente por “tipos de VPH de alto riesgo oncogénico” está ligada a un mayor riesgo de cáncer.

Se conocen más de 100 genotipos de VPH que se clasifican en dos grandes grupos:

- Los “VPH denominados de bajo riesgo oncogénico” que generalmente se asocian a las lesiones benignas, como las verrugas genitales. Los VPH 6 y 11 pertenecientes a este grupo, son la causa de alrededor del 90% de las verrugas genitales y de la mayoría de los casos de papilomatosis respiratoria recurrente.
- Los “VPH denominados de alto riesgo oncogénico”, se asocian a fenómenos de transformación celular. La infección persistente de estos VPH puede generar lesiones precancerosas como la neoplasia cervical intraepitelial (CIN) de grado moderado (CIN2) o grave (CIN3), o adenocarcinoma in situ (AIS). Sin tratamiento, la probabilidad de que las lesiones precancerosas de tipo CIN 2, CIN 3 o AIS progresen a cáncer es alta. El tiempo transcurrido entre la infección inicial por VPH y la aparición de cáncer cervicouterino es de 20 años como promedio. Los cambios que produce el VPH en el epitelio del cuello uterino se pueden detectar mediante un análisis citológico conocido como prueba de Papanicolaou (Pap test). Los VPH denominados de alto riesgo oncogénico están constituidos por alrededor de 15 tipos de VPH, sin embargo, los VPH 16 y 18 causan, por sí solos, alrededor del 70% del total de casos de cáncer cervicouterino invasivo en el mundo, y el tipo 16 es el más oncogénico. Por otra parte, estos tipos de VPH también se asocian aunque en mucha menor frecuencia a otros cánceres anogenitales (como cáncer de vagina, vulva, pene, ano...).



Historia de las vacunas

El 20 de Septiembre de 2006 se autorizó en la Unión Europea la primera vacuna preventiva frente a VPH (Gardasil), de la compañía Sanofi Pasteur. Un año después, el 20 de Septiembre de 2007, se autorizó la vacuna Cervarix de la Compañía GlaxoSmithKline. Ambas son vacunas adyuvadas y se preparan a partir de las proteínas L1 de las cápsulas de los papilomavirus humanos de tipo 16 (VPH 16) y 18 (VPH 18). En el caso de la vacuna Gardasil adicionalmente también por las proteínas L1 de los tipos 6 (VPH 6) y 11 (VPH 11) (ver Tabla 1).

Características de las vacunas

Tanto Gardasil como Cervarix son vacunas indicadas a partir de los 9 años de edad para la prevención de: lesiones genitales precancerosas (cervicales, vulvares y vaginales) y cáncer cervical relacionados causalmente con ciertos tipos oncogénicos del Virus del Papiloma Humano (VPH16 y VPH 18). En el caso de la vacuna Gardasil también está indicada para la prevención de verrugas genitales (condiloma acuminata) relacionadas causalmente con tipos específicos del VPH (VPH6 y VPH 11) y en los últimos meses acaba de ser aprobada su indicación en la prevención de lesiones anales premalignas y en la prevención del cáncer anal.

La administración de las vacunas es intramuscular.

En el momento de la autorización ambas vacunas fueron autorizadas de acuerdo a un esquema de vacunación de tres dosis, sin embargo, actualmente se admite un esquema de vacunación de dos dosis para ambas vacunas dependiendo de la edad de los individuos a vacunar (ver detalles en Tabla 1).

Tabla 1. Vacunas frente a VPH autorizadas.

