

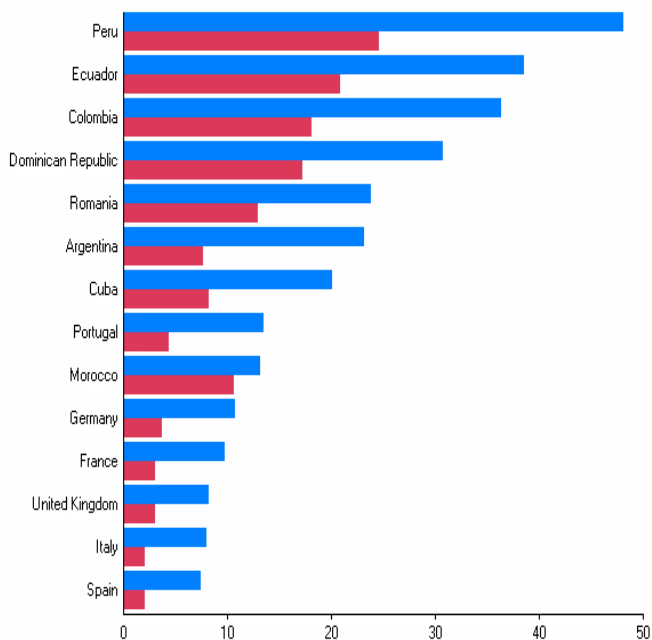
Fig. 4.6. Países de procedencia de residentes extranjeros en España y tasas de incidencia (azul) y mortalidad (rojo), ajustadas por edad de cáncer de cérvix en casos/100.000 mujeres según GLOBOCAN 2002⁴¹

a) Distribución por país de origen de la población residente en España de nacionalidad extranjera (% del total)

Ecuador	14,7
Colombia	12,2
Marruecos	10,2
Reino Unido	6,7
Alemania	5,7
Francia	3,4
Perú	3,2
Argentina	3,1
Rumania	3,1
República Dominicana	2,9
Portugal	2,7
Cuba	2,1
Italia	2,0
Brasil	1,8
China	1,6
Bulgaria	1,5
Ucrania	1,5
Venezuela	1,4
Países Bajos	1,3
Polonia	1,1
Filipinas	1,0

Fuente: INE. Censo 2001. Sólo países con >2%

b) Tasas de incidencia y mortalidad en el país de origen



ADN negativas y seronegativas para los tipos relevantes de VPH (VPH-16 o VPH-18) y que hubieran recibido al menos una dosis de Cervarix o del control. Para el análisis de eficacia se excluyeron las mujeres con CIN de alto grado o sin datos de citología (0,5%).

Al inicio del estudio, un 74.0% de las mujeres incluidas en el mismo eran naïve al VPH-16 y VPH-18.

La eficacia de Cervarix para la prevención de CIN2+ asociada con VPH-16 y/o VPH-18 evaluada hasta 15 meses después de la última dosis de vacuna o de control y las tasas de infección persistente de 12 meses en la cohorte CTV-1 se presentan en la tabla siguiente:

Estudio 008	Cervarix		Control		Eficacia (IC 97,9%)
	N	n	N	n	
CIN2+ (variable principal)					
VPH-16 y/o 18*	7788	2	7838	21	90,4 (53,4-99,3)
VPH-16	6701	1	6717	15	93,3 (47,0-99,9)
VPH-18	7221	1	7258	6	83,3 (<0,0-99,9)
infección persistente de 12 meses (variable secundaria)					
VPH-16 y/o 18*	3386	11	3437	46	75,9 (47,7-90,2)
VPH-16	2945	7	2972	35	79,9 (48,3-93,8)
VPH-18	3143	4	3190	12	66,2 (<0,0-94,0)
N = número de sujetos incluidos en cada grupo de la cohorte CTV-1 n= número de casos * variables especificadas por protocolo					

Para el VPH-16 todas las variables alcanzaron significación estadística. Para el VPH-18, la diferencia entre los grupos a los que se administró la vacuna y el control no fue estadísticamente significativa para CIN2+ ni para la infección persistente de 12 meses (cohorte CTV-1). Sin embargo, en un análisis previamente especificado en el protocolo (CTV-2), que era idéntico al análisis de la CTV-1, excepto por el hecho de que excluía a las mujeres con citología anormal al inicio del estudio, la variable infección persistente de 12 meses para el VPH-18 alcanzó significación estadística con una eficacia vacunal de un 89,9% (IC 97,9%: 11,3-99,9). Se observó un caso en el grupo de la vacuna frente a 10 casos en el grupo control.

Algunas de las lesiones CIN2+ contenían múltiples tipos oncogénicos (incluyendo tipos de VPH no vacunales). Se realizó un análisis adicional para determinar la eficacia de la vacuna frente a lesiones que pudieran estar causalmente asociadas con VPH-16 y/o VPH-18. Este análisis post-hoc (asignación de caso clínico) atribuyó una asociación causal de un determinado tipo de VPH con la lesión, en base a la presencia de este tipo de VPH en las muestras citológicas previas a la detección de la lesión. En base a esta asignación de casos, se excluyeron del análisis 3 casos de CIN2+ (2 en el grupo de la vacuna y 1 en el grupo control) que no se consideraron asociados causalmente con infecciones por VPH-16 o VPH-18 adquiridas durante el ensayo clínico. En base a éste análisis no se produjeron casos en el grupo al que se administró la vacuna mientras que se produjeron 20 casos en el grupo control (Eficacia del 100%; IC 97,9%: 74,2-100).

Eficacia profiláctica en mujeres con infección actual o previa por VPH

No se observó evidencia de protección frente a la enfermedad causada por los tipos de VPH para los que los sujetos eran ADN positivos al inicio del estudio. Sin embargo, los individuos previamente infectados antes de la vacunación por uno de los tipos de VPH relacionados con la vacuna, estaban protegidos frente a la enfermedad clínica causada por el otro tipo de VPH.

En el estudio 008, aproximadamente un 26% de las mujeres presentaban evidencia de

infección actual y/o previa. Un veinte por ciento de las mujeres presentaban evidencia de infección previa (es decir seropositivas para VPH-16 y/o VPH-18). Un siete por ciento de las mujeres presentaban infección en el momento de la vacunación (es decir, eran ADN positivas para el HPV-16 y/o HPV-18) de las que solo un 0,5% fueron ADN positivas para ambos tipos de VPH.

Inmunogenicidad

Para las vacunas de VPH no se ha identificado un nivel de anticuerpos mínimo asociado con la protección frente a CIN grados 2 o 3 o frente a infección persistente asociada con los tipos de VPH de la vacuna.

La respuesta de anticuerpos frente al VPH-16 y al VPH-18 fue determinada utilizando un ELISA tipo específico que mostró una correlación con ensayos de neutralización de pseudovirión.

La inmunogenicidad inducida por tres dosis de Cervarix ha sido evaluada en 5.303 mujeres de 10 a 55 años de edad.

En los ensayos clínicos, el 99,9% de los sujetos inicialmente seronegativos habían seroconvertido a ambos tipos de VPH 16 y 18 un mes después de la tercera dosis. La vacuna inducía Títulos Medios Geométricos de IgG (GMT) que estaban muy por encima de los títulos observados en mujeres previamente infectadas pero que ya no presentaban infección por VPH (infección natural). Los sujetos inicialmente seropositivos y seronegativos alcanzaron títulos similares tras la vacunación.

En el estudio 001/007, que incluía mujeres de 15 a 25 años de edad en el momento de la vacunación, se evaluó la respuesta inmune frente al VPH-16 y al VPH-18 hasta 64 meses después de la primera dosis.

Los Títulos Medios Geométricos (GMTs) de IgG inducidos por la vacuna tanto para VPH-16 como para VPH-18 alcanzaron un máximo en el mes 7 y después disminuyeron hasta una meseta desde el mes 18 hasta el final del periodo de seguimiento (mes 64). Al final del periodo de seguimiento, los GMTs para ambos VPH-16 y VPH-18 seguían siendo al menos 11 veces mayores que los títulos observados en mujeres previamente infectadas que ya no presentaban infección por VPH y >98% de las mujeres seguían manteniéndose seropositivas para ambos antígenos.

En el estudio 008, la inmunogenicidad en el mes 7 fue similar a la observada en el estudio 001.

En otro ensayo clínico (estudio 014) realizado en mujeres de 15 a 55 años de edad, todos los sujetos fueron seropositivos para ambos tipos de VPH 16 y 18 después de la tercera dosis (en el mes 7). No obstante, los GMTs fueron menores en mujeres mayores de 25 años. Sin embargo, todos los sujetos permanecieron seropositivos para ambos tipos durante toda la fase de seguimiento (hasta el mes 18) manteniéndose los niveles de anticuerpos en un orden de magnitud mayor de los encontrados tras la infección natural.

Extrapolación de la eficacia de Cervarix en mujeres adultas jóvenes a adolescentes

En dos ensayos clínicos realizados en niñas y adolescentes de 10 a 14 años de edad, todos los sujetos seroconvirtieron para ambos tipos de VPH, 16 y 18, después de la tercera dosis (en el mes 7), con unos GMTs al menos 2 veces más elevados en comparación con mujeres de 15 a 25 años. En base a estos datos de inmunogenicidad, se infiere la eficacia de Cervarix en mujeres de 10 a 14 años de edad.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No se requiere evaluación de las propiedades farmacocinéticas para las vacunas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad aguda y de dosis repetidas, tolerancia local, fertilidad, toxicidad embrio-fetal y postnatal (hasta el final del periodo de lactancia).

Los resultados serológicos sugieren una transferencia de anticuerpos anti-VPH-16 y anti-VPH-18 a través de la leche durante el periodo de lactancia en ratas. Sin embargo, se desconoce si los anticuerpos inducidos por la vacunación se excretan en la leche humana.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio (NaCl)
Hidrogeno fosfato de sodio dihidrato ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$)
Agua para preparaciones inyectables

Para adyuvantes, ver sección 2.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, esta vacuna no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).
No congelar.
Conservar en el embalaje original para preservarla de la luz

6.5 Naturaleza y contenido del envase

0,5 ml de suspensión en un vial (vidrio tipo I) con un tapón (goma butilo) en envases de 1, 10 y 100.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Tras el almacenamiento del vial, puede observarse un depósito blanco y un sobrenadante transparente. Esto no es signo de deterioro.

Se debe examinar visualmente el contenido del vial antes y después de agitar para observar si existe alguna partícula extraña y/o variación del aspecto físico antes de la administración. En caso de apreciarse alguna de estas circunstancias, desechar la vacuna.

La vacuna debe agitarse bien antes de su uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado

en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO