

GARDASIL® SUSPENSIÓN INYECTABLE

(Vacuna Recombinante Tetravalente Adsorbida contra el virus de Papiloma Humano (Tipos 6, 11, 16, 18))

GARDASIL® SUSPENSIÓN INYECTABLE JERINGA PRELLENADA

(Vacuna Recombinante Tetravalente Adsorbida contra el virus de Papiloma Humano (Tipos 6, 11, 16, 18))

I. CLASE TERAPÉUTICA

GARDASIL es una vacuna tetravalente recombinante que protege contra Virus de Papiloma Humano (VPH).

QUÍMICA:

La vacuna tetravalente de partículas de Virus de Papiloma Humano (VLP vacuna contra el VPH) es una suspensión líquida estéril preparada a partir de las partículas altamente purificadas similares a virus (VLP) de la proteína principal recombinante (L1) de los tipos 6, 11, 16, y 18 de VPH. Las proteínas L1 se producen mediante fermentaciones separadas en *Saccharomyces cerevisiae* recombinante CANADE 3C-5 (cepa 1895) y es auto-ensamblada en VLP. Las VLPs para cada tipo se purifican y se adsorbe en adyuvante que contiene aluminio (sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo). La vacuna tetravalente de VLP VPH se prepara combinando adsorbido VLPs de cada tipo de VPH, la formulación contiene adyuvante aluminio, y un tampón.

COMPOSICIÓN:**Ingredientes Activos:**

GARDASIL es una preparación estéril de administración intramuscular. Cada dosis de 0.5-mL contiene aproximadamente 20 mcg de proteína L1 VPH Tipo 6, 40 mcg de proteína L1 VPH Tipo 11, 40 mcg de proteína L1 VPH Tipo 16, y 20 mcg Proteína L1 VPH Tipo 18.

Ingredientes Inactivos:

Cada dosis de 0.5-mL contiene aproximadamente 225 mcg de aluminio (en forma de adyuvante sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo), 9.56 mg de cloruro de sodio, 0.78 mg de L-histidina, 50 mcg de polisorbato 80, 35 mcg de borato de sodio, y agua para inyección. El producto no contiene preservativo ni antibióticos.

II. INDICACIONES

GARDASIL es una vacuna indicada en niñas y mujeres de 9 a 45 años para la prevención de cáncer cervical y lesiones precancerosas o displásicas, verrugas genitales, e infección causada por los tipos de Virus de Papiloma Humano (VPH) que son el objetivo de la vacuna.

GARDASIL está indicada para prevenir las siguientes enfermedades:

- Cáncer de cuello uterino causado por VPH tipos 16 y 18
- Verrugas genitales (condiloma acuminado) causadas por VPH tipos 6 y 11

Además de prevenir las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por VPH tipos 6, 11, 16 y 18:

GARDASIL está indicada para la prevención de lo siguiente causado por VPH 6, 11, 16 y 18:

- Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 2 y 3 Adenocarcinoma cervical *in situ* (AIS)
- Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) grado 1

III. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Dosificación

GARDASIL se debe administrar intramuscularmente como 3 dosis separadas de 0.5 mL de acuerdo con el siguiente programa:

Primera dosis: en la fecha elegida

Segunda dosis: 2 meses después de la primera dosis

Tercera dosis: 6 meses después de la primera dosis

Se anima a que los individuos cumplan un programa de vacunación de 0, 2, y 6 meses. Sin embargo, en estudios clínicos, se ha demostrado la eficacia en individuos que recibieron las 3 dosis en un período de 1 año. La segunda dosis se deberá administrar al menos 1 mes después de la primera dosis, y la tercera dosis se deberá administrar al menos 3 meses después de la segunda dosis. Las tres dosis deben ser administradas dentro de un período de 1 año.

Alternativamente, en individuos de 9 hasta 13 años de edad, GARDASIL puede ser administrado de acuerdo a un esquema de 2 dosis (0, 6 meses o 0, 12 meses).

