



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA
SANITARIA N.º 010-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA RECOMBINANTE
NONAVALENTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN
PACIENTES DE AMBOS SEXOS, ENTRE 9 A 26 AÑOS,
SEROPOSITIVOS PARA EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA**

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFYOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI**

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Febrero, 2019



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado - Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Milton José Max Rodríguez Zúñiga - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
5. Paola Andrea Rivera Ramírez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
6. Jaime Antonio Collins Camones – Médico Internista – Infectólogo; Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen – ESSALUD.

CONFLICTO DE INTERÉS

El médico internista – infectólogo Jaime Antonio Collins Camones declaró haber recibido financiamiento por concepto de *viajes, alojamiento o gastos* por parte de la empresa farmacéutica Merck Sharp & Dohme, relacionado a un producto farmacéutico distinto al de la presente evaluación. Los demás miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

CITACIÓN

IETSI- ESSALUD. Eficacia y seguridad de la vacuna recombinante nonavalente contra el virus del papiloma humano en pacientes de ambos sexos, entre 9 a 26 años, seropositivos para el virus de inmunodeficiencia humana. Dictamen Preliminar de

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 010-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA VACUNA RECOMBINANTE NONVALENTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN PACIENTES DE
AMBOS SEXOS, ENTRE 9 A 26 AÑOS, SEROPositIVOS PARA EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA

Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 010-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima, Perú.
2019.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

| | |
|---------|---|
| ACIP | Advisory Committee on Immunization Practices |
| CDC | <i>Center for Disease Control and Prevention</i> |
| DIGEMID | Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas – Perú |
| EA | Evento adverso |
| ECA | Ensayo controlado aleatorizado |
| EMA | European Medicines Agency |
| FDA | Food and Drug Administration |
| GPC | Guía de práctica clínica |
| HSH | Homosexuales |
| IC | Intervalo de confianza |
| IETSI | Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación |
| ITT | Intention to treat |
| MA | Meta-análisis |
| MINSA | Ministerio de Salud del Perú |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| PICO | Paciente, Intervención, Comparación, Resultado |
| RR | Riesgo relativo |
| VIH | Virus de la Inmunodeficiencia Humana |
| VPH | Virus del Papiloma Humano |

CONTENIDO

| | |
|--|-----------|
| <u>I. RESUMEN EJECUTIVO</u> | 5 |
| <u>II. INTRODUCCIÓN</u> | 10 |
| <u>A. ANTECEDENTES</u> | 10 |
| <u>B. ASPECTOS GENERALES</u> | 11 |
| <u>C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: VACUNA NONVALENTE</u> | 14 |
| <u>III. METODOLOGÍA</u> | 16 |
| <u>A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA</u> | 16 |
| <u>B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA</u> | 16 |
| <u>C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS</u> | 17 |
| <u>IV. RESULTADOS</u> | 18 |
| <u>A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA</u> | 19 |
| <u>B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA</u> | 21 |
| <u>i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA:</u> | 21 |
| <u>ii. ENSAYOS CLÍNICOS INCLUIDOS COMO EVIDENCIA INDIRECTA</u> | 27 |
| <u>V. DISCUSIÓN</u> | 32 |
| <u>VI. CONCLUSIONES</u> | 39 |
| <u>VII. RECOMENDACIONES</u> | 41 |
| <u>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u> | 42 |
| <u>IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO</u> | 46 |

I.

RESUMEN EJECUTIVO

- La familia del virus del papiloma humano (VPH) incluye a más de 150 serotipos, los cuales, según su potencial oncogénico, pueden ser de alto o bajo riesgo. Los serotipos de VPH de alto riesgo están relacionados a cánceres o lesiones precancerosas de alto grado en el cérvix uterino, vagina, vulva y el ano (e. g. serotipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58). Mientras que los de bajo riesgo están relacionados a lesiones benignas tales como condilomas anogenitales (e. g. serotipos 6,11). En Europa, los serotipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 están asociados a cerca del 89 % de casos de cáncer de cérvix, vulva y vagina en mujeres; mientras que los serotipos 6 y 11 a cerca del 90 % de los casos de condilomas anogenitales en varones y mujeres. En el Perú se desconoce la distribución epidemiológica de los serotipos de VPH asociados a las enfermedades mencionadas.
- Desde el 2007 se han venido comercializando vacunas contra el VPH, y la última en ser aprobada por la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA) ha sido la vacuna recombinante nonavalente contra el VPH. Dicha vacuna contiene proteína L1 de la cápside de los serotipos de VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58, obtenida a través de tecnología recombinante. Se conoce que, tras la vacunación con la vacuna recombinante nonavalente, se generan anticuerpos (i. e. inmunogenicidad), contra los nueve serotipos de VPH mencionados.
- En ese contexto, se ha solicitado al IETSI la evaluación del uso de la vacuna recombinante nonavalente para el grupo específico de pacientes seropositivos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), debido a que esta población presentaría un riesgo incrementado de padecer enfermedades relacionadas al VPH, como el cáncer anal y cervical y los condilomas anogenitales.
- En ese sentido, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad de la vacuna recombinante nonavalente contra el VPH en pacientes de ambos sexos, de nueve a 26 años, seropositivos para el VIH, para la prevención del cáncer anal y cervical, y condilomas anogenitales.
- Luego de una búsqueda sistemática de la literatura, se identificaron dos guías de práctica clínica (GPC) elaboradas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el *Center for Disease Control and Prevention* (CDC). No se encontró ninguna revisión sistemática, evaluación de tecnología sanitaria o ensayo clínico aleatorizado (ECA) fase III que haya evaluado la eficacia clínica y la seguridad de

la vacuna recombinante nonavalente en pacientes seropositivos para el VIH. Sin embargo, se incluyó el estudio pivotal (Joura et al., 2015) de la vacuna recombinante nonavalente como evidencia indirecta para ayudar a responder a la pregunta PICO de interés del presente dictamen, el cual comparó ésta con la vacuna recombinante tetravalente en mujeres de 16 a 26 años sin VIH.

- Las dos GPC incluidas recomiendan la vacuna recombinante nonavalente en pacientes seropositivos para el VIH de ambos sexos para la prevención de cánceres y lesiones de alto grado de vulva, vagina, cérvix y ano, y condilomas anogenitales, con un esquema de vacunación de tres dosis (en el día uno, mes uno o dos, y en el mes seis). Asimismo, las GPC mencionan que los programas de vacunación deben priorizar, en general, la población blanco primaria de niñas y adolescentes de nueve a 14 años. Adicionalmente, indican que para la ampliación de la vacunación a otras poblaciones diferentes a las niñas y adolescentes se deben considerar los datos epidemiológicos locales, los costos de las intervenciones, y las características específicas de cada vacuna. Ambas GPC basan sus recomendaciones respecto a la vacuna recombinante nonavalente en pacientes seropositivos para el VIH, en el ECA pivotal (Joura et al., 2015) y en estudios de inmunogenicidad puente; ya que, a la fecha, no se han llevado a cabo estudios de eficacia clínica de esta vacuna en esta población.
- El estudio pivotal (Joura et al., 2015) de la vacuna recombinante nonavalente fue incluido como evidencia indirecta. Este es un ECA multicéntrico doble ciego que evaluó la eficacia para prevenir las lesiones de alto grado de vulva, vagina y cérvix; la inmunogenicidad; y la seguridad de la vacuna recombinante nonavalente, comparado con la vacuna recombinante tetravalente, en mujeres de 16 a 26 años. Es importante recalcar que se excluyeron a las pacientes seropositivas para el VIH. Los resultados mostraron una menor tasa de lesiones de alto grado de vulva, vagina y cérvix causados por los serotipos no comunes de VPH (31, 33, 45, 52 y 58), con la vacuna recombinante nonavalente, comparado con la tetravalente, luego de 54 meses de seguimiento (incidencia de 0.1 por 1000 personas año vs 1.6 por 1000 personas año, respectivamente). Además, ambos grupos presentaron la misma incidencia de lesiones de alto grado de vulva, vagina y cérvix asociados a los serotipos de VPH comunes (i. e. 6, 11, 16 y 18) y no comunes (incidencia de 14.0 por 1000 personas al año en ambos grupos). Finalmente, se presentó un mayor número de eventos adversos (EA) serios en el grupo de mujeres expuestas a la vacuna recombinante nonavalente (i. e. aborto espontáneo, aborto inducido, síndrome de distrés fetal, desórdenes psiquiátricos, entre otros), en comparación con la vacuna recombinante tetravalente (3.3 % vs

2.6 %; RR 1.27, IC 95 % 1.05 – 1.54, $p = 0.0127$, calculado por el equipo técnico del IETSI), con resultados estadísticamente significativos.

- La extrapolación de los resultados del estudio pivotal (Joura et al., 2015) a nuestra población de interés, que son pacientes de ambos sexos seropositivos para el VIH de nueve a 26 años, es cuestionable. En primer lugar, es conocido la alta tasa de coinfección entre el VIH y diversos serotipos de VPH, y en su mayoría, de serotipos de VPH de alto riesgo. Es decir, los pacientes seropositivos para el VIH, a diferencia de las mujeres de 16 a 26 años sin VIH, tendrían un mayor grado de exposición previa a diversos serotipos de VPH, por lo que la vacunación a individuos previamente infectados sería innecesaria. En segundo lugar, existen diferencias clínicas entre ambas poblaciones (presencia de algún grado de inmunosupresión, uso crónico de medicamentos) que podrían afectar de gran manera la respuesta ante las vacunas. Además, es de notar que la evaluación de los desenlaces en dicho ensayo se llevó a cabo en un corto período de tiempo, que difiere del prolongado tiempo de progresión oncogénica del VPH (más de 20 años). Asimismo, es conocido que un porcentaje de las lesiones de alto grado presentan regresión y no llegan a transformarse en cáncer. Por ello, no se podría determinar los beneficios sobre los desenlaces de interés del presente dictamen (i. e. cánceres anales y cervicales) a partir de los resultados de los desenlaces del estudio (i. e. lesión de alto grado de vulva, vagina y cérvix). Sumado a ello, este estudio evaluó la eficacia clínica de la vacuna recombinante nonavalente respecto a la vacuna recombinante tetravalente, siendo el comparador de interés del presente dictamen la no vacunación de esta población. En consecuencia, los resultados del estudio pivotal (Joura et al., 2015) no permiten identificar el beneficio clínico específico con la vacuna recombinante nonavalente en los pacientes de la población de la pregunta PICO.
- Se observó una mayor cantidad de EA serios en el grupo asignado a la vacuna recombinante nonavalente, comparado con la vacuna recombinante tetravalente, en mujeres de 16 a 26 años (3.3 % vs 2.6 %, $p = 0.0127$). Siendo que en un ECA previo en una población de similares características, la vacuna recombinante tetravalente no aumentó el riesgo de presentar EA serios comparado con placebo (0.8 % vs 0.9 %, $p = 0.326$), es razonable esperar que los EA serios relacionados a la vacuna recombinante nonavalente también fuesen mayores en el caso hipotético de tener como comparador al placebo o el no vacunar.
- Los estudios de inmunogenicidad puente son aquellos que tienen como objetivo generar datos que puedan respaldar la autorización de una vacuna en poblaciones distintas a las que se obtuvieron los principales datos de eficacia. Asimismo, los

estudios de inmunogenicidad puente sirven para extrapolar los datos entre dos vacunas, luego de comparar los niveles de anticuerpos que ambas generan. Se asume que, con niveles no inferiores de anticuerpos, se pueden extrapolar los datos de eficacia clínica de una vacuna a la otra. Por lo expuesto, este tipo de estudio, en el caso de las vacunas contra el VPH, se han considerado exploratorios, es decir, de utilidad para la generación de nuevas hipótesis a ser testeadas en futuras investigaciones. Esto debido a que, a la fecha, no se ha establecido la magnitud del correlato entre la inmunogenicidad y la eficacia clínica con las vacunas contra el VPH. Es decir, con la evidencia disponible a la fecha, aún se desconoce el nivel de anticuerpos que asegura la protección contra la infección por el VPH, y consecuentemente la prevención de las condiciones asociadas al virus. Además, dado que el periodo de progresión oncogénica del VPH es prolongado (más de 20 años). También se desconoce si una elevada respuesta de anticuerpos contra los serotipos del VPH se traduce en protección a largo plazo con respecto a desenlaces de relevancia clínica, tales como la prevención de los cánceres anales y cervicales, y los condilomas anogenitales.

- Es de notar que a la fecha no existen ensayos clínicos que evalúen la eficacia y seguridad de ninguna de las vacunas contra el VPH en la población seropositiva para el VIH. Más aún, pese a las limitaciones de los estudios de inmunogenicidad puente mencionados previamente, tampoco existen dichos estudios con la vacuna recombinante nonavalente en población con VIH. Con ello, se desconoce si es posible extrapolar datos de eficacia clínica, basados en el nivel de anticuerpos, en poblaciones de diferente sexo (i. e. entre hombres vs mujeres) y con diferentes factores de riesgo (p.e., conductas sexuales de riesgo). También se desconoce si es factible extrapolar los resultados de los estudios de eficacia clínica de la población sin VIH a pacientes con VIH, quienes en su mayoría presentan coinfección por diversos serotipos de VPH, pueden presentar algún grado de inmunosupresión, y/o reciben medicamentos de por vida (i. e. antiretrovirales). Por estas razones, los estudios de inmunogenicidad puente que sirvieron para elaborar las recomendaciones de vacunación contra el VPH en los pacientes seropositivos para el VIH se han considerado exploratorios, y sus resultados deberán ser corroborados en futuras investigaciones.
- Con todo lo mencionado previamente, se evidencia un alto grado de incertidumbre en relación al beneficio neto de la vacuna recombinante nonavalente en nuestra población de interés. Así, a la fecha, no se cuenta con un sustento sólido sobre el uso de la vacuna recombinante nonavalente para la población de interés del presente dictamen, que permita realizar un uso eficiente de los recursos económicos con los que cuenta EsSalud.