	Gardasil⁷	Cervarix³
Compañía	Sanofi Pasteur MSD	Glaxo SmithKline Biologicals S.A
Composición	<p>1 dosis (0,5 ml) contiene:</p> <p>Proteína L1 en forma de partículas similares al virus producidas en células de levadura (<i>Saccharomyces cerevisiae</i> CANADE 3C-5 (Cepa 1895)) por tecnología del ADN recombinante.</p> <p>Proteína L1 del VPH: Tipo 16 Tipo 18 Tipo 6 Tipo 11</p> <p>Adsorbida en hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo como adyuvante (225 microgramos de Al).</p>	<p>1 dosis (0,5 ml) contiene:</p> <p>Proteína L1 en forma de partículas similares al virus producidas por la tecnología del ADN recombinante mediante la utilización de un sistema de expresión en Baculovirus que utiliza células Hi-5 Rix4446 derivadas de <i>Trichoplusia ni</i>.</p> <p>Proteína L1 del VPH: Tipo 16 Tipo 18</p> <p>Adyuvada con AS04 que contiene:</p> <p>3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A (MPL) 50 microgramos. Adsorbida en hidróxido de aluminio, hidratado (Al(OH)₃) en total 0,5 miligramos de Al³⁺</p>
Régimen de Vacunación	<p>De 9 a 13 años (inclusive)</p> <p>Gardasil puede administrarse siguiendo una pauta de dos o tres dosis:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dos dosis a los 0, 6 meses • Tres dosis: 0, 2, 6 meses <p>Individuos de 14 años en adelante</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gardasil debe administrarse según una pauta de 3 dosis (0,5 ml a 0, 2, 6 meses). 	<p>De 9 a 14 años (inclusive)³</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dos dosis. La segunda dosis se administrará entre 5 y 13 meses después de la primera dosis. <p>A partir de 15 años</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tres dosis a los 0, 1, 6 meses <p>Régimen alternativo en caso de necesidad:</p> <p>Tres dosis; segunda dosis entre 1 y 2,5 meses tras la 1ª dosis, tercera dosis entre 5 y 12 meses tras la 1ª dosis</p>

Eficacia de las vacunas frente al VPH

Tanto Cervarix como Gardasil producen una respuesta inmune en prácticamente el 100% de las mujeres vacunadas. Además, para ambas vacunas, los títulos de anticuerpos inducidos en los individuos jóvenes menores de 12 años son significativamente más altos que en las personas por encima de esta edad^{3,7}.

Sin embargo, debido a que se desconoce el nivel mínimo de anticuerpos asociado con la protección para las vacunas frente al VPH y a que el cáncer cervicouterino puede manifestarse décadas después de la infección por VPH, las autoridades reguladoras y los organismos internacionales² requirieron para que se autorizaran las vacunas usar como variables de valoración clínica en los estudios de eficacia de la vacuna: i) la detección de lesiones precancerosas (CIN grado 2 ó 3, AIS) y ii) la persistencia de infección superior o igual a 6 meses. Por razones de índole ética no se usó el cáncer cervicouterino como criterio de evaluación en los estudios de este tipo (ver documento de posición de la OMS²).

Durante el proceso de autorización ambas vacunas presentaron estudios en mujeres de edades comprendidas entre los 15 a los 26 años y posteriormente se han presentado estudios de eficacia en mujeres mayores. La eficacia de la vacuna de Cervarix y Gardasil en la prevención de lesiones cervicales causadas por los VPH vacunales es cercana al 100% (ver detalles en Ficha Técnica).

Las vacunas están indicadas únicamente para uso profiláctico y no tienen efecto sobre las infecciones por VPH activas o sobre la enfermedad clínica ya existente. Por lo tanto, es preferible la administración de las vacunas antes del inicio de la actividad sexual. Por este motivo, durante la evaluación de ambas vacunas se comparó la respuesta de anticuerpos en función de la edad, observándose que las respuestas de anticuerpos frente a VPH entre individuos de 9 a 15 años son superiores a las respuestas de anticuerpos obtenidas en mujeres de 15 a 26 años que participaron en los estudios de eficacia de fase III. En base a estos estudios de inmunogenicidad se infiere la eficacia clínica de las vacunas en individuos de 9 a 15 años de edad^{3,7}.

Por otra parte, las dos vacunas han demostrado cierta protección cruzada contra otros tipos menos comunes de VPH que causan cáncer. Por lo tanto, la vacunación ejerce una protección total que se situaría entorno al 80% (protección del 72,4% debido a VPH 16 y VPH 18, y el resto correspondiendo a la protección cruzada de los VPH oncogénicos adicionales no incluidos en las vacunas). Se recomienda consultar la Ficha Técnica actualizada de cada vacuna para conocer en detalle toda la información científica disponible con cada una de las vacunas^{3,7}.

