



# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Formación médica continuada: Actualización en vacunas

## Vacuna frente al virus del papiloma humano. Eficacia y seguridad<sup>☆</sup>



Laia Bruni<sup>a,b</sup>, Beatriz Serrano<sup>a</sup>, Xavier Bosch<sup>a</sup> y Xavier Castellsagué<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup> Programa de Investigación en Epidemiología del Cáncer, Unidad de Infecciones y Cáncer (UNIC), Institut Català d'Oncologia (ICO) - IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>b</sup> CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 26 de marzo de 2015

Aceptado el 27 de marzo de 2015

On-line el 30 de abril de 2015

#### Palabras clave:

Vacunas frente al virus del papiloma humano  
Eficacia  
Seguridad

### R E S U M E N

Las vacunas profilácticas frente al virus del papiloma humano (VPH) se consideran la intervención más efectiva para el control de la carga de enfermedad relacionada con el VPH. Este artículo revisa los principales ensayos clínicos de fase II/III realizados con la vacuna bivalente (VPH 16/18), tetravalente (VPH 6/11/16/18) y la recientemente aprobada vacuna nonavalente (VPH 6/11/16/18/31/33/45/52/58).

Los ensayos clínicos de fase II y III con las vacunas bivalente y tetravalente demuestran la seguridad, inmunogenicidad y eficacia de ambas vacunas en la prevención de infecciones por VPH y lesiones precancerosas, especialmente si se administran en adolescentes antes de la exposición al virus. Los ensayos clínicos con la vacuna nonavalente también muestran su seguridad, inmunogenicidad y eficacia en la prevención de infección y enfermedad asociada con los tipos vacunales, y sugieren el potencial de la vacuna para reducir la carga de enfermedad asociada al VPH.

Informes poscomercialización en países con programas de vacunación sistemática y altas coberturas sugieren una efectividad muy alta a nivel poblacional, con descensos en la prevalencia de los VPH relacionados con la vacuna, y en la incidencia de verrugas genitales y lesiones cervicales de alto grado.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Todos los derechos reservados.

### Human papillomavirus vaccine. Efficacy and safety

#### A B S T R A C T

Human papillomavirus (HPV) related disease remains a major cause of morbidity and mortality worldwide. Prophylactic vaccines have been recognized as the most effective intervention to control for HPV-related diseases. This article reviews the major phase II/III trials of the bivalent (HPVs 16/18), quadrivalent (HPVs 6/11/16/18), and the recently approved 9-valent vaccine (HPVs 6/11/16/18/31/33/45/52/58).

Large trials have been conducted showing the safety, immunogenicity and high efficacy of the bivalent and quadrivalent vaccines in the prevention of pre-invasive lesions and infection, especially when administered at young ages before exposure to HPV. Trials of the 9-valent vaccine have also demonstrated the safety, immunogenicity and efficacy of the vaccine in the prevention of infection and disease associated with the vaccine types, and its potential to substantially increase the overall prevention of HPV-related diseases.

Post-licensure country reports have shown the recent and early impact of these vaccines at population level after the implementation of established HPV vaccination programs, including decreases in the prevalence of vaccine HPV types, the incidence of genital warts, and the incidence of high-grade cervical abnormalities. If widely implemented, current HPV vaccines may drastically reduce the incidence of cervical cancer and other HPV-related cancers and diseases.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. All rights reserved.

#### Keywords:

Human papillomavirus vaccines  
Efficacy  
Safety

<sup>☆</sup> Nota: sección acreditada por el Consell Català de Formació Continuada de les Professions Sanitàries. Consultar preguntas de cada artículo en: <http://www.elsevier.es/eimc/formacion>

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [xcastellsague@iconcologia.net](mailto:xcastellsague@iconcologia.net) (X. Castellsagué).

## Introducción

El presente artículo revisa los principales resultados de los ensayos clínicos de las vacunas de partículas similares a virus (VLP) frente al virus del papiloma humano (VPH) publicados hasta febrero de 2015, incluyendo los ensayos de la vacuna tetravalente (Gardasil®) y la vacuna nonavalente (Gardasil®9) (Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, Estados Unidos) y de la vacuna bivalente (Cervarix™, GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Bélgica). Los resultados de los ensayos clínicos de la vacuna tetravalente y de la vacuna bivalente se presentan juntos. Los resultados de la recientemente aprobada vacuna nonavalente se incluyen como un apartado separado. Este artículo actualiza los contenidos de otra revisión recientemente publicada<sup>1</sup>.

## Formulación de las vacunas frente al virus del papiloma humano

Las 3 vacunas —bivalente, tetravalente y nonavalente— son vacunas compuestas principalmente por partículas similares al virus (VLP), las cuales se autoensamblan a partir de copias de L1 (la proteína estructural principal del virus), dando lugar a una estructura similar a la cápside del virus y que es capaz de inducir la producción de anticuerpos protectores frente al virus auténtico<sup>2</sup>. Las VLP son partículas no infecciosas y no oncogénicas, puesto que carecen de ADN viral.

Las 3 vacunas difieren en algunos aspectos, como la valencia, la dosis, los adyuvantes y el sistema de producción (tabla 1)<sup>3,4</sup>.

La vacuna bivalente contiene VLP de VPH 16 y 18, causantes del 70% de los casos de cáncer de cuello uterino, y de fracciones variables de los cánceres de vulva, vagina, pene, ano y orofaringe asociados al VPH<sup>7,8</sup>. La vacuna tetravalente, además de VLP de VPH 16 y 18, contiene VLP de VPH 6 y 11, causantes de aproximadamente el 90% de las verrugas genitales externas<sup>9</sup>. La recientemente aprobada vacuna nonavalente, además de los 4 tipos de VPH incluidos en la vacuna tetravalente, contiene VLP de VPH 31, 33, 45, 52 y 58, responsables de un 20% adicional de casos de cáncer de cuello uterino<sup>7</sup>.

Otra diferencia es la elección del adyuvante. Las vacunas utilizan distintas sales de aluminio. La vacuna tetravalente y la nonavalente utilizan solo un adyuvante de aluminio (hidroxifosfato sulfato de aluminio), mientras que el sistema adyuvante de la vacuna bivalente, denominado AS04, contiene monofosforil lípido A (MPL), una forma detoxificada de lipopolisacárido e hidróxido de

aluminio<sup>2</sup>. Los adyuvantes basados en sales de aluminio inducen una respuesta tipo Th2. GlaxoSmithKline ha publicado que los títulos de anticuerpos anti-VLP en mujeres se doblan cuando las VLP se formulan con AS04 respecto a cuando lo hacen con hidróxido de aluminio<sup>10</sup>.

## Características de los ensayos clínicos de eficacia

Se han realizado diversos estudios multicéntricos de fase II y de fase III para evaluar la eficacia de las vacunas VPH, destacando los estudios FUTURE I, FUTURE II, FUTURE III para la vacuna tetravalente, y los estudios PATRICIA, *Costa Rica Vaccine Trial* (CVT) y VIVIANE para la vacuna bivalente<sup>11-17</sup>. Todos estos estudios son ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, con uso de placebo en el grupo control, diseñados para hacer un seguimiento de las mujeres durante al menos 4 años y generalmente realizados en mujeres jóvenes (media de edad, 20 años), excepto los ensayos VIVIANE y FUTURE III, que incluyeron a mujeres de más de 25 años y de 24 a 45 años, respectivamente.

En el caso de la vacuna nonavalente, también se han realizado diversos estudios multicéntricos de fase III de eficacia, seguridad e inmunogenicidad que están en proceso de publicación<sup>18</sup>.

En estos estudios, la prevención del cáncer cervical y otros cánceres anogenitales no se pudo plantear como variable de eficacia viable por no considerarse un resultado éticamente válido y porque el tamaño muestral necesario, así como la duración del ensayo, serían prácticamente inasumibles.

Por ello, se determinó que la variable de eficacia utilizada fuese la neoplasia intraepitelial cervical (CIN) grado 2 o más grave (CIN2+). El CIN2+ se considera el verdadero e inmediato precursor del carcinoma invasivo de cuello de útero y fue recomendado por la FDA y otras autoridades reguladoras como la variable clínica sustituta del cáncer de cuello uterino. Los análisis de final de estudio fueron diseñados para tener suficiente poder estadístico como para evaluar la eficacia ante CIN3, el más inmediato y más ampliamente aceptado como precursor real del cáncer cervical.

No obstante, basándose en las últimas evidencias científicas, la *International Agency for Research on Cancer* (IARC) recomienda que para los nuevos estudios se use la infección persistente por VPH durante 6 meses o más como criterio de valoración para evaluar la eficacia de la vacuna, y que la reducción en la enfermedad sea verificada en el seguimiento poscomercialización<sup>19</sup>.

Los resultados de los ensayos clínicos se expresan según varios tipos de análisis: a) análisis por protocolo (ATP): solo incluyen a

**Tabla 1**  
Características de las vacunas VLP del VPH

	Gardasil®	Cervarix™	Gardasil®9
Fabricante	Merck & Co., Inc.	GlaxoSmithKline	Merck & Co., Inc.
Tipos de VLP	6/11/16/18	16/18	6/11/16/18/31/33/45/52/58
Dosis de proteína L1	20/40/40/20 µg	20/20 µg	30/40/60/40/20/20/20/20 µg
Células productoras	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (levadura del pan) que expresa L1	Línea celular del insecto <i>Trichoplusia ni</i> (Hi-5) infectada con baculovirus recombinante que expresa L1	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (levadura del pan) que expresa L1
Adyuvante	225 µg de hidroxifosfato sulfato de aluminio	AS04 (500 µg de hidróxido de aluminio, 50 µg de 3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A)	500 µg de hidroxifosfato sulfato de aluminio
Pauta de administración	0, 2, 6 meses <sup>a</sup> Intramuscular en deltoides	0, 1, 6 meses <sup>b</sup> Intramuscular en deltoides	0, 2, 6 meses Intramuscular en deltoides

VLP: partícula similar a virus; VPH: virus del papiloma humano.

Fuentes: Inglis et al.<sup>4</sup> y fichas técnicas de Gardasil<sup>3</sup>, Gardasil<sup>5</sup> y Cervarix<sup>6</sup>.

<sup>a</sup> Pauta alternativa de 2 dosis en niñas de 9-13 años (0, 6 meses).

<sup>b</sup> Pauta alternativa de 2 dosis en niñas de 9-14 años (separadas entre 5 y 13 meses).

Gardasil® (Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, Estados Unidos); Cervarix™ (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Bélgica).

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3400738>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3400738>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)