

# Vacuna para la profilaxis primaria de la infección por el papilomavirus humano

Vaccine for primary prophylaxis  
against human papillomavirus  
infection. *Full text.*

Aguado Romeo, M<sup>a</sup> José

Vacuna para la profilaxis primaria de la infección por el papilomavirus humano = Vaccine for primary prophylaxis against human papillomavirus infection / M<sup>a</sup> José Aguado Romeo, Aurora Llanos Méndez, Román Villegas Portero (revisor); dirección técnica: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; [traducido por: Leda Ojeda Florido].- Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2007.

44 p.; 24 cm.

1. Infecciones por Papillomavirus 2. Vacunas contra Papillomavirus I. Llanos Méndez, Aurora II. Villegas Portero, Román III. Ojeda Florido, Leda IV. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias V. España. Ministerio de Sanidad y Consumo

**Autoras:** M<sup>a</sup> José Aguado Romeo y Aurora Llanos Méndez

**Revisores:** Román Villegas Portero

**Traducido por:** Leda Ojeda Florido

**Dirección técnica y edición:**

**Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía**

Avda. de la Innovación s/n

Edificio ARENA 1

41020 Sevilla

España – Spain

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Sanidad y Consumo, y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

©de la presente edición: Ministerio de Sanidad y Consumo.

©de los contenidos: Consejería de Salud – JUNTA DE ANDALUCÍA

**ISBN:** 978-84-932545-2-0

**NIPO:**

**Depósito Legal:**

**Imprime:**

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

# Vacuna para la profilaxis primaria de la infección por el papilomavirus humano

Vaccine for primary prophylaxis  
against human papillomavirus  
infection. *Full text.*



# Conflicto de Interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

# Índice

Puntos clave.....	7
Descripción de la tecnología.....	9
Características clínicas.....	11
Objetivos.....	13
Metodología.....	15
Eficacia, efectividad y seguridad.....	17
Aspectos económicos.....	19
Referencias.....	21
Anexo I: estrategia de búsqueda.....	23
Vaccine for primary prophylaxis against human papillomavirus infection. <i>Full text in English</i> .....	27



# Puntos clave

- Con la profilaxis primaria de infección producida por el papillomavirus humano (HVP) se plantea el objetivo fundamental de prevenir el desarrollo del cáncer de cuello uterino.
- Está por determinar la población y edad susceptible de ser vacunada. Se propone su administración antes del inicio de la vida sexual activa, es decir, población femenina prepúber 9-10 años y la posibilidad de vacunar a los niños como futuros transmisores de la infección. Esto supondría incluir una vacuna más en el calendario de vacunación infantil.
- Los estudios recuperados son multicéntricos, doble ciego randomizados de calidad alta (Escala de Jadad) pero con la limitación de realizar un seguimiento post-vacunación corto que oscila entre 18 meses y 4,5 años. Describen una inmunización máxima a los 7 meses y un progresivo descenso al final del seguimiento. Este dato unido a la duración de la vida sexualmente activa de las poblaciones analizadas, hace pensar en la posible necesidad de dosis de recuerdo.
- Si se realiza una vacunación a una población tan amplia se incluirá un número de mujeres (desconocido) que posiblemente no hubiesen contraído nunca la infección y de mujeres que habiendo contraído la infección no padecerán cáncer de cuello uterino.
- La titulación de anticuerpos protectores contra la infección del HVP asociado con protección contra la infección no ha sido definido y se realiza por comparación a la concentración de anticuerpos en el grupo control.
- La vacunación no supondrá de forma inmediata la reducción o eliminación de las medidas de diagnóstico precoz de cáncer de cuello uterino. Será necesario un seguimiento de la evolución de las mujeres vacunadas y detectar posibles cambios en la historia natural de los genotipos menos conocidos del HVP y de las mujeres sin vacunar que durante un tiempo coexistirán.
- Los resultados de eficacia real serán resultados a largo plazo, ya que, desde que se produce la infección hasta que se desarrolla el cáncer puede existir un periodo de latencia entre 10-20 años.





# Descripción de la tecnología

## Nombre de la tecnología

Vacuna profiláctica para la infección producida por el papillomavirus humano.

- Cervarix™ (GlaxoSmithKline) HVP16,18
- Vacuna monovalente (Merck Research) HVP16
- Gardasil™ (Polivalente de Merck Research) HVP 6,11,16,18

## Descripción

Son vacunas obtenidas a partir de la proteína L1 del cápside del papillomavirus humano (HVP) sin poder patógeno, ya que no contienen ADN del virus pero sí un gran poder inmunógeno.

Las vacunas en desarrollo van dirigidas contra los genotipos más frecuentes del papillomavirus que afectan a la población:

- genotipo 6,11 responsables del desarrollo de las verrugas anogenitales.
- genotipos 16 y 18 causantes de las lesiones intraepiteliales cancerígenas (CIN 1-3) 1 riesgo bajo, 2 y 3 riesgo alto.

**Vacuna monovalente** (Merck Research Laboratories) HVP16 contiene 40 µg de partículas tipo L1-HVP16 con 225µg de aluminio como adyuvante volumen de 0,5 ml. Se administra de forma intramuscular en tres dosis (día 1, mes 2 y mes 6) a mujeres de 16-23 años.

**Vacuna bivalente** (Cervarix™)(GlaxoSmithKline Biologicals Rixensart Belgium) HVP16,18 que contiene 20 µg de partículas tipo L1-HVP16 y 20 µg de partículas tipo L1-HVP18 con AS04 adyuvante que contienen 500 µg de hidróxido de aluminio en un volumen de 0,5 ml. Se administra de forma intramuscular en tres (día 1, mes 1, mes 6) a mujeres entre 15 –25 años.

**Vacuna polivalente** (Gardasil™) (Merck Research Laboratories) HVP 6,11,16,18 que contiene 20 µg de partículas tipo L1-HVP6, 40 µg de partículas tipo L1-HVP11, 40 µg de partículas tipo L1-HVP16 y 20 µg de partículas tipo L1-HVP18 con 225µg de aluminio como adyuvante en un volumen de 0,5 ml. Se administra de forma intramuscular en tres dosis (día 1, mes 2, mes 6) a mujeres entre 16 –23 años.

## Estado de desarrollo de la tecnología

### **Ensayo Clínico Fase III**

Merck Research Laboratories ha recibido de la Food and Drug Administration (FDA) la autorización para la comercialización de la vacuna polivalente (Gardasil™).

GlaxoSmithKline ha solicitado la comercialización de “Cervarix” a la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en el continente y a los organismos oficiales de EE.UU.

### **Difusión**

Actualmente no hay disponibilidad de ni ninguna de las vacunas a nivel internacional.

Merck Research Laboratories propone la vacunación de niñas y niños de 9-15 años y en mujeres de 16-26 años.

GlaxoSmithKline propone la vacunación a mujeres de 15-25 años.

### **Tecnologías alternativas**

Hasta el momento no existe profilaxis primaria para la infección por el papillomavirus humano. Se actúa sobre el control de los factores de riesgo.

Existen técnicas de detección precoz de cáncer de cuello uterino como la técnica de Papanicolaou, colposcopia con biopsia de lesiones sospechosas que permiten estudios histológicos. PCR para secuenciación del ADN del genotipo vírico causante y estudios serológicos (ELISA) en pacientes infectados.

# Características clínicas

## Tipo de Tecnología

TERAPÉUTICA

## Ámbito de aplicación de la Tecnología

Los laboratorios proponen la vacunación de POBLACIÓN SANA susceptible de infectarse por el papillomavirus humano.

## Indicaciones Propuestas

Profilaxis primaria de la infección de transmisión sexual producida por los genotipos 6,11,16 y 18 del papillomavirus humano responsables del desarrollo de verrugas anogenitales (genotipos 6,11) y los involucrados en la patogenia del cáncer de cuello uterino (genotipos 16,18).

## Número de pacientes

Se estiman 30.000.000 nuevos casos de infección por HVP cada año en el mundo.

En el año 2000, el Ministerio de Sanidad y Consumo Español<sup>1</sup> publicó cifras de 594 muertes /año por cáncer de cuello de cérvix, con una tasa cruda de mortalidad 2,9/100.000 habitantes, una tasa ajustada de mortalidad 2,4/100.000 habitantes; una tasa ajustada truncada (35-64) de mortalidad 4,1/100.000 habitantes.

En Andalucía se produjeron 515 muertes en el período 1996-2000 por cáncer de cuello de cérvix con una tasa cruda de mortalidad 2,69/100.000 habitantes<sup>A</sup>. Hubo gran variabilidad entre las ocho provincias.

La distribución geográfica de la mortalidad presenta una gran variabilidad entre las diferentes comunidades autónomas oscilando desde 1 a 3,6 muertes/100.000mujeres-año<sup>B</sup>.

---

<sup>1</sup> La situación del cáncer en España. Área de Epidemiología Ambientela y Cáncer. Centro nacional de Epidemiología. Instituto de la Salud Carlos III. Planificación Sanitaria. Ed: Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro de Publicaciones. ISBN: 84-7670-673-1.

En Andalucía la mortalidad la Razón de Mortalidad Estandarizada (RME) en 1981-1986 osciló entre 1,62(IC 95% 1,27-2,04) de Cádiz y 0,56 (IC 95% 0,34-0,86) Jaén<sup>2</sup>.

---

<sup>2</sup> Vioque J, Fenollar J. Distribución de la mortalidad por cáncer de cérvix en España (1981-1986). Un estudio ecológico. Med Clin (Bar). 1995; 104:287-292.

# Objetivos

Los objetivos generales de los informes de síntesis de tecnologías emergentes son:

- Detectar precozmente nuevas tecnologías -o cambios en las existentes con impacto potencial sobre el Sistema Sanitario.
- Sintetizar la información disponible sobre las tecnologías detectadas.
- Elaborar recomendaciones dirigidas a los diferentes niveles de decisión del Sistema Sanitario.

En este caso, los objetivos específicos se centran en valorar la eficacia y la seguridad de la vacuna para la profiláxis primaria de la infección por el papillomavirus humano.



# Metodología

La metodología se basó en una búsqueda estructurada en bases prefijadas, lectura crítica de la literatura localizada, síntesis de los resultados y valoración de los mismos en relación al contexto del Sistema Nacional de Salud.

La búsqueda se centró en localizar ensayos clínicos aleatorizados y las bases de datos usadas son: MedLine, EMBASE y el registro de ensayos clínicos de la Cochrane Library. También se busca en la Agencia Europea del Medicamento (EMA), la Food and Drug Administration (FDA), la Red Internacional de Agencias de Evaluación de Tecnologías (INAHTA), la Red Europea de Detección Precoz de Tecnologías (EuroScan) y el registro de ensayos clínicos norteamericano ClinicalTrials.gov (<http://clinicaltrial.gov/>).

La estrategia de búsqueda se muestra en el Anexo 1.

Se realizó un análisis crítico utilizando la escala de Jadad y CASP (Critical Appraisal Skills Programme ).





# Eficacia, efectividad y seguridad

## Efectividad clínica

En el 90 % de los cánceres invasivos de cérvix diagnosticados se aísla alguno de los tipos de virus considerados de alto riesgo (70% son el 16 y el 18). Los estudios epidemiológicos muestran la asociación entre la infección por HVP y el adenocarcinoma de cérvix (85%) y el carcinoma adenoescamos (70%) indicando con ello una relación causal entre cáncer e infección <sup>(2,4)</sup>. El cáncer de cérvix es la segunda causa de muerte de las mujeres en los países desarrollados.

Otros factores de riesgo relacionado con este tipo de cáncer son la edad de inicio de las relaciones sexuales, reinfecciones e infecciones HVP mixtas número de parejas, paridad, obesidad, nivel cultural y de higiene, tabaco, toma de anticonceptivos orales, otras infecciones de transmisión sexual <sup>(2,4)</sup>. Desde la infección hasta el desarrollo del cáncer puede existir una latencia entre 10-20 años <sup>(2)</sup>.

La prevención de la infección del HVP podría contribuir a una importante reducción de la incidencia del cáncer de cuello uterino.

Hemos identificado cuatro ensayos clínicos, doble ciego, multicéntricos y randomizados que analizan la eficacia de vacunas obtenidas a partir de la proteína “virus like” L1 del cápside del papillomavirus humano en la prevención primaria de la infección de algunos de los genotipos más frecuentes <sup>(6,7,8,9)</sup>.

Los genotipos estudiados son en dos trabajos <sup>(6,7)</sup> el 16, en uno el 16y 18 <sup>(8)</sup> y en uno 6,11,16,18 <sup>(9)</sup> y son comparados con un placebo. Los trabajos de Mao <sup>(6)</sup> y Koustski <sup>(7)</sup> son trabajos complementarios de los autores, analizan la misma población pero el tiempo de seguimiento es mayor en A.

La selección de la población incluida en los estudios fue similar en los tres estudios con en un tramo de edad entre los 16 y los 25 años.

La eficacia fue valorada, en todos los estudios, según los siguientes aspectos:

### **Descenso de incidencia de infección**

Villa et al describen un descenso de incidencia de infección persistente o lesiones anogenitales con HVP 6,11,16,18 90% (IC 95% 71-97) y una eficacia del 89% (CI 95% 73-96)  $p < 0.0001$ . Harper et al describen una eficacia para HVP 16 95% (IC 95% 64,0-99,4)  $p < 0.0001$  para HVP18 91% (IC95% 31,7-98,9)  $p = 0,003$ ; HVP16/18. Para MAO et al la eficacia fue del 94% (IC 95% 88-98).

Todos realizaron análisis por intención de tratar. En los tres trabajos, los autores también concluyen que las vacunas desarrolladas son eficaces en el control de la infección persistente y de las lesiones cervicales intraepiteliales neoplásicas.

### **Inmunogenicidad**

Las dosis más bajas de vacuna utilizadas por Villa et al consiguen una respuesta inmune serológica similar a la conseguida por dosis más altas. Las mujeres vacunadas desarrollaron anticuerpos detectables al completar el periodo de vacunación (mes 7) y fueron sustancialmente más altos al grupo utilizado como control. A partir de este momento declina progresivamente la titulación de anticuerpos pero al finalizar el estudio ( 36 meses ) los títulos permanecían por encima del grupo control. El subtipo 18 fue el que presentó más dificultades de titulación al final del estudio. Harper y Mao describen el mismo fenómeno con un seguimiento de 18 meses y 48 meses respectivamente. El último ensayo publicado por DM Harper et al<sup>10</sup>, se describió una eficacia sostenida de 4,5 años.

### **Riesgos y seguridad**

La administración de la vacuna es intramuscular en tres dosis (en un periodo de 6 meses) produce como efectos secundarios locales dolor, hinchazón y rubor y como efectos generalizados cefalea, fatiga, alteraciones gastrointestinales. Todos ellos leves y tolerados que no suponen el abandono de la profilaxis.

No se conoce si a largo plazo puede existir un cambio en la historia natural del virus y que los genotipos menos frecuentes al día de hoy puedan hacerse más patógenos.

### **Estudios en marcha**

No se han identificado publicaciones sobre nuevos ensayos clínicos.

# Aspectos económicos

## Estudios de Evaluación económica

El estudio económico recuperado más reciente <sup>(11)</sup> realiza un estudio coste-efectividad en USA, en el modelo que desarrolla concluye que una vacuna contra HVP 16/18 en una población exclusivamente femenina de 12 años es costo efectiva con una estimación de una reducción del 61,8% de los cánceres de cuello uterino con un ratio costo-efectividad 14.583 \$ por QALY.

## Coste por unidad y precio

Estimados entre 200 y 500 €<sup>(5)</sup>.



# Referencias

1. Arvin AM., Greenberg HG. New viral vaccines. *Virology*. 2006;240-249.
2. Scheuerer M., Tortolero-Luna G, Adler-Storthz. Human papillomavirus infection: biology, epidemiology and prevention. *Int Gynecol Cancer*. 2005.15:727-46.
3. Stanley M. HVP vaccines. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol*. 2006. 20(2):279-93.
4. Castellsagué X, Diaz M, de Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, Franceschi S et al. World human papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2006. 98:303-15.
5. Katz IT; Wright AA. Preventing cervical cancer in the developing world. *N Engl J Med*. 2006. 354:11.
6. Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Wiley DJ, Álvarez FB, Bautista OM, Jansen KU, Barr E. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia. A Randomised controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2006.107;1:18-27.
7. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, Chiacchierini LM, Jansen KU. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med*. 2002;347(21):1645-51.
8. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkis D, Schuind A, Zahaf T, Innis B, Naud P, De Carvlho NS, Roteli-Martins CM, Teixeira J, Blatter MM, Korn AP, Quint W, Dubin G, for the GlaxoSmithKline HPV Vaccine Study Group. 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 trial. *Lancet*. 2004. 364:1757-65.
9. Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, Wheeler CM, Koutsky LA, Malm C, Lehtinen M, Skjeldestad FE, Olsson SE, Steinwall M, Brown DR, Kurman RJ, Ronnet BM, Stoler MH, Ferency A, Harper DM, Tamms GT, YU J, Lupinacci L, Railkar R, Taddeo FJ, Jansen KU, Esser MT, Sings HL, Saah A, Barr E. Prophylactic quadrivalent human papillomaviurs (types 6,11,16,and 18) L1 virus like particle vaccine in young women: a

- randomised double-blind placebo-controlled multicenter phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* 2005. 6:271-78.
10. Harper MD, Franco LE, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, 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.
  11. Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis.* 2004.10(11):1915-23.

# Anexo I: estrategia de búsqueda

```
#12 ((viral vaccines) or ("Viral-Vaccines" / all SUBHEADINGS in
MIME,MJME,PT) or ("Immunotherapy-Active" / all SUBHEADINGS in
MIME,MJME,PT) or (immunotherapy active)) and ((papillomavirus
infections) or ("Papillomavirus-Infections" / prevention-and-
control in MIME,MJME,PT)) and ((PT:MEDS = CLINICAL-TRIAL) or
(PT:MEDS = CONTROLLED-CLINICAL-TRIAL) or (PT:MEDS = META-
ANALYSIS) or (PT:MEDS = RANDOMIZED-CONTROLLED-TRIAL))
#11 ((viral vaccines) or ("Viral-Vaccines" / all SUBHEADINGS in
MIME,MJME,PT) or ("Immunotherapy-Active" / all SUBHEADINGS in
MIME,MJME,PT) or (immunotherapy active)) and ((papillomavirus
infections) or ("Papillomavirus-Infections" / prevention-and-
control in MIME,MJME,PT)) and (PT:MEDS = CLINICAL-TRIAL)
#10 ((viral vaccines) or ("Viral-Vaccines" / all SUBHEADINGS in
MIME,MJME,PT) or ("Immunotherapy-Active" / all SUBHEADINGS in
MIME,MJME,PT) or (immunotherapy active)) and ((papillomavirus
infections) or ("Papillomavirus-Infections" / prevention-and-
control in MIME,MJME,PT)) and ((PT:MEDS = CLINICAL-TRIAL-PHASE-
II) or (PT:MEDS = CLINICAL-TRIAL-PHASE-III))
#9 ((viral vaccines) or ("Viral-Vaccines" / all SUBHEADINGS in
MIME,MJME,PT) or ("Immunotherapy-Active" / all SUBHEADINGS in
MIME,MJME,PT) or (immunotherapy active)) and ((papillomavirus
infections) or ("Papillomavirus-Infections" / prevention-and-
control in MIME,MJME,PT))
#8 (viral vaccines) or ("Viral-Vaccines" / all SUBHEADINGS in
MIME,MJME,PT) or ("Immunotherapy-Active" / all SUBHEADINGS in
MIME,MJME,PT) or (immunotherapy active)
#7 (papillomavirus infections) or ("Papillomavirus-Infections" /
prevention-and-control in MIME,MJME,PT)
#6 immunotherapy active
#5 viral vaccines
#4 papillomavirus infections
#3 "Viral-Vaccines" / all SUBHEADINGS in MIME,MJME,PT
#2 "Immunotherapy-Active" / all SUBHEADINGS in MIME,MJME,PT
#1 "Papillomavirus-Infections" / prevention-and-control in
MIME,MJME,PT
```









# Vaccine for primary prophylaxis against human papillomavirus infection

The translation of this report is focused just on its contents. The charts, graphics and bibliography should be looked-up on in the Spanish version



# Table of contents

Key points.....	31
Description of the technology.....	33
Clinical features.....	35
Aims .....	37
Methodology.....	39
Efficacy, effectiveness and safety .....	41
Economic Issues .....	43



# Key points

- The main aim of primary prophylaxis for human papillomavirus infection is to prevent the development of cervical cancer.
- Both the population and age group who should be vaccinated have yet to be determined. Vaccination should be performed prior to sexual debut, i.e. in pre-pubertal girls between 9 and 10 years of age, while boys may also need to be vaccinated as future carriers of the infection. This means that a further vaccination should be included in the childhood vaccination schedule.
- The papers retrieved are high quality, multi-centre, double-blind randomised trials (JADAD Scale) but with the limitation of only a limited post-vaccination follow-up, ranging between 18 months and 4.5 years. The papers report a maximum immunisation at 7 months and a progressive decrease towards the end of follow-up. This finding, together with the length of the sexually active lifespan in the populations studied, raises the possible need for a booster dose.
- If a vaccination is undertaken in such a widespread population, a number of women (unknown) who might never acquire the infection would be included, as well as women who would not develop cervical cancer even though they acquired the infection.
- Titration of protective antibodies against HVP infection has not been defined and is generally performed by comparing antibody concentration in the control group.
- Vaccination will not automatically reduce or eliminate early cervical cancer diagnostic measures. The course in vaccinated women must be monitored to detect any possible changes in the natural history of both the lesser known HVP genotypes and of the unvaccinated women who will co-exist for some time.
- Real efficacy outcomes will only be available in the long-term as there may be a period of latency of between 10 and 20 years from the time of *de novo* infection to the full development of cancer.





# Description of the technology

## Name of the technology

Prophylactic vaccine against infection caused by human papillomavirus.

- Cervarix™ (GlaxoSmithKline) HVP16,18
- Monovalent vaccine (Merck Research) HVP16
- Gardasil™ (Merck Research polyvalent) HVP 6,11,16,18

## Description of the technology

These vaccinations are obtained from the L1 capsid protein of the human papillomavirus (HVP). They are non-infectious as they contain no viral DNA; however they do have a strong immunogenic capability.

The vaccines under development are targeted against the most common genotypes of papillomavirus affecting the population:

- genotypes 6 and 11 responsible for the development of anogenital warts.
- genotypes 16 and 18 causing cervical intraepithelial neoplasia (CIN 1-3) 1 low risk, 2 and 3 high risk.

**Monovalent vaccine** (Merck Research Laboratories) HVP16 contains 40 µg of L1-HVP16 protein with 225µg of aluminum hydroxide as an adjuvant, in a volume of 0.5 ml. The vaccine is given by intramuscular injection in a three-dose regimen (Day 1, Months 2 and 6) in young women aged 16-23 years.

**Bivalent vaccine** (Cervarix™) (GlaxoSmithKline Biologicals Rixensart Belgium) HVP 16,18 containing 20 µg of HVP16 L1 type protein and 20 µg of HVP 18 L1 protein with AS04 adjuvant containing 500 µg of aluminum hydroxide in a volume of 0.5 ml. The vaccine is given by intramuscular injection in a three-dose regimen (Day 1, Months 1 and 6) in young women aged between 15 –25 years.

**Polyvalent vaccine** (Gardasil™) (Merck Research Laboratories) HVP 6,11,16,18 containing 20 µg of HVP 6 L1-type protein, 40 µg of HVP 11 L1-type protein, 40 µg of HVP 16 L1-type protein and 20 µg of HVP 18 L1-type protein with 225µg aluminum-containing adjuvant in a volume of 0.5 ml. The vaccine is given by intramuscular injection in a three-dose regimen (Day 1, Months 2 and 6) in young women aged 16-23 years.