La vacuna Gardasil ha aportado además datos que muestran alrededor de un 90% de eficacia en la prevención de verrugas genitales relacionadas con VPH 6, 11, 16 y 18. Para esta misma vacuna hay datos relativos a la inmunogenicidad, seguridad y eficacia de la vacunación en chicos y hombres. Los resultados de inmunogenicidad son similares a los obtenidos en el grupo de las chicas y mujeres mencionados anteriormente, así como los de protección clínica frente a verrugas genitales. Además Gardasil muestra, en varones, una eficacia del 75% en la prevención de la Neoplasia Anal Intraepitelial (AIN) Grado 2/3 (displasia de grado moderado a alto) relacionada con VPH 6, 11, 16 o 18.

Duración de la protección

Tal y como ocurre con prácticamente todas las vacunas recién autorizadas la duración de la protección es desconocida. Sin embargo, los estudios de seguimiento realizados hasta la fecha con ambas vacunas (más de 8 años de seguimiento) indican que las vacunas son efectivas y no existen evidencias de que se produzca una disminución de la protección frente al cáncer de cuello uterino.

La protección puede ser de por vida, y con el objetivo de determinar la duración real de la protección, las Compañías tienen el compromiso de continuar monitorizando la posible aparición de fallos vacunales en mujeres vacunadas en el contexto de los ensayos clínicos. Además, los programas de vigilancia epidemiológica de los países

que han incorporado la vacunación sistemática también permitirán detectar la pérdida de protección de la vacuna con el paso del tiempo, en el caso de que esta ocurriera.

Seguridad

Los datos obtenidos de los ensayos clínicos y los recogidos post-autorización (vía Farmacovigilancia) indican que ambas vacunas son seguras y bien toleradas⁵.

La reacción adversa observada más frecuentemente fue dolor en el lugar de la inyección. En cualquier caso se recomienda la consulta de la Ficha Técnica actualizada de cada vacuna para conocer las reacciones adversas de cada una de ellas y comprobar toda la información científica disponible^{3,7}.

Tras la administración mundial de más de 175 millones de dosis⁴ de vacunas frente a VPH, los datos muestran que, a fecha de hoy, la valoración riesgo/beneficio de Gardasil y de Cervarix se mantiene.

Contraindicaciones

Como cualquier otra vacuna, las vacunas frente al VPH están contraindicadas para personas con hipersensibilidad conocida a los principios activos o a alguno de sus excipientes o a quienes hayan presentado signos de hipersensibilidad tras una administración previa de la vacuna. También como con otras vacunas, la administración de las vacunas de VPH debe posponerse en personas que padecen enfermedades febriles agudas graves.

En cualquier caso debe consultarse la Ficha Técnica de cada vacuna para conocer las contraindicaciones específicas de cada una de ellas^{3,7}.

Coadministración con otras vacunas

Se ha estudiado la administración concomitante de Cervarix y Gardasil con una vacuna combinada de recuerdo que contenga difteria (d), tétanos (T) y pertussis [acelular] (pa), con o sin poliomielitis inactivada (IPV), (vacunas dTpa, dTpa-IPV).

Existen también estudios de la administración concomitante de Cervarix con una vacuna combinada antihepatitis A (inactivada) y antihepatitis B (ADNr) (Twinrix) o con una vacuna antihepatitis B (ADNr) (Engerix- B) y de la administración concomitante de Gardasil con una vacuna antihepatitis B (ADNr) (Engerix- B).

Debe consultarse la correspondiente Ficha Técnica actualizada para conocer los ensayos clínicos realizados y las interferencias encontradas en cada caso^{3,7}.



Utilidad de las vacunas frente al VPH

La vacuna contra el VPH supone un gran avance en el campo de la prevención, ya que se dispone de un medicamento muy eficaz para prevenir el cáncer cervical.

Ambas vacunas están autorizadas por las autoridades sanitarias de 126 países (incluyendo dos de las principales agencias reguladoras, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y la Agencia Norteamericana de Alimentos y Medicamentos (FDA)).

Su uso está recomendado por varios organismos internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). En la actualidad, las autoridades de más de 55 países consideran que el perfil coste efectividad de la vacunación frente al VPH es favorable y por ello han incorporado la vacuna en su calendario de vacunación¹³.

En España, en el seno del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, se aprobó por consenso la introducción de las vacunas frente a papilomavirus en el calendario de vacunación, en octubre de 2007¹⁰. A fecha de hoy, esta vacunación está incluida en los calendarios sistemáticos de todas las comunidades y ciudades autónomas¹¹.

Es muy importante destacar que desde que se autorizaron ambas vacunas, se realiza una monitorización continua de su seguridad y efectividad. En este seguimiento están implicadas las compañías titulares, las agencias reguladoras, organismos internacionales como la OMS y el European Center for Disease Control (ECDC), más de 100 Unidades de Farmacovigilancia de las Agencias Nacionales donde los medicamentos están autorizados y las autoridades de vigilancia epidemiológica y Salud Pública de los países donde la vacuna se ha incluido en calendario vacunal. En este sentido, recientemente ha sido revisado el programa de vacunación frente al Virus del Papiloma Humano en España. Se recomienda la lectura del documento: “Revisión del Programa de Vacunación frente a Virus del Papiloma Humano en España” elaborado por el Grupo de trabajo de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Este documento se encuentra accesible en la Web del Ministerio de Sanidad⁹. Entre las conclusiones y recomendaciones figura:

<<Cinco años después de su inclusión en el Calendario de Vacunaciones recomendado por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud (CISNS) se dispone de más evidencias económicas sobre la eficiencia y de la favorable relación coste-efectividad de la vacunación frente al VPH en España. Por otra parte, y tras varias decenas de millones de dosis de vacunas administradas en todo el mundo, se mantiene inalterable su excelente perfil de seguridad no siendo obstáculo para que prosigan rigurosas actividades de vigilancia postcomercialización>>.

Actualización de este documento

Ante la imposibilidad práctica de actualizar este documento de forma inmediata cada vez que ocurra un cambio que le afecte, se indican a continuación aquellas actividades que actualmente están en marcha y que pueden repercutir en el contenido de este documento antes de su próxima revisión. La actividad más relevante se describe a continuación:

El 10 de diciembre de 2014, la Food and Drug Administration (FDA) de los EEUU aprobó la vacuna nonavalente (Sanofi Pasteur MSD) que previene la infección por 9 tipos de VPH: además de los tipos 6, 11, 16 y 18, previamente incluidos en la vacuna tetravalente, incluye a 31, 33, 45, 52 y 58¹². Actualmente se encuentra en evaluación en la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

Este documento se revisará y actualizará en un plazo de un año desde la fecha de elaboración del mismo (que consta en la primera página).

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Human papillomavirus (HPV) and cervical cancer. Fact sheet N° 380 September 2013. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/en/>
2. Organización Mundial de la Salud. Vacunas contra el virus del papiloma humano. Documento de posición de la OMS N°-15, 2009, 84, 117–132 Disponible en: http://www.who.int/immunization/documents/WER_report HPV_Spanish.pdf
3. Agencia Europea del Medicamento. Ficha técnica Cervarix. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000721/human_med_000694.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
4. Organización Mundial de la Salud. Update on human papillomavirus vaccines. Extract from report of GACVS meeting of 12-13 June 2013, published in the WHO Weekly Epidemiological Record on 19 July 2013. Disponible en: http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/Jun_2013/en/
5. European Centers for Disease Prevention and Control. ECDC Guidance. Introduction of HPV vaccines in European Union countries, an update. Disponible en: http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/20120905_gui_hpv_vaccine_update.pdf
6. Organización Mundial de la Salud. Comprehensive Cervical Cancer Control. A guide to essential practice. December 2014. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/1/9789241548953_eng.pdf?ua=1
7. Agencia Europea del Medicamento. Ficha técnica Gardasil. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000703/human_med_000805.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
8. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [Web].. Virus del papiloma humano. Situación actual, vacunas y perspectivas de su utilización. Disponible en: http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/VPH_2007.pdf
9. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [Web]. Recomendaciones de la Ponencia del Programa y Registro de Vacunaciones sobre cambios en el programa de vacunación frente a virus del papiloma humano. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/PapilomaVPH.pdf>



10. Acuerdo nº: 655 Pleno: 10 de octubre de 2007 Acta nº: 79;
<http://www.msps.es/organizacion/consejoInterterri/docs/655.pdf>
11. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [Web]. Calendarios de Comunidades y Ciudades Autónomas. Disponible en:
<http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/infancia/vacunaciones/programa/vacunacion.es.htm>
12. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm426485.htm>
13. <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx>