

1. NOMBRE DEL PRODUCTO, DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS, FORMA FARMACÉUTICA

GARDASIL®

VACUNA RECOMBINANTE TETRAVALENTE CONTRA EL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO (Tipos 6, 11, 16, 18)

Suspensión Inyectable

2. COMPOSICIÓN POR UNIDAD DE DOSIS

Cada dosis de 0.5 mL contiene:

Ingredientes activos:

Proteína L1 del virus de papiloma humano Tipo 6^{1,2} 20 mcg

Proteína L1 del virus de papiloma humano Tipo 11^{1,2} 40 mcg

Proteína L1 del virus de papiloma humano Tipo 16^{1,2} 40 mcg

Proteína L1 del virus de papiloma humano Tipo 18^{1,2} 20 mcg

¹ Proteína L1 en forma de partículas similares al virus producidas en células de levadura (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Cepa 1895)) por tecnología del Ácido desoxirribonucleico (DNA, por sus siglas en inglés) recombinante.

² adsorbida en sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo como adyuvante (0.225 miligramos de Al).

Ingredientes inactivos:

Excipientes c.s.p.

3. INFORMACIÓN CLÍNICA

3.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Gardasil es una vacuna indicada a partir de los 9 años de edad para la prevención de:

- lesiones genitales precancerosas (cervicales, vulvares y vaginales), lesiones anales precancerosas, cáncer cervical y cáncer anal relacionados causalmente con ciertos tipos oncogénicos del Virus de Papiloma Humano (VPH);
- verrugas genitales (condiloma acuminata) relacionadas causalmente con tipos específicos del VPH.

Ver las secciones 3.4 y 4.1 para consultar información importante sobre los datos que dan soporte a esta indicación.

El uso de Gardasil debe ser de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Individuos de 9 a 13 años (inclusive)

Gardasil puede administrarse siguiendo una pauta de dos dosis (0.5 mL a los 0, 6 meses) (ver la sección 4.1).

Si la segunda dosis de vacuna se administra antes de los 6 meses después de la primera dosis, se debe administrar siempre una tercera dosis.

Como alternativa, Gardasil puede ser administrado siguiendo una pauta de 3 dosis (0.5 mL a los 0, 2, 6 meses). La segunda dosis se debe administrar al menos un mes después de la primera dosis y la tercera dosis se debe administrar al menos 3 meses después de la segunda dosis. Las tres dosis se deben administrar dentro del periodo de 1 año.

Individuos de 14 años en adelante

Gardasil se debe administrar según una pauta de 3 dosis (0.5 mL a los 0, 2, 6 meses).

La segunda dosis se debe administrar al menos un mes después de la primera dosis y la tercera dosis se debe administrar al menos 3 meses después de la segunda dosis. Las tres dosis se deben administrar dentro del periodo de 1 año.

El uso de Gardasil se debe basar en las recomendaciones oficiales.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Gardasil en niños menores de 9 años. No se dispone de datos (ver la sección 4.1).

Se recomienda que los individuos que recibieron una primera dosis de Gardasil completen el régimen de vacunación con Gardasil (ver la sección 3.4).

No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo.

Forma de administración

La vacuna se debe administrar mediante inyección intramuscular. El lugar preferido es la región deltoidea de la parte superior del brazo o en la zona anterolateral superior del muslo.

Gardasil no debe ser inyectada por vía intravascular. No se ha estudiado ni la administración subcutánea ni la intradérmica. Estas formas de administración no están recomendadas (ver la sección 5.6).

3.3 CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

Los individuos que desarrollen síntomas indicativos de hipersensibilidad después de recibir una dosis de Gardasil no deben recibir más dosis de Gardasil.

La administración de Gardasil debe posponerse en individuos que padezcan una enfermedad aguda grave que curse con fiebre. Sin embargo, la presencia de una infección leve, como una infección del tracto respiratorio superior leve o fiebre de bajo grado, no es una contraindicación para la inmunización.

3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONESTrazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre y el número de lote del producto administrado.

La decisión de vacunar a un individuo debe tener en cuenta el riesgo de exposición previa al VPH y el beneficio potencial de la vacunación.

Como con todas las vacunas inyectables, el tratamiento médico apropiado debe estar siempre inmediatamente disponible para el caso raro de que se produzcan reacciones anafilácticas tras la administración de la vacuna.

Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir, especialmente en adolescentes, síncope (desmayo), algunas veces asociado a caídas, como una respuesta psicógena a la inyección de la aguja. Durante la recuperación éste puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como deterioro visual transitorio, parestesia y movimientos tónico-clónicos en extremidades. Por lo tanto, debe observarse cuidadosamente a los vacunados durante aproximadamente 15 minutos después de la

administración de la vacuna. Es importante que se establezcan procedimientos para evitar lesiones causadas por las pérdidas de conocimiento.

Como con cualquier vacuna, la vacunación con Gardasil no siempre asegura la protección completa de todos los vacunados.

Gardasil sólo protege frente a las enfermedades causadas por los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH y hasta cierto grado frente a las enfermedades causadas por ciertos tipos del VPH relacionados (ver la sección 4.1). Por lo tanto, se deben continuar utilizando las precauciones apropiadas frente a las enfermedades de transmisión sexual.

Gardasil está indicado únicamente para uso profiláctico y no tiene efecto sobre las infecciones por VPH activas o sobre la enfermedad clínica ya existente. Gardasil no ha demostrado tener un efecto terapéutico. Por lo tanto, la vacuna no está indicada para el tratamiento del cáncer de cuello uterino, lesiones displásicas cervical, vulvar y vaginal de alto grado o verrugas genitales. Tampoco está indicada para prevenir la progresión de otras lesiones relacionadas con el VPH existente.

Gardasil no previene las lesiones causadas por un tipo del VPH incluido en la vacuna en individuos infectados con ese tipo del VPH en el momento de la vacunación (ver la sección 4.1).

Cuando se utilice Gardasil en mujeres adultas se debe tener en consideración la variabilidad en la prevalencia de los tipos del VPH en las diferentes zonas geográficas.

La vacunación no es un sustituto de los exámenes de rutina del cuello uterino. Como ninguna vacuna es efectiva al 100% y Gardasil no proporciona protección frente a todos los tipos del VPH, o frente a infecciones por VPH ya existentes, la importancia de los exámenes de rutina del cuello uterino sigue siendo crucial y se deben seguir las recomendaciones locales.

La seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna se ha evaluado en individuos de edades comprendidas entre los 7 y los 12 años que se sabe que están infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (HIV, por sus siglas en inglés) (ver la sección 4.1). Los individuos con la respuesta inmune alterada, ya sea debido al uso de una terapia inmunosupresora potente, a un defecto genético o a otras causas, podrían no responder a la vacuna.

Esta vacuna debe ser administrada con precaución en individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación porque puede aparecer hemorragias después de una administración intramuscular en estos individuos.

Estudios de seguimiento a largo plazo fueron conducidos para determinar la duración de la protección (ver la sección 4.1).

No existen datos de seguridad, inmunogenicidad o eficacia que apoyen el cambio durante la vacunación con Gardasil a otras vacunas contra el VPH que no cubran los mismos tipos de VPH. Por lo tanto, es importante que se prescriba la misma vacuna para el régimen de dosis completo.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, esencialmente "libre de sodio".

Recomendar a los pacientes que se pongan en contacto con su profesional de la salud (médico o farmacéutico) para pedir consejo o para cualquier aclaración sobre el uso del producto.

3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

En todos los ensayos clínicos, fueron excluidos los individuos que habían recibido inmunoglobulina o productos derivados de sangre durante los 6 meses previos a la primera dosis de la vacuna.

Uso con otras vacunas

La administración concomitante de Gardasil (en el caso de vacunas inyectables, en un lugar de inyección diferente) con la vacuna contra la hepatitis B (recombinante) no interfirió con la respuesta inmune a los tipos del VPH. Los índices de seroprotección (porcentaje de individuos que alcanzan un nivel seroprotector anti-HBs ≥ 10 mUI/mL) no se vieron afectados (96.5% para la vacunación concomitante y 97.5% para la vacuna contra la hepatitis B sola). La media geométrica de la titulación de anticuerpos anti-HBs se redujo con la coadministración, pero se desconoce la significancia clínica de esta observación.