- Se requieren de ensayos clínicos de calidad metodológica y diseño adecuados que permitan esclarecer la incertidumbre del efecto de la vacuna recombinante nonavalente, frente al no vacunar, en una población de alto riesgo, como lo es la población de mujeres y hombres seropositivos para el VIH. Así, se queda a la espera de los resultados del estudio en curso COVENANT (NCT03284866) el cual se llevará a cabo en mujeres seropositivas para el VIH con la vacuna recombinante nonavalente para la prevención de lesiones cervicales de alto grado, según lo indica la página web *clinicaltrials.com*. Dichos resultados brindarán nueva evidencia sobre la eficacia de la vacuna recombinante nonavalente en pacientes seropositivos para el VIH. Asimismo, son necesarios estudios poblacionales epidemiológicos locales para determinar los serotipos de VPH asociados con el cáncer anal y cervical, y los condilomas anogenitales en el Perú, esto con el objetivo de guiar las decisiones sobre la implementación de estrategias de vacunación, tanto en nuestra población de interés como en la población general.
- Finalmente, la vacuna recombinante nonavalente es una intervención sanitaria que, de ser aprobada, tendría un alto impacto presupuestario en el contexto de EsSalud, por lo que su alto costo tendría que traducirse en un claro beneficio clínico para la población propuesta. Sin embargo, ante la ausencia de claridad con respecto al balance riesgo beneficio de su uso en la población de interés, no es posible asumir que ésta tenga un perfil de costo-oportunidad favorable para la institución. En ese sentido, son necesarios estudios de costo-efectividad en los pacientes seropositivos para el VIH que permitan evaluar el beneficio de la vacuna recombinante nonavalente, e incluso de las otras vacunas contra el VPH (recombinante bivalente y tetravalente), frente a otras intervenciones que han probado ser efectivas, tal como el tamizaje en la prevención del cáncer cervical.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de la vacuna recombinante nonavalente contra el VPH en los pacientes de ambos sexos, de nueve a 26 años, seropositivos para el VIH, para la prevención de los cánceres anal y cervical, y condilomas anogenitales.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología sanitaria acerca de la eficacia y seguridad de la vacuna recombinante nonavalente contra el virus del papiloma humano (VPH) en pacientes de ambos sexos, entre nueve a 26 años, seropositivos para el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Así, el Dr. Jaime Antonio Collins Camones, médico infectólogo-internista del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen de la Red Prestacional Almenara, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envió al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, la solicitud de uso por fuera del petitorio de la vacuna recombinante nonavalente contra el VPH según la siguiente pregunta PICO.

Pregunta PICO formulada por la Red Prestacional Almenara:

| | |
|----------|---|
| P | Pacientes VIH positivos de ambos sexos entre 12 a 26 años de edad |
| I | Vacuna nonavalente recombinante contra los virus del papiloma humano: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 |
| C | Sin comparador, no hay comparador disponible en la institución |
| O | Prevención de cáncer asociado a los VPH (especialmente anal y de cérvix) Prevención de verrugas ano-genitales relacionadas |

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron a cabo reuniones técnicas con los médicos de la especialidad de Infectología Dr. Abanto Florez Granda, Dra. Ericka Cecilia Agurto Lescano y el Dr. Jaime Antonio Collins Camones; y los especialistas en vacunas, Dr. Fermín Villacorta Castro, y la Lic. en Enfermería Nilda Sánchez Salazar; además de representantes del equipo evaluador del IETSI. Las diferentes reuniones ayudaron en la formulación de la pregunta PICO final, con el objetivo de poder satisfacer la necesidad de la paciente que motivó la solicitud, así como, las necesidades de otros pacientes con la misma condición clínica. Por otro lado, dicha pregunta PICO también facilitó la búsqueda de la evidencia científica de manera sistemática y consistente. Esto permitió que se disminuya el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones.

Luego de las diferentes reuniones se estableció como pregunta PICO final, la siguiente:

Pregunta PICO validada con especialistas:

| | |
|----------|--|
| P | Pacientes VIH positivos de ambos sexos entre 9 a 26 años |
| I | Vacuna nonavalente contra el VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 |
| C | No vacunar o placebo |
| O | Prevención de cáncer anal y cervical Prevención de condilomas ano-genitales |

B. ASPECTOS GENERALES

La familia del VPH son un grupo de virus de ácido desoxirribonucleico de doble cadena que pertenecen a la familia *Papovaviridae*. Las partículas virales están compuestas por una cápside proteica, la cual está conformada en un 95 % por la proteína L1 (Grce y Mravak-Stipetić 2014).

La familia del VPH incluye a más de 150 serotipos, y se clasifican en serotipos de alto riesgo, con un alto potencial oncogénico (i. e. VPH oncogénicos) y aquellos de bajo riesgo. Alrededor de 12 serotipos son de alto riesgo, y se asocian a cánceres o lesiones precancerosas de alto grado (e. g. serotipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59). Los otros serotipos se asocian a procesos benignos como verrugas anogenitales y papilomatosis respiratoria recurrente (e. g. serotipos 6 y 11) (Bosch et al. 2017). El intervalo desde la infección con el VPH y la progresión a carcinoma invasivo (período de progresión oncogénica) es usualmente de 20 años o más. Los factores para la progresión oncogénica aún no están bien establecidos. Sin embargo, se cree que las principales condiciones predisponentes incluyen al serotipo de VPH, el estado inmunológico (e. g. inmunosupresión, infección por el VIH, terapia inmunosupresora), coinfección por otras enfermedades de transmisión sexual (virus del herpes simple, clamidia, gonococo), tabaquismo, alta paridad y primer embarazo a corta edad (Denny et al. 2012). Es importante señalar que un porcentaje importante de casos de lesiones precancerosas de alto grado, tanto anales como cervicales, presentan regresión espontánea, y no llegan a transformarse en cánceres (Bekos et al. 2018; Tong et al. 2013).

Diversos estudios realizados en Europa han determinado que el 89 % de los casos de cáncer de cérvix, vulva, vagina en mujeres, y de ano en ambos sexos, están asociados a los serotipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58. Además, estos estudios han estimado que el 82 % de lesiones precancerosas en el cérvix, vulva y vagina en mujeres, y de ano en ambos sexos, corresponden a los serotipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58. Finalmente, el 90 % de los casos de condilomas anogenitales en hombres y mujeres corresponderían a los serotipos 6 y 11 (Hartwig et al. 2015). En el Perú, no existen estudios poblacionales que muestren los datos epidemiológicos de los cánceres y lesiones precancerosas atribuidas al VPH. Aun así, algunas estadísticas locales llevadas a cabo en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas y en el Hospital María Auxiliadora en Lima, reportan que la prevalencia en pacientes con cáncer de cérvix invasor del serotipo 16 sería del 59 %, y del 18 de 13 % (Santos et al. 2001). Mientras tanto, en mujeres sin cáncer de cérvix, la prevalencia de los serotipos 16 y 18 es del 23.8 % y 3.3 %, respectivamente (Sullcahuaman-Allende et al. 2015).

En el mundo se viene comercializando vacunas contra el VPH desde el 2007. Además, la OMS recomienda la introducción de la vacuna contra el VPH en los esquemas de vacunación de todos los países para la prevención del cáncer de cérvix, con prioridad en el grupo de niñas de nueve a 14 años (OMS 2017). Desde entonces, muchos países han incorporado la vacunación contra el VPH en sus respectivos planes nacionales de inmunización. El Ministerio de Salud del Perú, desde el 2010, incluyó la vacuna contra el VPH en el calendario de vacunación a nivel nacional, inicialmente con la vacuna recombinante bivalente (vacuna contra los serotipos 16 y 18), y desde el 2013 con la recombinante tetravalente (vacuna contra los serotipos 6, 11, 16, y 18) para la prevención del cáncer de cérvix (Ministerio de Salud del Perú 2015).

La última vacuna contra el VPH en ser aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) y la *European Medicines Agency* (EMA) ha sido la vacuna recombinante nonavalente. Esta vacuna es conocida como Gardasil 9 y confiere inmunidad activa artificial contra nueve serotipos de VPH: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58. El sustento para la aprobación de la comercialización incluyó la evaluación de estudios de eficacia e inmunogenicidad puente¹ que conllevaron a la autorización de uso para la prevención de enfermedades relacionadas al VPH (i. e. cánceres y lesiones de alto grado de vulva, vagina, cérvix y ano, y condilomas anogenitales) (CDC 2014). Como consecuencia, algunos programas nacionales de vacunación, como en Estados Unidos y Europa,

¹ Estudios de inmunogenicidad puente: también llamados estudios de extrapolación. Son aquellos que tienen como objetivo generar datos que puedan respaldar la autorización de una vacuna en poblaciones distintas a las que se obtuvieron los principales datos de eficacia (Bruni et al. 2015). Asimismo, los estudios de inmunogenicidad puente han servido para extrapolar los datos entre dos vacunas distintas. Luego de comparar los niveles de anticuerpos que generan dos vacunas, asumen que con niveles no inferiores de anticuerpos se le puede extrapolar los datos de eficacia clínica de una vacuna a la otra (Bosch et al. 2017).

también la han incluido en sus esquemas de inmunización, usándose en ambos sexos, tanto en los menores de 15 años (dos dosis) y desde los 15 a los 26 años (tres dosis).

La recomendación de uso de las vacunas contra el VPH ha sido extrapolada por las agencias internacionales especializadas en vacunas al grupo específico de pacientes seropositivos para el VIH, en los que se sugiere un mayor beneficio clínico por ser una población con un mayor riesgo de padecer enfermedades causadas por VPH, como el cáncer anal y cervical. Incluso algunas organizaciones internacionales como la OMS establecen recomendaciones específicas sobre los esquemas de vacunación para este grupo de pacientes. Sin embargo, éstas recomendaciones se deben tomar con cautela, ya que, con la evidencia empírica disponible a la fecha, la vacunación en individuos previamente infectados con el VPH, o sexualmente activos, es innecesaria (National Institute of Health (NIH) 2018). Y, en el Perú, hasta un 95 % de pacientes seropositivos para el VIH presentan coinfección con al menos un serotipo de VPH, y hasta un 50 % presentan coinfección con algún serotipo de VPH de alto riesgo (Brown et al. 2018; Quinn et al. 2012).

El Petitorio Farmacológico de EsSalud no incluye ninguna vacuna recombinante contra el VPH para los pacientes seropositivos para el VIH, ya que no ha sido propuesta por la Dirección General de Intervenciones Estratégicas de Salud Pública del Ministerio de Salud del Perú (MINSa), la cual está encargada de dirigir y coordinar las intervenciones estratégicas de salud pública en materia de inmunizaciones. Respecto a ello, cabe resaltar que, actualmente, las inmunizaciones contra el VPH en el contexto de la seguridad social se realizan con la vacuna recombinante tetravalente, suministradas por el MINSa (Ministerio de Salud del Perú 2015), según la Norma Técnica de Salud que establece el Esquema Nacional de Vacunación, aprobada por Resolución Ministerial N° 719-2018/MINSa. Esta indica que se debe inmunizar con dos dosis (la primera en el primer contacto con el servicio de salud, y la segunda a los seis meses de la primera dosis) de la vacuna recombinante tetravalente a las niñas del quinto grado de primaria o de nueve hasta los 13 años, 11 meses y 29 días que por alguna razón no estén estudiando (Ministerio de Salud del Perú 2018). Dicha indicación no excluye a las pacientes seropositivas para el VIH que presenten las características mencionadas.

En ese contexto, el IETSI recibió una solicitud por parte del médico especialista de una de las redes prestacionales de EsSalud, planteando la evaluación del uso de la vacuna recombinante nonavalente para el grupo de pacientes de ambos sexos seropositivos para el VIH, de nueve a 26 años de edad, para la prevención del carcinoma anal y cervical, y de los condilomas anogenitales, sustentando que esta sería una intervención sanitaria que ofrecería una mayor cobertura de genotipos en nuestro entorno a una población con

un mayor riesgo de padecer enfermedades causadas por VPH, y con ello, una mayor prevención de dichas enfermedades.

En ese sentido, el presente dictamen tiene como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de la vacuna recombinante nonavalente contra el VPH en comparación con placebo en pacientes de ambos sexos, de nueve a 26 años, seropositivos para el VIH, para prevenir el carcinoma anal y cervical, y los condilomas anogenitales.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: VACUNA NONVALENTE

La vacuna nonavalente, comercializada como Gardasil 9 por Merck Sharp & Dohme, es una vacuna recombinante no infecciosa preparada a partir de partículas purificadas de la cápside mayor L1 de los VPH de serotipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58, por lo que generaría inmunogenicidad contra estos serotipos. Las proteínas L1 se producen por fermentaciones separadas usando *Saccharomyces cerevisiae* recombinantes. El proceso consiste en el crecimiento de las levaduras modificadas en medios especiales, y la consiguiente liberación de las partículas, las cuales son purificadas por métodos físicos y químicos. Las partículas L1 son luego adsorbidas en adyuvante de aluminio (sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo), las cuales son combinadas con un *buffer* y esterilizadas para formar la suspensión líquida de la vacuna (FDA 2018; EMA 2015).

La vacuna nonavalente es una suspensión de administración intramuscular de 0.5 mL, la cual contiene aproximadamente 30 mcg de proteína L1 del serotipo 6, 40 mcg de la proteína L1 del serotipo 11, 60 mcg de proteína L1 del serotipo 16, 40 mcg de la proteína L1 del serotipo 18, 20 mcg de la proteína L1 del serotipo 31, 20 mcg de la proteína L1 del serotipo 33, 20 mcg de la proteína L1 del serotipo 45, 20 mcg de la proteína L1 del serotipo 52, y 20 mcg de la proteína L1 del serotipo 58. Cada dosis de 0.5 mL de la vacuna contiene aproximadamente 500 mcg de aluminio, 9.56 mg de cloruro de sodio, 0.78 mg de L-histidina, 50 mcg de polisorbato 80, 35 mcg de borato sódico, < 7 mcg de proteína de levadura, y agua para inyección. El producto no contiene preservantes o antibióticos (FDA 2018; EMA 2015).

En relación al mecanismo de acción de la vacuna nonavalente, se conoce que la exposición a las proteínas L1 de los diversos serotipos de VPH genera una respuesta inmune humoral. Es decir, se generan anticuerpos contra cada proteína L1 que contiene la vacuna. Sin embargo, aún no es del todo conocido el mecanismo por el cual estos anticuerpos (respuesta humoral) previenen el desarrollo de enfermedades anogenitales asociadas al VPH (FDA 2018).

Con base en las pruebas de inmunogenicidad puente, la *Food and Drug Administration* (FDA) en Estados Unidos (FDA 2018), y la *European Medicines Agency* (EMA) (EMA 2015) aprobaron Gardasil 9² para la prevención de cáncer y lesiones premalignas cervical, vulvar, vaginal y anal, y condilomas anogenitales en mujeres de nueve a 45 años, y de nueve años en adelante, respectivamente. De la misma manera, aprobaron Gardasil 9 para la prevención de cáncer y lesiones premalignas del ano, y condilomas anogenitales para varones de nueve a 45 años (FDA 2018), y de nueve años en adelante, respectivamente (EMA 2015). En el Perú, según la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Gardasil 9 cuenta con registro sanitario BE01039 hasta el 2021, y está indicado para el uso en hombres y mujeres de nueve años en adelante para la prevención de cáncer y lesiones premalignas del cuello uterino, vulva, vagina y ano, y de condilomas anogenitales. Es distribuida por Merck Sharp & Dohme Perú S.R.L. Viene en suspensión de 0.5 mL en viales de uso intramuscular y en jeringas precargadas (DIGEMID 2016).

Gardasil 9 está contraindicado en casos de hipersensibilidad, incluidos reacciones alérgicas al componente de levadura, u otros. Se debe observar a los pacientes durante 15 minutos luego de la administración de la vacuna dado que se ha reportado síncope, a veces con caídas y daños. Se ha reportado también síncope asociado a movimientos tónico-clónicos u otros movimientos tipo convulsiones, las cuales son transitorias y responden a las maniobras de perfusión cerebral como mantener el supino y Trendelenburg³. Entre los EA se encuentran: dolor, edema y eritema en el sitio de inyección, y cefalea (FDA 2018).

Para efectos del presente dictamen se realizó un análisis de los costos de la vacuna con tres dosis en los pacientes con VIH de nueve a 26 años, considerando sólo el costo del medicamento de acuerdo con el Observatorio de Precios DIGEMID (DIGEMID 2018). Dado que los precios varían entre S/ 375.00 a S/ 718.12, se decidió obtener una mediana de los precios obtenidos en el observatorio, resultado así el precio por vial de S/ 429.00⁴. De esta manera, para un paciente portador de VIH entre los nueve a 26 años, considerando tres dosis de la vacuna, el costo por paciente sería alrededor de S/

² Las pruebas de eficacia de la vacuna nonavalente han sido derivadas en base a estudios de inmunogenicidad puente con la vacuna tetravalente, dado que ambas vacunas son manufacturadas en similares condiciones, y ambas contienen proteínas L1 de serotipos comunes: 6, 11, 16 y 18. La FDA argumentó que llevar a cabo estudios de eficacia clínica con la vacuna nonavalente en los mismos grupos etarios en los que la vacuna tetravalente fue evaluada previamente, no sería ético. Asimismo, se han llevado a cabo estudios de inmunogenicidad puente con la vacuna nonavalente en varones heterosexuales, homosexuales y mujeres de 16 a 26 años (FDA 2018).

³ La maniobra de Trendelenburg es una de las primeras medidas para el tratamiento de la hipotensión en el shock hipovolémico y neurogénico. Consiste en poner al paciente en decúbito supino, con la cabeza más baja que los pies, de manera que se facilita, por el efecto de la gravedad, el retorno de un gran volumen de sangre desde el sistema de la vena cava inferior al corazón.

⁴ Cálculo llevado a cabo por el Equipo Técnico del IETSI.

1,287.00. En EsSalud en el 2018, según la Oficina de Inteligencia e Informe Sanitario, la prevalencia a nivel nacional de pacientes con VIH de varones y mujeres de nueve a 26 años fue 1,249 pacientes, respectivamente⁵.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica jerárquica de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de la vacuna nonavalente contra el VPH en los pacientes seropositivos para el VIH de nueve a 26 años para prevenir los cánceres anal y cervical, y los condilomas anogenitales. La búsqueda se inició revisando la información sobre el uso del medicamento de acuerdo con entidades reguladoras como FDA, EMA, y DIGEMID en el Perú.

Se realizó una búsqueda sistemática en las principales bases de datos, tales como MEDLINE vía PubMed, LILACS, TRIP y en *Cochrane Library*. Asimismo, se realizó una búsqueda manual en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud que elaboran guías de práctica clínica: *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *Scottish Medicines Consortium* (SMC), *Haute Autorité de Santé* (HAS) y la *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER) y el Ministerio de Salud del Perú (MINSA). Además, se realizó una búsqueda de las guías de las principales sociedades o instituciones especializadas en vacunas, tales como la OMS, y la ACIP del *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), y el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Asimismo, para disminuir el sesgo de publicación, se buscaron en la página web *www.clinicaltrials.gov* ensayos clínicos en desarrollo o que aún no hayan sido publicados, acerca de la tecnología evaluada.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para que la búsqueda de información pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se utilizaron los siguientes términos Mesh⁶ y términos libres relacionados a la población de interés, la intervención, y los tipos de estudio priorizados.

⁵ Fuente: Vigilancia de VIH/SIDA e Infecciones de Transmisión Sexual/ESSALUD/GCPS/OIIS – 2018 (DE LA SEMANA 01 A LA SEMANA 51).

⁶ Los términos Mesh (Medical Subject Headings, en castellano “encabezados de temas médicos”) es un vocabulario controlado de términos de la librería nacional de Medicina de los Estados Unidos (NLM, por sus siglas en inglés), los cuales permiten indexar artículos según temas de interés. Por lo tanto, suponen una herramienta fundamental para la búsqueda de artículos publicados.

Población de interés: “HIV” (término Mesh), “Human Immune Deficiency Virus”, “AIDS Virus”.

Intervención: “Papillomavirus Vaccines” (término Mesh), “Human Papillomavirus Vaccines”, “HPV Vaccines”.

Adicionalmente, se emplearon los filtros correspondientes a meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, guías de práctica clínica y evaluaciones tecnológicas. Dichos términos se conjugaron con operadores booleanos acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda. Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente, tal y como, se presenta en el flujograma en la sección IV. Las estrategias de búsqueda junto con los resultados obtenidos para cada base de datos bibliográfica se describen en las tablas 1 a 5 del Material Suplementario.

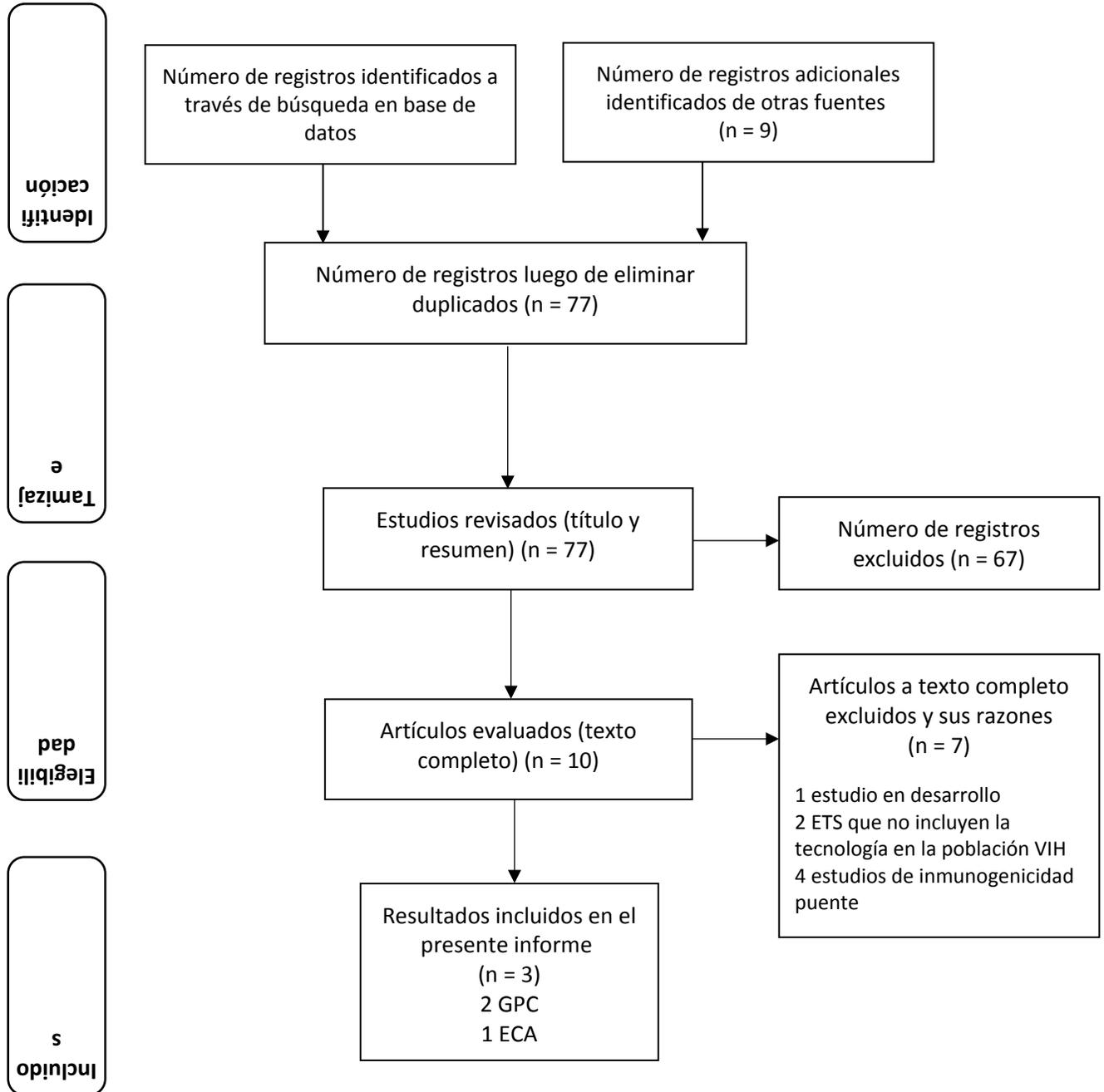
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

En la selección de estudios se priorizaron las revisiones sistemáticas (RS), meta-análisis (MA), ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y las guías de práctica clínica (GPC) que permitan responder a la pregunta PICO. La búsqueda estuvo limitada a las publicaciones dentro de los últimos tres años. Dado que los resultados de la búsqueda sistemática de la literatura no proporcionaron ECA que evaluaran la vacuna nonavalente en los pacientes con VIH, se incluyó como evidencia indirecta el ECA pivotal de la vacuna recombinante nonavalente, para ayudar a responder la pregunta PICO. No se incluyeron los estudios de inmunogenicidad puente ya que estos estudios se consideran exploratorios (EMA 2005). Éste último punto se aborda más adelante en el presente dictamen.

Finalmente, con la estrategia de búsqueda diseñada para PubMed, se generaron alertas semanales vía correo electrónico con el objetivo de identificar estudios publicados luego del 21 de diciembre del 2018.

IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada



Abreviaturas: n=número; GPC: guía de práctica clínica, ETS: evaluación de tecnología sanitaria; VIH: virus de inmunodeficiencia humana; ECA: ensayo clínico aleatorizado.

A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA y ECA fase III).

Guías de práctica clínica:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- World Health Organization (WHO) – *“Weekly epidemiological record. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017” (OMS 2017)*.
- Center for Disease Control and Prevention (CDC) – *“Use of 9-Valent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine: Updated HPV Vaccination Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices” (CDC 2015)*.

Evaluación de tecnologías sanitarias:

Publicaciones no incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Health Information and Quality Authority (HIQA) – *“Health Technology Assessment of extending the HPV vaccination to boys. Health Information and Quality Authority” (HIQA 2018)*. Esta ETS no incluyó ni mencionó dentro de la evaluación a las vacunas contra el VPH en pacientes seropositivos para el VIH, sino que se enfocó a evaluar las vacunas en la población masculina.
- Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) de Colombia – *“Evaluación de seguridad de la vacuna contra el virus del papiloma humano. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud” (IETS 2016)*. Esta ETS evaluó la seguridad (EA) de las vacunas contra el VPH. Sin embargo, ninguno de los estudios de la vacuna nonavalente incluidos en la ETS incluyó a los pacientes seropositivos para el VIH.

Ensayos Clínicos

Publicaciones incluidos en la evaluación de la evidencia

- Joura et al., 2015 – *“A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women” (Joura et al. 2015)*. Este es el estudio pivotal de la vacuna recombinante nonavalente. Este ECA fase III evaluó la eficacia de la vacuna recombinante nonavalente vs la tetravalente para prevenir lesiones de alto grado

de vulva, vagina y cérvix en mujeres de 16 a 26 años. De esta manera, la población de este estudio sirvió como comparador para establecer inmunogenicidad puente con otras poblaciones. Por ello, se incluyó como evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO.

Publicaciones no incluidos en la evaluación de la evidencia

No se incluyeron los estudios de inmunogenicidad puente de las vacunas contra el VPH ya que, para efectos del presente dictamen, se consideraron estudios exploratorios. Esto porque, con la evidencia empírica disponible a la fecha, no se ha establecido aún la dirección y magnitud del correlato inmune de eficacia clínica con las vacunas contra el VPH. Es decir, aún se desconoce el nivel de anticuerpos que asegura la protección contra la infección por el VPH, y consecuentemente, la prevención de las condiciones asociadas al virus (EMA 2005). Además, es discutible la factibilidad de extrapolar los resultados de los estudios de eficacia de la población sin VIH a los pacientes con VIH, quienes ya presentan además una alta prevalencia de infección por diversos serotipos de VPH (Brown et al. 2018; Quinn et al. 2012), pueden presentar algún grado de inmunosupresión, y reciben una diversidad de medicamentos (incluyendo los antiretrovirales). Por éstas razones, los estudios de inmunogenicidad puente, en el caso de las vacunas contra el VPH, y en especial, en el caso de pacientes seropositivos para el VIH, deben generar hipótesis a ser corroboradas en estudios controlados de largo plazo.

- Damme et al., 2015 - *“Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine”*. (Damme et al. 2015). Este estudio evaluó la inmunogenicidad de la vacuna recombinante nonavalente en niños y niñas de nueve a 15 años, y la comparó con la de mujeres de 16 a 26 años (población del estudio pivotal). Los resultados mostraron la no inferioridad del nivel de anticuerpos en ambos grupos, por lo que extrapolaron la eficacia (inmunogenicidad puente) de la vacuna nonavalente de mujeres de 16 a 26 años, a los niños y niñas de nueve a 15 años.
- Castellsagué et al., 2015 – *“Immunogenicity and safety of the 9-valent HPV vaccine in men”* (Castellsagué et al. 2015). Este estudio evaluó la inmunogenicidad de la vacuna recombinante nonavalente en varones heterosexuales y homosexuales (HSH) de 16 a 26 años, y la comparó con la de mujeres de 16 a 26 años (población del estudio pivotal). Los resultados mostraron la no inferioridad del nivel de anticuerpos entre el grupo de varones heterosexuales y mujeres de 16 a 26 años. Además, los HSH presentaron un nivel inferior de anticuerpos respecto a los varones heterosexuales, en una proporción de 0.6 a 0.8. Esto resulta de la división entre el promedio de los niveles de anticuerpos de los HSH sobre el de los heterosexuales, por cada serotipo de VPH evaluado. Ello indicaría que los HSH no

presentan la misma respuesta inmunogénica que los heterosexuales. Sin embargo, dado que no es el objetivo del presente dictamen evaluar la inmunogenicidad de la vacuna recombinante nonavalente, se excluyó como evidencia indirecta.

- Vesikari et al., 2015 – “*A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of the Immunogenicity and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle Vaccine (V503) Versus Gardasil® in 9-15-Year-Old Girls*” (Vesikari et al. 2015). Este estudio comparó la inmunogenicidad de la vacuna recombinante nonavalente vs la tetravalente en niñas de nueve a 15 años. Dado que el objetivo fue extrapolar la eficacia de la vacuna recombinante tetravalente a la nonavalente en esta población (inmunogenicidad puente), se excluyó como evidencia indirecta.
- Van Damme et al., 2016 – “*A phase III clinical study to compare the immunogenicity and safety of the 9-valent and quadrivalent HPV vaccines in men*” (Van Damme et al. 2016). Este estudio comparó la inmunogenicidad de la vacuna recombinante nonavalente vs la tetravalente en varones de 16 a 26 años. Dado que el objetivo fue extrapolar la eficacia de la vacuna recombinante tetravalente a la nonavalente en esta población (inmunogenicidad puente), se excluyó como evidencia indirecta.

Ensayos Clínicos en curso o no publicados, disponibles en ClinicalTrials.gov

- AIDS Malignancy Consortium, 2017 - “*HPV Vaccine Therapy in Reducing High-Grade Cervical Lesions in Patients with HIV and HPV*” (COVENANT) (AIDS Malignancy Consortium 2017). El estudio mencionado es un ECA fase III (NCT03284866) en curso, con fecha estimada de culminación para octubre del 2021. Este estudio compara la vacuna recombinante nonavalente con placebo en mujeres seropositivas para el VIH para la prevención de lesiones de alto grado de cérvix.

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA:

World Health Organization (WHO) - Weekly epidemiological record. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017 (OMS 2017)

Esta es una guía destinada a los estados miembros de la OMS en materias de políticas de salud, elaborada para establecer recomendaciones sobre vacunas contra enfermedades que tienen un impacto en la salud pública. La guía de la OMS es llevada a cabo por un grupo de expertos en inmunizaciones miembros de la OMS (grupo SAGE) siguiendo los parámetros GRADE para evaluar sistemáticamente la evidencia disponible. El grupo SAGE llevó a cabo la gradación de la evidencia⁷, luego la deliberación entre sus miembros⁸, y culminó con la elaboración de un documento que constituye *la posición de la OMS* sobre la vacuna contra el VPH (OMS 2017). Los detalles de la elaboración de esta guía se encuentran en la página web de la organización⁹.

La GPC de la OMS, recomienda la vacuna recombinante nonavalente para los pacientes con VIH con esquemas de vacunación triple (i. e. tres dosis) para la prevención de cánceres y lesiones premalignas del cérvix, vulva, vagina y ano, así como condilomas anogenitales. Cabe indicar que esta GPC también recomienda en los pacientes seropositivos para el VIH la vacuna recombinante tetravalente para la prevención de todas las condiciones asociadas al VPH ya mencionadas; y la vacuna recombinante bivalente sólo para la prevención del cáncer de cérvix.

La GPC de la OMS es explícita en indicar que no hay evidencia directa sobre la eficacia de la vacuna recombinante nonavalente en los pacientes con VIH. Sino que, las recomendaciones se extrapolan del estudio pivotal y estudios de inmunogenicidad puente. El estudio pivotal de la vacuna recombinante nonavalente (Joura et al. 2015) fue realizado en mujeres de 16 a 26 años sin VIH, y es evaluado más adelante como evidencia indirecta. Los estudios de inmunogenicidad puente se llevaron a cabo en pacientes sin VIH, y fueron utilizados para mostrar la no inferioridad del nivel de anticuerpos de la vacuna recombinante nonavalente en varones y mujeres de nueve a 15 años (Damme et al. 2015), y en varones de 16 a 26 años (Castellsagué et al. 2015), en comparación con la población del ECA pivotal. Posteriormente, se extrapoló la eficacia de la vacuna recombinante tetravalente a la de la nonavalente, basado en niveles no inferiores de anticuerpos de los serotipos de VPH en común, tanto en mujeres de nueve a 15 años (Vesikari et al. 2015), y varones de 16 a 26 años (Van Damme et al. 2016). Asimismo, se

⁷ Nivel de evidencia alto: la evidencia apoya un alto nivel de confianza de que el efecto real se encuentra cercano al de la estimación del efecto en el resultado de salud (nivel 4, o ⊕⊕⊕⊕). Moderado: la evidencia apoya un nivel moderado de confianza de que el efecto real se encuentra cerca del estimado del efecto en el resultado de salud (nivel 3, o ⊕⊕⊕). Bajo: evidencia apoya un nivel limitado de confianza de que el efecto real se encuentra cerca del estimado del efecto en el resultado de salud (nivel 2, o ⊕⊕). Muy bajo: la evidencia apoya un nivel muy bajo de confianza de que el verdadero efecto se encuentra cerca del estimado del efecto en el resultado de salud (nivel 1, o ⊕).

⁸ <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/251810/WER9148.pdf?sequence=1>

⁹ https://www.who.int/immunization/sage/Guidelines_development_recommendations.pdf,
<https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2016/october/en/>,
<https://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/>.

extrapoló la información de la eficacia de la vacuna recombinante tetravalente de la población sin VIH a los pacientes con VIH, basados en estudios de inmunogenicidad puente en varones (Wilkin et al. 2010), mujeres (Kahn et al. 2013; Kojic et al. 2014) y niños de siete a doce años (Levin et al. 2010). Dichos estudios mostraron que, con la vacuna recombinante tetravalente, los pacientes seropositivos para el VIH generaban niveles de anticuerpos similares a la población sin VIH. De esta manera, la GPC de la OMS utilizó como evidencia indirecta los estudios de inmunogenicidad puente para derivar sus recomendaciones en los pacientes con VIH.

Es importante recalcar que, para efectos del presente dictamen, no se tomaron en cuenta los estudios de inmunogenicidad puente. Para establecer la eficacia clínica a partir de estudios de inmunogenicidad puente, se debe conocer la relación entre el nivel de anticuerpos (inmunogenicidad) y el grado de protección con relación a los desenlaces de interés (eficacia) (EMA 2005). Sin embargo, a la fecha, no se ha establecido con evidencia empírica en qué medida existe un correlato entre la inmunogenicidad y la eficacia clínica con las vacunas contra el VPH para la protección a largo plazo en todos los grupos etarios. Además, la extrapolación de los datos de eficacia clínica de otras poblaciones sin VIH hacia los pacientes seropositivos para el VIH es discutible ya que éstos últimos presentan características distintas al de la población sin VIH. Por ejemplo, los pacientes seropositivos para el VIH tienen un alto riesgo de coinfección con diversos serotipos de VPH, y en gran medida, por serotipos de alto riesgo, por lo que se desconoce el beneficio de vacunar en pacientes ya infectados por el VPH (Brown et al. 2018; Quinn et al. 2012). Asimismo, este grupo de pacientes pueden presentar algún grado de inmunosupresión, y reciben medicamentos de manera crónica, lo que podría modificar la respuesta inmunológica ante las vacunas contra el VPH. En consecuencia, se considera que, para la población de interés del presente dictamen, los resultados de los estudios de inmunogenicidad puente son estudios exploratorios que generan hipótesis que deben ser testeadas en futuras investigaciones.

Por otro lado, la GPC de la OMS, desde la perspectiva de la salud pública, recomienda también el uso de las otras vacunas contra el VPH (i. e. las vacuna recombinantes bivalente y tetravalente) ya que, a criterio del grupo SAGE, ofrecen una inmunogenicidad, eficacia y efectividad comparables para la prevención de cáncer cervical. Agregan que los EA con las tres vacunas contra el VPH son generalmente no serios y de corta duración, y que pueden ser usadas en inmunocomprometidos y pacientes seropositivos para el VIH. Por otro lado, refieren que, dado que la prevención del cáncer cervical se logra fundamentalmente con la inmunización de las adolescentes antes de su inicio sexual, las estrategias de vacunación deben priorizar inicialmente la cobertura de la población blanco primaria, las cuales son las adolescentes de nueve a 14 años. Al respecto, mencionan que la vacunación en otras poblaciones (i. e. mujeres mayores de 14 años, y varones

mayores de nueve años en adelante) debe considerarse luego de que se garantice la cobertura a la población blanco primaria (>80 %), y si la cobertura en las otras poblaciones es asequible, costo-efectiva, y no moviliza recursos destinados a cubrir la población blanco primaria. Adicionalmente, indican que para las otras condiciones relacionadas al VPH, tales como cáncer anal y condilomas anogenitales, la elección de la vacuna debe basarse en los datos epidemiológicos locales y poblacionales para la cual es destinada la vacuna. Finalmente, recalcan que los decisores también deben tomar en cuenta las características del producto, como el precio y las consideraciones programáticas.

En conclusión, basados en estudios de inmunogenicidad puente, la GPC de la OMS recomienda la vacunación con tres dosis de la vacuna recombinante nonavalente, así como con la vacuna recombinante tetravalente, para la prevención de cánceres y lesiones premalignas de cérvix, vulva, ano y vagina, así como de condilomas anogenitales en la población de la pregunta PICO. Sin embargo, la GPC enfatiza que antes de movilizar recursos para implementar la vacuna contra el VPH en la población de interés, se debe priorizar la cobertura de la vacuna contra el VPH en la población de las niñas y adolescentes de nueve a 14 años para la prevención del cáncer de cérvix. Además, refiere que dicha implementación dependerá de factores asociados al contexto local.

Según el instrumento AGREE II, en el dominio de rigor metodológico, la GPC de la OMS tiene la ventaja de tener un puntaje alto en los ítems de uso de métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia, criterios claros para seleccionar la evidencia, claridad en la descripción de fortalezas y limitaciones de la evidencia, claridad en la formulación de recomendaciones, y la consideración de los beneficios, riesgos y efectos secundarios al formular recomendaciones. Por otro lado, se encontraron limitaciones en los aspectos de falta de relación explícita entre las recomendaciones y las evidencias, falta de revisores externos antes de su publicación, y la ausencia de una metodología explícita para la actualización de la guía. Además, es importante considerar que algunos miembros del grupo SAGE declararon haber recibido honorarios y financiamientos de la empresa que manufactura Gardasil 9¹⁰.

Center for Disease Control and Prevention (CDC) - Use of 9-Valent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine: Updated HPV Vaccination Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (CDC 2015)

¹⁰ https://www.who.int/immunization/policy/sage/sage_wg_hpv_2018/en/

La GPC de la CDC es desarrollada por un grupo de trabajo de la *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP), siguiendo la metodología GRADE. Ésta GPC constituye una actualización sobre la evidencia específica referida a la vacuna recombinante noavalente, dado que la GPC matriz realizó recomendaciones sobre las vacunas recombinantes bivalente y tetravalente (CDC 2014).

Las recomendaciones se dividen en categoría A y B. La primera se refiere a recomendaciones que se aplican para todas las personas en un grupo de edad (e. g. recomendación de rutina) o a todas las personas en un grupo de riesgo específico. La segunda se refiere a las recomendaciones que no se aplican a todas las personas, pero que podrían ser apropiadas en algunos casos específicos. Adicionalmente, la GPC de la CDC brinda los niveles de evidencia en la que se basaron las recomendaciones¹¹.

En la población de interés, la GPC de la CDC recomienda que los pacientes con VIH reciban tres dosis de la vacuna recombinante noavalente desde los nueve hasta los 26 años, para prevenir los cánceres y lesiones premalignas de cérvix, vulva, ano y vagina, así como los condilomas anogenitales. En mujeres y varones se puede utilizar como alternativa la vacuna recombinante tetravalente. Y la vacuna recombinante bivalente la recomiendan sólo en mujeres para la prevención del cáncer de cérvix. En general, la GPC de la CDC recomienda la vacuna recombinante noavalente como categoría A, con un moderado nivel de evidencia en mujeres y con un bajo nivel de evidencia en varones. Además, la GPC de la CDC indica que las tres vacunas contra el VPH son seguras en inmunocomprometidos y pacientes con VIH.

Para elaborar las recomendaciones en los pacientes con VIH, la GPC de la CDC evaluó la información procedente de los estudios de la vacuna recombinante noavalente en las poblaciones sin VIH. De esta forma, la ACIP incluyó como evidencia el estudio pivotal de la vacuna recombinante noavalente y un estudio de inmunogenicidad puente (FDA 2018).

El estudio pivotal de la vacuna recombinante noavalente, incluida en la evidencia de la GPC de la CDC, es un ECA de fase III (Joura et al. 2015) que incluyó a mujeres de 16 a 26 años sin VIH. Los resultados mostraron que la vacuna recombinante noavalente, en comparación con la tetravalente, redujo en un 96.7 % las lesiones tipo neoplasia intraepitelial grado 2 o 3 (i. e. lesiones de alto grado) tanto cervical, vulvar y vaginal causado por los serotipos de VPH no comunes (31, 33, 45, 52 y 58). Además, mostró una

¹¹ Nivel de evidencia alto: estamos muy seguros de que el efecto real se aproxima al de la estimación del efecto. Moderado: estamos moderadamente seguros de la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe una Posibilidad de que sea sustancialmente diferente. Bajo: nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto. Muy bajo: tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

eficacia similar para prevenir el total de las lesiones de alto grado causados por serotipos comunes y no comunes, luego de 54 meses de seguimiento. El ECA no evaluó los efectos sobre los desenlaces de relevancia para el presente dictamen, como cáncer anal y condilomas anogenitales. Asimismo, el tiempo de seguimiento fue muy corto para evaluar la reducción del riesgo del cáncer cervical. Por otro lado, el ECA mostró que la vacuna recombinante nonavalente no fue inferior a la vacuna recombinante tetravalente para generar anticuerpos contra los serotipos comunes de VPH (6, 11, 16 y 18), dado que > 99 % de los participantes desarrollaron seroconversión para los cuatro serotipos. Sin embargo, a pesar de que este estudio no incluyó a pacientes con VIH, el grupo ACIP la incluyó como evidencia para extrapolar los datos de eficacia por inmunogenicidad puente.

El estudio pivotal con la vacuna recombinante nonavalente fue utilizado para extrapolar los datos de eficacia clínica de mujeres de 16 a 26 años a hombres heterosexuales y HSH de 16 a 26 años. Esta extrapolación se realizó a través de un estudio de inmunogenicidad puente (Castellsagué et al. 2015), que reportó que los niveles de anticuerpos contra el VPH generados con la vacuna fueron similares entre las mujeres y hombres heterosexuales, y ligeramente menores en la población de HSH, con lo que se argumentó que la vacuna recombinante nonavalente también sería clínicamente efectiva en hombres de 16 a 26 años. Sobre la base de estos resultados, la ACIP amplió las recomendaciones de uso de la vacuna recombinante nonavalente a hombres heterosexuales, HSH y pacientes con VIH, indicando que estos últimos también podrían beneficiarse con la intervención¹². Sin embargo, considerando que hasta la fecha de hoy no se ha establecido con evidencia empírica el correlato inmune de eficacia clínica para las vacunas contra el VPH, y dado que la extrapolación de los resultados de eficacia de una población sin VIH a los pacientes con VIH es cuestionable, para fines del presente dictamen los estudios de inmunogenicidad puente se consideraron estudios exploratorios.

En relación a la seguridad de la vacuna recombinante nonavalente, la CDC refiere que los estudios de inmunogenicidad puente (realizados con la vacuna recombinante tetravalente) sugieren que esta sería bien tolerada en los pacientes con VIH, y que la mayoría de los EA que presentaron estos estudios estuvieron relacionados a reacciones en el sitio de inyección, concluyéndose que ambas vacunas (nonavalente y tetravalente) tendrían un perfil de seguridad similar (FDA 2018).

En conclusión, la GPC de la CDC recomienda la vacuna recombinante nonavalente, así como la vacuna recombinante tetravalente, en pacientes en la población de la pregunta PICO para la prevención de cánceres y lesiones premalignas de cérvix, vulva, ano y vagina, así como de condilomas anogenitales. Sin embargo, las recomendaciones

¹² <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/min-archive/min-2014-10.pdf>

respecto a la vacuna recombinante nonavalente se basan en su estudio pivotal y en un estudio de inmunogenicidad puente, los cuales excluyeron a los pacientes con VIH. Y, como se mencionó previamente, la extrapolación de los resultados de estudios de población sin VIH a pacientes con VIH es cuestionable debido a diferencias en el estado previo de coinfección por diversos serotipos de VPH, presencia de algún grado de inmunosupresión y/o el uso crónico de medicamentos.

Según el instrumento AGREE II, en el dominio de rigor metodológico, la GPC de la CDC tiene un puntaje alto en todos los ítems¹³, excepto en la falta de revisores externos antes de su publicación, y la ausencia de una metodología explícita para la actualización de la guía. Además, no se declaran los conflictos de intereses de los especialistas integrantes del grupo de trabajo.

ii. ENSAYOS CLÍNICOS INCLUIDOS COMO EVIDENCIA INDIRECTA

Joura et al., 2015 - A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women (Joura et al. 2015)

Este es el estudio pivotal de la vacuna recombinante nonavalente, cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y la inmunogenicidad de dicha vacuna en comparación con la vacuna recombinante tetravalente en mujeres de 16 a 26 años de edad, luego de 54 meses de seguimiento. Este ECA de fase III multicéntrico doble ciego incluyó a 14,215 mujeres, quienes fueron sometidas aleatoriamente a tres dosis de la vacuna recombinante tetravalente o nonavalente contra el VPH, tanto en el día uno, mes dos y el mes seis. Es importante recalcar que se excluyeron a las mujeres que eran inmunosuprimidas o que estaban infectadas con el VIH.

El desenlace primario de este estudio fue la reducción de la incidencia combinada de las condiciones relacionadas a los serotipos no comunes (i. e. 31, 33, 45, 52, y 58). Es decir, el desenlace primario no evaluó las condiciones relacionadas a los serotipos comunes (i. e. 6, 11, 16, y 18). Las condiciones asociadas al VPH evaluadas fueron la neoplasia intraepitelial cervical de alto grado, el adenocarcinoma in situ, el carcinoma cervical invasivo, la neoplasia intraepitelial vulvar de alto grado, la neoplasia intraepitelial vaginal de alto grado, el cáncer vulvar, y el cáncer vaginal. Este desenlace se evaluó en la población por protocolo de eficacia, es decir, aquellos participantes que completaron las tres dosis en menos de un año y en los que no se detectaron infecciones por ningún

¹³ <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/hpv-9v.html>,
<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/downloads/handbook.pdf>,
<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/committee/downloads/Work-Group-Guidance-508.pdf>.

serotipo de VPH durante los siete meses que duró el periodo de vacunación. Se consideró como eficacia de la vacuna o porcentaje de reducción del riesgo al resultado de la ecuación $100 \times (1 - \text{tasa de incidencia de los serotipos con la vacuna nonavalente} / \text{tasa de incidencia de los serotipos con la vacuna tetravalente})$. Para evaluar el desenlace primario en la población por protocolo de eficacia se siguió un modelo de eventos fijos que se realizó luego de observar al menos 30 eventos, con lo que el estudio tendría al menos un 90 % o más de poder estadístico para mostrar un valor inferior del intervalo de confianza (IC) del 95 % del estimado de la eficacia mayor al 25 %, con un alfa del 0.025.

Para evaluar la eficacia de la vacuna recombinante nonavalente contra los serotipos comunes, evaluaron como desenlace secundario la no inferioridad del promedio geométrico de títulos de anticuerpos que se generaba contra los serotipos comunes de VPH (i. e. 6, 11, 16, y 18), en comparación con la vacuna recombinante tetravalente, en la población por protocolo de inmunogenicidad, luego de un mes de la última dosis. La población por protocolo de inmunogenicidad incluyó a los pacientes por protocolo de eficacia, en quienes el último muestreo del nivel de anticuerpos (correspondiente al mes siete) se realizó hasta un intervalo de tiempo pre especificado. Adicionalmente, evaluaron como otro desenlace secundario la eficacia de la vacuna recombinante nonavalente para prevenir las condiciones relacionadas al VPH causados por los serotipos comunes y no comunes de VPH en la población por intención de tratar (ITT) modificada. Ésta incluyó a mujeres que habían recibido al menos una dosis de la vacuna recombinante nonavalente o tetravalente, y que tuvieron resultados positivos o negativos de infección por VPH durante todo el seguimiento.

Resultados

Se incluyeron un total de 14,215 participantes, quienes fueron asignados de forma aleatoria a las vacunas recombinantes nonavalente y tetravalente (población ITT) (7,106 vs 7,109, respectivamente). Ambos grupos tuvieron similares características basales. De ellos, 6,016 y 6,017 participantes se incluyeron en la población por protocolo de eficacia para evaluar el desenlace primario, respectivamente. Asimismo, se incluyeron 7,027 participantes en cada grupo de intervención (población ITT modificada) para evaluar la incidencia de condiciones asociadas a los serotipos comunes y no comunes de VPH (desenlace secundario de eficacia). Además, incluyeron 6,792 y 6,975 participantes en la población por protocolo de inmunogenicidad, para evaluar el nivel de anticuerpos en los grupos nonavalente y tetravalente, respectivamente. Finalmente, evaluaron los EA en 7,071 y 7,078 participantes del grupo nonavalente y tetravalente, respectivamente, que correspondieron a los participantes ITT que recibieron al menos una dosis de cada vacuna, y tuvieron al menos una evaluación para seguridad en el seguimiento. No se reportó el total de pacientes que abandonaron el estudio ni las razones para ello.

Eficacia

Los resultados del ECA mostraron diferencias entre los grupos de vacuna recombinante nonavalente y tetravalente en la incidencia de condiciones relacionadas al VPH causados por los serotipos no comunes (31, 33, 45, 52 y 58), siendo la incidencia de 0.1 por 1000 personas con la vacuna recombinante nonavalente, y de 1.6 por 1000 personas año con la vacuna recombinante tetravalente (1 caso vs 30 casos; eficacia de la vacuna nonavalente 96.7 %, IC 95 % 80.9 – 99.8; no se reporta valor del p), en la población por protocolo de eficacia.

Además, el ECA mostró que no existieron diferencias entre los grupos de vacuna recombinante nonavalente y tetravalente en la incidencia de condiciones relacionadas al VPH causados por los serotipos comunes y no comunes de VPH, siendo la incidencia de 14.0 por 1000 personas al año para ambos grupos, en la población ITT modificada.

Luego de un mes de la tercera dosis de la vacuna recombinante nonavalente y la vacuna recombinante tetravalente, cerca del 100 % de mujeres generaron anticuerpos para los serotipos comunes (6, 11, 16 y 18) en ambos grupos, declarándose la no inferioridad de la vacuna recombinante nonavalente, en relación a la vacuna recombinante tetravalente, en la población por protocolo de inmunogenicidad.

Seguridad

En relación a la seguridad, se evidenció que las mujeres asignadas a la vacuna recombinante nonavalente presentaron una mayor riesgo de EA serios en comparación con las asignadas a la vacuna recombinante tetravalente, con resultados estadísticamente significativos (233/7071, 3.3 % vs 183/7078, 2.6 %; riesgo relativo [RR]¹⁴ 1.27, IC 95 % 1.05 – 1.54, p = 0.0127). Cabe resaltar que los EA serios son de importancia ya que generan riesgo de hospitalización, muerte o incapacidad permanente, entre otros. Los EA serios que se presentaron con mayor frecuencia fueron aborto espontáneo (40/7071 vs 28/7078), síndrome de distrés fetal (5/7071 vs 1/7078), desórdenes psiquiátricos (6/7071 vs 3/7078), aborto inducido (79/7071 vs 53/7078), neoplasias malignas y benignas (11/7071 vs 5/7078), entre otras.

El estudio también reportó un número similar de muertes entre ambos grupos de tratamiento (5/7071 vs 5/7078). Asimismo, se detectó una mayor prevalencia de EA relacionados al sitio de inyección con la vacuna recombinante nonavalente, en

¹⁴ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI en la población ITT.

comparación con la tetravalente (90.7 % vs 84.9 %). Los EA más frecuentes fueron dolor (89.9 % vs 83.5 %), edema (40.0 % vs 28.8 %) y eritema (34.0 % vs 25.6 %). Además, un mayor número de participantes en el grupo de la vacuna nonavalente discontinuó el estudio por EA (8/7071 vs 4/7078).

Análisis crítico

El ECA pivotal realizado en mujeres de 16 a 26 años, constituye evidencia indirecta para responder la pregunta PICO. Respecto a la población de interés, este estudio excluyó a las mujeres inmunocomprometidas o seropositivas para el VIH, mientras que la población de la pregunta PICO corresponde a varones y mujeres con VIH de nueve a 26 años. Considerando que los pacientes seropositivos para el VIH, en su mayoría, presentan coinfección por diversos serotipos de VPH, y de manera importante por serotipos de alto riesgo, se desconoce el beneficio de vacunar en pacientes ya infectados por el VPH (Brown et al. 2018; Quinn et al. 2012). Asimismo, este grupo de pacientes pueden presentar algún grado de inmunosupresión, y reciben medicamentos de manera crónica, lo que podría modificar la respuesta inmunológica ante las vacunas contra el VPH. Por todo lo mencionado, la extrapolación de los resultados del estudio de Joura et al., 2015 a la de la población de la pregunta PICO es cuestionable.

Por otro lado, respecto al comparador de interés, este estudio comparó la vacuna recombinante nonavalente con la vacuna recombinante tetravalente, la cual no es el comparador establecido en la pregunta PICO. Es decir, dado que la Dirección General de Intervenciones Estratégicas de Salud Pública del MINSa no ha propuesto a la fecha la vacuna recombinante tetravalente para la población de interés del presente dictamen; y por ello, no se viene aplicando en EsSalud. En consecuencia, no fue el objetivo del dictamen evaluar la eficacia comparativa de la vacuna recombinante nonavalente con la vacuna recombinante tetravalente, por lo que no se la incluyó como un comparador en la pregunta PICO.