El uso de GARDASIL debe estar de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Se recomienda que los individuos que reciben una primera dosis de GARDASIL completen el curso de la vacunación con GARDASIL.

La necesidad de una dosis de refuerzo no ha sido establecida.

Método de Administración

GARDASIL se deberá administrar intramuscularmente en la región deltoide del brazo o en el área anterolateral superior del muslo.

GARDASIL no se debe inyectar intravascularmente. Tampoco han sido objeto de estudio la administración subcutánea ni intradérmica. Estos métodos de administración no son recomendados.

La jeringa prellenada es sólo para un único uso y no se deberá usar para más de un individuo. Para viales de uso único se debe usar una jeringa y aguja estéril individual para cada individuo.

La vacuna se deberá usar tal cual se suministra; no es necesario dilución ni reconstitución. Se deberá usar la dosis completa recomendada de la vacuna.

Agitar bien antes de usar. Es necesario agitar bien inmediatamente antes de la administración para mantener la suspensión de la vacuna.

Después de agitar bien, GARDASIL es un líquido blanco, turbio. Los productos parenterales del fármaco deberán ser inspeccionados visualmente antes de su administración, con respecto a materia particulada y decoloración. Desechar el producto si existen materias particuladas o si existe decoloración.

Uso de Vial de Dosis Única

Retirar la dosis de la vacuna de 0.5 mL del vial de dosis única usando una aguja y jeringa estéril libre de preservantes, antisépticos, y detergentes. Una vez que el vial de dosis única ha sido penetrado, la vacuna extraída se deberá usar inmediatamente, y el vial se deberá desechar.

Uso de Jeringa Prellenada

Inyectar todo el contenido de la jeringa.

IV. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes de la vacuna.

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

V. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

La decisión para administrar o retrasar la vacunación debido a una enfermedad febril actual o reciente depende en gran medida de la gravedad de los síntomas y su etiología. La fiebre baja y la infección leve de las vías respiratorias superiores generalmente no son contraindicaciones para la vacunación.

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

Como sucede con todas las vacunas inyectables, siempre deberá estar fácilmente disponible un tratamiento médico apropiado en caso de reacciones anafilácticas raras después de la administración de la vacuna.

Síncope (Desmayos) pueden presentarse después de la vacunación, especialmente en adolescentes y adultos jóvenes como una respuesta psicógena a la inyección de la aguja. Durante la recuperación este puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como deterioro visual transitorio, parestesia y movimientos tónico – clónicos en extremidades. El síncope algunas veces asociado con caídas, se ha presentado después de la vacunación con GARDASIL, por lo tanto, se debe realizar observación cuidadosa de los pacientes por 15 minutos después de la aplicación de GARDASIL.

Como es el caso de cualquier vacuna, la vacunación con GARDASIL puede no producir protección en todos los receptores de la vacuna.

GARDASIL solo 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. 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. Esta vacuna no está destinada para ser usada para el tratamiento de lesiones genitales externas activas, o cáncer de cuello uterino, vulvar, vaginal, NIC, NIV, NIVa. Tampoco está indicada para prevenir la progresión de otras lesiones relacionadas con el VPH preexistentes.

GARDASIL no previene las lesiones debidas a un tipo del VPH incluido en la vacuna en individuos infectados con ese tipo de VPH en el momento de la vacunación.

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 del cribado rutinario del cuello uterino. Como ninguna vacuna es efectiva 100% y GARDASIL no proporciona protección frente a todos los tipos del VPH, o frente a infecciones por VPH preexistentes, la importancia del cribado rutinario sigue siendo crucial y deben seguirse las recomendaciones locales.

La seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna se han evaluado en individuos de edades comprendidas entre los 7 y 12 años que se sabe que están infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Los individuos con respuesta inmunitaria deficiente, ya sea por el uso de terapia inmunosupresora potente, un defecto genético, u otras causas, podrían no responder a la vacuna.

Esta vacuna deberá administrarse con precaución a los individuos con trombocitopenia o algún trastorno de coagulación debido a que puede ocurrir hemorragia después de la administración intramuscular en estos individuos.

Actualmente están en marcha estudios de seguimiento a largo plazo para determinar la duración de la protección.

No existen datos de seguridad, inmunogenicidad o eficacia que apoyen la intercambiabilidad de Gardasil con otras vacunas frente al VPH.

VI. EMBARAZO

Estudios en Ratas Hembras

Estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal. GARDASIL indujo una respuesta de anticuerpos específica contra los tipos 6, 11, 16, y 18 de VPH en ratas embarazadas después de una o múltiples inyecciones intramusculares. Los anticuerpos contra los 4 tipos de VPH se transfirieron a la descendencia durante la gestación y posiblemente durante la lactancia.

Estudios Clínicos en Humanos

Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre son indicativos de la respuesta humana, se debe evitar el embarazo durante el régimen de vacunación para GARDASIL. La vacunación se debe posponer hasta el término del embarazo.

En estudios clínicos, las mujeres se sometieron a la prueba de embarazo en orina antes de la administración de cada dosis de GARDASIL. Las mujeres que estaban embarazadas antes de terminar el régimen de 3 dosis de GARDASIL recibieron instrucciones de postergar la culminación de sus regímenes de vacunación hasta el término del embarazo. Dichos regímenes no estándares produjeron respuestas anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16, y anti-VPH 18 después de la dosis 3 que fueron comparables con aquellas observadas en mujeres que recibieron un régimen de vacunación estándar de 0, 2, y 6 meses (ver POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Durante las pruebas clínicas, 3819 mujeres (vacuna N= 1894 vs. placebo N= 1925) presentaron al menos un embarazo. En general, las proporciones de embarazos con un resultado adverso, definidas como el número combinado de abortos

espontáneos, muerte fetal tardía y casos de anomalías congénitas del número total de embarazos con resultados conocidos (y excluyendo terminaciones electivas), fueron 22.6% (446/1973) en individuos que recibieron GARDASIL y 23.1% (460/1994) en individuos que recibieron placebo.

Se realizaron sub-análisis adicionales para evaluar los embarazos con inicio estimado dentro de los 30 días o más de 30 días de la administración de una dosis de GARDASIL o placebo. Para los embarazos con inicio estimado dentro de los 30 días de la vacunación, se observaron 5 casos de anomalía congénita en el grupo que recibió GARDASIL comparado con 1 caso de anomalía congénita en el grupo que recibió placebo. Por el contrario, en embarazos con inicio más de 30 días después de la vacunación, se observaron 40 casos de anomalía congénita en el grupo que recibió GARDASIL comparado con 33 casos de anomalía congénita en el grupo que recibió placebo. Los tipos de anomalías observados fueron consistentes (independientemente de cuando ocurrió el embarazo en relación con la vacunación) con aquellos generalmente observados en embarazos de mujeres en edades entre 16 a 45 años.

De este modo, no hay evidencia para sugerir que la administración de GARDASIL afecte de manera adversa la fertilidad, el embarazo, o los resultados en los niños.

VII. LACTANCIA

No se sabe si los antígenos o anticuerpos de la vacuna inducidos por la vacuna son excretados en la leche materna.

GARDASIL se puede administrar a mujeres que amamantan.

GARDASIL o placebo fueron dados a un total de 1133 madres que amamantan durante la relevante Fase III de los estudios clínicos. En estos estudios, los índices de eventos adversos en la madre y el lactante fueron comparables entre los grupos de vacunación. Asimismo, la inmunogenicidad de la vacuna fue comparable entre las madres que amamantan y las mujeres que no amamantan durante la administración de la vacuna.

VIII. USO PEDIÁTRICO

La seguridad y eficacia de GARDASIL no se ha evaluado en niñas menores de 9 años.

IX. PACIENTES EN EDAD AVANZADA

La seguridad y eficacia de GARDASIL no se ha evaluado en adultos mayores de 45 años.

X. OTRAS PROBLACIONES ESPECIALES

La seguridad, inmunogenicidad y eficacia de GARDASIL no se ha evaluado por completo en individuos infectados por VIH.

XI. INTERACCIONES

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 frente a la hepatitis B (recombinante) no interfirió con la respuesta inmune de los tipos del VPH. Los índices de seroprotección (porcentaje de individuos que alcanzan un nivel seroprotector anti-HBs mayor o igual a 10 mUI/mL) no se vieron afectados (96,5% para la vacunación concomitante y 97,5% para la vacuna frente a la hepatitis B sola). La medida geométrica de la titulación de anticuerpos anti-HBs se redujo con la coadministración, pero se desconoce la relevancia 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) (vacuna de dTap, dT-IPV, dTap-IPV) sin interferencia significativa con la respuesta de anticuerpos a cualquiera de los componentes de cualquiera de las dos vacunas. Sin embargo, se ha observado una tendencia a GMTs anti-VPV más bajos en el grupo con administración concomitante. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. Esto se basa en los estudios de un ensayo clínico en el que una vacuna combinada de dTaP-IPV se administró concomitantemente con la primera dosis de GARDASIL.

No se ha estudiado la administración concomitante de GARDASIL con otras 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 de GARDASIL.

XII. EFECTOS ADVERSOS

Estudios Clínicos

En 7 estudios clínicos (6 controlados con placebo), los individuos recibieron GARDASIL o placebo el día del enrolamiento y aproximadamente 2 y 6 meses después. GARDASIL demostró un perfil de seguridad favorable cuando se comparó con placebo (que contiene aluminio o no). Algunos individuos (0.2%) descontinuaron debido a eventos adversos. En todos los estudios clínicos excepto uno, la seguridad se evaluó usando vigilancia asistida por la cartilla de vacunación (VRC, por sus siglas en inglés) durante 14 días después de cada inyección de GARDASIL o placebo. Los individuos que fueron monitoreados usando vigilancia asistida por VRC incluyeron 6996 niñas y mujeres entre 9 y 45 años que recibieron GARDASIL y 7995 individuos que recibieron placebo.

Se observaron los siguientes eventos adversos relacionados con la vacuna entre los receptores de GARDASIL a una frecuencia de al menos 1.0% y también a una frecuencia mayor a aquella observada entre los receptores de placebo, se listan de acuerdo a la frecuencia y el sistema de clasificación de órganos.

La clasificación por frecuencia es como sigue:

Muy común ($\geq 1/10$); Común ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Poco Común ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); Muy Raro ($< 1/10,000$)

Experiencias Adversas Clínicas Relacionadas en niñas y mujeres de 9-45 años

Desórdenes del sistema nervioso

Muy común: dolor de cabeza

Común: mareos

Desórdenes Gastrointestinales

Común: *nausea*

Desórdenes Músculo esqueléticos y del tejido conectivo

Común: dolor en extremidad

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración

Muy Común: *pirexia*,

Las siguientes reacciones en el lugar de la inyección ocurrieron con una mayor incidencia en el grupo que recibió GARDASIL comparado con el grupo de placebo que contiene adyuvante aluminio amorfo de sulfato hidroxifosfato o el grupo de placebo de solución salina. Muy común: *eritema, dolor, e hinchazón*. Comunes: *prurito y hematoma*.

La mayoría de reacciones en el lugar de la inyección fueron leves a moderadas.

Asimismo, el broncoespasmo fue muy raramente reportado como un evento adverso serio.

Administración concomitante con otras vacunas

La seguridad de GARDASIL cuando se administró concomitantemente con otras vacunas fue evaluada en estudios clínicos.

La frecuencia de experiencias adversas observadas con la administración concomitante con la vacuna de hepatitis B (recombinante) fue similar a la frecuencia cuando GARDASIL fue administrada sola.

Hubo un incremento en dolor de cabeza e inflamación en el sitio de inyección cuando GARDASIL fue administrado concomitantemente con la vacuna (Difteria, Tetanos, Pertussis (componente acelular) y vacuna inactivada de Poliomielititis (contenido reducido de antígeno adsorbido).

Hubo un incremento en la inflamación en el sitio de inyección cuando GARDASIL fue administrada concomitantemente con Meningococo (Grupo A, C, Y, y W-135), vacuna conjugada de difteria Toxoide Polisacárida y Toxoide Tetánico, Toxoide Difteria reducido y Vacuna Adsorbida de Pertussis Acelular (Tdap).

La mayoría de estas experiencias adversas luego de la administración concomitante con otras vacunas fueron reportadas como de intensidad leve a moderada.

Reportes de Post-comercialización

Las siguientes experiencias adversas han sido reportadas espontáneamente durante el uso post-aprobación de GARDASIL. Debido a que estas experiencias adversas fueron reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, no es posible estimar realmente su frecuencia o establecer la relación causal de exposición a la vacuna.

Infecciones e infestaciones: Celulitis

Desórdenes en el sistema circulatorio y linfático: Trombocitopenia púrpura idiopática, linfadenopatía.

Desórdenes del sistema nervioso: Encefalomielititis diseminada aguda, mareo, síndrome de Guillain-Barré, dolor de cabeza, síncope algunas veces acompañado de movimientos tónico-clónicos.

Desórdenes gastrointestinales: Náusea, vómito.

Desórdenes Músculo esqueléticos y del tejido conectivo: Artralgia, mialgia,

Desórdenes Generales y del sitio de administración: Astenia, escalofríos, fatiga, malestar.

Desórdenes del sistema inmune: Hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides, broncoespasmo y urticaria.

XIII. SOBREDOSIS

Han habido informes de administración de dosis de GARDASIL superiores a las recomendadas.

En general, el perfil de eventos adversos reportados con sobredosis fue comparable a las dosis únicas recomendadas de GARDASIL.

XIV. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Carga de la enfermedad

En todo el mundo, cada año se diagnostican más de 490,000 casos de cáncer cervical. La prevención del cáncer cervical se centra en el tamizaje repetido (por ejemplo, frotis de Papanicolaou, pruebas de virus del papiloma humano o ambas) y la intervención temprana. Tal estrategia ha reducido las tasas de cáncer aproximadamente 75% en el mundo desarrollado, pero ha desviado la carga, pasando del manejo del cáncer cervical a la detección y el tratamiento de un gran número de lesiones premalignas.

El cáncer cervical es causado por una infección por el virus del papiloma humano (VPH). Es necesaria la infección por VPH para que aparezcan el cáncer cervical de células escamosas (y su lesión precursora, la neoplasia intraepitelial cervical o NIC de grados 1 y 2/3) y el adenocarcinoma cervical (y su lesión precursora, el adenocarcinoma *in situ* [AIS]).

La infección por el VPH es muy común. La mayoría de las infecciones por VPH son sin secuelas, pero algunas progresan a cáncer cervical y/o otras enfermedades relacionadas al VPH. A falta de vacunación, más de 50% de los adultos sexualmente activos se infectarán con el VPH a lo largo de la vida.

La infección por el VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18 puede ocasionar resultados anormales en la citología de Papanicolaou y lesiones displásicas de grado leve (NIC 1). Las lesiones por el VPH de los tipos 6 y 11 tienen pocas probabilidades de progresar hasta el cáncer, pero son clínicamente indistinguibles de las lesiones premalignas causadas por el VPH de los tipos 16 y 18.

La infección por el VPH de los tipos 6 y 11 también causa verrugas genitales (condilomas acuminados), excrecencias que aparecen en la mucosa cervicovaginal y en los genitales externos, que rara vez progresan hasta el cáncer. Se ha calculado que el riesgo de por vida de contraer verrugas genitales es superior al 10%.