Gardasil puede administrarse de forma concomitante con una vacuna de refuerzo combinada de difteria (d) y tétanos (T) con tos ferina [componente acelular] (ap) y/o poliomielitis [inactivada] (IPV, por sus siglas en inglés) (vacunas de dTap, dT-IPV, dTap-IPV) sin interferencia significativa con la respuesta de anticuerpos a ninguno de los componentes de cualquiera de las vacunas. Sin embargo, se ha observado una tendencia a GMTs anti-VPH más bajos en el grupo con administración concomitante. Se desconoce la significancia clínica de esta observación. Esto se basa en los resultados de un ensayo clínico en el que se administró una vacuna combinada de dTap-IPV, de forma concomitante con la primera dosis de Gardasil (ver la sección 3.8).

No se ha estudiado la administración concomitante de Gardasil con vacunas diferentes a las anteriores.

Uso con anticonceptivos hormonales

Durante los ensayos clínicos, el 57.5% de las mujeres de 16 a 26 años y el 31.2% de las mujeres de 24 a 45 años que recibieron Gardasil utilizaban anticonceptivos hormonales durante el periodo de vacunación. El uso de anticonceptivos hormonales no pareció afectar la respuesta inmune a Gardasil.

3.6 FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No se han realizado estudios específicos de la vacuna en mujeres embarazadas. Durante el programa de desarrollo clínico, 3,819 mujeres (vacuna = 1,894 *versus* placebo = 1,925) informaron al menos un embarazo. No hubo diferencias significativas en cuanto a los tipos de anomalías o a la proporción de embarazos con un resultado adverso entre las mujeres que recibieron Gardasil y las que recibieron placebo. Estos datos sobre mujeres embarazadas (más de 1,000 resultados de embarazos expuestos) no indicaron toxicidad malformativa ni toxicidad fetal/neonatal.

Los datos de Gardasil administrada durante el embarazo no sugirieron ningún problema de seguridad. Sin embargo, estos datos son insuficientes para recomendar el uso de Gardasil durante el embarazo. La vacunación se debe posponer hasta el término del embarazo.

Lactancia

En mujeres en periodo de lactancia que recibieron Gardasil o placebo durante el periodo de vacunación de los ensayos clínicos, las tasas de reacciones adversas notificadas en la madre y en el lactante fueron comparables entre los grupos de vacunación y placebo. Además, la inmunogenicidad de la vacuna fue comparable en las mujeres en periodo de lactancia y en las que no estaban en periodo de lactancia durante la administración de la vacuna.

Por lo tanto, Gardasil puede utilizarse durante el periodo de lactancia.

Fertilidad

Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva (ver la sección 4.3). No se han observado efectos sobre la fertilidad masculina en ratas (ver la sección 4.3).

3.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

3.8 REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

En 7 ensayos clínicos (6 controlados con placebo), se administró a los individuos Gardasil o placebo el día del reclutamiento y aproximadamente 2 y 6 meses después. Pocos individuos (0.2%) descontinuaron los ensayos debido a reacciones adversas. Se evaluó la seguridad en el total de la población en estudio (6 ensayos) o en un subconjunto predefinido (un ensayo) de la población en estudio, vigilada mediante una tarjeta de registro de vacunación (VRC, por sus siglas en inglés) durante los 14 días posteriores a cada inyección de Gardasil o placebo. De los individuos monitorizados mediante VRC, 10,088 recibieron Gardasil (6,995 mujeres de 9 a 45 años y 3,093 hombres de 9 a 26 años en el momento del reclutamiento) y 7,995 recibieron placebo (5,692 mujeres y 2,303 hombres).

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia fueron reacciones adversas en el lugar de inyección (77.1% de los vacunados en los 5 días siguientes a cualquier visita de vacunación) y dolor de cabeza (16.6% de los vacunados). Estas reacciones adversas fueron usualmente de intensidad leve o moderada.

Resumen tabulado de reacciones adversas

Ensayos clínicos

El cuadro 1 presenta las reacciones adversas relacionadas con la vacuna que fueron observadas entre los vacunados con Gardasil con una frecuencia de al menos el 1.0% y también con una frecuencia mayor que la observada entre los que recibieron placebo. Están clasificadas por frecuencia de acuerdo con la siguiente convención:

[Muy común ($\geq 1/10$); Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10,000$ a $< 1/1,000$); Muy Raras ($< 1/10,000$)]

Experiencia posterior a la comercialización

El cuadro 1 también incluye eventos adversos adicionales que han sido notificados espontáneamente durante el uso posterior a la comercialización de Gardasil en todo el mundo. Debido a que estos eventos se notifican voluntariamente por una población de tamaño indeterminado, no es siempre posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna. Por lo tanto, se asigna la categoría de frecuencia "no conocida" a estos eventos adversos.

Cuadro 1: Eventos adversos tras la administración de Gardasil en los ensayos clínicos y en el seguimiento posterior a la comercialización

Sistemas de clasificación de órganos	Frecuencia	Eventos Adversos
Infecciones e infestaciones	No conocida	Celulitis en el lugar de inyección*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	No conocida	Púrpura trombocitopénica idiopática*, linfadenopatía*
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides*
Trastornos del sistema nervioso	Muy común	Cefalea
	No conocida	Encefalomiелitis aguda diseminada*, Mareo ¹ *, Síndrome de Guillain-Barré*, síncope acompañado algunas veces de movimientos tónico-clónicos*
Trastornos gastrointestinales	Común	Náuseas
	No conocida	Vómitos*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Común	Dolor en la extremidad
	No conocida	Artralgia*, Mialgia*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy común	En el lugar de inyección: eritema, dolor, hinchazón
	Común	Pirexia En el lugar de inyección: hematoma, prurito
	Poco frecuentes	Nódulo en la zona de inyección
	No conocida	Astenia*, escalofríos*, fatiga*, malestar*

* Eventos adversos posteriores a la comercialización (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

¹ Durante los ensayos clínicos, se observó mareo como una reacción adversa común en mujeres. En hombres, no se observó mareo con una frecuencia mayor en los receptores de la vacuna que en los receptores del placebo.

Además, en los ensayos clínicos, las reacciones adversas consideradas por el investigador del estudio como relacionadas con la vacuna o el placebo fueron observadas a frecuencias inferiores al 1%:

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Muy raras: broncoespasmo.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Raras: urticaria.

Se notificaron nueve casos (0.06%) de urticaria en el grupo de Gardasil y se observaron 20 casos (0.15%) en el grupo del placebo que contenía adyuvante.

En los ensayos clínicos, los individuos de la Población de Seguridad notificaron cualquier afección médica nueva durante el seguimiento. Entre los 15,706 individuos que recibieron Gardasil y los 13,617 individuos que recibieron placebo, hubo 39 casos notificados de artritis/artropatía no específica, 24 en el grupo de Gardasil y 15 en el grupo placebo.

En un ensayo clínico con 843 hombres y mujeres adolescentes sanos de 11 a 17 años de edad, la administración concomitante de la primera dosis de Gardasil con una vacuna de refuerzo combinada de difteria, tétanos, tos ferina [componente acelular] y poliomiелitis [inactivada] mostró que se notificaron más casos de hinchazón en el lugar de inyección y dolor de cabeza después de la administración concomitante. Las diferencias observadas fueron < 10% y las reacciones adversas fueron notificadas en la mayoría de los individuos como de intensidad leve a moderada.

Notificación de reacciones adversas sospechosas

Es importante notificar las reacciones adversas sospechosas del medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud que notifiquen cualquier sospecha de reacciones adversas a través de Merck Sharp & Dohme Perú S.R.L. al teléfono 411-5100 Anexo 1, y/o al correo electrónico aquimsd.peru@msd.com.

Recomendar a los pacientes que se pongan en contacto con su profesional de la salud (médico o farmacéutico) en el caso de cualquier reacción adversa no descrita en el inserto.

3.9 SOBREDOSIS

Se han notificado casos de administración de dosis de Gardasil superiores a las recomendadas.

En general, el perfil de las reacciones adversas notificadas en los casos de sobredosis fue comparable al de las dosis individuales recomendadas de Gardasil.

4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo farmacoterapéutico: Vacuna viral, Código ATC: J07BM01.

Mecanismo de Acción

Gardasil es una vacuna tetravalente recombinante adyuvada no infecciosa preparada a partir de partículas similares al virus (VLPs, por sus siglas en inglés) altamente purificadas de la proteína L1 de la cápside mayor de los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH. Las VLPs no contienen DNA viral, no pueden infectar células, reproducirse ni causar enfermedad. El VPH sólo infecta a los seres humanos, pero los estudios en animales con análogos del virus de papiloma sugieren que la eficacia de las vacunas de VLPs L1 está mediada por el desarrollo de una respuesta inmune humoral.

Se estima que los VPH 16 y VPH 18 son responsables de aproximadamente el 70% de los cánceres cervicales y el 75%-80% de cánceres anales; del 80% de los adenocarcinomas in situ (AIS, por sus siglas en inglés); del 45-70% de las neoplasias cervicales intraepiteliales (CIN, por sus siglas en inglés) de alto grado (CIN 2/3); del 25% de las neoplasias cervicales intraepiteliales de bajo grado (CIN 1); aproximadamente del 70% de las neoplasias vulvares intraepiteliales (VIN, por sus siglas en inglés, 2/3) y neoplasias vaginales intraepiteliales (VaIN, por sus siglas en inglés, 2/3) de alto grado relacionadas con el VPH y del 80% de neoplasias anales intraepiteliales (AIN, por sus siglas en inglés, 2/3) de alto grado relacionadas con el VPH. VPH 6 y 11 son responsables de aproximadamente el 90% de las verrugas genitales y del 10% de las neoplasias cervicales intraepiteliales de bajo grado (CIN 1). CIN 3 y AIS han sido aceptados como precursores inmediatos del cáncer cervical invasor.

El término "lesiones genitales precancerosas" en la sección 3.1 corresponde a la neoplasia cervical intraepitelial de alto grado (CIN 2/3), neoplasia vulvar intraepitelial de alto grado (VIN 2/3) y neoplasia vaginal intraepitelial de alto grado (VaIN 2/3).

El término "lesiones anales precancerosas" en la sección 3.1 corresponde a la neoplasia anal intraepitelial de alto grado (AIN 2/3).

La indicación está basada en la demostración de la eficacia de Gardasil en mujeres de 16 a 45 años de edad y en hombres de 16 a 26 años de edad y en la demostración de la inmunogenicidad de Gardasil en niños/niñas y adolescentes de 9 a 15 años de edad.

Ensayos Clínicos

Eficacia en mujeres de 16 a 26 años

La eficacia de Gardasil en mujeres de 16 a 26 años fue evaluada en 4 ensayos clínicos de Fase II y III, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo que incluyeron a un total de 20,541 mujeres que fueron reclutadas y vacunadas sin cribado previo de presencia de infección por VPH.

Las variables primarias de eficacia incluyeron lesiones vulvares y vaginales relacionadas con VPH 6, 11, 16 ó 18 (verrugas genitales, VIN, VaIN), CIN de cualquier grado y cánceres cervicales (Protocolo 013, FUTURE I); CIN 2/3, AIS y cánceres cervicales relacionados con VPH 16 ó 18 (Protocolo 015, FUTURE II); infección persistente y enfermedad relacionada con VPH 6, 11, 16 ó 18 (Protocolo 007) e infección persistente relacionada con VPH 16 (Protocolo 005). Los análisis primarios de eficacia, con respecto a los tipos del VPH incluidos en la vacuna (VPH 6, 11, 16 y 18), se llevaron a cabo en la población por protocolo de eficacia (PPE, por sus siglas en inglés) (por ejemplo las 3 dosis de vacuna en 1 año desde el reclutamiento, ninguna desviación mayor del protocolo y naive al/los tipo(s) del VPH relevante(s) antes de la dosis 1 y hasta 1 mes después de la tercera dosis (mes 7)).

Los resultados de eficacia se presentan para el análisis combinado de los protocolos de los ensayos. La eficacia frente a CIN 2/3 o AIS relacionados con VPH 16/18 se basa en los datos obtenidos de los protocolos 005 (sólo variables de eficacia relacionadas con el tipo 16), 007, 013 y 015. La eficacia para todas las demás variables de eficacia se basa en los protocolos 007, 013 y 015. La duración media del seguimiento para estos ensayos fue de 4.0, 3.0, 3.0 y 3.0 años para el Protocolo 005, el Protocolo 007, el Protocolo 013 y el Protocolo 015, respectivamente. La duración media del seguimiento para los protocolos combinados (005, 007, 013 y 015) fue de 3.6 años. Los resultados de los ensayos individuales apoyan los resultados obtenidos del análisis combinado. Gardasil fue eficaz frente a la enfermedad por VPH causada por cada uno de los cuatro tipos del VPH de la vacuna. Al final del ensayo, se realizó el seguimiento de los individuos reclutados en los dos ensayos de Fase III (Protocolo 013 y Protocolo 015) durante un periodo de hasta 4 años (media de 3.7 años).

La Neoplasia Cervical Intraepitelial (CIN) Grado 2/3 (displasia de grado moderado a alto) y el adenocarcinoma in situ (AIS) fueron utilizados en los ensayos clínicos como un marcador clínico subrogado del cáncer cervical.

En el estudio de extensión a largo plazo del Protocolo 015 se realizó un seguimiento en 2,536 mujeres de 16 a 23 años de edad en el momento de la vacunación con Gardasil en el estudio base. En la población por protocolo de eficacia (PPE) no se observaron casos de enfermedad por VPH (CIN de alto grado relacionado con los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18) hasta al menos 14 años, aproximadamente (seguimiento medio de 11.9 años). En este estudio, se demostró estadísticamente una protección duradera de hasta aproximadamente 12 años.

Eficacia en mujeres naïve al/los tipo(s) relevante(s) del VPH de la vacuna

La eficacia se midió a partir de la visita del mes 7. Globalmente, el 73% de las mujeres fueron naive (PCR negativas y seronegativas) a los 4 tipos del VPH en el momento del reclutamiento.

Los resultados de eficacia para las variables relevantes analizadas a los 2 años siguientes al reclutamiento y al final del ensayo (duración media del seguimiento = 3.6 años) en la población por protocolo se presentan en el cuadro 2.

En un análisis suplementario, se evaluó la eficacia de Gardasil frente a CIN 3 y AIS relacionados con VPH 16/18.

Cuadro 2: Análisis de la eficacia de Gardasil frente a las lesiones cervicales de alto grado en la población PPE

	Gardasil	Placebo	% Eficacia a los 2 años (CI del 95 %)	Gardasil	Placebo	% Eficacia*** al final del ensayo (CI del 95 %)
	Número de casos Número de individuos*	Número de casos Número de individuos*		Número de casos Número de individuos*	Número de casos Número de individuos*	
CIN 2/3 o AIS relacionado con VPH 16/18	0	53	100.0	2**	112	98.2
	8487	8460	(92.9, 100.0)	8493	8464	(93.5, 99.8)
CIN 3 relacionado con VPH 16/18	0	29	100	2**	64	96.9
	8487	8460	(86.5, 100.0)	8493	8464	(88.4, 99.6)
AIS relacionado con VPH 16/18	0	6	100	0	7	100
	8487	8460	(14.8, 100.0)	8493	8464	(30.6, 100.0)

*Número de individuos con al menos una visita de seguimiento después del mes 7.

**Basado en la evidencia virológica, el primer caso de CIN 3 en una paciente con infección crónica por VPH 52 es probable que esté relacionado causalmente con VPH 52. Sólo en 1 de las 11 muestras se encontró VPH 16 (al mes 32.5) y no fue detectado en el tejido extraído durante el Procedimiento de Escisión por Asa Diatérmica (LEEP, por sus siglas en inglés). En el segundo caso de CIN 3 observado en una paciente infectada por VPH 51 en el día 1 (en 2 de las 9 muestras), se detectó VPH 16 en una biopsia del mes 51 (en 1 de las 9 muestras) y se detectó VPH 56 en 3 de las 9 muestras en el mes 52 en el tejido extraído durante el LEEP.

***Pacientes con seguimiento de hasta 4 años (media de 3.6 años).

Nota: Los cálculos y los intervalos de confianza (CI, por sus siglas en inglés) están ajustados por persona y tiempo de seguimiento.

Al final del estudio y en los protocolos combinados,

- la eficacia de Gardasil frente a CIN 1 relacionada con VPH 6, 11, 16, 18 fue del 95.9% (CI del 95%: 91.4; 98.4),
- la eficacia de Gardasil frente a CIN (1, 2, 3) o AIS relacionados con VPH 6, 11, 16, 18 fue del 96.0% (CI del 95%: 92.3; 98.2),
- la eficacia de Gardasil frente a VIN 2/3 y VaIN 2/3 relacionadas con VPH 6, 11, 16, 18 fue del 100% (CI del 95%: 67.2; 100) y del 100% (CI del 95%: 55.4; 100) respectivamente,
- la eficacia de Gardasil frente a las verrugas genitales relacionadas con VPH 6, 11, 16, 18 fue del 99.0% (CI del 95%: 96.2; 99.9).

En el Protocolo 012 la eficacia de Gardasil frente a la infección persistente en su definición a los 6 meses [muestras positivas en dos o más visitas consecutivas en un intervalo de 6 meses (\pm 1 mes) o mayor] relacionada con VPH 16 fue del 98.7% (CI del 95%: 95.1; 99.8) y del 100% (CI del 95%: 93.2; 100.0) para VPH 18 respectivamente, después de un seguimiento de hasta 4 años (media de 3.6 años). Para la definición a los 12 meses de infección persistente, la eficacia frente a VPH 16 fue del 100.0% (CI del 95%: 93.9; 100.0) y del 100% (CI del 95%: 79.9; 100.0) para VPH 18, respectivamente.

Eficacia en mujeres con evidencia de infección o enfermedad por VPH 6, 11, 16 o 18 en el día 1

No hubo ninguna evidencia de protección frente a la enfermedad causada por los tipos del VPH de la vacuna para los cuales las mujeres fueron PCR positivas en el día 1. Las mujeres que ya estaban infectadas por uno o más de los tipos del VPH de la vacuna antes de la vacunación estuvieron protegidas de la enfermedad clínica causada por los restantes tipos del VPH de la vacuna.

Eficacia en mujeres con y sin infección o enfermedad previa debida a VPH 6, 11, 16 o 18

La población por intención de tratar modificada (ITT, por sus siglas en inglés) incluyó a mujeres independientemente de su estado basal de VPH en el día 1, que recibieron al menos una dosis de la vacuna y en las cuales el recuento de casos comenzó 1 mes después de la dosis 1. Esta población se aproxima a la población general de mujeres en lo que respecta a la prevalencia de la infección o la enfermedad por VPH en el momento del reclutamiento. Los resultados se resumen en el cuadro 3.

Cuadro 3: Eficacia de Gardasil en las lesiones cervicales de alto grado en la población ITT modificada incluyendo mujeres independientemente de su estado basal de VPH

	Gardasil	Placebo	% Eficacia** a los 2 años (CI del 95 %)	Gardasil	Placebo	% Eficacia** al final del ensayo (CI del 95 %)
	Número de casos Número de individuos*	Número de casos Número de individuos*		Número de casos Número de individuos*	Número de casos Número de individuos*	
CIN 2/3 o AIS relacionado con VPH 16 o VPH 18	122 9831	201 9896	39.0 (23.3, 51.7)	146 9836	303 9904	51.8 (41.1, 60.7)
CIN 3 relacionado con VPH 16/18	83 9831	127 9896	34.3 (12.7, 50.8)	103 9836	191 9904	46.0 (31.0, 57.9)
AIS relacionado con VPH 16/18	5 9831	11 9896	54.3 (<0, 87.6)	6 9836	15 9904	60.0 (<0, 87.3)

* Número de individuos con al menos una visita de seguimiento tras 30 días después del día 1

**La eficacia porcentual se calcula a partir de los protocolos combinados. La eficacia frente a CIN 2/3 o AIS relacionados con VPH 16/18 se basa en los datos obtenidos a partir de los protocolos 005 (sólo variables relacionadas con el tipo 16), 007, 013 y 015. Pacientes con seguimiento de hasta 4 años (media de 3.6 años).

Nota: Los puntos estimados e intervalos de confianza están ajustados por persona y tiempo de seguimiento.

La eficacia frente a VIN 2/3 relacionada con VPH 6, 11, 16, 18 fue del 73.3% (CI del 95%: 40.3; 89.4), frente a VaIN 2/3 relacionada con VPH 6, 11, 16, 18 fue del 85.7% (CI del 95%: 37.6; 98.4) y frente a las verrugas genitales relacionadas con VPH 6, 11, 16, 18 fue del 80.3% (CI del 95%: 73.9; 85.3) en los protocolos combinados al final del ensayo.

En general, el 12% de la población del estudio combinado tuvo un test de Papanicolaou anormal indicativo de CIN en el día 1. Entre estas mujeres con un test de Papanicolaou anormal en el día 1 que fueron naïve a los tipos relevantes del VPH de la vacuna en el día 1, la eficacia de la vacuna se mantuvo alta. Entre las mujeres con un test de Papanicolaou anormal en el día 1 que ya estaban infectados por los tipos relevantes del VPH de la vacuna en el día 1, no se observó eficacia de la vacuna.

Protección frente a la carga total de enfermedad cervical por VPH en mujeres de entre 16 y 26 años

El impacto de Gardasil frente al riesgo total de enfermedad cervical por VPH (por ejemplo, enfermedad causada por cualquier tipo del VPH) se evaluó comenzando 30 días después de la primera dosis en 17,599 individuos reclutados en los dos ensayos de eficacia de Fase III (Protocolos 013 y 015). En las mujeres naïve a los 14 tipos comunes del VPH que tuvieron un test de Papanicolaou negativo en el día 1, la administración de Gardasil redujo la incidencia de CIN 2/3 o AIS causados por los tipos del VPH vacunales o no vacunales en un 42.7% (CI del 95%: 23.7%; 57.3%) y de verrugas genitales en un 82.8% (CI del 95%: 74.3%; 88.8%) al final del ensayo.

En la población ITT modificada, el beneficio de la vacuna con respecto a la incidencia total de CIN 2/3 o AIS (causados por cualquier tipo del VPH) y de verrugas genitales fue mucho más bajo, con una reducción del 18.4% (CI del 95%: 7.0; 28.4) y del 62.5% (CI del 95%: 54.0; 69.5), respectivamente, ya que Gardasil no tiene impacto en el curso de las infecciones o de la enfermedad que están presentes al inicio de la vacunación.

Impacto sobre los procedimientos definitivos de tratamiento de lesiones cervicales

El impacto de Gardasil sobre las tasas de los procedimientos definitivos de tratamiento de lesiones cervicales independientemente de los tipos del VPH causales se evaluó en 18,150 individuos reclutados en el Protocolo 007, en los Protocolos 013 y 015. En la población naïve al VPH (naïve a los 14 tipos frecuentes del VPH y que tuvieron un test de Papanicolaou negativo en el día 1), Gardasil redujo la proporción de mujeres que se sometieron a un procedimiento definitivo de tratamiento cervical (Procedimiento de escisión por asa diatérmica o Conización) en un 41.9% (CI del 95%: 27.7%; 53.5%) al final del ensayo. En la población ITT la reducción correspondiente fue del 23.9% (CI del 95%: 15.2; 31.7).

Eficacia protectora cruzada

La eficacia de Gardasil frente a CIN (cualquier grado) y CIN 2/3 o AIS causados por 10 tipos del VPH no contenidos en la vacuna (VPH 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) relacionados estructuralmente con VPH 16 o VPH 18 se evaluó a partir de la base de datos de eficacia de Fase III combinada (N = 17,599) después de un seguimiento medio de 3.7 años (al final del estudio). Se midió la eficacia frente a las variables de enfermedad causada por combinaciones pre especificadas de los tipos del VPH no contenidos en la vacuna. Los estudios no tuvieron el poder estadístico suficiente para evaluar la eficacia frente a la enfermedad causada por los tipos individuales del VPH.

El análisis primario se realizó en poblaciones tipo-específicas que requerían que las mujeres fuesen negativas para el tipo que se estaba analizando, pero que podían ser positivas para otros tipos del VPH (96% de la población total). El primer análisis después de 3 años no fue estadísticamente significativo para todas las variables pre especificadas. Los resultados finales al término del estudio para la incidencia combinada de CIN 2/3 o AIS en esta población después de un seguimiento medio de 3.7 años se muestran en el cuadro 4. Para las variables de eficacia compuestas, se demostró eficacia frente a enfermedad estadísticamente significativa frente a los tipos del VPH filogénicamente relacionados con VPH 16 (principalmente VPH 31) mientras que no se observó eficacia estadísticamente significativa para los tipos del VPH filogénicamente relacionados con VPH 18 (incluyendo VPH 45). Para los 10 tipos del VPH individuales, sólo se alcanzó significación estadística para VPH 31.

Cuadro 4: Resultados para CIN 2/3 o AIS en individuos naïve a tipos específicos del VPH[†] (resultados al término del estudio)

Naïve a ≥ 1 tipo del VPH				
Variable de eficacia compuesta	Gardasil	Placebo	% Eficacia	CI del 95%
	casos	casos		
(VPH 31/45) [‡]	34	60	43.2 %	12.1, 63.9
(VPH 31/33/45/52/58) [§]	111	150	25.8 %	4.6, 42.5
10 tipos del VPH no contenidos en la vacuna	162	211	23.0 %	5.1, 37.7
Tipos relacionados con VPH 16 (especies A9)	111	157	29.1 %	9.1, 44.9
VPH 31	23	52	55.6 %	26.2, 74.1 [†]
VPH 33	29	36	19.1 %	<0, 52.1 [†]
VPH 35	13	15	13.0 %	<0, 61.9 [†]
VPH 52	44	52	14.7 %	<0, 44.2 [†]
VPH 58	24	35	31.5 %	<0, 61.0 [†]

Tipos relacionados con VPH 18 (especies A7)	34	46	25.9 %	<0, 53.9
VPH 39	15	24	37.5 %	<0, 69.5 [†]
VPH 45	11	11	0.0 %	<0, 60.7 [†]
VPH 59	9	15	39.9 %	<0, 76.8 [†]
Especies A5 (VPH 51)	34	41	16.3 %	<0, 48.5 [†]
Especies A6 (VPH 56)	34	30	-13.7 %	<0, 32.5 [†]

[†] Los estudios no tuvieron el poder estadístico suficiente para evaluar la eficacia frente a la enfermedad causada por los tipos individuales del VPH.

[‡] Eficacia basada en reducciones de CIN 2/3 o AIS relacionados con VPH 31.

[§] Eficacia basada en reducciones de CIN 2/3 o AIS relacionados con VPH 31, 33, 52 y 58.

^{||} Incluye ensayo de identificación de los tipos del VPH 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59 no incluidos en la vacuna.

Eficacia en mujeres de 24 a 45 años

La eficacia de Gardasil en mujeres de 24 a 45 años fue evaluada en 1 ensayo clínico de Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (Protocolo 019, FUTURE III) que incluyó a un total de 3,817 mujeres que fueron reclutadas y vacunadas sin cribado previo de presencia de infección por VPH.

La variable primaria de eficacia incluyó la incidencia combinada de infección persistente (definición a 6 meses), verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cánceres cervicales, relacionados con VPH 6, 11, 16 o 18 y la incidencia combinada relacionada con VPH 16 ó 18. La duración media del seguimiento para este estudio fue de 4.0 años.

En el estudio de extensión a largo plazo del Protocolo 019, se realizó un seguimiento en 685 mujeres de 24 a 45 años de edad en el momento de la vacunación con Gardasil en el estudio base. En la población por protocolo de eficacia (PPE), no se observaron casos de enfermedad por VPH (CIN de cualquier grado y verrugas genitales relacionadas con los tipos de VPH 6/11/16/18) hasta 10.1 años (mediana del seguimiento de 8.7 años).

Eficacia en mujeres naïve al/los tipo(s) relevante(s) del VPH de la vacuna

Los análisis primarios de eficacia fueron llevados a cabo en la población por protocolo de eficacia (PPE) (por ejemplo las 3 dosis de vacuna en 1 año desde el reclutamiento, ninguna desviación mayor del protocolo y naïve al/los tipo(s) del VPH relevante(s) antes de la dosis 1 y hasta 1 mes después de la tercera dosis (mes 7)). La eficacia se midió a partir de la visita del mes 7. Globalmente, el 67% de las mujeres fueron naïve (PCR negativas y seronegativas) a los 4 tipos del VPH en el momento del reclutamiento.

La eficacia de Gardasil frente a la incidencia combinada de infección persistente, verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cánceres cervicales relacionados con VPH 6, 11, 16 o 18 fue del 88.7% (CI del 95%: 78.1; 94.8).

La eficacia de Gardasil frente a la incidencia combinada de infección persistente, verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cánceres cervicales relacionados con VPH 16 o 18 fue del 84.7% (CI del 95%: 67.5; 93.7).

Eficacia en mujeres con y sin infección o enfermedad previa debida a VPH 6, 11, 16 o 18

La población de análisis completa (también denominada población ITT) incluyó a mujeres independientemente de su estado basal de VPH en el día 1, que recibieron al menos una dosis de la vacuna y en las cuales el recuento de casos comenzó en el día 1. Esta población se aproxima a la población general de mujeres en lo que respecta a la prevalencia de la infección o la enfermedad por VPH en el momento del reclutamiento.

La eficacia de Gardasil frente a la incidencia combinada de infección persistente, verrugas genitales,

lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cánceres cervicales relacionados con VPH 6, 11, 16 o 18 fue del 47.2% (CI del 95%: 33.5; 58.2).

La eficacia de Gardasil frente a la incidencia combinada de infección persistente, verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cánceres cervicales relacionados con VPH 16 o 18 fue del 41.6% (CI del 95%: 24.3; 55.2).

Eficacia en mujeres (16 a 45 años) con evidencia de infección previa con un tipo del VPH incluido en la vacuna (seropositivas) que no fue detectable al comienzo de la vacunación (PCR negativas)

En los análisis post-hoc de individuos que recibieron al menos una dosis de la vacuna con evidencia de infección previa con un tipo del VPH incluido en la vacuna (seropositivos) no detectable al comienzo de la vacunación (PCR negativos), la eficacia de Gardasil para prevenir enfermedades debido a la recurrencia del mismo tipo del VPH fue del 100% (CI del 95%: 62.8; 100.0; 0 casos frente a 12 [n=2,572 del conjunto de estudios en mujeres jóvenes]) frente a CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3 y verrugas genitales relacionados con VPH 6, 11, 16 y 18 en mujeres de 16 a 26 años. La eficacia fue del 68.2% (CI del 95%: 17.9; 89.5; 6 casos frente a 20 [n=832 de los estudios combinados en mujeres jóvenes y adultas]) frente a infección persistente relacionada con VPH 16 y 18 en mujeres de 16 a 45 años.

Eficacia en hombres de 16 a 26 años

Se evaluó la eficacia frente a las verrugas genitales externas, neoplasia peneana/perineal/perianal intraepitelial (PIN, por sus siglas en inglés) de grados 1/2/3 e infección persistente relacionadas con VPH 6, 11, 16 y 18.

La eficacia de Gardasil en hombres de 16 a 26 años fue evaluada en 1 ensayo clínico de Fase III (Protocolo 020), aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que incluyó a un total de 4,055 hombres que fueron reclutados y vacunados sin cribado previo de presencia de infección por VPH. La duración media del seguimiento fue de 2.9 años.

La eficacia frente a la neoplasia anal intraepitelial (AIN grados 1/2/3) y el cáncer anal y la infección intra-anal persistente se evaluó en un subgrupo de 598 hombres (Gardasil=299; placebo=299) en el Protocolo 020 que declararon mantener relaciones sexuales con hombres (MSM, por sus siglas en inglés).

La población MSM tiene un mayor riesgo de infección anal por VPH en comparación con la población general; se espera que el beneficio absoluto de la vacunación en términos de prevención del cáncer anal en la población general sea muy bajo.

La infección por HIV fue un criterio de exclusión (ver la sección 3.4).

Eficacia en hombres naïve a los tipos relevantes del VPH de la vacuna

Los análisis primarios de eficacia, con respecto a los tipos del VPH de la vacuna (VPH 6, 11, 16 y 18), fueron llevados a cabo en la población por protocolo de eficacia (PPE) (por ejemplo las 3 dosis de vacuna en 1 año desde el reclutamiento, ninguna desviación mayor del protocolo y naïve al/los tipo(s) del VPH relevante(s) antes de la dosis 1 y durante 1 mes después de la tercera dosis (mes 7)). La eficacia se midió a partir de la visita del mes 7. Globalmente, el 83% de los hombres (87% de individuos heterosexuales y el 61% de individuos MSM) fueron naïve (PCR negativos y seronegativos) a los 4 tipos del VPH en el momento del reclutamiento.

La Neoplasia Anal Intraepitelial (AIN) Grado 2/3 (displasia de grado moderado a alto) fue utilizada en los ensayos clínicos como un marcador clínico subrogado del cáncer anal.

Los resultados de eficacia para las variables relevantes analizadas al final del ensayo (duración media del seguimiento = 2.4 años) en la población por protocolo se presentan en el cuadro 5. La eficacia frente a PIN de grados 1/2/3 no fue demostrada.

Cuadro 5: Eficacia de Gardasil frente a las lesiones genitales externas en la población PPE* de hombres de 16 a 26 años de edad

Variable de eficacia	Gardasil		Placebo		% Eficacia (CI del 95 %)
	N	Número de casos	N	Número de casos	
Lesiones genitales externas relacionadas con VPH 6/11/16/18					
Lesiones genitales Externas	1394	3	1404	32	90.6 (70.1, 98.2)
Verrugas genitales	1394	3	1404	28	89.3 (65.3, 97.9)
PIN1/2/3	1394	0	1404	4	100.0 (-52.1, 100.0)

* Los individuos de la población PPE recibieron las 3 vacunaciones en 1 año desde el reclutamiento, no tuvieron desviaciones mayores del protocolo y eran naïve al/los tipo(s) del VPH relevante(s) antes de la dosis 1 y durante 1 mes después de la tercera dosis (mes 7).

En los análisis al final del estudio para las lesiones anales en la población MSM (duración media del seguimiento = 2.15 años) el efecto preventivo frente a AIN 2/3 relacionada con VPH 6, 11, 16 ó 18 fue del 74.9% (CI del 95%: 8.8; 95.4); 3/194 frente a 13/208) y frente a AIN 2/3 relacionada con VPH 16 ó 18 fue del 86.6% (CI del 95%: 0.0; 99.7; 1/194 frente a 8/208).

Actualmente se desconoce la duración de la protección frente al cáncer anal. En el estudio de extensión a largo plazo del Protocolo 020, se realizó un seguimiento en 917 hombres de 16 a 26 años de edad en el momento de la vacunación con Gardasil en el estudio base. En la población por protocolo de eficacia (PPE) no se observaron casos de verrugas genitales relacionadas con los tipos de VPH 6 y 11, lesiones genitales externas relacionadas con los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 o AIN de alto grado relacionada con los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 en MSM hasta 11.5 años (mediana del seguimiento de 9.5 años).

Eficacia en hombres con o sin infección o enfermedad previa debida a VPH 6, 11, 16 o 18

La población de análisis completa incluyó a hombres independientemente de su estado basal de VPH en el día 1, que recibieron al menos una dosis de la vacuna y en los cuales el recuento de casos comenzó en el día 1. Esta población se aproxima a la población general de hombres en lo que respecta a la prevalencia de la infección o la enfermedad por VPH en el momento del reclutamiento.

La eficacia de Gardasil frente a las verrugas genitales externas relacionadas con VPH 6, 11, 16 ó 18 fue del 68.1% (CI del 95%: 48.8; 79.3).

La eficacia de Gardasil frente a AIN 2/3 relacionada con VPH 6, 11, 16 ó 18 y AIN 2/3 relacionada con VPH 16 o 18 en el sub-estudio MSM fue del 54.2% (CI del 95%: 18.0; 75.3; 18/275 frente a 39/276) y del 57.5% (CI del 95%: -1.8; 83.9; 8/275 frente a 19/276 casos), respectivamente.

Protección frente a la carga total de enfermedad por VPH en hombres de entre 16 y 26 años

El impacto de Gardasil frente al riesgo total de lesiones genitales externas se evaluó después de la primera dosis en 2,545 individuos reclutados en el ensayo de eficacia de Fase III (Protocolo 020). En los hombres naïve a los 14 tipos comunes del VPH, la administración de Gardasil redujo la incidencia de lesiones genitales externas causadas por los tipos del VPH vacunales o no vacunales en un 81.5% (CI del 95%: 58.0; 93.0). En la población de análisis completa (FAS, por sus siglas en inglés), el beneficio de la vacuna con respecto a la incidencia global de lesiones genitales externas (EGL, por sus siglas en inglés) fue menor, con una reducción del 59.3% (CI del 95%: 40.0; 72.9), ya que Gardasil no tiene impacto en el curso de las infecciones o de la enfermedad que están presentes al comienzo de la vacunación.

Impacto sobre la biopsia y los procedimientos terapéuticos definitivos

El impacto de Gardasil sobre las tasas de biopsia y tratamiento de EGL independientemente de los tipos del VPH causales se evaluó en 2,545 individuos reclutados en el Protocolo 020. En la población naïve al VPH (naïve a los 14 tipos frecuentes del VPH), Gardasil redujo la proporción de hombres que se

sometieron a una biopsia en un 54.2% (CI del 95%: 28.3; 71.4) y que fueron tratados en un 47.7% (CI del 95%: 18.4; 67.1) al final del estudio. En la población FAS la reducción correspondiente fue del 45.7% (CI del 95%: 29.0; 58.7) y del 38.1% (CI del 95%: 19.4; 52.6).

Inmunogenicidad

Ensayos para medir la Respuesta Inmune

No se ha identificado el nivel mínimo de anticuerpos asociado con la protección para las vacunas frente al VPH.

La inmunogenicidad de Gardasil fue evaluada en 20,132 niñas, adolescentes y mujeres de 9 a 26 años de edad (Gardasil n=10,723; placebo n=9,409), en 5,417 niños, adolescentes y hombres de 9 a 26 años de edad (Gardasil n=3,109; placebo n=2,308) y en 3,819 mujeres de 24 a 45 años de edad (Gardasil n=1,911, placebo n=1,908).

Se emplearon inmunoensayos específicos de tipo, inmunoanálisis competitivo basado en Luminex (cLIA, por sus siglas en inglés), con estándares específicos de tipo, para evaluar la inmunogenicidad a cada tipo de la vacuna. Este ensayo mide los anticuerpos frente a un único epitopo neutralizante para cada tipo individual del VPH.

Respuesta inmune a Gardasil un mes después de la tercera dosis

En los ensayos clínicos en mujeres de 16 a 26 años, en el 99.8%, 99.8%, 99.8% y 99.5% de los individuos que recibieron Gardasil se produjo seroconversión anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18, respectivamente, en 1 mes después de la administración de la tercera dosis. En el ensayo clínico en mujeres de 24 a 45 años, en el 98.4%, 98.1%, 98.8% y 97.4% de los individuos que recibieron Gardasil se produjo seroconversión anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18, respectivamente, en 1 mes después de la administración de la tercera dosis. En el ensayo clínico en hombres de 16 a 26 años, en el 98.9%, 99.2%, 98.8% y 97.4% de los individuos que recibieron Gardasil se produjo seroconversión anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18, respectivamente, en 1 mes después de la administración de la tercera dosis. Gardasil indujo una media geométrica de los títulos (GMTs, por sus siglas en inglés) anti-VPH alta 1 mes después de la tercera dosis en todos los grupos de edad estudiados.

Tal y como se esperaba, los títulos de anticuerpos observados en mujeres de 24 a 45 años (Protocolo 019) fueron menores que los observados en mujeres de 16 a 26 años.

Los niveles anti-VPH en los individuos que recibieron placebo que habían superado una infección por VPH (seropositivos y PCR negativos) fueron sustancialmente menores que aquéllos inducidos por la vacuna. Además, los niveles de anticuerpos anti-VPH (GMTs) en los individuos vacunados se mantuvieron al nivel o por encima del umbral de seropositividad durante el seguimiento a largo plazo de los ensayos de Fase III (ver más adelante el apartado sobre *Persistencia de la Respuesta Inmune de Gardasil*).