Respecto a los desenlaces de interés, es importante recalcar que el estudio evaluó la incidencia de lesiones en un corto período de seguimiento (i. e. 54 meses), lo cual no refleja el período de progresión oncogénica del VPH, que puede tardar más de 20 años desde la infección hasta la transformación en cáncer (OMS 2018). Asimismo, es conocido que una gran proporción de lesiones de alto grado, tanto anales como de cérvix uterino, sufren regresión espontánea, y no se transforman en cáncer (Bekos et al. 2018; Tong et al. 2013). Y considerando que en el estudio de Joura et al., 2015 no se evaluaron los

desenlaces correspondientes a las lesiones anales, como cáncer anal, ni condilomas anogenitales. Por consiguiente, con la evidencia empírica disponible a la fecha, se desconoce si los desenlaces evaluados en el ECA pivotal de la vacuna nonavalente son válidos para evaluar los desenlaces de relevancia clínica plasmadas en la pregunta PICO, tales como cáncer anal y cervical, y condilomas anogenitales.

Por todo lo mencionado anteriormente, los resultados de eficacia y seguridad reportada con la vacuna recombinante nonavalente respecto a la vacuna recombinante tetravalente en el estudio de Joura et al., 2015 deben ser tomadas con precaución a la hora de responder a la pregunta PICO del presente dictamen.

Entre las limitaciones del estudio se encuentra que el objetivo primario se evaluó en la población por protocolo de eficacia, es decir, aquellos participantes ideales que completaron tres dosis en menos de un año y no se infectaron por ningún serotipo de VPH durante los siete meses que duró el periodo de vacunación. Esta población representa el 84 % de la población por intención a tratar (6016/7166 y 6017/7109 de los grupos nonavalente y tetravalente, respectivamente), lo que excluye del análisis a cerca de 2,182 participantes. Por ello, la población por protocolo de eficacia, al no ser la misma que la población por intención a tratar, pierde la aleatorización inicial, lo que puede conllevar a diferencias sistemáticas en las características de ambos grupos de comparación. Ello puede llevar a resultados sesgados (sesgo de selección).

Sobre la seguridad, tenemos por un lado que las mujeres de 16 a 26 años sin VIH presentaron un mayor riesgo de EA serios con la vacuna recombinante nonavalente comparado con la vacuna recombinante tetravalente. A pesar de ello, las GPC incluidas en el presente dictamen, luego de evaluar los riesgos y beneficios de la vacuna recombinante nonavalente, consideraron que sus beneficios en la prevención del cáncer cervical y otras enfermedades relacionadas al VPH superarían los riesgos que presenta esta vacuna (CDC 2015; OMS 2017).

V. DISCUSIÓN

El presente dictamen evalúa la eficacia y seguridad de la vacuna recombinante noavalente contra el VPH en pacientes seropositivos para el VIH, de nueve a 26 años, para prevenir el cáncer anal y cervical, y los condilomas anogenitales. Cabe mencionar que, a pesar de que el desenlace relacionado a los condilomas anogenitales no representa, por sí solo, una condición de alto impacto en la salud pública en el Perú, fue incluido en la pregunta PICO por representar un desenlace de relevancia clínica para los pacientes (Bolaños-Díaz et al. 2016). Así, para la evaluación de la eficacia y seguridad de la vacuna recombinante noavalente en la población previamente mencionada, se realizó una búsqueda bibliográfica de la literatura mediante la cual se identificaron dos GPC, la primera elaborada por la OMS y la segunda por la CDC. No se encontraron ETS ni ECA que hayan evaluado la vacuna recombinante noavalente en pacientes seropositivos para el VIH. No obstante, se incluyó el ECA pivotal (Joura et al., 2015) de la vacuna recombinante noavalente, comparada con la vacuna recombinante tetravalente en mujeres entre 16 a 26 años sin infección por VIH, como evidencia indirecta para ayudar a responder la pregunta PICO del presente dictamen.

Sobre las GPC incluidas, vale la pena mencionar que, tanto la OMS y la CDC son agencias que brindan recomendaciones de uso, más no financian la cobertura de dichas vacunas, por lo que sus recomendaciones no reflejan la perspectiva del financiador. Ambas GPC recomiendan las vacunas recombinantes noavalente y tetravalente contra el VPH, para la prevención de cánceres y lesiones premalignas de cérvix, vulva, ano y vagina, así como de condilomas anogenitales, en un esquema de tres dosis en hombres y mujeres seropositivos para el VIH. En cuanto a los EA, ambas GPC incluidas, luego de evaluar los riesgos y beneficios, han considerado que la vacuna recombinante noavalente es segura en los pacientes seropositivos para el VIH. En el caso de la GPC de la OMS, no brinda una recomendación en cuanto a la edad límite; mientras que la de la CDC recomienda la vacunación en hombres y mujeres seropositivos para el VIH desde los nueve hasta los 26 años. Por otro lado, la OMS indica que se debe priorizar la cobertura de vacunación en la población blanco primaria de niñas y adolescentes de nueve a 14 años para la prevención del cáncer cervical. Y luego de asegurar la cobertura a dicha población blanco primario, se puede evaluar su uso en otras poblaciones blanco secundarias, como en los varones, y en las mujeres mayores de 15 años, siguiendo los datos epidemiológicos locales, y considerando la costo-efectividad de la intervención dentro de cada sistema sanitario.

Ambas organizaciones, la CDC y la OMS, emiten sus recomendaciones en torno a la vacuna recombinante noavalente en los pacientes seropositivos para el VIH, tras evaluar

su estudio pivotal (Joura et al., 2015), y posteriormente extrapolar los resultados de los estudios de inmunogenicidad puente de la vacuna recombinante nonavalente en la población sin VIH, ya que, como se refiere, en la actualidad no hay estudios con esta vacuna en los pacientes seropositivos para el VIH. Los estudios de inmunogenicidad puente citados compararon los niveles de anticuerpos de la vacuna recombinante nonavalente en mujeres de 16 a 26 años, reportada en el estudio pivotal (Joura et al., 2015), con el de varones heterosexuales y HSH de 16 a 26 años (Castellsagué et al. 2015), y con el de niños y niñas de nueve a 15 años (Damme et al. 2015). Además, incluyeron estudios de inmunogenicidad puente en los que compararon los niveles de anticuerpos de las vacunas recombinantes nonavalente y tetravalente y, tras declarar la no inferioridad, extrapolaron la eficacia clínica de la vacuna recombinante tetravalente, en niñas de nueve a 15 años (Vesikari et al. 2015), y en varones heterosexuales de 16 a 26 años (Van Damme et al. 2016). Además, se consideraron los estudios de inmunogenicidad puente en los que compararon los niveles de anticuerpos de la vacuna recombinante tetravalente en pacientes seropositivos para el VIH y población sin VIH. Dichos estudios mostraron que, con la vacuna recombinante tetravalente, los pacientes seropositivos para el VIH generaban niveles de anticuerpos similares a la población sin VIH (Wilkin et al. 2010; Kahn et al. 2013; Kojic et al. 2014; Levin et al. 2010). No obstante, a la fecha no se ha identificado un estudio de inmunogenicidad puente realizado para la vacuna recombinante nonavalente en pacientes seropositivos para el VIH.

Es importante notar que, para efectos del dictamen, los estudios de inmunogenicidad puente se consideraron exploratorios. Éstos estudios son aquellos que tienen como objetivo generar datos que puedan respaldar la autorización de una vacuna en poblaciones distintas de las que se obtuvieron los principales datos de eficacia provenientes de ensayos clínicos (Bruni et al. 2015). Asimismo, los estudios de inmunogenicidad puente sirven para extrapolar los datos entre dos vacunas distintas, luego de comparar los niveles de anticuerpos que generan. Se asume que con niveles no inferiores de anticuerpos se puede extrapolar los datos de eficacia clínica de una vacuna a la otra (Bosch et al. 2017). Sin embargo, a la fecha, con la evidencia empírica disponible, no se ha establecido la dirección ni magnitud del correlato entre la inmunogenicidad y la eficacia clínica con las vacunas contra el VPH. Es decir, no se ha encontrado evidencia sobre el umbral del nivel de anticuerpos que asegura la protección contra la infección por el VPH, y la consecuente protección de las condiciones clínicas asociadas al virus. Además, dado el prolongado periodo de progresión oncogénica (más de 20 años), aún no está claro si una elevada respuesta de anticuerpos contra los serotipos del VPH se traducen en protección a largo plazo (Bruni et al. 2015).

Es más, pese a las limitaciones de los estudios de inmunogenicidad puente mencionados previamente, tampoco existen dichos estudios con la vacuna recombinante nonavalente

en los pacientes seropositivos para el VIH. En ese sentido, no se conoce con certeza si la inmunogenicidad que genera una vacuna en una población equivale a la misma eficacia en otra población de diferente sexo (i. e. entre hombres vs mujeres) y con diferentes comportamientos sexuales (i. e. heterosexuales vs HSH). Sumado a ello, es discutible la factibilidad de extrapolar los resultados de los estudios de eficacia de la población sin VIH a los pacientes seropositivos para el VIH, quienes presentan además un alto riesgo de coinfección por diversos serotipos de VPH, y en gran medida, por serotipos de VPH de alto riesgo (Brown et al. 2018; Quinn et al. 2012). De hecho, es ampliamente aceptado en la comunidad científica que es injustificado vacunar a una población ya infectada con el VPH (National Institute of Health (NIH) 2018). Asimismo, es también discutible la extrapolación de resultados a pacientes que presentan características clínicas específicas (inmunosupresión o uso crónico de medicamentos), lo cual difiere de las mujeres de 16 a 26 años sin VIH incluidas en el estudio pivotal de Joura et al., 2015. Por estas razones, los estudios de inmunogenicidad puente fueron considerados como estudios exploratorios, cuyos resultados deben servir para la generación de nuevas hipótesis a ser testeadas en la población de pacientes seropositivos para el VIH a largo plazo.

Por otro lado, el estudio pivotal de la vacuna recombinante nonavalente es un ECA multicéntrico doble ciego en mujeres entre 16 a 26 años, en el que se excluyeron a las mujeres que eran inmunosuprimidas o que estaban infectadas con el VIH. El objetivo de este ECA fue evaluar la eficacia y la inmunogenicidad de la vacuna recombinante nonavalente en comparación con la vacuna recombinante tetravalente, luego de 54 meses de seguimiento. Los resultados mostraron que la incidencia de lesiones de alto riesgo de vulva, vagina y cuello uterino asociados a los serotipos comunes y no comunes de VPH no difería entre las mujeres vacunadas con la vacuna recombinante nonavalente y la tetravalente (aproximadamente 14.0 por 1000 personas al año en cada grupo). Además, mostraron que los niveles de anticuerpos contra los serotipos comunes de VPH generados con la vacuna recombinante nonavalente no fueron inferiores a los generados con la vacuna recombinante tetravalente (Joura et al. 2015). Adicionalmente, los resultados de seguridad mostraron que las pacientes del grupo de la vacuna recombinante nonavalente presentaron un mayor riesgo de presentar EA serios que las del grupo de la vacuna recombinante tetravalente (3.3 % vs 2.6 %, RR 1.27, IC 95 % 1.05 – 1.54, $p = 0.0127$)¹⁵.

Como se mencionó anteriormente, la extrapolación de estos resultados a nuestra población de interés, que son pacientes seropositivos para el VIH, de ambos sexos, de nueve a 26 años, es cuestionable, ya que este grupo de riesgo tiene características particulares que difieren de la población de mujeres sin VIH (e. g., mayores tasas de

¹⁵ Cálculo realizado por el Equipo Técnico del IETSI.

coinfección con diversos serotipos de VPH y/o características clínicas relevantes como presencia de algún grado de inmunosupresión o uso crónico de medicamentos). Sumado a ello, este estudio no evaluó la eficacia clínica de la vacuna recombinante nonavalente respecto al comparador establecido en la pregunta PICO (placebo o no vacunar). Asimismo, los desenlaces evaluados no son representativos de los desenlaces de interés del presente dictamen, ya que fueron evaluados en un corto período de tiempo, y ello no permite evaluar la prevención del cáncer cervical, además de que no se tomaron en cuenta las lesiones anales ni los condilomas anogenitales. Es más, es conocido que un gran parte de lesiones de alto grado anales y cervicales presentan regresión y no llegan a transformarse en cáncer. En consecuencia, en base a la evidencia científica disponible en la actualidad, no es posible identificar un beneficio clínico con la vacuna recombinante nonavalente en pacientes de ambos sexos, de nueve a 26 años, seropositivos para el VIH, en términos de reducción del riesgo de cáncer anal y cervical, y de condilomas anogenitales.

En el ECA pivotal de la vacuna recombinante nonavalente, el perfil de seguridad muestra un riesgo aumentado de presentar EA serios comparado con vacuna recombinante tetravalente, en mujeres de 16 a 26 años. Por otro lado que, en un ECA previo, en una población de similares características, la vacuna recombinante tetravalente en comparación con el placebo no aumentó el riesgo de presentar EA serios (0.8 % vs 0.9 %; RR 0.82, IC 95 % 0.56 – 1.21, $p = 0.326$, calculado por el equipo técnico del IETSI) (FUTURE II Study Group 2007). Con ello, se espera que los EA serios relacionados a la vacuna recombinante nonavalente también fuesen mayores en el caso hipotético de tener como comparador al placebo o el no vacunar (teniendo a la vacuna tetravalente como una aproximación a placebo con respecto al perfil de EA serios). Sin embargo, es de notar que las GPC de la OMS y CDC han establecido que las vacunas recombinantes nonavalente y tetravalente son en general seguras.

Cabe mencionar que, según lo que indica la página web *clinicaltrials.com*, existe un ECA que se llevará a cabo en mujeres seropositivas para el VIH (estudio COVENANT), el cual comparará la vacuna recombinante nonavalente con placebo para prevenir lesiones de alto grado de cérvix luego de 104 semanas de seguimiento (AIDS Malignancy Consortium 2017). Dicho estudio brindará nueva evidencia sobre la eficacia de la vacuna recombinante nonavalente en la población femenina seropositiva para el VIH. Sin embargo, a la fecha aún no se cuenta con dichos resultados.

Así, las recomendaciones plasmadas en las guías de los organismos internacionales, como la OMS y la CDC, indican que se puede vacunar con la vacuna recombinante nonavalente contra el VPH en pacientes seropositivos para el VIH de ambos sexos desde los nueve años de edad en adelante, o desde los nueve hasta los 26 años,

respectivamente, para la prevención de cánceres y lesiones de alto grado de vulva, vagina, cérvix y ano, y condilomas anogenitales. No obstante, la OMS recalca que la implementación de dicha estrategia de vacunación se puede considerar luego de priorizar la cobertura a las niñas menores de 14 años para la prevención de cáncer cervical, y luego de evaluar el contexto local, el cual incluye los datos epidemiológicos de los tipos de VPH en el país. Respecto a la priorización de la cobertura, cabe resaltar que las inmunizaciones en el contexto de EsSalud se realizan acorde al calendario de vacunación elaborado por el MINSA, la cual indica que se debe inmunizar con la vacuna recombinante tetravalente a las niñas del quinto grado de primaria o de nueve hasta los 13 años, 11 meses y 29 días (con seropositividad o no al VIH), tal como lo indica la GPC de la OMS. Por otro lado, el Perú carece de estudios epidemiológicos locales que muestren cuáles son los serotipos de VPH que están asociados al cáncer anal y cervical, y a los condilomas anogenitales. En ese sentido, la ampliación de la cobertura de vacunación contra el VPH en los pacientes seropositivos para el VIH sería una estrategia que no seguiría las recomendaciones de la OMS en vista que carecemos de datos epidemiológicos locales.

Ambas GPC sustentaron sus recomendaciones en el estudio pivotal (Joura et al., 2015) de la vacuna recombinante nonavalente y en estudios de inmunogenicidad puente. Sin embargo, como a la fecha no se ha establecido con evidencia empírica en qué medida se correlacionan la inmunogenicidad y la eficacia clínica de las vacunas contra el VPH para la protección a largo plazo en todos los grupos etarios. Además, como es discutible la extrapolación de los datos de eficacia clínica de la población sin VIH a los pacientes seropositivos para el VIH, dada las diferencias en el grado de exposición previa a los serotipos de VPH (alta tasa de coinfección entre el VPH y el VIH) y/o las diferencias clínicas (presencia de algún grado de inmunosupresión, uso crónico de medicamentos), lo que podría afectar la respuesta ante las vacunas. En consecuencia, los resultados del estudio pivotal de la vacuna recombinante nonavalente generan incertidumbre respecto al beneficio clínico de esta vacuna en nuestra población de interés, dado que el estudio no fue realizado en pacientes seropositivos para el VIH, no evaluó la eficacia de la vacuna recombinante nonavalente frente al comparador establecido y no evaluó los desenlaces clínicamente relevantes considerados en la pregunta PICO. Además, los resultados de seguridad del estudio pivotal aumentan la incertidumbre respecto al balance riesgo/beneficio de la tecnología evaluada, siendo que se observó un mayor riesgo de EA serios que ponen en riesgo la vida de los pacientes en el grupo asignado a la vacuna recombinante nonavalente, los cuales serían mayores, en comparación con la vacuna tetravalente (la cual a su vez sería una aproximación a placebo con respecto al perfil de EA serios, según lo observado en el ensayo clínico de la vacuna recombinante tetravalente).

Es importante recalcar que, en las reuniones técnicas, el Dr. Jaime Antonio Collins Camones mencionó que la ocurrencia del cáncer de cérvix invasor se incrementa en las mujeres seropositivas para el VIH en cuatro a cinco veces, comparado con mujeres sin VIH, referenciando la Guía de Práctica Clínica para la Prevención y Manejo del Cáncer del Cuello Uterino (RM-Nº 1013- 2016/MINSA). Sin embargo, el IETSI observa que un incremento en el riesgo no necesariamente se traduce en una mayor efectividad de la vacuna recombinante nonavalente para el grupo de pacientes seropositivos para el VIH ya que, si estos pacientes ya han estado previamente expuestos al VPH, la efectividad de la vacuna contra el VPH disminuye. Además, la guía citada reitera que la vacunación contra el VPH para la prevención del cáncer de cérvix debe ser en niñas del quinto grado de primaria, o en las niñas desde los nueve hasta los 13 años, 11 meses y 29 días que por alguna razón no estén estudiando, referenciado para ello la norma técnica NTS N° 080-MINSA/DGIESP-V.04 *“Norma Técnica de Salud que establece el Esquema Nacional de Vacunación”*. Así, las necesidades desde el punto de vista de salud pública, respecto a la prevención primaria del cáncer de cérvix se encuentran cubiertas con dicho programa de inmunización actualmente vigente a nivel nacional (Resolución Ministerial N° 719-2018/MINSA). Por otra parte, el especialista también hizo hincapié sobre el incremento sostenido de la ocurrencia del cáncer anal en la población seropositiva para el VIH. Sin embargo, a la fecha, el IETSI ha observado que no existen estudios poblacionales epidemiológicos sobre el cáncer anal en el Perú, en especial en la población seropositiva para el VIH, en los cuales se evalúen las tendencias y serotipos de VPH asociados a esta neoplasia. En consecuencia, la falta de información no facilita la implementación de los comentarios del Dr. Jaime Antonio Collins Camones para sustentar el uso de la vacuna recombinante nonavalente en los pacientes seropositivos para el VIH. Futuros estudios son necesarios para cubrir estas brechas de información en la epidemiología de esta patología en la población peruana.

En resumen, se evidencia un alto grado de incertidumbre con relación al riesgo/beneficio de la vacuna recombinante nonavalente pues la evidencia proveniente del estudio pivotal tiene serias limitaciones que no permiten identificar una ganancia neta en nuestra población de interés. En consecuencia, se requieren ensayos clínicos de calidad metodológica adecuada que permitan esclarecer la incertidumbre del efecto de la vacuna recombinante nonavalente, frente al placebo o el no vacunar, en una población de alto riesgo, como la sería la población de mujeres y hombres seropositivos para el VIH. Además, dado que hasta la fecha se desconoce la relación de los serotipos de VPH asociados al cáncer anal y cervical, y a los condilomas anogenitales en el Perú, se requieren estudios epidemiológicos locales para determinar los serotipos de VPH asociados con estas patologías, con el objetivo de guiar las decisiones sobre la implementación de estrategias de vacunación, tanto en la población de interés del presente dictamen como en la población general.

Finalmente, la vacuna recombinante nonavalente es una intervención sanitaria que, de ser aprobada, tendría un importante impacto presupuestario en el contexto de EsSalud, por lo que su alto costo tendría que traducirse en un claro beneficio clínico para la población propuesta. Sin embargo, ante la ausencia de claridad con respecto al balance riesgo beneficio de su uso en la población de interés, no es posible asumir que esta tenga un perfil de costo-oportunidad favorable para la institución. Así, las autoridades nacionales encargadas de dirigir y coordinar las intervenciones estratégicas de salud pública en materia de inmunizaciones, tal como la Dirección General de Intervenciones Estratégicas de Salud Pública del MINSA, están llamadas a establecer las medidas a priorizar, mediante estudios de costo-efectividad, para el cuidado de la salud de esta población, incluyendo qué tipo de vacunación sería la de mayor beneficio, tomando siempre en cuenta las características del sistema de salud peruano, con su perfil epidemiológico propio y su momento económico actual. Ello, frente a otras intervenciones, tal como es el tamizaje con la prueba de citología de Papanicolaou, que han probado ser efectivas en la prevención del cáncer cervical.

VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen evaluó la mejor evidencia disponible a la actualidad en relación a la eficacia y seguridad de la vacuna recombinante nonavalente contra el VPH en pacientes de ambos sexos, de nueve a 26 años, seropositivos para el VIH, para prevenir el cáncer cervical, anal, y condilomas anogenitales.
- Luego de la búsqueda sistemática de la literatura, se identificaron dos GPC elaboradas por la OMS y el CDC. No se encontró ninguna RS, ETS o ECA fase III que haya evaluado la vacuna nonavalente en pacientes con VIH. Sin embargo, se incluyó el ECA pivotal de la vacuna recombinante nonavalente como evidencia indirecta para ayudar a responder la pregunta PICO de interés del presente dictamen.
- Las dos GPC recomiendan la vacuna recombinante nonavalente (vacuna contra los serotipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58) para la prevención de cánceres y lesiones de alto grado de vulva, vagina, cérvix y ano, así como condilomas anogenitales, en pacientes de ambos sexos seropositivos para el VIH, con un esquema de tres dosis. Además, luego de evaluar los EA, las GPC indican que la vacuna recombinante nonavalente es segura en los pacientes seropositivos para el VIH. También son recomendadas las vacunas tetravalente y bivalente.
- Ambas GPC resaltan el hecho que, a la fecha, no se han llevado a cabo estudios de la vacuna nonavalente en pacientes seropositivos para el VIH. Sin embargo, basan sus recomendaciones en el estudio pivotal de la vacuna nonavalente realizado en mujeres de 16 a 26 años, y en estudios de inmunogenicidad puente.
- Para efectos de este dictamen, los estudios de inmunogenicidad puente se consideraron estudios exploratorios, que sirven para generar hipótesis. Esto debido a que, a la fecha no se establecido la dirección y magnitud del correlato entre la respuesta inmunológica con la eficacia clínica de las vacunas contra el VPH. Además, se desconoce si es factible extrapolar los resultados de los estudios de eficacia de la población sin VIH a los pacientes con VIH, dada las diferencias en el grado de exposición previa a los serotipos de VPH (alto grado de coinfección entre VIH y VPH) y/o las diferencias clínicas (presencia de algún grado de inmunosupresión, uso crónico de medicamentos), lo que podría afectar la respuesta ante las vacunas.

- En cuanto al estudio pivotal de la vacuna nonavalente, este es un ECA fase III multicéntrico doble ciego que comparó la eficacia y la inmunogenicidad de las vacunas recombinantes nonavalente con la tetravalente en mujeres de 16 a 26 años sin VIH. Los resultados mostraron una similar incidencia de lesiones de alto grado de vulva, vagina y cérvix asociados a los serotipos comunes y no comunes en ambos grupos de intervención, luego de 54 meses de seguimiento.
- Sin embargo, la extrapolación de estos resultados a nuestra población de interés, que son pacientes seropositivos para el VIH, de ambos sexos, de nueve a 26 años, es cuestionable, ya que este grupo de riesgo tiene características particulares que difieren de la población de mujeres sin VIH. Sumado a ello, este estudio no evaluó la eficacia clínica de la vacuna recombinante nonavalente respecto al comparador establecido en la pregunta PICO. Asimismo, los desenlaces evaluados no son representativos de los desenlaces de interés del presente dictamen. En consecuencia, los resultados del estudio pivotal no permiten identificar un beneficio clínico con la vacuna recombinante nonavalente en nuestra población de interés.
- Además, los resultados de seguridad del estudio pivotal aumentan la incertidumbre respecto al balance riesgo beneficio de la tecnología evaluada, siendo que se observaron una mayor cantidad de EA serios (i.e., que ponen en riesgo la vida de los pacientes) en el grupo asignado a la vacuna nonavalente frente al grupo asignado a la vacuna tetravalente.
- Finalmente, la vacuna recombinante nonavalente es una intervención sanitaria que, de ser aprobada, tendría un importante impacto presupuestario en el contexto de EsSalud, por lo que su alto costo tendría que traducirse en un claro beneficio clínico para la población propuesta. Sin embargo, ante la ausencia de claridad con respecto al balance riesgo beneficio de su uso en la población de interés, no es posible asumir que esta tenga un perfil de costo-oportunidad favorable para la institución.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI no aprueba el uso de la vacuna recombinante nonavalente contra el VPH en los pacientes de ambos sexos, de nueve a 26 años, seropositivos para el VIH, para la prevención de cáncer anal y cervical, y condilomas anogenitales.

VII. RECOMENDACIONES

- El equipo evaluador se mantiene a la espera de nueva evidencia proveniente de ECA fase III, de buena calidad metodológica que aporten información sólida y consistente acerca de la eficacia y seguridad de la vacuna recombinante nonavalente en pacientes seropositivos al VIH de ambos sexos de nueve a 26 años para prevenir el desarrollo de cáncer cervical y anal, y condilomas anogenitales.
- Se actualizará el presente dictamen con la evidencia que proceda del ECA de fase III en curso como el estudio NCT03284866, el cual tiene como finalidad evaluar los efectos de la vacuna recombinante nonavalente para reducir las lesiones cervicales de alto grado en mujeres seropositivas para el VIH.
- El equipo evaluador recomienda a las instancias académicas y de salud pública realizar estudios epidemiológicos locales para determinar la prevalencia de cáncer anal y cervical, y los condilomas anogenitales en el Perú, y sus factores asociados (incluyendo los serotipos de VPH), especialmente en poblaciones específicas, como son las personas que viven con infección VIH, esto con el objetivo de guiar las decisiones sobre la implementación de estrategias de vacunación, tanto en nuestra población de interés como en la población general.
- El equipo evaluador sugiere que sea la Dirección General de Intervenciones Estratégicas de Salud Pública del MINSA, órgano técnico encargado de dirigir y coordinar las intervenciones estratégicas de salud pública en materia de inmunizaciones en el Perú, el llamado a estudiar mediante estudios de costo-efectividad en los pacientes seropositivos para el VIH, qué tipo de vacunación sería la de mayor beneficio frente a otras intervenciones que pueden ser efectivas, tal como el tamizaje para la prevención del cáncer cervical.
-

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AIDS Malignancy Consortium. 2017. «HPV Vaccine Therapy in Reducing High-Grade Cervical Lesions in Patients With HIV and HPV - Full Text View - ClinicalTrials.Gov». 15 de septiembre de 2017. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03284866>.

Bekos, Christine, Richard Schwameis, Georg Heinze, Marina Gärner, Christoph Grimm, Elmar Joura, Reinhard Horvat, Stephan Polterauer, y Mariella Polterauer. 2018. «Influence of age on histologic outcome of cervical intraepithelial neoplasia during observational management: results from large cohort, systematic review, meta-analysis». *Scientific Reports* 8 (1): 6383. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24882-2>.

Bolaños-Díaz, Rafael, Romina A. Tejada, Jessica Beltrán, y Seimer Escobedo-Palza. 2016. «Evaluación costo-efectividad de dos alternativas de vacunación para el virus del papiloma humano en la prevención del cáncer cervical uterino». *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública* 33 (septiembre): 411-18. <https://doi.org/10.17843/rpmpesp.2016.333.2294>.