## Development status of the technology

### Phase III Clinical Trial

Merck Research Laboratories has been awarded approval by the Food and Drug Administration (FDA) for the marketing of the polyvalent vaccine (Gardasil™).

GlaxoSmithKline has requested approval from the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) to market “Cervarix” in Europe and also from the appropriate official bodies in the U.S..

### Distribution

None of the vaccines is currently available on an international scale.

Merck Research Laboratories advocates vaccination of both girls and boys aged 9-15 years and young women aged 16-26 years.

GlaxoSmithKline proposes vaccination for young women aged 15-25 years.

### Alternative technologies

To date there is no primary prophylaxis available for human papillomavirus infection. Current measures target the control of risk factors.

Techniques used for the early detection of cervical cancer include the Papanicolaou smear, colposcopy with biopsy of any suspicious lesions for histological testing, PCR to sequence the DNA of the causative viral genotype and serum tests (ELISA) in infected patients.

# Clinical features

## Type of technology

THERAPEUTIC

## Scope for application of the technology

The laboratories recommend vaccination in the HEALTHY POPULATION at risk for human papillomavirus infection.

## Proposed indications

Primary prophylaxis for sexually transmitted infection caused by genotypes 6,11,16 and 18 of human papillomavirus, responsible for anogenital warts (genotypes 6,11) and those involved in the pathogenesis of cervical cancer (genotypes 16,18).

## Number of patients

A total of 30.000.000 *de novo* HVP infections are estimated annually worldwide.

In 2000, the Spanish Ministry of Health and Consumer Affairs <sup>A</sup> published figures reporting 594 deaths/year from cervical cancer, with a gross mortality rate of 2.9/100,000 inhabitants, an adjusted mortality rate of 2.4/100,000 inhabitants; a truncated adjusted mortality rate (35-64) of 4.1/100,000 inhabitants.

In Andalusia, there were 515 deaths /year from cervical cancer with a gross mortality rate of 2.69/100,000 inhabitants. There was also a high degree of variation throughout the eight provinces in the region.

The geographical distribution of mortality also varies widely in the different autonomous regions of Spain, ranging from 1 to 3.6 deaths/100,000 women-year <sup>B</sup>.

---

<sup>A</sup> La situación del cáncer en España. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de la Salud Carlos III. Planificación Sanitaria. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. Centro de Publicaciones, 2006.

In Andalusia, the Standardised Mortality Rate (RME) for 1981-1986 ranged between 1.62 (95% CI 1.27-2.04) for Cadiz and 0.56 (95% CI 0.34-0.86) for Jaen<sup>B</sup>.

---

<sup>B</sup> Vioque J, Fenollar J. Distribución de la mortalidad por cáncer de cervix en España (1981-1986). Un estudio ecológico. Med Clin (Bar). 1995; 104:287-292.

# Aims

This series of abridged reports on emerging technologies aims to:

- Pinpoint new technologies – or changes in existing technologies - that may have a potential impact on the Healthcare System as early as possible.
- Draft a summary of information available on newly detected technologies.
- Draw up recommendations for different decision-making levels within the Healthcare System.

In this instance, the specific aims focus on evaluating the efficacy and safety of the vaccine for primary prophylaxis against human papillomavirus infection.



# Methodology

The method used entails a structured search in pre-determined data bases, a critical review of the literature retrieved, summary of the outcomes and evaluation of results within the context of the National Health System.

The search focused on pinpointing appropriate randomised clinical trials from the following data bases: MedLine, EMBASE and the Cochrane Library Clinical Trials Register. A search was also run on the European Medicinal Products Agency (EMA), Food and Drug Administration (FDA), The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), The European Network for Early Technology Detection (EuroScan) and the North American Clinical Trials Registry [ClinicalTrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (<http://clinicaltrials.gov/>).

The search strategy used is shown in Appendix 1.

A critical appraisal was performed using the JADA scale and CASP (Critical Appraisal Skills Programme).





