

1. NOMBRE DEL PRODUCTO, DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL DEL PRINCIPIO ACTIVO, FORMA FARMACÉUTICA**GARDASIL® 9**

VACUNA NONAVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO
Suspensión Inyectable

2. COMPOSICIÓN POR UNIDAD DE DOSIS

Cada dosis de 0.5 mL contiene:

Ingredientes activos:

Proteína L1 virus de papiloma humano tipo 6 ^{1,2}	30 mcg
Proteína L1 virus de papiloma humano tipo 11 ^{1,2}	40 mcg
Proteína L1 virus de papiloma humano tipo 16 ^{1,2}	60 mcg
Proteína L1 virus de papiloma humano tipo 18 ^{1,2}	40 mcg
Proteína L1 virus de papiloma humano tipo 31 ^{1,2}	20 mcg
Proteína L1 virus de papiloma humano tipo 33 ^{1,2}	20 mcg
Proteína L1 virus de papiloma humano tipo 45 ^{1,2}	20 mcg
Proteína L1 virus de papiloma humano tipo 52 ^{1,2}	20 mcg
Proteína L1 virus de papiloma humano tipo 58 ^{1,2}	20 mcg

¹Proteína 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.

²Adsorbida en Sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo como adyuvante (0.5 miligramos de Al).

Ingredientes inactivos:

Excipientes c.s.p.

3. INFORMACIÓN CLÍNICA**3.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

Gardasil 9 está indicado para la inmunización activa de los individuos desde 9 años contra las siguientes enfermedades causadas por el virus de papiloma humano (HPV, por sus siglas en inglés):

- Lesiones premalignas y cánceres que afectan el cuello uterino, vulva, vagina y ano causados por los tipos de HPV contenidos en la vacuna
- Verrugas genitales (*Condyloma acuminata*) causadas por tipos específicos de HPV.

Ver las secciones 3.4 y 4.1 para la información importante sobre los datos que respaldan estas indicaciones.

El uso de Gardasil 9 debe ser de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓNPosología

Individuos de 9 años a 14 años (inclusive) en el momento de la primera inyección

Gardasil 9 puede administrarse siguiendo una pauta de 2 dosis (0, 6 – 12 meses) (ver sección 4.1). La segunda dosis se debe administrar entre los 5 y 13 meses después de la primera dosis. Si la segunda dosis de la vacuna se administra antes de 5 meses después de la primera dosis, debe administrarse siempre una tercera dosis.

Gardasil 9 puede administrarse siguiendo una pauta de 3 dosis (0, 2, 6 meses). La segunda dosis debe administrarse al menos un mes después de la primera dosis y la tercera dosis debe administrarse al menos tres meses después de la segunda dosis. Todas las tres dosis se deben administrar dentro del periodo de 1 año.

Individuos de 15 años en adelante en el momento de la primera inyección
Gardasil 9 se debe administrar siguiendo una pauta de 3 dosis (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. Todas las tres dosis se deben administrar dentro del periodo de 1 año.

El uso de Gardasil 9 se debe basar en las recomendaciones oficiales.

Se recomienda que los individuos que reciban una primera dosis de Gardasil 9 completen el ciclo de vacunación con Gardasil 9 (ver la sección 3.4).

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

No se realizaron estudios utilizando el régimen mixto (estudios de intercambiabilidad) de las vacunas contra HPV con Gardasil 9.

Los participantes vacunados previamente con un régimen de 3 dosis de la vacuna cuadrivalente contra HPV tipos 6, 11, 16, y 18 (Gardasil), de aquí en adelante denominada la vacuna de virus de papiloma humano cuadrivalente (qHPV, por sus siglas en inglés), pueden recibir 3 dosis de Gardasil 9 (ver la sección 4.1). La vacuna qHPV fue también conocida como Silgard en algunos países.

Población pediátrica (niños <9 años)

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

Método de administración

La vacuna debe administrarse mediante inyección intramuscular. El lugar preferido es el área deltoidea de la parte superior del brazo o en el área anterolateral superior del muslo.

Gardasil 9 no debe inyectarse intravascularmente, subcutáneamente o intradérmicamente. La vacuna no debe mezclarse en la misma jeringa con otras vacunas o solución.

Para obtener instrucciones sobre la manipulación de la vacuna antes de la administración, ver la sección 5.6.

3.3 CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a las sustancias activas o cualquiera de los excipientes listados en la sección 5.1.

Los individuos con hipersensibilidad después de la administración previa de Gardasil 9 o Gardasil no deben recibir Gardasil 9.

3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Trazabilidad

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

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

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre se debe contar con tratamiento médico y supervisión apropiada en caso de reacciones anafilácticas raras después de la administración de la vacuna.

Puede ocurrir síncope (desmayo), algunas veces asociados con caídas o incluso antes de cualquier vacunación, especialmente en adolescentes como una respuesta psicogénica a la inyección con la aguja. Éste puede estar acompañado por diversos signos neurológicos como alteración visual temporal, parestesia y movimientos tónicos-clónicos de las extremidades durante la recuperación. Por lo tanto, los vacunados deben ser observados por aproximadamente 15 minutos después de la vacunación. Es importante que se cuente con procedimientos para evitar una lesión debido al desmayo.

La vacunación debe posponerse en individuos que sufren de una enfermedad febril severa aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, como infección del tracto respiratorio superior leve o fiebre de grado bajo, no es una contraindicación para la inmunización.

Al igual que con cualquier vacuna, la vacunación con Gardasil 9 puede no resultar en la protección de todos los receptores de la vacuna.

La vacuna sólo protegerá contra las enfermedades que son causadas por los tipos de HPV que son el objetivo de la vacuna (ver sección 4.1). Por lo tanto, se deben continuar utilizando precauciones apropiadas contra las enfermedades de transmisión sexual.

La vacuna es para uso profiláctico únicamente y no tiene efecto sobre las infecciones de HPV activas o enfermedad clínica establecida. La vacuna no ha demostrado tener un efecto terapéutico. Por lo tanto, la vacuna no se indica para el tratamiento de cáncer cervical, vulvar, vaginal y anal, lesiones displásicas cervicales, vulvares, vaginales y anales de alto grado o verrugas genitales. Tampoco está prevista para evitar la progresión de otras lesiones establecidas relacionadas al HPV.

Gardasil 9 no previene lesiones causadas por un tipo de HPV de la vacuna en individuos infectados con ese tipo de HPV al momento de la vacunación.

La vacunación no es un sustituto de la detección cervical de rutina. Dado que ninguna vacuna es 100% efectiva y Gardasil 9 no brindará protección contra todos los tipos de HPV, o contra las infecciones de HPV presentes al momento de la vacunación, la detección cervical de rutina sigue siendo críticamente importante y debe seguir las recomendaciones locales.

No se cuenta con datos sobre el uso de Gardasil 9 en individuos con respuesta inmunológica alterada. La seguridad e inmunogenicidad de una vacuna qHPV se ha evaluado en individuos de 7 a 12 años que se sabe están infectados con el Virus de Inmunodeficiencia Humana (HIV, por sus siglas en inglés) (ver sección 4.1).

Los individuos con respuesta inmunológica alterada, debido al uso de terapia inmunosupresora potente, un defecto genético, la infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (HIV) u otras causas pueden no responder a la vacuna.

Esta vacuna debe administrarse con precaución a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación porque puede ocurrir sangrado después de una administración intramuscular en estos individuos.

Actualmente se encuentran en curso estudios de seguimiento de largo plazo para determinar la duración de la protección. (Ver sección 4.1).

No se cuenta con datos de seguridad, inmunogenicidad o eficacia para respaldar la capacidad de intercambio de Gardasil 9 con vacunas contra HPV bivalentes o cuadrivalentes.

Sodio

Este producto farmacéutico contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, en esencia “está 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 las pruebas clínicas no se ha estudiado la seguridad e inmunogenicidad en individuos que han recibido inmunoglobulina o productos derivados de la sangre durante 3 meses antes de la vacunación.

Uso con otras vacunas

Gardasil 9 se puede administrar concomitantemente con una vacuna de refuerzo combinada que contiene difteria (d) y tétano (T) con tos ferina [acelular, componente] (ap) y/o poliomielitis [inactivada] (IPV, por sus siglas en inglés) (vacunas dTap, dT-IPV, dTap-IPV) sin interferencia significativa con la respuesta de anticuerpo a cualquiera de los componentes de cualquier vacuna. Esto se basa en los resultados de una prueba clínica en la cual se administró una vacuna dTap-IPV combinada concomitantemente con la primera dosis de Gardasil 9 (ver sección 3.8).

Uso con anticonceptivos hormonales

En los estudios clínicos, 60.2 % de mujeres de 16 a 26 años que recibieron Gardasil 9 utilizaron anticonceptivos hormonales durante el período de vacunación de los estudios clínicos. El uso de anticonceptivos hormonales no pareció afectar las respuestas inmunológicas de tipo específico a Gardasil 9.

3.6 FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

Una gran cantidad de datos sobre mujeres embarazadas (más de 1,000 resultados de embarazos) indica la ausencia de malformaciones o toxicidad fetal /neonatal para Gardasil 9 (ver la sección 4.1).

Los estudios en animales no indican toxicidad reproductiva (ver la sección 4.3).

Sin embargo, estos datos se consideran insuficientes para recomendar el uso de Gardasil 9 durante el embarazo.

La vacunación debe posponerse hasta completar el embarazo (ver la sección 4.1).

Lactancia

Gardasil 9 se puede utilizar durante la lactancia.

Un total de 92 mujeres estaban dando de lactar durante el período de vacunación de los estudios clínicos de Gardasil 9 en mujeres de 16 a 26 años de edad. En los estudios, la inmunogenicidad de la vacuna fue similar entre las mujeres que daban de lactar y las mujeres que no daban de lactar. Además, el perfil de eventos adversos para las mujeres en periodo de lactancia fue similar al perfil global de seguridad de la población. No hubo eventos adversos serios relacionados con la vacuna informados en recién nacidos que estaban lactando durante el período de vacunación.

Fertilidad

No se cuenta con datos en seres humanos sobre el efecto de Gardasil 9 en la fertilidad. Los estudios en animales no indican efectos dañinos en la fertilidad (ver la sección 4.3).

3.7 EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

Gardasil 9 no tiene influencia o tiene una influencia mínima en la capacidad de conducir o utilizar maquinarias. Sin embargo, algunos de los efectos mencionados bajo la sección 3.8 “Reacciones adversas” pueden afectar temporalmente la capacidad de conducir o utilizar maquinarias.

3.8 REACCIONES ADVERSAS

A. Resumen del perfil de seguridad

En 7 ensayos clínicos, los individuos recibieron Gardasil 9 el primer día del ensayo y aproximadamente 2 y 6 meses después. Se evaluó la seguridad utilizando la vigilancia con ayuda de la tarjeta de informe de vacunación (VRC, por sus siglas en inglés) por 14 días luego de cada inyección de Gardasil 9. Un total de 15,776 individuos (10,495 participantes de 16 a 26 años y 5,281 adolescentes de 9 a 15 años en el reclutamiento) recibieron Gardasil 9. Pocos individuos (0.1%) discontinuaron debido a eventos adversos.

En uno de estos ensayos clínicos en el que participaron 1,053 adolescentes sanos de 11 a 15 años, la administración de la primera dosis de Gardasil 9 concomitantemente con una vacuna de refuerzo combinada contra la difteria, el tétanos, la tos ferina [acelular, componente] y la poliomieltis [inactivada] mostró que se informaron más reacciones en el sitio de la inyección (hinchazón, eritema), dolor de cabeza y pirexia. Las diferencias observadas fueron <10% y en la mayoría de los participantes, las reacciones adversas se informaron como de intensidad leve a moderada (ver la sección 3.5).

En un ensayo clínico que incluyó a 640 individuos de 27 a 45 años y 570 individuos de 16 a 26 años que recibieron Gardasil 9, el perfil de seguridad de Gardasil 9 fue comparable entre los dos grupos de edad.

Las reacciones adversas más comunes observadas con Gardasil 9 fueron reacciones adversas en el sitio de la inyección (84.8% de vacunados dentro de 5 días después de cada visita de vacunación) y dolor de cabeza (13.2% de vacunados dentro de 15 días después de cada visita de vacunación). Estas reacciones adversas usualmente fueron leves a moderadas en intensidad.

B. Resumen tabulado de reacciones adversas

Las reacciones adversas se categorizan por frecuencia usando la siguiente convención:

- Muy común ($\geq 1/10$)
- Común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- Poco común ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$)
- Raro ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$)
- Desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Ensayos clínicos

El cuadro 1 presenta las reacciones adversas consideradas como al menos posiblemente relacionadas con la vacunación y observadas en los receptores de Gardasil 9 con una frecuencia de al menos el 1.0 % de 7 ensayos clínicos (PN 001, 002, 003, 005, 006, 007 y 009, N = 15,776 individuos)(ver la sección 4.1 para una descripción de los ensayos clínicos).

Experiencia posterior a la comercialización

El cuadro 1 también incluye los eventos adversos que se han informado espontáneamente durante el uso posterior a la comercialización de Gardasil 9 a nivel mundial. Sus frecuencias se estimaron en base a los ensayos clínicos relevantes.

Cuadro 1: Reacciones adversas tras la administración de Gardasil 9 en ensayos clínicos y eventos adversos de los datos posteriores a la comercialización

Sistema de clasificación de Órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco común	Linfadenopatía*
Trastornos del sistema inmunológico	Raro	Hipersensibilidad*
	Desconocida	Reacciones anafilácticas*
Trastornos del sistema nervioso	Muy común	Dolor de cabeza
	Común	Vértigo
	Poco común	Síncope algunas veces acompañado por movimientos tónicos-clónicos*
Trastornos gastrointestinales	Común	Náuseas
	Poco común	Vómitos*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco común	Urticaria*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Poco común	Artralgia*, mialgia*.
Trastornos generales y afecciones del sitio de administración	Muy común	En el sitio de la inyección: dolor, hinchazón, eritema
	Común	Pirexia, fatiga En el sitio de la inyección: prurito, hematomas
	Poco común	Astenia*, escalofríos*, malestar general*

* Eventos adversos informados durante el uso posterior a la comercialización de Gardasil 9. La frecuencia se estimó en base a ensayos clínicos relevantes. En el caso de eventos no observados en los ensayos clínicos, la frecuencia se indica como "Desconocida".

Vacuna qHPV

El cuadro 2 incluye los eventos adversos que se han informado espontáneamente durante el uso posterior a la aprobación de la vacuna qHPV y también pueden verse en la experiencia posterior a la comercialización con Gardasil 9. La experiencia de seguridad posterior a la comercialización con la vacuna qHPV es relevante para Gardasil 9 dado que las vacunas contienen proteínas de HPV L1 de los 4 mismos tipos de HPV.

Debido a que estos eventos se informaron voluntariamente en una población de tamaño incierto, no es posible estimar confiablemente su frecuencia o establecer, para todos los eventos, una relación causal a la exposición de la vacuna.

Cuadro 2: Reacciones adversas reportadas de la experiencia posterior a la comercialización con la vacuna qHPV

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Infecciones e infestaciones	Desconocida	Celulitis en el sitio de la inyección.
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Desconocida	Púrpura trombocitopénica idiopática
Trastornos del sistema inmunológico	Desconocida	Reacciones anafilácticas, broncoespasmo

Trastornos del sistema nervioso	Desconocida	Encefalomiелitis diseminada aguda, síndrome de Guillain-Barré.
---------------------------------	-------------	--

Reporte de reacciones adversas sospechosas

El reporte de las reacciones adversas sospechosas después de la autorización del producto farmacéutico es importante. Permite el monitoreo continuo del balance beneficio / riesgo del producto farmacéutico. Se solicita a los profesionales de la salud que reporten cualquier reacción adversa sospechosa a través de Merck Sharp & Dohme Perú S.R.L. al 411-5100.

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

No se han informado casos de sobredosis.

4 ACCIÓN FARMACOLÓGICA

4.1. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas, Vacunas contra el virus de Papiloma, código ATC: J07BM03

Mecanismo de acción

Gardasil 9 es una vacuna nonavalente recombinante, no infecciosa con adyuvante. Se prepara de partículas altamente purificadas similares al virus (VLPs, por sus siglas en inglés) de la proteína principal de la cápside L1 de los mismos cuatro tipos de HPV (6, 11, 16, 18) en la vacuna qHPV y de 5 tipos de HPV adicionales (31, 33, 45, 52, 58). Utiliza el mismo adyuvante de sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo que la vacuna qHPV. Las VLPs no pueden infectar a las células, reproducirse o causar la enfermedad. Se cree que la eficacia de las vacunas VLP L1 está mediada por el desarrollo de una respuesta inmune humoral. Los genotipos utilizados en la vacuna que se corresponden con los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 de HPV, serán referidos como tipos de HPV de la vacuna.

En base a los estudios de epidemiología, se prevé que Gardasil 9 proteja contra los tipos de HPV que causan aproximadamente: 90% de los cánceres cervicales, más de 95% de adenocarcinoma *in situ* (AIS, por sus siglas en inglés), 75-85% de neoplasia intraepitelial cervical de alto grado (CIN, por sus siglas en inglés, 2/3), 85-90% de cánceres vulvares relacionados a HPV, 90-95% de neoplasia intraepitelial vulvar de alto grado relacionado a HPV (VIN, por sus siglas en inglés, 2/3), 80-85% de cánceres vaginales relacionados a HPV, 75-85% de neoplasia intraepitelial vaginal de alto grado relacionado a HPV (VaIN, por sus siglas en inglés, 2/3), 90-95% de cáncer anal relacionado a HPV, 85-90% de neoplasia intraepitelial anal de alto grado relacionada a HPV (AIN, por sus siglas en inglés, 2/3), y 90% de verrugas genitales.

La indicación de Gardasil 9 se basa en:

- Demostración de la eficacia de la vacuna qHPV para prevenir infecciones persistentes y enfermedades relacionadas con los tipos de HPV 6, 11, 16 y 18 en mujeres de 16 a 45 años y hombres de 16 a 26 años.
- Demostración de inmunogenicidad no inferior entre Gardasil 9 y la vacuna qHPV para los tipos de HPV 6, 11, 16 y 18 en niñas de 9 a 15 años, mujeres y hombres de 16 a 26 años; se puede inferir que la eficacia para Gardasil 9 contra la infección persistente y la enfermedad relacionada a los tipos de HPV 6, 11, 16, o 18 es similar a aquella de la vacuna qHPV.
- Demostración de la eficacia contra la infección persistente y enfermedad relacionada a los tipos de HPV 31, 33, 45, 52 y 58 en niñas y mujeres de 16 a 26 años, y

- Demostración de la inmunogenicidad no inferior contra los tipos de HPV de Gardasil 9 en niños y niñas de 9 a 15 años, hombres de 16 a 26 años y mujeres de 27 a 45 años, en comparación con las niñas y mujeres de 16 a 26 años.

Estudios clínicos para Gardasil 9

Se evaluó la eficacia y/o inmunogenicidad de Gardasil 9 en diez estudios clínicos. Los estudios clínicos que evalúan la eficacia de Gardasil 9 contra el placebo no fueron aceptables porque la vacunación contra HPV se recomienda e implementa en muchos países para la protección contra la infección de HPV y la enfermedad por HPV.

Por lo tanto, el estudio clínico fundamental (Protocolo 001) evaluó la eficacia de Gardasil 9 utilizando la vacuna qHPV como un comparador.

La eficacia contra los tipos de HPV 6, 11, 16, y 18 se evaluó principalmente utilizando una estrategia de puente que demostró una inmunogenicidad similar (según se midió mediante los Títulos de la Media Geométrica [GMT, por sus siglas en inglés]) de Gardasil 9 en comparación con la vacuna qHPV (Protocolo 001, GDS01C/ Protocolo 009 y GDS07C/Protocolo 020).

En el estudio pivotal Protocolo 001, la eficacia de Gardasil 9 contra los tipos de HPV 31, 33, 45, 52, y 58 se evaluó en comparación con la vacuna qHPV en mujeres de 16 a 26 años (N=14,204: 7,099 que reciben Gardasil 9; 7,105 que reciben la vacuna qHPV).

El Protocolo 002 evaluó la inmunogenicidad de Gardasil 9 en niñas y niños de 9 a 15 años y mujeres de 16 a 26 años (N=3,066: 1,932 niñas; 666 niños; y 468 mujeres que reciben Gardasil 9).

El Protocolo 003 evaluó la inmunogenicidad de Gardasil 9 en hombres de 16 a 26 años y mujeres de 16 a 26 años (N=2,515: 1,103 hombres heterosexuales [HM, por sus siglas en inglés]; 313 hombres que tienen relaciones sexuales con hombres [MSM, por sus siglas en inglés]; y 1,099 mujeres que reciben Gardasil 9).

El Protocolo 004 evaluó la inmunogenicidad de Gardasil 9 en mujeres de 16 a 45 años (N=1,210: 640 mujeres de 27 a 45 años y 570 mujeres de 16 a 26 años).

Los Protocolos 005 y 007 evaluaron Gardasil 9 administrado concomitantemente con vacunas recomendadas rutinariamente en niñas y niños de 11 a 15 años (N=2,295).

El Protocolo 006 evaluó la administración de Gardasil 9 a niñas y mujeres de 12 a 26 años previamente vacunadas con la vacuna qHPV (N=921; 615 reciben Gardasil 9 y 306 reciben placebo).

GDS01C/Protocolo 009 evaluó la inmunogenicidad de Gardasil 9 en niñas de 9 a 15 años (N=600; 300 reciben Gardasil 9 y 300 reciben la vacuna qHPV).

El GDS07C/Protocolo 020 evaluó la inmunogenicidad de Gardasil 9 en hombres de 16 a 26 años (N = 500; 249 recibieron Gardasil 9 y 251 recibieron la vacuna qHPV).

El Protocolo 010 evaluó la inmunogenicidad de dos dosis de Gardasil 9 en niñas y niños de 9 a 14 años, y de tres dosis de Gardasil 9 en niñas de 9 a 14 años y mujeres de 16 a 26 años (N = 1,518; 753 niñas; 451 niños y 314 mujeres).

Estudios que respaldan la eficacia de Gardasil 9 contra los tipos de HPV 6, 11, 16, 18

Eficacia de la vacuna de qHPV contra los tipos 6, 11, 16, 18 de HPV

La eficacia y la efectividad a largo plazo de los puntos finales de enfermedades relacionadas con HPV contra HPV 6, 11, 16 y 18 se han demostrado en estudios clínicos en la Población Por Protocolo de eficacia (PPE, por sus siglas en inglés). La población PPE consistió en individuos que recibieron las 3

dosis de la vacuna qHPV en el estudio base dentro del primer año de reclutamiento sin grandes desviaciones del protocolo del estudio, fueron seronegativos al tipo (s) de HPV relevante (tipos 6, 11, 16 y 18) antes de la dosis 1, y entre los sujetos de 16 años y más al momento del reclutamiento en el estudio base, PCR negativo para el tipo (s) de HPV relevante antes de la dosis 1 a un mes después de la dosis 3 (Mes 7).

En mujeres de 16 a 26 años de edad (N = 20,541), la eficacia contra el CIN2/3 relacionado con el HPV de 16 y 18 años, el AIS o el cáncer de cuello uterino fue del 98,2% (CI de 95%: 93,5, 99,8) según el seguimiento de 4 años (mediana 3,6 años); la eficacia contra enfermedades relacionadas al HPV 6, 11, 16 o 18 fue de 96,0% (CI de 95%: 92,3, 98,2) para CIN o AIS, 100% (CI de 95%: 67,2, 100) para VIN2/3, 100% (95 % CI: 55,4, 100) para VaIN2/3, y 99,0% (CI de 95%: 96,2, 99,9) para verrugas genitales.

En mujeres de 24 a 45 años de edad (N = 3,817) la eficacia contra la infección persistente relacionada al HPV 6, 11, 16 y 18, verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cáncer de cuello uterino fue de 88,7 % (CI de 95%: 78,1, 94,8).

En hombres de 16 a 26 años de edad (N = 4,055), la eficacia contra las enfermedades relacionadas al HPV 6, 11, 16 o 18 fue de 74,9% (CI de 95%: 8,8, 95,4) para AIN 2/3 (duración media de seguimiento de 2,15 años), 100,0% (IC de 95%: 52,1, 100) para neoplasia intraepitelial peneana/perineal/perianal (PIN, por sus siglas en inglés) 1/2/3, y 89,3% (IC de 95%: 65,3, 97,9) para verrugas genitales (duración media de seguimiento de 4 años).

En el estudio de registro de extensión a largo plazo para mujeres de 16 a 23 años (n = 2,121), no se observaron casos de CIN de alto grado hasta aproximadamente 14 años. En este estudio, se demostró estadísticamente una protección duradera a aproximadamente 12 años.

En los estudios clínicos de extensiones a largo plazo, no se observaron casos de neoplasia intraepitelial de alto grado ni casos de verrugas genitales:

- durante 10,7 años en niñas (n = 369) y 10,6 años en niños (n = 326), 9-15 años de edad en el momento de la vacunación (seguimiento medio de 10,0 años y 9,9 años, respectivamente);
- hasta los 11,5 años en los hombres (n = 917), de 16 a 26 años de edad en el momento de la vacunación (seguimiento medio de 9,5 años); y hasta 10,1 años en mujeres (n = 685), de 24 a 45 años de edad en el momento de la vacunación (seguimiento medio de 8,7 años).

Puente de inmunogenicidad de la vacuna qHPV a Gardasil 9 para los tipos de HPV 6, 11, 16, 18

Se realizó la comparación de Gardasil 9 con la vacuna qHPV con respecto a los tipos de HPV 6, 11, 16, y 18 en una población de mujeres de 16 a 26 años del Protocolo 001, niñas de 9 a 15 años del GDS01C/Protocolo 009 y hombres de 16 a 26 años del GDS07C/Protocolo 020.

Se realizó un análisis estadístico de no inferioridad en el mes 7 que compara GMTs cLIA anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, y anti-HPV 18 entre los individuos que recibieron Gardasil 9 y los individuos que recibieron Gardasil. Las respuestas inmunológicas, medidas mediante GMT, para Gardasil 9 no fueron inferiores a las respuestas inmunológicas para Gardasil (Cuadro 3). En los estudios clínicos, 98,2% a 100% que recibieron Gardasil 9 se tornaron seropositivos para los anticuerpos contra todos los 9 tipos de la vacuna para el mes 7 entre todos los grupos probados. En el Protocolo 001, las GMT para HPV-6, -11, -16 y -18 fueron comparables en sujetos que recibieron la vacuna contra el qHPV o Gardasil 9 durante al menos 3,5 años.

Cuadro 3: Comparación de las respuestas inmunológicas (en base a cLIA) entre Gardasil 9 y la vacuna qHPV para los tipos de HPV 6, 11, 16, y 18 en la Población Por Protocolo de Inmunogenicidad (PPI, por sus siglas en inglés) * de niñas de 9 a 15 años y mujeres y hombres de 16 a 26 años

POBLACIÓN	Gardasil 9		Vacuna qHPV		Gardasil 9/ Vacuna qHPV	
	N (n)	GMT (CI de 95 %) mMU ^s mL	N (n)	GMT (CI de 95 %) mMU ^s mL	Proporción GMT	(CI de 95 %) [#]
Anti-HPV 6						
Niñas de 9 a 15 años	300 (273)	1679.4 (1518.9, 1856.9)	300 (261)	1565.9 (1412.2, 1736.3)	1.07	(0.93, 1.23)
Mujeres de 16 a 26 años	6792 (3993)	893.1 (871.7, 915.1)	6795 (3975)	875.2 (854.2, 896.8)	1.02	(0.99, 1.06) [¶]
Hombres de 16 a 26 años	249 (228)	758.3 (665.9, 863.4)	251 (226)	618.4 (554.0, 690.3)	1.23	(1.04, 1.45) [¶]
Anti-HPV 11						
Niñas de 9 a 15 años	300 (273)	1315.6 (1183.8, 1462.0)	300 (261)	1417.3 (1274.2, 1576.5)	0.93	(0.80, 1.08)
Mujeres de 16 a 26 años	6792 (3995)	666.3 (649.6, 683.4)	6795 (3982)	830.0 (809.2, 851.4)	0.80	(0.77, 0.83) [¶]
Hombres de 16 a 26 años	249 (228)	681.7 (608.9, 763.4)	251 (226)	769.1 (683.5, 865.3)	0.89	(0.76, 1.04) [¶]
Anti-HPV 16						
Niñas de 9 a 15 años	300 (276)	6739.5 (6134.5, 7404.1)	300 (270)	6887.4 (6220.8, 7625.5)	0.97	(0.85, 1.11) [¶]
Mujeres de 16 a 26 años	6792 (4032)	3131.1 (3057.1, 3206.9)	6795 (4062)	3156.6 (3082.3, 3232.7)	0.99	(0.96, 1.03) [¶]
Hombres de 16 a 26 años	249 (234)	3924.1 (3513.8, 4382.3)	251 (237)	3787.9 (3378.4, 4247.0)	1.04	(0.89, 1.21) [¶]
Anti-HPV 18						
Niñas de 9 a 15 años	300 (276)	1956.6 (1737.3, 2203.7)	300 (269)	1795.6 (1567.2, 2057.3)	1.08	(0.91, 1.29) [¶]
Mujeres de 16 a 26 años	6792 (4539)	804.6 (782.7, 827.1)	6795 (4541)	678.7 (660.2, 697.7)	1.19	(1.14, 1.23) [¶]
Hombres de 16 a 26 años	249 (234)	884.3 (766.4, 1020.4)	251 (236)	790.9 (683.0, 915.7)	1.12	(0.91, 1.37) [¶]

* La población PPI incluye individuos que recibieron las 3 dosis dentro de los rangos de días predefinidos, no tuvieron desviaciones mayores del protocolo de estudio, cumplieron los criterios predefinidos para el intervalo entre la visita del Mes 6 y Mes 7, fueron seronegativos a los tipos de HPV relevantes (Tipos 6, 11, 16, y 18) antes de la dosis 1, y entre las mujeres de 16 a 26 años, fueron PCR negativas al tipo de HPV relevante antes de la dosis 1 hasta un mes después de la dosis 3 (Mes 7).

[§]mMU, por sus siglas en inglés = milli-Unidades Merck.

[¶]Valor p <0.001.

[#]La demostración de no inferioridad requería que el límite inferior del intervalo de confianza al 95% de la relación GMT sea mayor que 0.67.

CI, por sus siglas en inglés = Intervalo de confianza.

GMT=Títulos de la media geométrica.

cLIA= Inmunoensayo competitivo Luminex.

N= Número de individuos aleatorizados al grupo de vacunación respectivo que recibieron al menos una inyección.

n= Número de individuos que contribuyeron al análisis.

Estudios que respaldan la eficacia de Gardasil 9 contra los tipos de HPV 31, 33, 45, 52, y 58

Se evaluó la eficacia de Gardasil 9 en mujeres de 16 a 26 años en un estudio clínico, aleatorizado, en doble ciego, controlado con comparador activo (Protocolo 001) que incluyó un total de 14,204 mujeres (Gardasil 9 = 7,099; vacuna qHPV = 7,105). Los participantes recibieron seguimiento hasta el mes 67 después de la dosis 3 con una mediana de duración de 43 meses después de la dosis 3.

Gardasil 9 fue eficaz en prevenir la infección persistente y enfermedad relacionadas a HPV 31, 33, 45, 52 y 58 (Cuadro 4). Gardasil 9 también redujo la incidencia de anomalías en la prueba de Papanicolaou, procedimientos genitales externos y cervicales (es decir, biopsias) y procedimientos de terapia definitiva cervical relacionados a HPV 31, 33, 45, 52 y 58 (Cuadro 4).

Cuadro 4: Análisis de eficacia de Gardasil 9 contra los tipos de HPV 31, 33, 45, 52, y 58 en la población PPE[‡] de mujeres de 16 a 26 años

Punto final de la enfermedad	Gardasil 9 N= 7099		Vacuna qHPV N=7105		% Eficacia ** (CI de 95 %)
	n	Número de casos*	n	Número de casos*	
CIN 2/3, AIS, Cáncer cervical, VIN 2/3, VaIN 2/3, cáncer vulvar y cáncer vaginal^α relacionado a HPV 31, 33, 45, 52, 58	6016	1	6017	38	97.4 (85.0, 99.9)
CIN 2/3 o AIS ^α relacionado a HPV 31, 33, 45, 52, 58	5949	1	5943	35	97.1 (83.5, 99.9)
CIN2 relacionado a HPV 31, 33, 45, 52, 58	5949	1	5943	32	96.9 (81.5, 99.8)
CIN3 relacionado a HPV 31, 33, 45, 52, 58	5949	0	5943	7	100 (39.4, 100)
VIN 2/3, VaIN 2/3 relacionado a HPV 31, 33, 45, 52, 58	6009	0	6012	3	100.0 (-71.5, 100.0)
Infección persistente ≥ 6 Meses relacionada a HPV 31, 33, 45, 52, 58[§]	5941	41	5955	946	96.0 (94.6, 97.1)
Infección persistente ≥ 12 Meses relacionada a HPV 31, 33, 45, 52, 58[¶]	5941	23	5955	657	96.7 (95.1, 97.9)
ASC-US HR-HPV positiva o anomalía de papanicolaou empeorada[#] relacionada a HPV 31, 33, 45, 52, 58	5883	37	5882	506	92.9 (90.2, 95.1)
Procedimientos de terapia definitiva cervical relacionados a HPV 31, 33, 45, 52, 58[†]	6013	4	6014	41	90.2 (75.0, 96.8)

[‡]La población PPE incluye individuos que recibieron las 3 dosis dentro de 1 año del enrolamiento, no tuvieron desviaciones mayores del protocolo de estudio, y no tuvieron exposición previa (PCR negativos y seronegativos) a los tipos de HPV relevantes (tipos 31, 33, 45, 52, y 58) antes de la dosis 1 y que permanecieron siendo PCR negativos al tipo de HPV relevante hasta un mes post-dosis 3 (Mes 7).

N=Número de individuos aleatorizado al grupo de vacunación respectivo que recibieron al menos una inyección
n=Número de individuos que contribuyen al análisis

[§]Infección persistente detectada en las muestras de dos o más visitas consecutivas con 6 meses (ventanas de visita de ±1 mes) de diferencia.

[¶]Infección persistente detectada en las muestras de tres o más visitas consecutivas con 6 meses (ventanas de visita de ±1 mes) de diferencia.

[#]Prueba de Papanicolaou.

CI, por sus siglas en inglés = Intervalo de confianza.

ASC-US, por sus siglas en inglés = Células escamosas atípicas de significancia no determinada.

HR, por sus siglas en inglés = Alto riesgo.

* Número de individuos con al menos 1 visita de seguimiento después del Mes 7

** Participantes que recibieron seguimiento hasta por 67 meses después de la dosis 3 (mediana de 43 meses después de la dosis 3)

^αNo se diagnosticó ningún caso de cáncer cervical, VIN2/3, cáncer vulvar y vaginal en la población PPE

[†] Procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa (LEEP, por sus siglas en inglés) o conización

Evaluación adicional de la eficacia de Gardasil 9 frente a los tipos de HPV de la vacuna

Dado que la eficacia de Gardasil 9 no se pudo evaluar contra el placebo, se realizaron los siguientes análisis exploratorios.

Evaluación de la eficacia de Gardasil 9 frente a enfermedades cervicales de alto grado causadas por los tipos de HPV de la vacuna en la PPE

La eficacia de Gardasil 9 contra CIN 2 o peor relacionada a los tipos de HPV de la vacuna en comparación con la vacuna qHPV fue 94.4% (CI de 95% 78.8; 99.0) con 2/5,952 versus 36/5,947 casos. La eficacia de Gardasil 9 contra CIN 3 relacionada a los tipos de HPV de la vacuna en comparación con la vacuna qHPV fue 100% (CI de 95% 46.3; 100.0) con 0/5,952 versus 8/5,947 casos.

Impacto de Gardasil 9 contra la biopsia cervical y terapia definitiva relacionada a los tipos de HPV de la vacuna en la PPE

La eficacia de Gardasil 9 contra la biopsia cervical relacionada a los tipos de HPV de la vacuna en comparación con la vacuna qHPV fue 95.9% (CI de 95% 92.7; 97.9) con 11/6,016 versus 262/6,018 casos. La eficacia de Gardasil 9 contra la terapia definitiva cervical (incluyendo el procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa [LEEP] o conización) relacionado a los tipos de HPV de la vacuna en comparación con la vacuna qHPV fue 90.7% (CI de 95% 76.3; 97.0) con 4/6,016 versus 43/6,018 casos.

Estudios de efectividad a largo plazo

Se está realizando un seguimiento a un subgrupo de individuos durante 10 a 14 años después de la vacunación con Gardasil 9, para evaluar la seguridad, inmunogenicidad y efectividad contra enfermedades clínicas relacionadas con los tipos de HPV de la vacuna.

En las extensiones a largo plazo de los estudios clínicos Protocolos 001 y 002, se observó la efectividad en la población PPE. La población PPE incluye a individuos que:

- recibieron las 3 dosis de la vacuna dentro del primer año desde el reclutamiento sin desviaciones importantes del protocolo del estudio,
- fueron seronegativos a el/los tipo(s) del HPV relevante(s) de la vacuna antes de la dosis 1 y en mujeres de 16 a 26 años, PCR negativo a el/los tipo(s) del HPV relevante(s) de la vacuna antes de la dosis 1 durante un mes después de la dosis 3 (Mes 7).

En el estudio de registro, Protocolo 001, no se observaron casos de CIN de alto grado relacionados con los tipos de HPV de la vacuna durante 9.5 años después de la dosis 3 (mediana de seguimiento de 6.3 años) en mujeres (n = 1,448) con edades comprendidas entre 16 y 26 años en el momento de la vacunación con Gardasil 9.

En el estudio de extensión, Protocolo 002, no se observaron casos de neoplasia intraepitelial de alto grado o verrugas genitales durante 11.0 años después de la dosis 3 (mediana de seguimiento de 10.0 años) en niñas (n = 872) y durante 10.6 años después de la dosis 3 (mediana de seguimiento de 9.9 años) en niños (n = 262) que tenían entre 9 y 15 años en el momento de la vacunación con Gardasil 9. Las tasas de incidencia de infecciones persistentes de 6 meses en niñas y niños relacionadas con los tipos del VPH de la vacuna observadas durante el estudio fueron 52,4 y 54,6 por cada 10.000 años-persona, respectivamente, y estaban dentro de los rangos de las tasas de incidencia esperadas en cohortes vacunadas de edad similar (basado en los resultados de estudios de eficacia anteriores de Gardasil 9 y la vacuna VPHq).

Inmunogenicidad

El título anti-HPV mínimo que confiere eficacia protectora aún no ha sido determinado.

Se utilizaron inmunoensayos de tipo específico con estándares tipo específicos para evaluar la inmunogenicidad de cada tipo de HPV de la vacuna. Estos ensayos midieron los anticuerpos contra los epitopos neutralizantes para cada tipo de HPV. Las escalas para estos ensayos son únicas para cada tipo de HPV; por ende, no son apropiadas las comparaciones entre los tipos y otros ensayos.

Respuesta inmunológica a Gardasil 9 en el Mes 7

Se midió la inmunogenicidad mediante (1) el porcentaje de individuos que fueron seropositivos para anticuerpos contra el tipo de HPV de la vacuna relevante y (2) el Título de la Media Geométrica (GMT).

Gardasil 9 indujo respuestas anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, anti-HPV 18, anti-HPV 31, anti-HPV 33, anti-HPV 45, anti-HPV 52, y anti-HPV 58 robustas medidas en el mes 7, en los Protocolos 001, 002, 004, 005, 007, y GDS01C/Protocolo 009. En los estudios clínicos, 99.2% a 100% que recibieron Gardasil 9 se tornaron seropositivos para los anticuerpos contra todos los 9 tipos de la vacuna para el Mes 7 entre todos los grupos probados. Los GMTs fueron más altos en las niñas y niños que en las mujeres de 16 a 26 años y mayores en niños que en niñas y mujeres. Como se esperaba para las mujeres de 27 a 45 años (Protocolo 004), los GMT observados fueron más bajos que los observados en mujeres de 16 a 26 años.

Las respuestas anti-HPV en el Mes 7 entre las niñas y niños de 9 a 15 años fueron similares a las respuestas anti-HPV en mujeres de 16 a 26 años en la base de datos combinada de los estudios de inmunogenicidad para Gardasil 9.

En base a este puente de inmunogenicidad, se infiere la eficacia de Gardasil 9 en niñas y niños de 9 a 15 años.

En el Protocolo 003, los GMTs del anticuerpo anti-HPV en el Mes 7 entre los niños y hombres de 16 a 26 años (HM) fueron similares a los GMTs de anticuerpo anti-HPV entre las niñas y mujeres de 16 a 26 años para los tipos de HPV de la vacuna. También se observó una alta inmunogenicidad en MSM de 16 a 26 años, aunque menor que en HM, similar a la vacuna qHPV. En el Protocolo 020/GDS07C, las GMTs de anticuerpos anti-HPV en el Mes 7 entre niños y hombres (HM) de 16 a 26 años fueron comparables a las GMTs de anticuerpos anti-HPV entre niños y hombres (HM) de 16 a 26 años a los que se administró la vacuna qHPV para HPV 6, 11, 16 y 18. Estos resultados respaldan la eficacia de Gardasil 9 en la población masculina.

En el Protocolo 004, los GMT de anticuerpos anti-HPV en el mes 7 entre mujeres de 27 a 45 años no fueron inferiores a los GMT de anticuerpos anti-HPV entre niñas y mujeres de 16 a 26 años para los tipos HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 con proporciones GMT entre 0.66 y 0.73. En un análisis post hoc para los tipos HPV 6 y 11, las proporciones de GMT fueron 0.81 y 0.76 respectivamente. Estos resultados respaldan la eficacia de Gardasil 9 en mujeres de 27 a 45 años.

Persistencia de la respuesta inmunológica a Gardasil 9

En la extensión de seguimiento a largo plazo de los estudios clínicos Protocolos 001 y 002, se observó una persistencia de las respuestas de anticuerpos:

- durante al menos 5 años en mujeres de 16 a 26 años en el momento de la vacunación con Gardasil 9, según el tipo de HPV, 78 a 100% de los sujetos eran seropositivos; sin embargo, la eficacia se mantuvo en todos los sujetos, independientemente del estado de seropositividad para cualquier tipo de HPV de la vacuna hasta el final del estudio (hasta 67 meses después de la dosis 3, con una mediana de seguimiento de 43 meses después de la dosis 3),
- durante al menos 10 años en niñas y niños de 9 a 15 años en el momento de la vacunación con Gardasil 9; dependiendo del tipo de HPV, 81 a 98% de los sujetos fueron seropositivos.

Evidencia de respuesta anamnésica (memoria inmune)

Se observó la evidencia de una respuesta anamnésica en mujeres vacunadas que eran seropositivas a tipos de HPV relevantes antes de la vacunación. Además, las mujeres (n = 150) que recibieron 3 dosis de Gardasil 9 en el Protocolo 001 y una dosis de estimulación de 5 años más tarde, exhibieron una respuesta anamnésica rápida y fuerte que excedió las GMTs anti-HPV observadas 1 mes después de la dosis 3.

Administración de Gardasil 9 a individuos previamente vacunados con la vacuna qHPV

El Protocolo 006 evaluó la inmunogenicidad de Gardasil 9 en 921 niñas y mujeres (de 12 a 26 años) que habían sido vacunadas previamente con la vacuna qHPV. Para los participantes que reciben Gardasil 9 después de recibir 3 dosis de la vacuna qHPV, hubo un intervalo de al menos 12 meses entre la culminación de la vacunación con la vacuna qHPV y el inicio de la vacunación con Gardasil 9 con un régimen de 3 dosis (el intervalo de tiempo osciló desde aproximadamente 12 a 36 meses).

La seropositividad a los tipos de HPV de la vacuna en la población según el protocolo osciló de 98.3 a 100% para el mes 7 en individuos que recibieron Gardasil 9. Los GMTs a los tipos de HPV 6, 11, 16, 18 fueron más altos que en la población que no había recibido previamente la vacuna qHPV en otros estudios mientras que los GMTs a los Tipos de HPV 31, 33, 45, 52 y 58 fueron menores. Se desconoce la significancia clínica de esta observación.

Inmunogenicidad en sujetos infectados por HIV

No se realizó ningún estudio clínico de Gardasil 9 en individuos infectados por el HIV.

Se realizó un estudio que documenta la seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna qHPV en 126 sujetos infectados por el HIV de 7 a 12 años de edad con CD4% ≥ 15 y al menos 3 meses de terapia antirretroviral altamente activa (HAART, por sus siglas en inglés) para sujetos con un CD4% < 25 (de los cuales 96 recibieron la vacuna qHPV). La seroconversión a los cuatro antígenos ocurrió en más del 96% de los sujetos. Los GMT fueron algo más bajos que los informados en sujetos no infectados por HIV de la misma edad en otros estudios. Se desconoce la relevancia clínica de la respuesta inferior. El perfil de seguridad fue similar a los sujetos no infectados por HIV en otros estudios. El ácido ribonucleico (RNA, por sus siglas en inglés) del HIV del CD4% o plasma no se vio afectado por la vacunación.

Respuestas Inmunitarias a Gardasil 9 siguiendo una pauta de 2 dosis en individuos de 9 a 14 años

El Protocolo 010 midió las respuestas de anticuerpos HPV contra los 9 tipos de HPV después de la vacunación con Gardasil 9 en las siguientes cohortes: niños y niñas de 9 a 14 años que recibieron 2 dosis con un intervalo de 6 meses o 12 meses (+/- 1 mes); niñas de 9 a 14 años que recibieron 3 dosis (a los 0, 2, 6 meses); y mujeres de 16 a 26 años que recibieron 3 dosis (a los 0, 2, 6 meses).

Un mes después de la última dosis del régimen asignado, entre el 97.9% y el 100% de los sujetos en todos los grupos se convirtió en seropositivos para anticuerpos contra los 9 tipos de HPV de la vacuna. Los GMTs fueron mayores en los niños y niñas que recibieron 2 dosis de Gardasil 9 (ya sea 0, 6 meses o 0, 12 meses) que en niñas y mujeres de 16 a 26 años que recibieron 3 dosis de Gardasil 9 (a 0, 2, 6 meses) para cada uno de los 9 tipos de HPV de la vacuna. Sobre la base de esta inmunogenicidad puente, se infiere la eficacia del régimen de 2 dosis de Gardasil 9 en niñas y niños de 9 a 14 años.

En el mismo estudio, en niños y niñas de 9 a 14 años, los GMTs un mes después de la última dosis de la vacuna fueron numéricamente inferiores para algunos tipos de vacunas después de una pauta de 2 dosis que después de una pauta de 3 dosis (es decir, los tipos de HPV 18, 31, 45, y 52 después de 0, 6 meses y el tipo de HPV 45 después de 0, 12 meses). La relevancia clínica de estos hallazgos es desconocida.

En niñas y niños que recibieron 2 dosis en intervalos de 6 o 12 meses (+/- 1 mes), se demostró la persistencia de la respuesta de anticuerpos hasta el Mes 36; según el tipo de HPV, del 81% al 99% de niñas y niños que recibieron 2 dosis en el intervalo de 6 meses y del 88% al 100% de niñas y niños que recibieron 2 dosis en el intervalo de 12 meses fueron seropositivos. En el Mes 36, las GMTs en niñas y niños de 9 a 14 años que recibieron 2 dosis en un intervalo de 6 meses (+/- 1 mes) no fueron inferiores a las GMTs en mujeres de 16 a 26 años que recibieron 3 dosis de Gardasil 9.

En un ensayo clínico, se ha demostrado la persistencia de la respuesta de anticuerpos durante al menos 10 años en niñas de 9 a 13 años que recibieron 2 dosis de vacuna qHPV.

La duración de la protección de una pauta de 2 dosis de Gardasil 9 no se ha establecido.

Embarazo

No se realizaron estudios específicos de Gardasil 9 en mujeres embarazadas. La vacuna qHPV se utilizó como un control activo durante el programa de desarrollo clínico para Gardasil 9.

Durante el desarrollo clínico de Gardasil 9; 2,586 mujeres (1,347 en el grupo de Gardasil 9 vs. 1,239 en el grupo de la vacuna qHPV) informaron al menos un embarazo. Los tipos de anomalías o proporción de embarazos con resultado adverso en individuos que recibieron Gardasil 9 o la vacuna qHPV fueron similares y consistentes con la población general.

4.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

No aplica.

4.3 INFORMACIÓN PRECLÍNICA SOBRE SEGURIDAD

Un estudio de toxicidad de dosis repetida en ratas que incluyó una evaluación de la toxicidad de dosis única y tolerancia local no reveló riesgos especiales para los seres humanos.

Gardasil 9 administrado a ratas hembra no tuvo efectos en el rendimiento del apareamiento, fertilidad o desarrollo embrionario / fetal.

Gardasil 9 administrado a ratas hembra no tuvo efectos en el desarrollo, comportamiento, rendimiento reproductivo o fertilidad de la descendencia. Los anticuerpos contra todos los 9 tipos de HPV se transfirieron a la descendencia durante la gestación y lactancia.

5 INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

5.1 LISTA DE EXCIPIENTES

Aluminio (como 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, este producto farmacéutico no debe mezclarse con otros productos farmacéuticos.

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 - 8°C. No congelar. Protéjase de la luz.

Gardasil 9 debe administrarse tan pronto como sea posible luego de ser retirado del refrigerador.

La información de estabilidad indica que los componentes de la vacuna son estables por 96 horas cuando son almacenados a las temperaturas de 8°C a 40°C o durante 72 horas cuando se almacena a

temperaturas de 0°C a 2°C. Al término de este periodo Gardasil 9 debería ser usado o descartado. Esta información intenta guiar al profesional de la salud solamente en caso de una excursión temporal de temperatura.

5.5 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Caja de cartón con 01 blíster incoloro conteniendo 01 jeringa prellenada de vidrio Tipo I incoloro x 0.5 mL + 02 agujas (23G x 1" y/o 25G x 5/8").

5.6 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN FINAL

Gardasil 9 Suspensión inyectable en jeringa prellenada:

- Gardasil 9 puede lucir como un líquido transparente con un precipitado blanco antes de la agitación.
- Agitar bien la jeringa prellenada antes de usar, para preparar una suspensión. Después de la agitación exhaustiva, es un líquido turbio de color blanco.
- Inspeccionar la suspensión visualmente respecto a partículas extrañas y decoloración antes de la administración. Desechar la vacuna si hay presencia de partículas o si aparece decoloración.
- Elegir una aguja apropiada para asegurar una administración intramuscular (IM) dependiendo del tamaño del paciente y de su peso.
- En el empaque con agujas, se brindan dos agujas de diferentes longitudes por jeringa.
- Coloque la aguja girándola en sentido horario hasta que encaje firmemente en la jeringa. Administrar la dosis completa según el protocolo estándar.
- Inyectar inmediatamente utilizando la vía intramuscular (IM), de preferencia en el área deltoidea de la parte superior del brazo o el área anterolateral superior del muslo.
- La vacuna debe utilizarse tal como se suministra. Se debe utilizar la dosis completa recomendada de la vacuna.

Cualquier vacuna no utilizada o material de desecho debe desecharse de acuerdo con los requerimientos locales.

NOMBRE DE LA DROGUERÍA IMPORTADORA

MERCK SHARP & DOHME PERU S.R.L.

Teléfono: 411-5100

FECHA DE REVISIÓN: 05/2022