Bosch, F. X., D. Moreno, E. Redondo, y A. Torné. 2017. «[Human papillomavirus nonavalent vaccine. Update 2017]». *Semergen* 43 (4): 265-76. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2017.04.010>.

Brown, Brandon, Logan Marg, Segundo Leon, Cynthia Chen, Junice Ng Yi Siu, Gino Calvo, Hugo Sánchez, y Jerome T. Galea. 2018. «The Relationship between Anogenital HPV Types and Incident HIV Infection among Men Who Have Sex with Men and Transgender Women in Lima, Peru: Findings from a Prospective Cohort Study». *PloS One* 13 (10): e0204996. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204996>.

Bruni, Laia, Beatriz Serrano, Xavier Bosch, y Xavier Castellsagué. 2015. «Vacuna frente al virus del papiloma humano. Eficacia y seguridad». *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 33 (5): 342-54. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2015.03.018>.

Castellsagué, X., A. R. Giuliano, S. Goldstone, A. Guevara, O. Mogensen, J. M. Palefsky, T. Group, et al. 2015. «Immunogenicity and Safety of the 9-Valent HPV Vaccine in Men». *Vaccine* 33 (48): 6892-6901. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.06.088>.

CDC. 2014. «Human Papillomavirus Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)». *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*. 29 de agosto de 2014. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6305a1.htm>.

CDC. 2015. «Use of 9-Valent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine: Updated HPV Vaccination Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices». *MMWR. Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report. Recommendations and reports*, 27 de mayo de 2015.

Damme, Pierre Van, Sven Eric Olsson, Stanley Block, Xavier Castellsague, Glenda E. Gray, Teobaldo Herrera, Li-Min Huang, et al. 2015. «Immunogenicity and Safety of a 9-Valent HPV Vaccine». *Pediatrics* 136 (1): e28-39. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3745>.

Denny, Lynette A., Silvia Franceschi, Silvia de Sanjosé, Isabelle Heard, Anna Barbara Moscicki, y Joel Palefsky. 2012. «Human Papillomavirus, Human Immunodeficiency Virus and Immunosuppression». *Vaccine* 30 Suppl 5 (noviembre): F168-174. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.06.045>.

DIGEMID. 2016. «Resolución Directorial N° 12995-2016-DIGEMID/DPF/UFPF/MINSA. Cambio de información contenida en el inserto del producto biológico extranjero: Gardasil 9 (vacuna nonavalente recombinante contra el virus de papiloma humano) suspensión». http://www.digemid.minsa.gob.pe/Detalle_Prod_Farm.asp?id=BE01039%20%20%20&rubro=PRODUCTO%20DE%20ORIGEN%20BIOLÓGICO%20%20&varx=.

DIGEMID. 2018. «Buscador de Precios de Medicamentos». 20 de diciembre de 2018. [http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/Precios/ProcesoL/Consulta/BusquedaGral.aspx?grupo=30646*3&total=8*1&con=&ffs=16&ubigeo=15&cad=GARDASIL*9*\(VACUNA**NON AVALENTE*RECOMBINANTE*CONTRA*EL*VIRUS*DE*PAPILOMA*HUMANO\)**Inyectable](http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/Precios/ProcesoL/Consulta/BusquedaGral.aspx?grupo=30646*3&total=8*1&con=&ffs=16&ubigeo=15&cad=GARDASIL*9*(VACUNA**NON AVALENTE*RECOMBINANTE*CONTRA*EL*VIRUS*DE*PAPILOMA*HUMANO)**Inyectable).

EMA. 2005. «Note for guidance on the clinical evaluation of vaccines». COMMITTEE FOR HUMAN MEDICINAL PRODUCTS (CHMP). 1 de diciembre de 2005. https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/note-guidance-clinical-evaluation-vaccines_en.pdf.

EMA. 2015. «Gardasil 9 | European Medicines Agency». 26 de marzo de 2015. https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information_en.pdf.

FDA. 2018. «Approved Products - Gardasil 9». WebContent. 1 de octubre de 2018. <https://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm426445.htm>.

FUTURE II Study Group. 2007. «Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions». *The New England Journal of Medicine* 356 (19): 1915-27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa061741>.

Grce, Magdalena, y Marinka Mravak-Stipetić. 2014. «Human Papillomavirus-Associated Diseases». *Clinics in Dermatology* 32 (2): 253-58. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2013.10.006>.

Hartwig, Susanne, Jean-Jacques Baldauf, Géraldine Dominiak-Felden, François Simondon, Laia Alemany, Silvia de Sanjosé, y Xavier Castellsagué. 2015. «Estimation of the epidemiological burden of HPV-related anogenital cancers, precancerous lesions, and genital warts in women and men in Europe: Potential additional benefit of a nine-valent second generation HPV vaccine compared to first generation HPV vaccines». *Papillomavirus Research* 1 (diciembre): 90-100. <https://doi.org/10.1016/j.pvr.2015.06.003>.

HIQA. 2018. «Health Technology Assessment of extending the HPV vaccination to boys. Health Information and Quality Authority». 4 de diciembre de 2018. <https://www.hiqa.ie/reports-and-publications/health-technology-assessment/hta-extending-hpv-vaccination-boys>.

IETS. 2016. «Evaluación de seguridad de la vacuna contra el virus del papiloma humano. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud». 1 de junio de 2016. <http://www.iets.org.co/vph/Documents/Evaluaci%C3%B3n%20de%20la%20vacuna%20contra%20el%20VPH%2021072016.pdf>.

Joura, Elmar A., Anna R. Giuliano, Ole-Erik Iversen, Celine Bouchard, Constance Mao, Jesper Mehlsen, Edson D. Moreira, et al. 2015. «A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women». *The New England Journal of Medicine* 372 (8): 711-23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1405044>.

Kahn, Jessica A., Jiahong Xu, Bill G. Kapogiannis, Bret Rudy, Rene Gonin, Nancy Liu, Craig M. Wilson, Carol Worrell, y Kathleen E. Squires. 2013. «Immunogenicity and Safety of the Human Papillomavirus 6, 11, 16, 18 Vaccine In». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 57 (5): 735-44. <https://doi.org/10.1093/cid/cit319>.

Kojic, Erna Milunka, Minhee Kang, Michelle S. Cespedes, Triin Umbleja, Catherine Godfrey, Reena T. Allen, Cynthia Firnhaber, et al. 2014. «Immunogenicity and Safety of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine In». *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America* 59 (1): 127-35. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu238>.

Levin, Myron J., Anna-Barbara Moscicki, Lin-Ye Song, Terrence Fenton, William A. 3rd Meyer, Jennifer S. Read, Edward L. Handelsman, et al. 2010. «Safety and Immunogenicity of a Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) Vaccine in HIV-Infected Children 7 to 12 Years Old.» *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (1999)* 55 (2): 197-204. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e3181de8d26>.

Ministerio de Salud del Perú. 2015. «Directiva Sanitaria para la Administración de la Vacuna Contra el Virus del Papiloma Humano (VPH). Resolución Ministerial N° 255-2015-MINSA». 22 de abril de 2015. <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/194954-255-2015-minsa>.

Ministerio de Salud del Perú. 2018. «Norma Técnica de Salud que establece el Esquema Nacional de Vacunación. Resolución Ministerial N° 719-2018/MINSA». 1 de agosto de 2018. <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/178240-719-2018-minsa>.

National Institute of Health (NIH). 2018. «Vacunas contra el VPH». CgvFactSheet. National Cancer Institute. 15 de junio de 2018. <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/germenes-infecciosos/hoja-informativa-vacuna-vph>.

OMS. 2017. «Weekly epidemiological record. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017». *WHO*. <http://www.who.int/immunization/diseases/hpv/en/>.

OMS. 2018. «Human Papillomavirus (HPV) and Cervical Cancer». 15 de febrero de 2018. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer).

Quinn, Roswell, Javier Salvatierra, Vicky Solari, Martha Calderon, Thanh G. N. Ton, y Joseph R. Zunt. 2012. «Human Papillomavirus Infection in Men Who Have Sex with Men in Lima, Peru». *AIDS Research and Human Retroviruses* 28 (12): 1734-38. <https://doi.org/10.1089/AID.2011.0307>.

Santos, C., N. Muñoz, S. Klug, M. Almonte, I. Guerrero, M. Alvarez, C. Velarde, et al. 2001. «HPV Types and Cofactors Causing Cervical Cancer in Peru». *British Journal of Cancer* 85 (7): 966-71. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6691948>.

Sullcahuaman-Allende, Yasser, María del Carmen Castro-Mujica, Roberto Mejía Farro, Carlos A. Castaneda, Miluska Castillo, Ketty Dolores-Cerna, y Ebert Poquioma. 2015. «Características sociodemográficas de mujeres peruanas con virus papiloma humano detectado por PCR-RFLP». *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica* 32 (3): 509-14.

Tong, Winnie W. Y., Fengyi Jin, Leo C. McHugh, Tara Maher, Brett Sinclair, Andrew E. Grulich, Richard J. Hillman, y Andrew Carr. 2013. «Progression to and Spontaneous Regression of High-Grade Anal Squamous Intraepithelial Lesions in HIV-Infected and Uninfected Men». *AIDS (London, England)* 27 (14): 2233-43. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3283633111>.

Van Damme, Pierre, Chris J. L. M. Meijer, Dorothee Kieninger, Anne Schuyleman, Stephane Thomas, Alain Luxembourg, y Martine Baudin. 2016. «A Phase III Clinical Study to Compare the Immunogenicity and Safety of the 9-Valent and Quadrivalent HPV Vaccines in Men». *Vaccine* 34 (35): 4205-12. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.06.056>.

Vesikari, Timo, Nicholas Brodzski, Pierre van Damme, Javier Diez-Domingo, Giancarlo Icardi, Lone Kjeld Petersen, Clément Tran, Stéphane Thomas, Alain Luxembourg, y Martine Baudin. 2015. «A Randomized, Double-Blind, Phase III Study of the Immunogenicity and Safety of a 9-Valent Human Papillomavirus L1 Virus-Like Particle Vaccine (V503) Versus Gardasil® in 9-15-Year-Old Girls». *The Pediatric Infectious Disease Journal* 34 (9): 992-98. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000773>.

Wilkin, Timothy, Jeannette Y. Lee, Shelly Y. Lensing, Elizabeth A. Stier, Stephen E. Goldstone, J. Michael Berry, Naomi Jay, et al. 2010. «Safety and Immunogenicity of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine In». *The Journal of Infectious Diseases* 202 (8): 1246-53. <https://doi.org/10.1086/656320>.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en PubMed

| Base de datos | PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) Fecha de búsqueda: 21 de diciembre del 2018 | | Resultado |
|---------------|---|--|-----------|
| Estrategia | #1 | Search (hiv[Title/Abstract] OR Human Immune Deficiency Virus*[Title/Abstract] OR AIDS Virus*[Title/Abstract] OR Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus*[Title/Abstract] OR Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus*[Title/Abstract]) | 291689 |
| | #2 | Search ((Papilloma*[Title/Abstract] AND Vaccine*[Title/Abstract] OR HPV Vaccine*[Title/Abstract] OR gardasil[Title/Abstract] OR Human Papillomavirus Recombinant Vaccine[Title/Abstract] OR Human Papillomavirus Vaccine[Title/Abstract] OR HPV Vaccine[Title/Abstract]) | 5352 |
| | #3 | Search (randomized controlled trial[Publication Type] OR (randomized[Title/Abstract] AND controlled[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract])) | 514125 |
| | #3 | Search systematic [sb] | 114402 |
| | #4 | #3 OR #4 | 623911 |
| | #5 | #1 AND #2 AND #5 | 25 |

Tabla 2. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en Cochrane Library

| Base de datos | Cochrane Library(https://www.cochranelibrary.com/advanced-search) Fecha de búsqueda: 21 de diciembre del 2018 | | Resultado |
|---------------|--|--|-----------|
| Estrategia | #1 | (hiv OR Human Immune Deficiency Virus* OR AIDS Virus* OR Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus* OR Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus*) | 19480 |
| | #2 | ((Papilloma* AND Vaccine*) OR HPV Vaccine* OR gardasil OR Human Papillomavirus Recombinant Vaccine OR Human Papillomavirus Vaccine OR HPV Vaccine) | 795 |
| | #3 | #1 AND #2 | 51 |

Tabla 3. Estrategia de búsqueda bibliográfica en TRIP Database

| Base de datos | TRIP Database (https://www.tripdatabase.com/#pico) Fecha de búsqueda: 21 de diciembre del 2018 | | Resultado |
|---------------|--|---|-----------|
| Estrategia | #1 | (title:hiv OR Human Immune Deficiency Virus* OR AIDS Virus* OR Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus* OR Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus*)(title:(Papilloma* AND Vaccine*) OR HPV Vaccine* OR gardasil OR Human Papillomavirus Recombinant Vaccine OR Human Papillomavirus Vaccine OR HPV Vaccine) | 26 |

Tabla 4. Estrategia de búsqueda bibliográfica en LILACS

| Base de datos | LILACS (http://lilacs.bvsalud.org/es/) Fecha de búsqueda: 21 de diciembre de 2018 | | Resultado |
|---------------|--|--|-----------|
| Estrategia | #1 | (hiv OR Human Immune Deficiency Virus* OR AIDS Virus* OR Acquired Immune Deficiency Syndrome Virus* OR Acquired Immunodeficiency Syndrome Virus*) AND ((Papilloma* AND Vaccine*) OR HPV Vaccine* OR gardasil OR Human Papillomavirus Recombinant Vaccine OR Human Papillomavirus Vaccine OR HPV Vaccine) | 0 |

Tabla 5. Estrategia de búsqueda bibliográfica en Clinicaltrials

| Base de datos | Clinicaltrials.gov (https://clinicaltrials.gov/ct2/search) Fecha de búsqueda: 21 de diciembre del 2018 | | Resultado |
|---------------|---|------------------------------------|-----------|
| Estrategia | #1 | (nonavalent HPV Vaccine) AND (hiv) | 2 |