Eficacia puente de Gardasil de mujeres a niñas

Un ensayo clínico (Protocolo 016) comparó la inmunogenicidad de Gardasil en niñas y adolescentes de 10 a 15 años de edad frente a la de mujeres de 16 a 23 años de edad. En el grupo de la vacuna, del 99.1 al 100% se volvieron seropositivos para todos los serotipos de la vacuna en 1 mes después de la tercera dosis.

El cuadro 6 compara las GMTs anti VPH 6, 11, 16 y 18 transcurrido 1 mes después de la tercera dosis en niñas y adolescentes de 9 a 15 años de edad con las de mujeres de 16 a 26 años de edad.

Cuadro 6: Inmunogenicidad puente entre niñas de 9 a 15 años de edad y mujeres de 16 a 26 años de edad (población por protocolo) basada en los títulos medidos por cLIA

	Niñas de 9 a 15 años (Protocolos 016 y 018)		Mujeres de 16 a 26 años (Protocolos 013 y 015)	
	n	GMT (CI del 95 %)	n	GMT (CI del 95 %)
VPH 6	915	929 (874, 987)	2631	543 (526, 560)
VPH 11	915	1303 (1223, 1388)	2655	762 (735, 789)
VPH 16	913	4909 (4548, 5300)	2570	2294 (2185, 2408)
VPH 18	920	1040 (965, 1120)	2796	462 (444, 480)

GMT- Media geométrica de los títulos en mUM/mL (mUM= mili-unidades Merck)

Las respuestas anti-VPH en el mes 7 entre las niñas de 9 a 15 años de edad no fueron inferiores a las respuestas anti-VPH en mujeres de 16 a 26 años de edad para las que la eficacia se estableció en los estudios de Fase III. La inmunogenicidad estuvo relacionada con la edad y los niveles de anti-VPH en el mes 7 fueron significativamente más altos en los individuos jóvenes menores de 12 años que en los que estaban por encima de esta edad.

En base a esta inmunogenicidad puente, se infiere la eficacia de Gardasil en niñas y adolescentes de 9 a 15 años de edad.

En el estudio de extensión a largo plazo del Protocolo 018, se realizó un seguimiento en 369 niñas y adolescentes de 9-15 años de edad en el momento de la vacunación con Gardasil en el estudio base. En la población por protocolo de eficacia (PPE) no se observaron casos de enfermedad por VPH (CIN de cualquier grado y verrugas genitales relacionadas con los tipos de VPH 6/11/16/18) hasta 10.7 años (mediana del seguimiento de 10.0 años).

Eficacia puente de Gardasil de hombres a niños

Se utilizaron tres ensayos clínicos (Protocolos 016, 018 y 020) para comparar la inmunogenicidad de Gardasil en niños y adolescentes de 9 a 15 años y en hombres de 16 a 26 años. En el grupo de la vacuna, entre el 97.4% y el 99.9% se volvieron seropositivos a todos los serotipos de la vacuna al mes después de la tercera dosis.

El cuadro 7 compara las GMTs anti-VPH 6, 11, 16 y 18 transcurrido 1 mes después de la tercera dosis en niños de 9 a 15 años de edad con las de hombres de 16 a 26 años de edad.

Cuadro 7: Inmunogenicidad puente entre niños de 9 a 15 años de edad y hombres de 16 a 26 años de edad (población por protocolo) basada en los títulos medidos por cLIA

	Niños de 9 a 15 años		Hombres de 16 a 26 años	
	n	GMT (CI del 95 %)	n	GMT (CI del 95 %)
VPH 6	884	1038 (964, 1117)	1093	448 (419, 479)
VPH 11	885	1387 (1299, 1481)	1093	624 (588, 662)
VPH 16	882	6057 (5601, 6549)	1136	2403 (2243, 2575)
VPH 18	887	1357 (1249, 1475)	1175	403 (375, 433)

GMT- Media geométrica de los títulos en mUM/mL (mUM= mili-unidades Merck)

Las respuestas anti-VPH en el mes 7 entre los niños de 9 a 15 años de edad no fueron inferiores a las respuestas anti-VPH en hombres de 16 a 26 años de edad para los que la eficacia se estableció en los estudios de Fase III. La inmunogenicidad estuvo relacionada con la edad y los niveles de anti-VPH en el mes 7 fueron significativamente más altos en los individuos más jóvenes.

En base a esta inmunogenicidad puente, se infiere la eficacia de Gardasil en niños y adolescentes de 9 a 15 años de edad.

En el estudio de extensión a largo plazo del Protocolo 018, se realizó un seguimiento en 326 niños y adolescentes de 9-15 años de edad en el momento de la vacunación con Gardasil en el estudio base. En

la población por protocolo de eficacia (PPE) no se observaron casos de enfermedades por VPH (lesiones genitales externas relacionadas con los tipos de VPH 6/11/16/18) hasta 10.6 años (mediana del seguimiento de 9.9 años).

Persistencia de la respuesta inmune de Gardasil

Se realizó un seguimiento a largo plazo de la seguridad, inmunogenicidad y eficacia a un subgrupo de individuos que participaron en los estudios fase III. Se emplearon además de cLIA, el Inmunoensayo Luminex de IgG totales (IgG LIA) para evaluar la persistencia de la respuesta inmune.

En todas las poblaciones (mujeres 9-45 años, hombres 9-26 años) se observaron picos GMTs cLIA anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en el mes 7. Posteriormente, las GMTs disminuyeron durante el mes 24-48 y luego generalmente se estabilizaron. Se ha observado la duración de la inmunidad después de una pauta de 3 dosis hasta 14 años después de la vacunación.

En niños, niñas y adolescentes vacunados con Gardasil de 9-15 años de edad en el estudio base Protocolo 018 se realizó un seguimiento como estudio de extensión. Dependiendo del tipo de VPH, el 60-96 % y 78-98 % de individuos fueron seropositivos por cLIA e IgG LIA respectivamente 8 años después de la vacunación (ver el cuadro 8).

Cuadro 8: datos de inmunogenicidad a largo plazo (población por protocolo) basada en el porcentaje de individuos seropositivos, medida por cLIA e IgG LIA (Protocolo 018) a los 10 años, en niños y niñas de 9-15 años de edad

	cLIA		IgG LIA	
	n	% de individuos seropositivos	n	% de individuos seropositivos
VPH 6	409	89 %	430	93 %
VPH 11	409	89 %	430	90 %
VPH 16	403	96 %	426	98 %
VPH 18	408	60 %	429	78 %

En mujeres vacunadas con Gardasil de 16-23 años de edad en la base del Protocolo 015 fueron seguidas en un estudio de extensión. Catorce años después de la vacunación, el 91%, 91%, 98% y 52% fueron anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 seropositivos en el cLIA, respectivamente, y el 98%, 98%, 100% y 94% fueron anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 seropositivos en la IgG LIA respectivamente.

En mujeres vacunadas con Gardasil de 24-45 años de edad en el estudio base Protocolo 019 se realizó un seguimiento como estudio de extensión. Diez años después de la vacunación, el 79%, 85%, 94% y 36% fueron anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 seropositivos en el cLIA respectivamente y el 86%, 79%, 100% y 83% fueron anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 seropositivos en la IgG LIA, respectivamente.

En hombres vacunados con Gardasil de 16-26 años de edad en el estudio base Protocolo 020 se realizó un seguimiento como estudio de extensión. Diez años después de la vacunación, el 79%, 80%, 95% y 40% fueron anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 seropositivos en el cLIA respectivamente y el 92%, 92%, 100% y 92% fueron anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 seropositivos por IgG LIA, respectivamente.

Después de un seguimiento de 14 años en mujeres de 16 a 23 años, de 10 años en mujeres de 24 a 45 años, y de 10 años en hombres de 16 a 26 años, los individuos que fueron seronegativos para anti-VPH 6, 11, 16 y 18 en el cLIA al final del ensayo estaban aún protegidos frente a la enfermedad clínica.

Evidencia de Respuesta Anamnésica (Memoria Inmune)

La evidencia de una respuesta anamnésica se observó en mujeres vacunadas que eran seropositivas al/los tipo(s) relevante(s) del VPH antes de la vacunación. Además, un subgrupo de mujeres vacunadas que recibieron una dosis de prueba de Gardasil 5 años después del comienzo de la vacunación, mostraron una rápida y fuerte respuesta anamnésica que excedía las GMTs anti-VPH observadas 1 mes después de la tercera dosis.

Individuos infectados por el HIV

Se ha llevado a cabo un estudio universitario para verificar la seguridad e inmunogenicidad de Gardasil en 126 individuos de edades comprendidas entre los 7 y los 12 años infectados por el HIV (96 de los cuales recibieron Gardasil). Se produjo seroconversión a los cuatro antígenos en más del 96% de los individuos. Las GMTs fueron algo más bajas que las notificadas en individuos no infectados por el HIV de la misma edad en otros ensayos. Se desconoce la relevancia clínica de la menor respuesta. El perfil de seguridad fue similar al de los individuos no infectados por el HIV en otros ensayos. El porcentaje de CD4 o el ARN del HIV en plasma no se vieron afectados por la vacunación.

Respuesta inmune a Gardasil siguiendo una pauta de 2 dosis en individuos de 9 a 13 años

Un ensayo clínico mostró que entre las niñas que recibieron 2 dosis distanciadas 6 meses de la vacuna para el VPH, después de un mes de la última dosis, la respuesta de anticuerpos a los 4 tipos de VPH no fue inferior a la de aquellas mujeres jóvenes que recibieron 3 dosis de la vacuna en un periodo de 6 meses.

En el mes 7, en la población por protocolo, la respuesta inmune en niñas de 9 a 13 años de edad (n=241) que recibieron 2 dosis de Gardasil (0, 6 meses) no fue inferior y fue mayor a la respuesta inmune en mujeres de 16 a 26 años de edad (n= 246) que recibieron 3 dosis de Gardasil (0, 2, 6 meses).

A los 36 meses de seguimiento, la GMT en niñas (2 dosis, n= 86) permaneció no inferior a la GMT de mujeres (3 dosis, n= 86) para los 4 tipos de VPH.

En el mismo estudio, en niñas de 9 a 13 años de edad, la respuesta inmune tras una pauta de 2 dosis fue menor que tras una pauta de 3 dosis (n=248 en el Mes 7; n=82 en el Mes 36). Se desconoce la relevancia clínica de estas conclusiones.

Se realizaron análisis post hoc a los 120 meses de seguimiento en niñas (2 dosis, n = 35; 3 dosis, n = 38) y mujeres (3 dosis, n = 30). Las proporciones GMT (niñas que recibieron 2 dosis / mujeres que recibieron 3 dosis) variaron de 0.99 a 2.02 para los 4 tipos de VPH. Las proporciones GMT (niñas que recibieron 2 dosis / niñas que recibieron 3 dosis) variaron de 0.72 a 1.21 para los 4 tipos de VPH. El límite inferior del CI del 95% de todas las proporciones GMT permaneció > 0.5 hasta el mes 120 (excepto para VPH 18 en mujeres que recibieron 2 dosis / mujeres que recibieron 3 dosis).

Las tasas de seropositividad en niñas y mujeres fueron > 95% para VPH 6, 11 y 16, y las tasas de seropositividad para VPH 18 fueron > 80% en niñas que recibieron 2 dosis, > 90% en niñas que recibieron 3 dosis, y > 60 % en mujeres que recibieron 3 dosis, en la cLIA.

Prevención de la papilomatosis respiratoria recurrente de inicio juvenil (JoRRP, por sus siglas en inglés) mediante la vacunación de niñas y mujeres en edad fértil

La JoRRP está causada por la infección de las vías respiratorias superiores, principalmente por los tipos de VPH 6 y 11, que se adquiere por vía vertical (de madre a hijo) durante el parto. Estudios observacionales realizados en EE. UU. y en Australia han demostrado que la incorporación de Gardasil desde 2006 ha provocado un descenso a nivel de población en la incidencia de JoRRP.

4.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

No aplica.

4.3 INFORMACIÓN PRECLÍNICA SOBRE SEGURIDAD

Los estudios de toxicidad a dosis única, dosis repetida y tolerancia local no revelaron ningún riesgo especial en humanos.

Gardasil indujo respuestas de anticuerpos específicos frente a los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH en ratas preñadas, después de una o múltiples inyecciones intramusculares. Los anticuerpos frente a los cuatro tipos del VPH fueron transmitidos a las crías durante la gestación y posiblemente durante la lactancia. No hubo efectos relacionados con el tratamiento sobre el desarrollo, comportamiento, función reproductiva o fertilidad de las crías.

Gardasil, administrada a ratas macho a la dosis humana completa (120 microgramos de proteína total), no tuvo efectos sobre el comportamiento reproductivo incluyendo fertilidad, recuento de esperma y motilidad del esperma y no se produjeron cambios macroscópicos o histomorfológicos de los testículos relacionados con la vacuna, ni efectos sobre el peso de los testículos.

5. INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

5.1 LISTA DE EXCIPIENTES

- Aluminio (en forma de adyuvante sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo)
- Cloruro de sodio
- L-histidina
- Polisorbato 80
- Borato de sodio
- Agua para inyección

5.2 INCOMPATIBILIDADES

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

5.3 VIDA ÚTIL

No utilizar el producto después de la fecha de expira impresa en el envase.

5.4 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Consérvese en refrigeración entre 2°C y 8°C. No congelar. Protéjase de la luz.

GARDASIL se debe administrar lo antes posible una vez que está fuera de refrigeración.

Los estudios de estabilidad indican que los componentes de la vacuna son estables durante 96 horas cuando se almacena a temperaturas desde 8°C a 40°C. Al final de este período, Gardasil se debe utilizar o desechar. Estos datos tienen como objeto orientar a los profesionales de la salud solo en caso de desviación temporal de la temperatura.

5.5 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Caja de cartón con 10 viales de vidrio tipo I incoloro x 0.5 mL.

Caja de cartón con 1 jeringa prellenada de vidrio tipo I incoloro x 0.5 mL + 2 agujas, 1 aguja de 23G x 1" y 1 aguja de 25G x 5/8".

5.6 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN FINAL

Vial:

- Antes de la agitación, Gardasil puede aparecer como un líquido transparente con un precipitado blanco.
- Agitar bien antes de usar para hacer una suspensión. Después de agitar vigorosamente, es un líquido blanco y turbio.
- Examinar la suspensión visualmente para descartar la existencia de partículas y decoloración antes de su administración. Desechar la vacuna si presenta partículas y/o si aparece decolorada.
- Extraer la dosis de 0.5 mL de vacuna del vial de dosis única utilizando una aguja y jeringa estériles.
- Inyectar inmediatamente utilizando la vía intramuscular (IM), preferiblemente en la región deltoidea de la parte superior del brazo o en la zona anterolateral superior del muslo.
- La vacuna se debe administrar tal como se suministra. Se debe utilizar la dosis recomendada completa de la vacuna.

Cualquier vacuna no utilizada o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

Jeringa prellenada:

- Antes de la agitación, Gardasil puede aparecer como un líquido transparente con un precipitado blanco.
- Agitar bien antes de usar, la jeringa prellenada, para hacer una suspensión. Después de agitar vigorosamente, es un líquido blanco y turbio.
- Examinar la suspensión visualmente para descartar la existencia de partículas y decoloración antes de su administración. Desechar la vacuna si presenta partículas y/o si aparece decolorada.
- El envase contiene 2 agujas de diferente longitud, elija la más apropiada para asegurar una administración intramuscular (IM) en función de la talla y peso del individuo.
- Fije la aguja girando en sentido horario hasta que la aguja encaje de forma segura en la jeringa. Administre la dosis completa conforme al protocolo estándar.
- Inyectar inmediatamente utilizando la vía intramuscular (IM), preferiblemente en la región deltoidea de la parte superior del brazo o en la zona anterolateral superior del muslo.
La vacuna se debe administrar tal como se suministra. Se debe utilizar la dosis completa recomendada de la vacuna

Cualquier vacuna no utilizada o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

NOMBRE DE LA DROGUERÍA IMPORTADORA

MERCK SHARP & DOHME PERÚ S.R.L.

Teléfono: 411-5100

FECHA DE REVISIÓN: 10/2024

Copyright ©2023 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA y todas sus afiliadas. Todos los derechos reservados.