



IECS

INSTITUTO DE EFECTIVIDAD
CLÍNICA Y SANITARIA

Vacuna contra virus del papiloma humano (VPH) en pacientes con lesiones o infección por VPH

Febrero 2020

Documento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – Informe de Respuesta Rápida N° 753

Vacuna contra virus del papiloma humano (VPH) en pacientes con lesiones de cuello uterino

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
☐ Alta	☐ Mayor	☐ Favorable	 La información disponible no permite hacer una recomendación definitiva sobre su incorporación. Para la decisión se deberían valorar otros factores
☒ Moderada	☒ Considerable	☒ Incierto	
☐ Baja	☐ Menor	☐ No favorable	
☐ Muy baja / Nula	☐ Marginal/Nulo/Incierto		

A) Es importante aclarar que en los calendarios de vacunación se recomienda administrar la vacuna a la edad indicada, independientemente de la existencia de lesión o infección por VPH. B) Esta indicación evaluada (vacunación contra VPH en pacientes con lesiones de cuello uterino) no es la que está aprobada en el prospecto ("Off-label").

Vacuna contra el VPH en pacientes con lesiones en otras localizaciones

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario	
☐ Alta	☐ Mayor	☐ Favorable	 La información disponible es contraria a la incorporación de esta tecnología
☐ Moderada	☐ Considerable	☒ Incierto	
☒ Baja	☒ Menor	☐ No favorable	
☐ Muy baja / Nula	☐ Marginal/Nulo/Incierto		

A) Es importante aclarar que en los calendarios de vacunación se recomienda administrar la vacuna a la edad indicada, independientemente de la existencia de lesión o infección por VPH; B) Esta indicación evaluada (vacunación contra VPH en pacientes con lesiones en otras localizaciones que no sean cuello uterino) no es la que está aprobada en el prospecto ("Off-label").

Este documento fue realizado por el Departamento de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) a pedido de las instituciones públicas, de la seguridad social y privadas de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS. www.iecs.org.ar/consorcios. Para citar este informe: Secco A, Augustovski F, Pichon-Riviere A, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. **Vacuna contra virus del papiloma humano (VPH) en pacientes con lesiones o infección por VPH.** Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 753, Buenos Aires, Argentina. Febrero 2020. ISSN 1668-2793. Disponible en www.iecs.org.ar.

Vacuna contra el VPH en pacientes con infección por VPH

Evidencia	Beneficio neto	Costo-efectividad e impacto presupuestario
☐ Alta	☐ Mayor	☐ Favorable
☒ Moderada	☐ Considerable	☒ Incierto
☐ Baja	☐ Menor	☐ No favorable
☐ Muy baja / Nula	☒ Marginal/Nulo/Incierto	



La información disponible es contraria a la incorporación de esta tecnología

A) Es importante aclarar que en los calendarios de vacunación se recomienda administrar la vacuna a la edad indicada, independientemente de la existencia de lesión o infección por VPH; B) B) Esta indicación evaluada (vacunación contra VPH en pacientes con infección por VPH) no es la que está aprobada en el prospecto ("Off-label").

Para ver el detalle sobre las definiciones de los dominios, sus categorías y la ponderación sumaria utilizada ver el Anexo I.

CONCLUSIONES

La vacuna contra el virus del papiloma humano cuenta con la aprobación por ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) para su indicación a partir de los 9 años, y forma parte del Calendario Nacional de vacunación para su indicación a los 11 años. Este documento evalúa el uso de la vacuna en pacientes con lesiones o infección por el virus pre-existentes a la vacunación (población no incluida específicamente en el prospecto -un uso “*off-label*”).

No se encontraron estudios que evalúen la eficacia de la vacuna en disminuir la mortalidad o incidencia de cáncer en pacientes con lesiones o infección por el virus pre-existentes a la vacunación. Evidencia de moderada calidad sugiere que la vacunación contra el virus del papiloma humano es superior al placebo en prevenir la recidiva de neoplasias cervicales intraepiteliales grado 2 o más severas, en pacientes con antecedentes de dichas lesiones diagnosticadas y tratadas previamente a la vacunación. Evidencia de baja calidad sugiere que la tecnología podría reducir las recurrencias de lesiones intraepiteliales anales, vulvares y vaginales. Evidencia de muy baja calidad no permite concluir acerca de los beneficios de la vacunación en pacientes con papilomatosis respiratoria recurrente.

Evidencia de moderada calidad sugiere que la vacunación en pacientes sin antecedentes de lesiones pre-malignas pero con ADN positivo y/o serología positiva para el virus del papiloma humano, no presenta claros beneficios en la prevención del desarrollo de lesiones de cuello de útero, anales y orales, pudiendo tener algún beneficio en disminuir la incidencia de infecciones nuevas por algunos genotipos del virus. De todas formas, ninguna de las recomendaciones internacionales recomienda la detección de infección viral previa a la vacunación.

Las guías de práctica clínica y recomendaciones de inmunizaciones relevadas recomiendan la vacunación en todas las personas entre los 11 (pudiendo comenzar a los 9 años) y 26 años; predominantemente a los 11 años, previo al contacto con el virus. La mayoría de ellas recomienda la toma de decisiones médicas compartidas, evaluando cada caso en particular, en personas entre 27 y 45 años, especialmente en pacientes con factores de riesgo para contraer una nueva infección. Los financiadores públicos de Estados Unidos, del Reino Unido y de Latinoamérica no hacen mención a la indicación de la vacunación en pacientes con lesiones o infecciones previas por el virus. Financiadores privados de Estados Unidos consideran a la vacuna experimental para estas indicaciones, aunque alguno contempla la cobertura en casos seleccionados.

No se encontraron estudios económicos locales acerca de la costo-efectividad de esta tecnología en las indicaciones evaluadas.

HUMAN PAPILLOMA VIRUS (HPV) VACCINE IN PATIENTS WITH HPV LESIONS OR INFECTION

CONCLUSIONS

The human papilloma virus vaccine has been approved by ANMAT (Argentina's Administration of Drugs, Food and Medical Technology) for its indication in children as from 9 years old and is part of the National Immunization Calendar in children 11 years old. This document assesses the use of the vaccine in patients with virus infection or lesions prior to vaccination (population not specifically included in the package insert, an "off-label" use).

No studies assessing the efficacy of the human papilloma virus vaccine in reducing the mortality or incidence of cancer in patients with lesions or infections due to the virus prior to immunization have been found (off-label indication).

Moderate-quality evidence suggests that human papilloma virus immunization is superior to placebo in preventing relapse of Grade 2 or higher intraepithelial cervical neoplasms in patients with a history of these lesions diagnosed and treated prior to vaccination. Low-quality evidence suggests that the technology might reduce the recurrence of anal, vulvar and vaginal intraepithelial lesions. Very low-quality evidence does not allow to conclude about the benefits of administering the vaccine in patients with recurrent respiratory papillomatosis.

Moderate-quality evidence suggests that vaccination in patients with no history of pre-malignant lesions but with DNA positive and/or serology positive for human papilloma virus does not show clear benefits in preventing cervical, anal and oral lesions while it might have some benefit in reducing the incidence of new infections due to some virus genotypes. However, none of the international recommendations support viral infection screening prior to vaccination.

The clinical practice guidelines and recommendations on immunization surveyed recommend vaccination in all individuals between 11 (it could be started at the age of 9) and 26 years old; mainly at 11 years old, prior to contact with the virus. Most of them recommend shared medical decision making, assessing each case individually, in subjects 27 to 45 years old; especially in patients who have risk factors for acquiring a new infection. Public funders from the United States, United Kingdom and Latin America do not mention the indication for vaccination in patients with previous lesions or infections due to the virus. Private funders from the United States consider the vaccine as experimental for these indications; although some of them consider their coverage in selected cases.

No local economic studies on the cost-effectiveness of this technology in the assessed indications have been found.

To cite this document in English: Secco A, Augustovski F, Pichon-Riviere A, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, Ciapponi A. *Human papilloma virus (HPV) vaccine in patients with HPV lesions or infection*. Health Technology Assessment, Rapid Response Report N° 753, Buenos Aires, Argentina. February 2020. ISSN 1668-2793. Available in www.iecs.org.ar.

1. Contexto clínico

El cáncer de cuello uterino es un importante problema de salud pública a nivel mundial. El mismo ocupa el quinto lugar en frecuencia en todo el mundo. Las estadísticas mundiales provistas por GLOBOCAN de 2018 muestran una tasa de incidencia de cáncer de cuello de útero, estandarizada por edad y sexo, de 13,1 por 100.000 personas-año.¹ Según datos de la IARC (del inglés *International Agency for Research on Cancer*), el número de muertes estimada en Argentina para este tipo de cáncer en 2018 fue de 2.231, mientras que su incidencia se estimó en 4.484, siendo el Noreste la región del país con mayor incidencia.²

Aproximadamente 33.700 casos de cáncer son causados por el virus del papiloma humano (VPH) en los Estados Unidos cada año; incluyendo 12.900 con localización orofaríngea, 10.800 en cuello de uterino y 6.000 casos de cáncer anal en hombres y mujeres; mientras que el cáncer de vagina, vulva y pene son menos frecuentes.³

El VPH, patógeno de transmisión sexual, es el principal agente etiológico del cáncer de cuello uterino y de sus lesiones precursoras; siendo también causa de enfermedad anogenital y orofaríngea, tanto en hombres como en mujeres. Los genotipos de VPH de alto riesgo 16 y 18 causan aproximadamente el 70% de todos los cánceres cervicales en el mundo; y los genotipos 31, 33, 45, 52 y 58 producen un 20% adicional. A su vez, los tipos de VPH 16 y 18 ocasionan aproximadamente el 90% de los cánceres anales y una proporción significativa de cáncer de orofaringe, vulva, vagina y pene. Los tipos 6 y 11 originan alrededor del 90 % de las verrugas anogenitales.⁴

Las medidas implementadas para la prevención del cáncer de cuello uterino son la realización de la prueba de Papanicolau (PAP) y colposcopia para la detección de lesiones cervicales premalignas y su consecuente tratamiento han demostrado ser intervenciones muy exitosas logrando disminuir la incidencia y mortalidad del cáncer de cérvix en el mundo entero. También se han desarrollado vacunas contra el VPH con el objetivo de reducir la carga de enfermedad relacionada con el cáncer de cérvix, así como de otras patologías ligadas a la infección por el virus.⁵

Se han generado algunas controversias respecto a los desenlaces o puntos finales a considerar en los ensayos clínicos para evaluar la eficacia de las vacunas en la prevención del cáncer de cuello de útero, siendo las lesiones pre-invasivas utilizadas habitualmente como puntos finales subrogantes. Las Neoplasias Intraepiteliales Cervicales (CIN del inglés *Cervical Intraepithelial Neoplasia*) se categorizan de 1 a 3 de acuerdo a criterios histopatológicos. CIN 1 indica la presencia de infección por HPV activa, pero no es considerada como lesión premaligna, los grados 2 y 3 son tratados en la mayoría de las mujeres, se sabe que las lesiones de grado 2 tienen más probabilidades de resolver espontáneamente (40% aproximadamente) y que las de grado 3 tienen un potencial invasivo mayor. Tanto la OMS (Organización Mundial de la Salud) como la FDA (del inglés *Food and Drugs Administration*) consideran como puntos finales subrogantes válidos para evaluar la efectividad de las vacunas contra HPV las lesiones CIN 2 o 3 y el adenocarcinoma in situ.^{6, 7, 8}

Actualmente la vacunación contra el VPH se considera una herramienta fundamental en la prevención primaria y se encuentra incorporada en el calendario de vacunación de muchos países del mundo incluida la Argentina; siendo la adolescencia temprana el foco más importante de los programas de vacunación, ya que la vacuna es más efectiva cuando se administra antes de la exposición a cualquier tipo de VPH.^{3, 9}

Si bien está indicada entre los 11 y 26 años (y se encuentra aprobada para utilizarse a partir de los 9 años) independientemente de que se conozca si existe o no una posible infección previa; y aún en pacientes con una colposcopia anormal, el beneficio de la vacunación sería menor en pacientes con

infección o lesiones previas por VPH. Algunos la plantean como una posible herramienta de prevención secundaria, dado su posible beneficio en reducir recurrencias de lesiones ya pre-existentes.³ Respecto a la vacunación en hombres, no solo los protegería directamente de los cánceres relacionados con el VPH, sino también reduciría la circulación del virus en poblaciones no vacunadas y, por lo tanto optimizaría los beneficios para las mujeres, por efecto rebaño.⁹

Se plantea la utilidad de la vacuna del VPH para prevenir la enfermedad relacionada con el virus en pacientes con lesiones preneoplásicas pre-existentes o con infección previa por algún o algunos de los genotipos del virus.

2. Tecnología

Actualmente hay tres vacunas autorizadas por FDA, EMA (del inglés *European Medicines Agency*) y ANMAT (Administración Nacional Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) contra el VPH: una bivalente contra los tipos oncogénicos de VPH 16 y 18 (Cervarix®), otra cuadrivalente contra VPH 16, 18 y los genotipos 6 y 11 los cuales son agentes causales de verrugas genitales (Gardasil®), y una nonavalente que protege contra los genotipos incluidos en la cuadrivalente y cinco más: HPV 31, 33, 45, 52 y 58 (Gardasil 9®).^{10,11,12,13,14,15,16,17} Las vacunas son recombinantes, no infecciosas, adyuvadas y preparadas a partir de la proteína principal de la cápside L1 y altamente purificadas. Puesto que no contienen ADN viral, no pueden infectar células, reproducirse o causar enfermedad.¹⁸

Las respuestas inmunes más altas con la vacunación han sido documentadas en niños de 9 a 15 años; y la mayor eficacia se ha observado en niñas no expuestas previamente al virus, recomendándose su utilización entre los 11 y 26 años en ambos sexos, estando autorizada su utilización a partir de los 9 años.³ Su aplicación se encuentra indicada a los 11 años en el Calendario Nacional de Vacunación.¹⁹

Si se administró la primera dosis de cualquier de las tres vacunas antes de los 15 años, está indicado un esquema de dos dosis, recomendándose la segunda dosis a los 6-12 meses después de la primera. Si la primera dosis se administró a los 15 años o a edades mayores, se debe completar el esquema de tres dosis, recomendándose la segunda dosis 1-2 meses después de la primera y la tercera a los seis meses después de la primera dosis.^{3, 18}

Para ninguna de las dos vacunas se ha establecido la necesidad de dosis de refuerzo una vez completado el esquema inicial adecuado.

3. Objetivo

El objetivo del presente informe es evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a las políticas de cobertura del uso de la vacuna contra el virus del papiloma humano para pacientes de ambos sexos con infecciones o lesiones pre-existentes de VPH.

4. Métodos

Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos bibliográficas, en buscadores genéricos de internet, y financiadores de salud. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas (RS), ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), evaluaciones económicas, guías de práctica clínica (GPC) y políticas de cobertura de diferentes sistemas de salud.

En PubMed se utilizó la estrategia de búsqueda que se detalla en el Anexo I.

En CRD (del inglés *Centre for Reviews and Dissemination- University of York*), en *Triptatabase*, en los sitios web de financiadores de salud y de sociedades científicas, así como en los buscadores genéricos de internet se buscó con el nombre de la tecnología y sus sinónimos y/o la patología.

La evaluación y selección de los estudios identificados en la búsqueda bibliográfica fue realizada sobre la base de los criterios presentados en la Tabla 1. Se presenta en la Figura 1 del Anexo I el diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados.

La metodología utilizada en la matriz de valoración y sección de conclusiones se describe también en el Anexo I.

Tabla 1. Criterios de inclusión. Pregunta PICO

Población	Pacientes de ambos sexos con infección y/o lesiones por virus del papiloma humano (VPH) sin inmunización previa
Intervención	Vacuna contra el virus del papiloma humano
Comparador	No vacunar
Resultados (en orden decreciente de importancia)	Sobrevida global, cáncer, recidiva de lesiones premalignas
Diseño	Revisiones sistemáticas y meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudios observacionales, informes de evaluación de tecnologías, evaluaciones económicas, guías de práctica clínica, políticas de cobertura.

5. Resultados

Se incluyeron un ECA, dos análisis post- hoc de ECAs, dos estudios observacionales, dos RS, cuatro GPC y 11 informes de políticas de cobertura acerca de la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) en pacientes con lesiones o infección por VPH

Las definiciones de los desenlaces y las escalas utilizadas en los estudios se describen en el Anexo II.

5.1 Eficacia y seguridad

Vacunación en pacientes con lesiones en cuello de útero

No se encontraron ECAs que evalúen mortalidad o incidencia de cáncer de cuello con un seguimiento prolongado en estos grupos de pacientes. La mayoría de los estudios son análisis secundarios de subgrupos de pacientes incluidas en los ECAs de vacunación en los que se incluían también pacientes que hayan tenido contacto o lesiones por VPH. Dion y col. publicaron en 2017 una RS de estudios

heterogéneos, en la que no se realizó meta-análisis. La misma incluyó 19 estudios de vacunación para VPH en prevención de recidivas de lesiones premalignas en diferentes localizaciones, dos de los cuales incluyeron pacientes con lesiones localizadas en cérvix.²⁰ Uno de ellos fue un análisis post-hoc de un subgrupo de pacientes de dos ECAs (FUTURE I y FUTURE II), que tuvo como objetivo determinar la efectividad de la vacuna cuadrivalente contra el VPH en disminuir el riesgo de desarrollo de enfermedad relacionada con el virus, en el subgrupo de pacientes que tenían antecedentes de CIN y se habían realizado una escisión del mismo previo al inicio del ECA, y que tuvo un seguimiento de cuatro años. Se incluyeron en este análisis 2054 pacientes (entre 15 y 26 años, 587 recibieron la vacuna y 763 placebo) con antecedentes de intervención por CIN. Ambos subgrupos de este análisis post-hoc eran similares en sus características basales en cuanto a edad, raza, hábito tabáquico, número de parejas sexuales y grado de lesión premaligna. Se observó una incidencia de enfermedad relacionada con VPH de 6,6 cada 100 pacientes-año en el grupo vacunado versus de 12,2 en el grupo placebo, con una reducción del 46 % (IC 95%: 22-63) en el desarrollo de nuevas lesiones en el grupo vacunación. La incidencia de CIN 2 o lesiones más severas fue de 1,1 cada 100 pacientes-año en el grupo vacunación versus 3,1 cada 100 pacientes-año en el grupo placebo, con una reducción del 65% (IC 95%: 20-86%) en el desarrollo de CIN 2 o lesiones más severas debida a la vacunación. Un estudio de cohorte retrospectivo (n: 737, entre 20-45 años, 360 recibieron la vacuna cuadrivalente y 377 no la recibieron), también incluido en la RS, tuvo como objetivo determinar la efectividad de la vacuna cuadrivalente en prevenir las recidivas de lesiones CIN 2 y 3 luego de una escisión electroquirúrgica con asa (LEEP). El tiempo mínimo de seguimiento fue de dos años, y los pacientes fueron evaluados a los tres, seis, nueve, 12, 18 y 24 meses posterior a la cirugía y luego anualmente. Nueve pacientes (2,5%) en el grupo vacunados y 27 pacientes (7,2%) en el grupo no vacunados, desarrollaron recidiva. En el análisis ajustado por edad, resultado de citología, grado de CIN al momento del LEEP, resultados de los márgenes de la cirugía, citología endocervical y resultados del VPH basal (16 o 18), se observó que la vacunación se asoció independientemente a la disminución del riesgo de recidiva (HR: 0,35. IC 95%: 0,17- 0,75).

Posterior a la fecha de búsqueda de la RS de Dion, Garland y col publicaron en 2016 un análisis post-hoc de un ECA (estudio PATRICIA), con el objetivo de evaluar si la vacuna adyuvante contra VPH 16 y 18 en comparación con un grupo control (vacuna contra la hepatitis A), reducía la incidencia de CIN 2, posterior a un primer procedimiento de escisión (LEEP o cono) de lesiones cervicales. El ECA incluyó mujeres entre 15-25 años, independientemente del status para ADN del VPH, serología VPH y de la citología. Al finalizar el ECA, 190 mujeres en el grupo vacuna por VPH y 264 mujeres en el grupo control, habían recibido terapia quirúrgica por una primera lesión cervical.²¹ Durante los cuatro años de seguimiento, se produjo un caso de recidiva de CIN2 en el grupo vacuna HPV (tasa de incidencia 0,24 cada 100 personas-año, IC 95%: 0,01–1,32) y nueve en la rama control (tasa de incidencia 2,01 cada 100 personas-año, IC 95%: 0,92–3,81), siendo la eficacia de la vacuna del 88,2% (IC 95%: 14,8-99,7).

Pieralli y col. publicaron en 2018 un ECA (n: 178, 83% de las pacientes con lesiones de alto grado), cuyo objetivo fue analizar la efectividad de la vacuna cuadrivalente contra el VPH para reducir las recidivas en mujeres con antecedentes de enfermedad por el virus.²² Se incluyeron mujeres menores de 45 años tratadas por enfermedad relacionada con el VPH, y con test para VPH, citología y colposcopia negativos 3 meses después del tratamiento. Las pacientes fueron aleatorizadas en un grupo que recibió la vacuna después del tratamiento (n: 89) y otro grupo que solo se sometió a seguimiento (n: 89). El seguimiento se realizó cada seis meses durante un período de tres años. Tres pacientes (3,4%) presentaron recidiva (lesiones de bajo grado) en un período promedio de 18 meses en el grupo de vacunación versus 12 pacientes (13,5%) que recidivaron en el grupo que no recibió

vacunación (8 de bajo grado y 4 de alto grado), en un promedio de 14, 5 meses, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

Sand y col. publicaron en 2019 un estudio de cohorte retrospectivo, que tuvo como objetivo evaluar el riesgo de CIN 2 o lesiones más severas, después de la conización según el estado de vacunación contra el VPH.²³ Utilizando el registro danés, identificaron mujeres con histología CIN3 en la pieza quirúrgica post-conización (2006-2012), y su estado de vacunación contra el VPH. Las mujeres fueron seguidas desde un año después de la conización hasta el diagnóstico de la nueva lesión, conización, muerte, emigración o fin del seguimiento (hasta 2016). El análisis se ajustó por múltiples variables como edad, histología, educación, tiempo desde la conización y conizaciones repetidas. Se incluyeron 17128 mujeres (2074 vacunadas). Ochenta y dos (3,95%) de las mujeres del grupo que recibió vacunación, desarrolló un CIN 2 o una lesión más severa; mientras que, 777 (5,16%) pacientes del grupo no vacunadas desarrolló este tipo de lesiones durante el seguimiento; observándose, en el análisis multivariable ajustado por posibles confundidores, un riesgo levemente menor en las vacunadas de CIN2 o más; que no fue estadísticamente significativo, (HR ajustado = 0.86, IC 95%: 0,67–1,09).

Vacunación en pacientes con lesiones en otras localizaciones

Lesiones anales

En la RS de Dion y col. mencionada previamente, se reportaron los resultados de un estudio de cohorte retrospectivo que incluyó 202 hombres con neoplasia intraepitelial anal de alto grado, que evaluó el riesgo de recidiva en los pacientes que recibieron la vacuna cuadrivalente (n: 88) versus los pacientes no vacunados (n: 114).²⁰ La tasa de recidiva de este tipo de lesiones en los pacientes vacunados fue de 10,2 por 100 personas-año (IC95%: 5,3–17,8), mientras que en los no vacunados fue de 15,7 por 100 personas-año (IC 95%: 10,9–21,9). En el análisis multivariado la vacunación se asoció independientemente con una disminución en la recidiva (HR: 0,50; IC 95%: 0,26-0,98). Un estudio de cohorte retrospectiva (n: 103, 41 pacientes vacunados y 62 no vacunados), incluido en la misma RS, evaluó la eficacia de la vacuna cuadrivalente en la prevención de recidivas de condilomas anales, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas en la tasa de incidencia respecto a la recurrencia del condiloma.

Lesiones en vulva y vagina

En el análisis post-hoc de subgrupo de los estudios FUTURE I y II mencionado previamente, 229 pacientes vacunadas y 475 pacientes del grupo placebo presentaron diagnóstico de neoplasia intraepitelial vaginal (NIVa), neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) o verrugas genitales previo a la vacunación, reportando una incidencia de NIV/NIVa grado 2 o peor durante los cuatro años, de 2,6 por 100 pacientes-año en el grupo vacunación versus 3,4 por pacientes-año en el grupo placebo, con una reducción no significativa en la incidencia de lesiones de bajo grado con la vacunación del 23% (IC95%: -63,3 a 66,4%).²⁰

Bryan y col. publicaron en 2019 una RS que tuvo como objetivo revisar la literatura sobre el papel de la vacuna contra el VPH en el tratamiento adyuvante y prevención secundaria de NIV y NIVa.²⁴ Se incluyeron estudios en los que se utilizó cualquier vacuna contra el VPH en el tratamiento de mujeres con un diagnóstico histológicamente confirmado de NIV/ NIVa. Siete estudios (n: 129, 126 con diagnóstico de NIV y tres con NIVa) cumplieron los criterios de inclusión y fueron series de casos no controladas de un corto período de seguimiento (entre un mes y un año). Todos los estudios utilizaron vacunas experimentales en lugar de las comercialmente disponibles. Los siete estudios informaron reducción del tamaño de la lesión, en cinco estudios se reportó alivio de los síntomas (a

través de un cuestionario dirigido o de un diario para pacientes), eliminación del VPH en seis, regresión histológica en cinco y respuesta inmune en seis.

Papilomatosis respiratoria recurrente (PRR)

Se describen los estudios incluidos en la RS de Dion y col. acerca de esta localización.²⁰ Una serie de casos prospectiva (n:13) que incluyó pacientes con PRR tratados con diversas terapias y luego vacunados con la vacuna cuadrivalente, mostró recurrencia en dos de los 13 pacientes. Una serie prospectiva de 11 casos con PRR agresiva, tratados quirúrgicamente, evaluó el intervalo de tiempo en la recurrencia antes y después de que los pacientes recibieran vacunación, observando un aumento estadísticamente significativo del intervalo luego de la vacunación (271 versus 537 días) y una reducción estadísticamente significativa en el número de procedimientos quirúrgicos luego de la vacunación (2,16 a 0,93 por año). En una serie de casos retrospectiva (n: 20), se observó un aumento del intervalo entre las recurrencias de 3,1 meses luego de la vacunación.

Vacunación en pacientes con ADN positivo y/o serología positiva para VPH

En la RS de Dion y col. se reportaron cuatro sub análisis de los ECAs (en especial el FUTURE I y II) que evaluaron el desarrollo de lesiones por VPH en el sub grupo de pacientes con resultados de ADN para VPH positivos y/o serología positiva, sin encontrarse claros beneficios con la vacunación.²⁰ Se describen los resultados del sub análisis publicado por Haupt y col. en 2011, el cual se enfoca en el subgrupo de mujeres que eran seropositivas y con ADN positivo para VPH 16 o VPH 18 (estudios FUTURE I y II). Se incluyeron 419 pacientes vacunadas y 446 del grupo placebo que presentaban serología y test de ADN positivos para VPH 16 o VPH 18 y tuvieron al menos una visita de seguimiento. En ninguno de los dos ECAs se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de CIN2-3/ adenocarcinoma in situ relacionado con el VPH16 ni 18 (FUTURE I: 10,9 por 100 personas-año en el grupo vacunación y 7,0 por 100 personas-año en el grupo placebo; eficacia de la vacuna: -54,9, IC 95%: -181,7 a 13,0. FUTURE II, 5,5 en los pacientes vacunados y 6,2 por 100 personas -año en el grupo placebo; eficacia de la vacuna = 12,2%, IC del 95%: -29,8 a 40,9). Un ECA incluido en la RS fue publicado por Giuliano y col. en 2011, en el que evaluaron la incidencia de lesiones anogenitales en niños y hombres después de la vacunación cuadrivalente contra el VPH. De los 4065 pacientes incluidos, 1087 presentaban ADN para VPH positivo o seropositividad, no encontrándose una disminución en la aparición de lesiones en genitales externos en los pacientes vacunados, respecto al placebo.

Posterior a la RS, Van Der Weel y col. publicaron en 2019 un estudio de cohorte prospectiva (n: incluyeron 1717 niñas, 769 no vacunadas y 948 vacunadas), que tuvo como objetivo evaluar los efectos protectores (cruzados) de la vacuna bivalente contra el VPH16/18 en infecciones incidentes, persistentes, y la carga viral de quince genotipos de VPH.²⁵ Se obtuvieron muestras vaginales anualmente. Para ser incluidos en el análisis de cualquier genotipo de VPH, las participantes tenían que tener un resultado en la evaluación basal negativo para ese genotipo de VPH. Las participantes del estudio podían incluirse en forma independiente en múltiples análisis. En el grupo de vacunación se encontró una incidencia de infección persistente (al menos dos mediciones genotipo-específicas positivas) para VPH 16, ajustada por posibles confundidores, significativamente menor que en el grupo no vacunado ((0,62 cada 1000 pacientes- año (IC 95%: 0,20–1,97) versus 7,70 pacientes-año (IC 95%: 5,02–11,82), HR ajustado: 0,08 (IC 95%: 0,02–0,27)). Respecto al VPH 18 no se produjeron casos incidentes de infección persistente en el grupo vacunado, mientras que en el grupo no vacunado se encontró una incidencia de infección persistente ajustada de 3,37 cada 1000 personas-año (IC 95%: 1,76–6,46). También se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor

del grupo vacunación para infección incidente persistente del VPH 31 ((0,94 1000 personas-año (IC 95%: 0,35–2,55) versus 5,38 1000 personas-año (IC 95%: 3,25–8,88)).

Con fecha posterior a la búsqueda de la RS de Dion, Beachler y col. publicaron en 2016 un análisis post-hoc de un ECA (Costa Rica HPV Vaccine Trial, n: 4186, 18- 25 años), que tuvo como objetivo evaluar la eficacia de la vacuna bivalente (VPH 16/18) para la protección combinada en tres localizaciones (cuello uterino, anal y oral) en pacientes infectadas y no infectadas previamente por VPH 16 o 18. En el ECA las pacientes fueron aleatorizadas a recibir vacuna bivalente o placebo (vacuna para hepatitis A), se recolectaron muestras de región anal, oral y cuello uterino durante los cuatro años de seguimiento.²⁶ Se definieron como pacientes sin infección previa a la vacunación a aquellas con serología negativa para VPH 16/18 y con ADN para VPH negativo. Se observó que la eficacia de la vacuna en las mujeres con serología basal positiva para VPH 16 o 18 fue menor a la de aquellas pacientes sin infección previa (57,8%, IC 95%: 34,4% a 73,4% versus 83,5%, IC 95%: 72,1% a 90,8%), mientras que la vacuna no se mostró eficaz en las pacientes con ADN positivo en las muestras de cérvix (25,3%, IC 95%: - 40,4% a 61,1%).

5.2 Evaluaciones de tecnologías sanitarias

No se encontraron ETS que evalúen la vacunación específicamente en pacientes con lesiones o infección por VPH.

5.3 Costos de la tecnología

El costo de las vacunas disponibles en la Argentina es (por dosis), Cervarix ARS 6590,24 (pesos argentinos/enero 2020)²⁷ equivalentes a aproximadamente USD 110 (dólares estadounidenses/enero 2020);²⁸ Gardasil ARS 7156,38,²⁹ equivalentes a aproximadamente USD 119.

5.4 Guías de práctica clínica y políticas de cobertura

A continuación, se detalla el contenido de las políticas de cobertura, guías de práctica clínica y recomendaciones de sociedades científicas de diferentes países de Latinoamérica y el mundo. Para favorecer la comparación, se muestran sintéticamente en la Tabla 2.

En el Anexo II se muestra un ejemplo de política de cobertura basado en la información relevada en este documento que podría servir de insumo en caso de que su institución decidiera brindar cobertura a esta tecnología.

La ACIP (su sigla del inglés *Advisory Committee on Immunization Practices*) en su publicación de 2019, recomienda la vacunación en todas las personas entre los 11 (pudiendo comenzar a los 9 años) y 26 años, independientemente de la presencia de infección o hallazgos de lesiones previas pre-malignas.³ De todas formas, enfatizan la importancia de que la vacunación sea a los 11 años, previo al inicio de las relaciones sexuales, ya que la efectividad general de la vacuna sería menor en la población sexualmente activa; por lo tanto, la efectividad disminuiría con el aumento de la edad, el aumento del número de parejas sexuales y una mayor probabilidad de exposición al VPH. A su vez recomiendan la toma de decisiones clínicas compartidas con respecto a la vacuna contra el VPH para casos seleccionados de adultos entre 27 a 45 años que no han sido adecuadamente vacunados previamente, dentro de las consideraciones que deberían ser tomadas en cuenta para las decisiones médicas compartidas en este grupo etario, mencionan: una nueva pareja sexual es un factor de riesgo para adquirir una nueva infección por VPH, la efectividad de la vacuna podría ser baja en personas con factores de riesgo de infección o enfermedad por VPH (por ejemplo adultos con múltiples parejas sexuales) y que las vacunas contra el VPH son profilácticas (es decir, previenen nuevas infecciones por VPH), y no impiden la progresión de infección por VPH a enfermedad, ni

sirven para tratar la enfermedad relacionada con el VPH. Las guías de la Sociedad Europea de Oncoginecología y de la Federación Europea de Colposcopia de 2019, así como la Sociedad Estadounidense de Cáncer de 2016 son concordantes con las recomendaciones de ACIP.^{4, 30} La guía de vacunas de la Sociedad Argentina de Infectología de 2019 menciona que las vacunas son profilácticas y que no hay evidencia que aplicadas en presencia de enfermedad o infección por determinado tipo vacunal de VPH, alteren el curso de la misma; dentro de las recomendaciones en situaciones especiales recomiendan su indicación en varones y mujeres de 9 y 10 años o entre los 27 y 45 años en pacientes con enfermedad oncológica previa relacionada con el VPH; así como, considerar la vacunación a partir de los 26 años como tratamiento adyuvante de lesiones por VPH.³¹ El Departamento de Salud de Australia afirma en el documento publicado en 2019 que la decisión de vacunar a adultos de 19 años o mayores depende de la probabilidad de que ya hayan sido infectados con el VPH, y de la probabilidad futura.³² Un Comité de Expertos del Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos en una publicación del 2017 y la actualización 2017 del Comité Nacional de Inmunizaciones de Canadá, recomiendan la vacunación hasta los 26 años, incluso si el paciente presenta resultados positivos de ADN del VPH (a su vez, no se recomiendan las pruebas de ADN del VPH antes de la vacunación), y si ha tenido previamente una prueba de Papanicolaou anormal o antecedentes de verrugas genitales. En sujetos mayores de 26 años, puede considerarse su indicación evaluando cada caso en particular.^{33, 34, 35} La guía de la OMS para la implementación de la vacuna VPH en los Programas Nacionales de Inmunización de 2016, no hace mención a la indicación de la vacuna en estas poblaciones.³⁶ Otra guía de la OMS de 2014, para el tratamiento de CIN2-3 y el adenocarcinoma in situ, no menciona la vacuna.³⁷

Los financiadores públicos de Estados Unidos y Reino Unido no hacen mención de la vacunación en pacientes con antecedentes de lesiones premalignas o de infección por el virus.^{38, 39}

Respecto a los financiadores de salud privados de Estados Unidos, Aetna considera la vacuna experimental en pacientes con papiloma escamoso benigno, cáncer de cabeza y cuello, papilomatosis respiratoria recurrente y para el tratamiento de verrugas genitales activas, cáncer de cérvix, de vulva y vagina.⁴⁰ Anthem no hace referencia específica a la vacunación en pacientes con lesiones premalignas o infección.⁴¹ Cigna cubre a la vacunas bi y cuadrivalente en ambos sexos entre los 9 y 26 años; y cubre la vacuna 9-Valente para mujeres y hombres entre 9 a 26 años y entre 27 a 45 años, en base a la toma de decisiones clínicas compartidas.⁴²

Dos documentos del Ministerio de Salud de Argentina (2014 y 2017) respecto a la vacunación por VPH no hacen mención a la indicación de la vacuna en casos de lesiones premalignas o de infección.^{9, 43} El resto de políticas de cobertura de Latinoamérica relevadas, no mencionan a la vacuna por VPH.^{44, 45, 46, 47, 48, 49}

Tabla 2: Resumen de las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas

Financiador o Institución		País	Año	Lesiones previas cuello útero	Lesiones previas en otras localizaciones	Infección previa
Políticas de Cobertura	ARGENTINA					
	Superintendencia de Servicios de Salud (PMO/SUR) (#)	Argentina	2016	NM*	NM*	NM*
	Ley Nº 27491	Argentina	2018	NM	NM	NM
	OTROS PAÍSES DE LATINOAMÉRICA					
	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologías no SUS	Brasil	2019	NM	NM	NM
	Agência Nacional de Saúde Suplementar	Brasil	2019	NM	NM	NM
	Garantías Explícitas en Salud (#)	Chile	2019	NM*	NM*	NM*
	POS (#)	Colombia	2019	NM*	NM*	NM*
	Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos CSG (#)	México	2019	NM*	NM*	NM*
	Fondo Nacional de Recursos (#)	Uruguay	2019	NM*	NM*	NM*
	OTROS PAÍSES					
	Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)	Alemania	2019	NM	NM	NM
	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) (#)	Australia	2019	C	C	C
	Provincial Funding Summary	Canadá	2017	C	C	C
	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Canadá	2017	C	C	C
	Haute Autorité de Santé (HAS)	Francia	2019	C	C	C
	Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS)	EE.UU.	2019	NM	NM	NM
	Aetna	EE.UU.	2019	No	No	NM
	Anthem	EE.UU.	2019	NM	NM	NM
	Cigna	EE.UU.	2019	Sí	Sí	Sí
	National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Reino Unido	2019	NM	NM	NM
Guías de práctica clínica	Guía ACIP	EE.UU.	2019	C	C	C
	Guía Europea Sociedad Onco Ginecología y Federación Colposcopía	Europa	2019	C	C	C
	Guía Sociedad de Cáncer	EE.UU.	2017	C	C	C
	Comité de Expertos d Obstetras y Ginecólogos	EE.UU.	2017	C	C	C
	Sociedad Argentina de Infectología	Argentina	2019	C	C	C
	Ministerio de Salud de la Nación	Argentina	2017	NM	NM	NM
	Guía OMS Implementación vacuna VPH	Internacional	2016	NM	NM	NM
	Guía OMS tratamiento CIN2-3, adenocarcinoma in situ	Internacional	2014	NM	NM	NM
	Ministerio de Salud de la Nación	Argentina	2014	NM	NM	NM

Fuente: Elaboración propia en base a las políticas de cobertura y recomendaciones relevadas. En aquellas celdas donde dice NM es porque la política relevada no hacía mención a la tecnología evaluada o no especifica la indicación para su utilización. En el caso de los listados positivos (#), se coloca "NM*" en color rojo. En aquellas celdas donde dice C es porque la incorporación o indicación de la tecnología evaluada se considera Condicional, encontrándose su explicación en el punto 5.4.

Financiamiento: esta evaluación fue realizada gracias a los aportes de entidades públicas, organizaciones no gubernamentales y empresas de medicina prepaga para el desarrollo de documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Conflicto de interés: los autores han indicado que no tienen conflicto de interés en relación a los contenidos de este documento.

Informe de Respuesta Rápida: este modelo de informe constituye una respuesta rápida a una solicitud de información. La búsqueda de información se focaliza principalmente en fuentes secundarias (evaluaciones de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas y meta-análisis, guías de práctica clínica, políticas de cobertura) y los principales estudios originales. No implica necesariamente una revisión exhaustiva del tema, ni una búsqueda sistemática de estudios primarios, ni la elaboración propia de datos. Esta evaluación fue realizada en base a la mejor evidencia disponible al momento de su elaboración. No reemplaza la responsabilidad individual de los profesionales de la salud en tomar las decisiones apropiadas a la circunstancias del paciente individual, en consulta con el mismo paciente o sus familiares y responsables de su cuidado. Este documento fue realizado a pedido de las instituciones sanitarias de Latinoamérica que forman parte del consorcio de evaluación de tecnologías de IECS.

Proceso de Consulta Pública. Con el objeto de que todos los actores relevantes puedan tener la posibilidad de contribuir, hay diferentes instancias de consulta pública: 1) Primera instancia: equipo IECS publica el inicio de cada documento en la web para que cualquiera envíe información durante nueve días corridos; los actores involucrados en esta instancia tienen la posibilidad de realizar comentarios breves que consideren muy relevantes sobre la versión preliminar (durante un período de embargo de cinco días hábiles), los cuales, de ser considerados adecuados por el equipo de investigación, se publican junto a la versión preliminar en un anexo. 2) Segunda instancia: los documentos se publican en forma preliminar abierta durante 90 días para que cualquier persona u organización pueda realizar comentarios o aportar información. Además, el equipo IECS identifica para cada tecnología una serie de organizaciones con mayor relación con la tecnología o problema de salud evaluado, a las que invita a participar activamente. Entre estas se encuentran sociedades científicas, sociedades de pacientes y la industria productora de la tecnología. Los aportes son evaluados y tenidos en cuenta para la elaboración de cada documento. De todos modos, el documento de ETS final es de exclusiva responsabilidad de los autores y del equipo de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, quien incorporará eventuales modificaciones luego del proceso de consulta pública en el caso de considerarlo adecuado. La versión final del documento no implica que los actores invitados hayan realizado aportes o estén de acuerdo con el mismo. Para este documento se ha invitado a participar a MSD Argentina, Glaxo Smith Kline, Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia, Sociedad Argentina de Vacunología y Epidemiología, Sociedad Argentina de Infectología, Sociedad Argentina de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia, Fundación Huésped y a la Asociación Sostén, Fundación para la Investigación, Docencia y Prevención del Cáncer.

Informe de Respuesta Rápida

Vacuna contra virus del papiloma humano (VPH) en pacientes con lesiones o infección por VPH

Fecha de realización: Febrero del 2020

ISSN 1668-2793

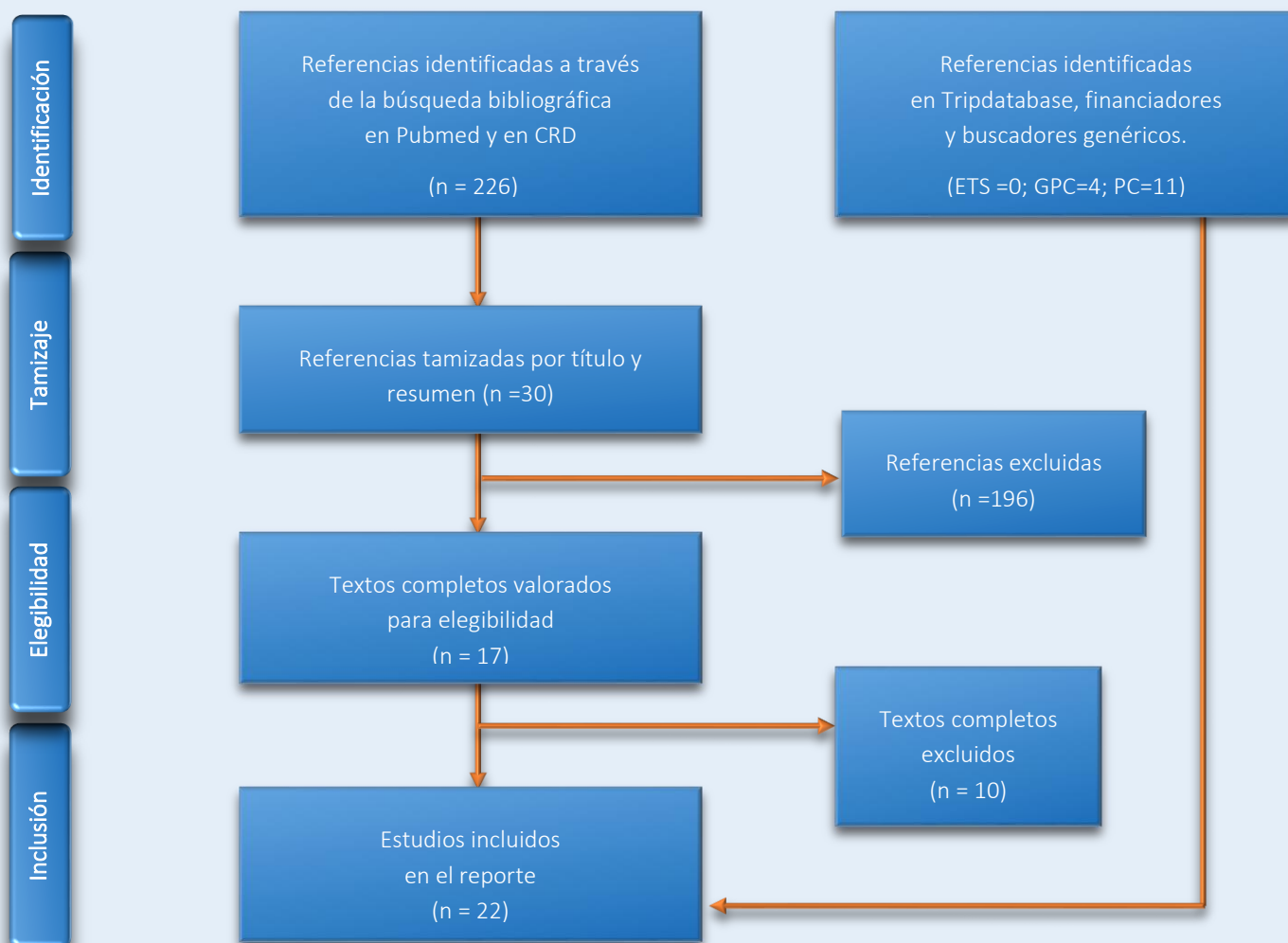
Si Ud. desea contactarnos por sugerencias, correcciones y/o modificaciones, puede comunicarse al Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria a través de los siguientes medios: Tel./Fax: (+54-11) 4777-8767. Mail: info@iecs.org.ar Formulario de contacto web: <http://www.iecs.org.ar/contacto/>

IECS – Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria. Derechos reservados. Este documento puede ser utilizado libremente sólo con fines académicos. Su reproducción por o para organizaciones comerciales solo puede realizarse con la autorización expresa y por escrito del Instituto.

Anexo I. METODOLOGÍA

La fecha de búsqueda de información fue hasta el 26 de diciembre de 2019. Para la búsqueda en Pubmed se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda: (HPV vaccine OR human papillomavirus vaccine OR papillomavirus vaccines OR alphapapillomavirus vaccine) AND (HPV OR human papillomavirus OR alphapapillomavirus OR papillomaviridae OR virus warts OR wart virus) AND (recurrence OR relapse OR reoccurrence OR recurrences OR relapses OR relapsing)

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios identificados y seleccionados



Las conclusiones de este documento se acompañan de una matriz que categoriza los resultados finales en tres dominios:

1. **Calidad de la evidencia**, basada en la clasificación de GRADE (su sigla del inglés, *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)
2. **Beneficio neto** (resultante del beneficio y los efectos adversos), basado en el sistema de clasificación de IQWiG (del alemán, *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*)
3. **Costo-efectividad e impacto presupuestario**, basado en una clasificación desarrollada por IECS.

Las definiciones utilizadas en cada dominio pueden visualizarse en la Tabla 2.

La ponderación de los tres dominios en una única escala de colores fue realizada a través de una metodología de consenso; y se representa en la siguiente escala:



Otros factores a valorar para la toma de decisión: se hace referencia a otros tópicos no considerados en la matriz que pueden influenciar el proceso de decisión para la incorporación de la nueva tecnología. Estos valores son diferentes entre distintas instituciones. Algunos de los factores que suelen ser identificados como prioritarios para la incorporación de nuevas tecnologías son los siguientes:

- Carga de enfermedad elevada atribuible a la patología para la que se aplica la tecnología
- Equidad
- Intervenciones preventivas
- Requerimientos organizacionales y capacidad para alcanzar a toda la población objetivo
- Aspectos socio culturales
- Tecnologías que aplican a enfermedades huérfanas o poco prevalentes
- Población destinataria pediátrica o mujeres embarazadas

Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas (A, B, C), y definición de cada estrato

A) Calidad de la evidencia	
Alta	Es muy improbable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Moderada	Es probable que futuras investigaciones puedan cambiar la estimación del efecto.
Baja	Es muy probable que futuras investigaciones cambien la estimación del efecto.
Muy baja - Nula	Cualquier estimación del efecto es incierta.

La clasificación de la calidad de la evidencia está basada en GRADE (Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. *BMJ: British Medical Journal*. 2008;336(7650):924-926). La valoración de la calidad de la evidencia se realiza para la estimación central del beneficio neto. Diversos factores son tenidos en cuenta para valorar esta dimensión. En ocasiones, si existe un nivel de incertidumbre importante sobre esta estimación (como intervalo de confianza amplio) o dudas sobre la significancia clínica del beneficio neto, esto podría afectar la estimación de la calidad de la evidencia. A modo de ejemplo, si la estimación central, basada en estudios de alta calidad, muestra un beneficio neto clasificado como “Mayor” pero el IC 95% incluye una estimación del beneficio dentro del rango de “Considerable”, esto podría hacer bajar la Calidad de evidencia de “Alta” a “Moderada”.

B) Beneficio neto	
Mayor	▪ Sobrevida (RR $\leq 0,85$) ó ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $\leq 0,75$)
Considerable	▪ Sobrevida (RR $> 0,85$ y $\leq 0,95$) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,75$ y $\leq 0,90$) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $\leq 0,80$)
Menor	▪ Sobrevida (RR $> 0,95$ y < 1) ▪ Síntomas serios (o severos o complicaciones tardías) y eventos adversos serios/ Calidad de vida (RR $> 0,90$ y < 1) ▪ Síntomas no serios (o no severos o complicaciones tardías) y eventos adversos no serios (RR $> 0,80$ y $\leq 0,90$) ▪ Otros beneficios relevantes para el paciente o el sistema de salud (ejemplos: facilidad de aplicación, comodidad del tratamiento, duración del tratamiento, menor impacto organizacional, menores días de internación)
Marginal - Nulo - Incierto - Negativo	▪ Los beneficios son insignificantes ó no hay beneficio ó el mismo es incierto ó hay perjuicio.

El beneficio neto es la resultante de los beneficios menos los daños atribuibles a la intervención.

La clasificación fue realizada por IECS en base la metodología propuesta por el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG *Methods Resources*. IQWiG *General Methods*. Cologne, Germany. 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0082853/>). Estas estimaciones del beneficio son orientativas y son interpretadas en el contexto de otros factores como el beneficio neto medido en términos absolutos, relevancia clínica de los mismos o historia natural de la condición. Por ejemplo, un RR o HR para mortalidad $< 0,85$ pero que implica una diferencia en sobrevida menor a tres meses podría ser interpretado como un beneficio neto “Considerable” o “Menor” en lugar de “Mayor”.

(continuación). Tabla 3. Matriz de Valoración de Resultados. Dimensiones cardinales incorporadas, y definición de cada estrato

C) Costo-efectividad e impacto presupuestario	
Favorable	▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-ahorrativo en Argentina ^ó ▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que es costo-efectivo* en Argentina y no representa un alto impacto presupuestario[§] ^ó ▪ Cumple simultáneamente las siguientes cuatro condiciones: 1) el costo incremental respecto a su comparador no es elevado[¥], 2) la población afectada es pequeña[£], 3) la relación entre el tamaño del beneficio neto y el costo sugiere que podría ser costo-efectivo, y 4) no representa un alto impacto presupuestario[§].
Incierto	No cumple criterios para Favorable o para No favorable (esto incluye intervenciones costo-efectivas con impacto presupuestario elevado).
No favorable	▪ Existe evidencia de adecuada calidad que muestra que no es costo-efectivo en Argentina ^ó ▪ Si bien no existe evidencia de adecuada calidad sobre su costo-efectividad en Argentina, hay suficientes elementos para pensar que NO sería costo-efectivo (por ejemplo el costo es alto en relación a su comparador y la relación entre el costo de la intervención y el tamaño del beneficio neto es claramente desfavorable –por ejemplo mayor a 3 PIB por año de vida o AVAC (año de vida ajustado por calidad); hay evidencia de que no es costo-efectivo en otros países; o fue explícitamente excluido de la cobertura de otros sistemas de salud por su impacto presupuestario y/o falta de costo-efectividad)

***Costo-efectivo:** se considera que una tecnología es costo-efectiva para Argentina si existen estudios realizados para el país considerados de buena calidad que estimen valores igual o menor a 1 producto bruto interno (PBI) per cápita por año ganado o AVAC.

§Alto impacto presupuestario: el impacto presupuestario anual esperado de incorporar la nueva tecnología es superior a 15 gastos anuales en salud per cápita cada 100.000 personas (representa un aumento en el gasto en salud superior al 0,015%).

¥Elevado costo incremental respecto a su comparador: superior a un gasto anual per cápita en salud en Argentina, o superior a un 25% del monto anual que se considera como catastrófico para un hogar (según definición OMS, que considera gasto catastrófico a un gasto mayor al 40% de los gastos no básicos de un hogar).

£Población afectada pequeña: hasta 15 casos cada 100.000 habitantes.

Este documento fue realizado en base a la plantilla versión 03/2018. Para más información ver: www.iecs.org.ar/metodosETS

ANEXO II. EJEMPLO DE POLÍTICA DE COBERTURA: Vacuna contra virus del papiloma humano (VPH) en pacientes con lesiones o infección por VPH

Si su institución quisiera brindar cobertura a esta tecnología, este ejemplo que surge luego de analizar las principales políticas de cobertura identificadas en la confección de este documento, podría servir como insumo para la definición de la misma.



SEXO, GRUPO ETARIO, PATOLOGÍA, SUBTIPO/ESTADIO

- En sujetos de ambos sexos entre los 11 y 26 años. Debe considerarse la importancia de promover la vacunación a los 11 años, previo al contacto con el virus.
- En casos seleccionados, en ambos sexos, entre los 27 y 45 años, basada la indicación en decisiones médicas compartidas.



DOSIS, TIEMPO, CRITERIOS DE MANTENIMIENTO Y DE SUSPENSIÓN

- Antes de los 15 años:
Esquema de dos dosis: mes 0 y a los 6-12 meses después de la primera.
- A los 15 años o a edades mayores:
Esquema de tres dosis: mes 0, segunda dosis 1-2 meses después de la primera, y tercera dosis a los seis meses después de la primera dosis.



REQUISITOS PARA EVALUAR LA COBERTURA

En los casos en los que la indicación se base decisiones médicas compartidas, la indicación médica de la vacuna VPH debe ir acompañada de un resumen médico en el que se justifiquen los motivos de la indicación, como por ejemplo el antecedente de una cirugía por CIN 2, CIN 3, o adenocarcinoma in situ.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. GLOBOCAN 2018. <http://globocan.iarc.fr/>. Accessed December 15, 2019.
2. Pampa L. Prevención del cáncer de cuello uterino. 2018;458-460.
3. Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, Unger ER, Romero JR. Human Papillomavirus Vaccination for Adults : Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. 2019;68(32):698-702.
4. Joura EA, Kyrgiou M, Bosch FX. ScienceDirect Human papillomavirus vaccination : The ESGO e EFC position paper of the European society of Gynaecologic Oncology and the European Federation for colposcopy. *Eur J Cancer*. 2019;116:21-26. doi:10.1016/j.ejca.2019.04.032
5. Gibbons L. Type-Specific HPV Prevalence in Cervical Cancer and High-Grade Lesions in Latin America and the Caribbean : Systematic Review and Meta-Analysis. 2011;6(10):1-15. doi:10.1371/journal.pone.0025493
6. Corporation C, Imaging T, Cancer G, Insti- NC, North EP. EDITORS ' CHOICE Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. :1383-1392. doi:10.1067/mob.2003.457
7. Pagliusi SR, Aguado MT. Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction &. 2004;23:569-578. doi:10.1016/j.vaccine.2004.07.046
8. Wald A, Bharucha AE, Cosman BC, Whitehead WE. ACG Clinical Guideline : Management of Benign Anorectal Disorders. *Am J Gastroenterol*. 2014;(September 2013):1-17. doi:10.1038/ajg.2014.190
9. Vacunación contra el virus del Papiloma Humano. 2017. Manual del Vacunador. Ministerio de Salud Argentina.
10. FDA (Food and Drugs Administration) <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/cervarix>. Accessed December 30, 2019.
11. FDA (<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/gardasil>. Accessed December 30, 2019.
12. FDA (Food and Drugs Administration) <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/gardasil-9>. :9. Accessed December 30, 2019.
13. EMA (European Medicines Agency) https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cervarix-epar-product-information_es.pdf. Accessed December 30, 2019.
14. EMA (European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gardasil>. Accessed December 30, 2019.
15. Ema (European Medicines Agency) . <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/gardasil-9> Accessed December 30, 2019.
16. Ministerio de Salud, Argentina. Evaluación Tecnología Sanitaria Ultrarápida Vacuna del Virus del Papiloma Humano : seguridad y eficacia. 2017:1-54. Accessed December 30, 2019.
17. ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos Y Tecnología Médica) http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/noviembre_2018/Dispo_MSYDS_2088-18. Accessed December 30, 2019.
18. Velentzis LS, Brotherton JML, Canfell K. Recurrent disease after treatment for cervical pre-cancer : determining whether prophylactic HPV vaccination could play a role in prevention of secondary lesions. *Climacteric*. 2019;22(6):596-602. doi:10.1080/13697137.2019.1600500
19. Calendario Nacional de Vacunación. http://www.msal.gob.ar/index.php?filter_problematika=0&filter_soporte=9&palabra_clave=&option=com_ryc_contenidos. Accessed January 17, 2020.
20. Association AM. Adjuvant Human Papillomavirus Vaccination for Secondary PreventionA Systematic Review. 2017;143(6):614-622. doi:10.1001/jamaoto.2016.4736
21. Chow S, Apter D, Teixeira C, et al. after definitive surgical therapy : Post-hoc analysis from a randomized controlled trial. 2017;2826(July 2016):2812-2826. doi:10.1002/ijc.30391
22. Pieralli A, Bianchi C, Auzzi N, et al. Indication of prophylactic vaccines as a tool for secondary prevention in HPV - linked disease. 2018;(0123456789).
23. This article is protected by copyright. All rights reserved. doi:10.1002/ijc.32752
24. Bryan S, Barbara C, Thomas J, Olaitan A. HPV vaccine in the treatment of usual type vulval and vaginal intraepithelial neoplasia: A systematic review 11 Medical and Health Sciences 1107 Immunology 11 Medical and Health Sciences 1117 Public Health and Health Services. *BMC Womens Health*. 2019;19(1):1-6. doi:10.1186/s12905-018-0707-9
25. Marm-wattimena N Van, Melker H De, Meijer CJLM, King J. Effect of the bivalent HPV vaccine on viral load of vaccine and non-vaccine HPV types in incident clearing and persistent infections in young Dutch females. 2019:1-16. doi:10.1371/journal.pone.0212927
26. Beachler DC, Kreimer AR, Schiffman M, et al. Multisite HPV16 / 18 Vaccine Efficacy Against Cervical , Anal , and Oral HPV Infection. 2016;108:1-8. doi:10.1093/jnci/djv302
27. Kairos Cervarix. :19438. <https://ar.kairosweb.com/precio/producto-cervarix-19438/>.
28. Tipo de Cambio. <https://www.bna.com.ar/Cotizador/MonedasHistorico>. Accessed February 15,

- 2020.
29. Kairos Gardasil: :18259. <https://ar.kairosweb.com/precio/producto-gardasil-18259/>.
30. Saslow D, Andrews KS, Manassaram-baptiste D, et al. HHS Public Access. 2017;66(5):375-385. doi:10.3322/caac.21355.Human
31. (SADI) Sociedad Argentina de Infectología C de V. Recomendaciones sobre vacunas. Actualización 2019.
32. Australian Government, Department of Health <https://www.health.gov.au/health-topics/immunisation/immunisation-services/human-papillomavirus-hpv-immunisation>. 2019;Accessed December 30, 2019.
33. Norton C, Whitehead WE, Bliss DZ, Harari D, Lang J. Management of fecal incontinence in adults. *Neurourol Urodyn*. 2010;29(1):199-206. doi:10.1002/nau.20803
34. Grade N, Either R, Grade N, Either R, Group SA. *An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI) + Update on the Recommended Human.*; 2015.
35. HPV Vaccination in Men : A Review of Clinical Effectiveness , Cost- Effectiveness , and Guidelines.
36. Guide to Introducing HPV Vaccine into National Immunization Programmes. 2016;2016(October).
37. Large C. WHO guidelines for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2–3 and adenocarcinoma in situ.
38. Centers for Medicare and Medicaid Services (CMS). <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/>. Accessed March 21, 2019.
39. NICE <https://www.nhs.uk/conditions/vaccinations/who-should-have-hpv-cervical-cancer-cervarix-gardasil-vaccine/>. Accessed December 30, 2019.
40. AETNA. http://www.aetna.com/cpb/medical/data/700_799/0726.html. Accessed December 30, 2019.
41. Anthem HPV vaccine https://mss.anthem.com/in/inin_caidd_preventivehealthcareguidelines_eng.pdf. Accessed December 30, 2019.
42. Cigna HPV vaccine https://cignaforhcp.cigna.com/public/content/pdf/coveragePolicies/pharmacy/ph_60_18_coveragepositioncriteria_gardasil.pdf. :60. Accessed December 30, 2019.
43. Ministerio de Salud, Argentina. Manual del Vacunador. <http://iah.salud.gob.ar/doc/Documento40.pdf>. Accessed December 30, 2019.
44. SUR/PMO <http://www.infoleg.gov.ar>. Accessed December 30, 2019.
45. – CONITEC <http://conitec.gov.br>. Accessed December 30, 2019.
46. Fondo Nacional de Recursos, <http://www.fnr.gub.uy>. Accessed December 30, 2019.
47. Cuadro Básico de Medicamentos. http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5558305&fecha=23/04/2019. Accessed December 30, 2019.
48. No Title. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. POS Populi. 2016. <http://pospopuli.minsalud.gov.co/PospopuliWeb/paginas/home.aspx>. Accessed December 30, 2019.
49. Ley Ricarte Soto, Chile <https://www.minsal.cl/leyricarte/>. Accessed December 30, 2019.