# Efficacy, effectiveness and safety

## Clinical efficacy

One of the virus types considered to be high risk (70% are the 16 and 18 genotypes) is isolated in 90 % of diagnosed invasive cervical cancers. Epidemiology studies show an association between HVP infection and cervical adenocarcinoma (85%) and squamous cell carcinoma (70%), thus pointing to a causal relationship between infection and cancer <sup>(2,4)</sup>. Cervical cancer is the second cause of death among women in developed countries.

Other risk factors related to this kind of cancer include age at sexual debut, re-infection and mixed HVP infections, number of sexual partners, parity, obesity, educational level and hygiene, smoking, oral contraceptives and other sexually transmitted diseases <sup>(2,4)</sup>. There may be a period of latency between infection and development of cancer spanning 10-20 years<sup>(2)</sup>.

Prevention of HVP infection may contribute to a considerable decrease in the incidence of cervical cancer.

Four double blind, multicentre, randomised clinical trials have been pinpointed that consider the efficacy of vaccines from “virus like” L1 capsid protein from the human papillomavirus for the primary prevention of infection with some of the more common genotypes <sup>(6,7,8,9)</sup>.

Two of the trials <sup>(6,7)</sup> focused on genotype 16, one examined genotypes 16 and 18 <sup>(8)</sup>, while a further trial considered genotypes 6, 11, 16 and 18 <sup>(9)</sup>, all compared with placebo. The papers by Mao <sup>(6)</sup> and Koustski <sup>(7)</sup> are complementary studies by the authors and examine the same population but with a longer follow-up in A.

The population selected for the trials was similar in all three papers, with ages ranging between 16 and 25 years.

In all studies, efficacy was assessed in line with the following issues:

## Drop in incidence of infection

Villa et al reported a 90% decrease in the incidence of persistent infection or anogenital lesions due to HVP 6, 11, 16 and 18 (95% CI 71-97) and an 89% efficacy (95% IC 73-96)  $p < 0.0001$ . Harper et al described a 95% efficacy rate for HVP 16 (95% CI 64.0-99.4)  $p < 0.0001$ , 91% for HVP18 (CI 95% 31.7-98.9)  $p = 0.003$ ; HVP16/18. For MAO et al, efficacy was 94% (95% CI 88-98). All

papers performed an intention to treat analysis. In all three papers, the authors also concluded that the vaccines developed to date are effective in controlling persistent infection and cervical intraepithelial neoplasias.

### Immunogenicity

The lower dose vaccine used by Villa et al achieved similar immune response in serum to that seen at higher dosages. Vaccinated women developed detectable levels of antibodies upon completion of the vaccination programme (at month 7) which were substantially higher than in the control group. From that moment onwards, antibody titration decreases progressively although, at the end of the study (36 months) titres were still higher than the control group. Subtype 18 raised the greatest difficulty for titration at the end of the study. Harper and Mao described the same phenomenon with 18 and 48 months follow-up, respectively. Sustained efficacy at 4.5 years was reported in the latest paper published by DM Harper et al<sup>10</sup>.

### Risks and safety

The vaccine is administered by intramuscular injection in three doses (over a 6 month period) with the following local side effects: pain, swelling and redness; headache, fatigue and gastrointestinal disorders have been reported as general side effects. All these are mild and tolerated with no need to withdraw prophylaxis.

It is not yet known whether there may be a change in the natural history of the virus in the long term or whether the most common genotypes today may become more pathogenic.

### Studies underway

No publications on new clinical trials were found.

# Economic Issues

## Economic evaluation studies

The most recent economic study retrieved <sup>(11)</sup> undertook a cost-effectiveness study in the US. In the model developed, the authors concluded that a 16/18 HVP vaccine given only to girls aged 12 was cost-effective, estimating a decrease of 61.8% for cervical cancers with a cost-effectiveness ratio of 14,583 \$ per QALY.

The most recent economic study retrieved <sup>(11)</sup> refers to a cost-effectiveness study conducted in the USA. In the model devised, the authors concluded that a vaccine against HVP 16/18 given only to girls aged 12 was cost-effective, estimating a 61.8% reduction in cervical cancer with a cost-effectiveness ratio of 14,583 \$ per QALY .

## Cost per unit and price

Estimated at between 200 and 500 €<sup>(5)</sup>.