GARDASIL es una vacuna recombinante con proteínas L1 parecidas a los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18. Los tipos 16 y 18 causan aproximadamente:

- 70% de los casos de cáncer cervical, adenocarcinoma *in situ*, y NIC 3;
- 50% de casos NIC 2

Los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 causan aproximadamente:

- 35 a 50% de todos los casos de NIC 1

Los tipos de VPH 6 y 11 causan aproximadamente:

- 90% de los casos de verrugas genitales
- 9 a 12% de los casos de NIC 1

Mecanismo de acción

GARDASIL contiene partículas parecidas a virus (PPV) de L1, las cuales son proteínas que semejan los viriones naturales. Dado que las partículas parecidas a virus no contienen ADN, no pueden infectar a las células ni reproducirse.

En los estudios preclínicos, la inducción de anticuerpos contra el papilomavirus con las vacunas de PPV de L1 confirió protección contra la infección. La administración del suero de los animales vacunados a animales no vacunados logró transferir la protección contra el VPH a los segundos. Estos datos sugieren que la eficacia de las vacunas de PPV de L1 está mediada por la aparición de una respuesta inmune humoral.

Estudios clínicos

En mujeres, la neoplasia intraepitelial cervical 2/3 y el adenocarcinoma *in situ* son los precursores inmediatos del carcinoma de células escamosas invasor y del adenocarcinoma cervical invasor, respectivamente. Se ha demostrado que su detección y extirpación previene el cáncer invasor (prevención secundaria); así pues, su prevención primaria mediante la vacunación también prevendrá el cáncer invasor.

No puede emplearse el cáncer cervical invasor como un punto final en los estudios de eficacia de las vacunas contra el VPH, debido a la importancia de emplear medidas de prevención secundaria. Así pues, los precursores inmediatos, tales como la NIC 2 (displasia cervical de grado moderado), la NIC 3 (displasia cervical de grado alto, que incluye el carcinoma *in situ*), y el adenocarcinoma *in situ* son los puntos finales más apropiados para demostrar la prevención del cáncer cervical mediante las vacunas contra el VPH.

La neoplasia intraepitelial cervical 3 y el adenocarcinoma *in situ* se clasifican como cánceres cervicales de grado 0, según la FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia).

La eficacia de GARDASIL se evaluó en 5 estudios clínicos de Fase II y III, doble ciego, con distribución al azar, controlados con placebo. El primer estudio de Fase II evaluó el componente de VPH 16 de GARDASIL (Protocolo 005, N = 2,391 niñas y mujeres), y el segundo evaluó todos los componentes de GARDASIL (Protocolo 007, N = 551). Los estudios de Fase III, denominados FUTURE (siglas en inglés de Mujeres Unidas para Reducir Unilateralmente las Enfermedades Ecto- y Endocervicales), evaluaron GARDASIL en 5,442 (FUTURE I), 12,157 (FUTURE II), y 3,817 (FUTURE III) participantes. En conjunto, dichos estudios evaluaron a 24,358 mujeres que tenían entre 16 a 45. La mediana de duración del seguimiento fue de 4.0, 3.0, 3.0 y 4.0 años para el Protocolo 005, el Protocolo 007, FUTURE I, FUTURE II, y FUTURE III de estudios

base, respectivamente. Las participantes recibieron la vacuna o placebo el día de su ingreso y 2 y 6 meses después. Se analizó la eficacia por separado en cada estudio y en todos los estudios combinados.

Los estudios no tuvieron una fase de detección. Así pues, en los estudios se incluyó a personas que habían estado expuestas a alguno de los tipos del VPH de la vacuna antes del ingreso. En términos generales, 73% de las participantes de 16 a 26 años de edad y 67% de las participantes de 24 a 45 años de edad nunca habían estado expuestas a ninguno de los 4 tipos de VPH al ingreso. Las participantes que nunca habían estado expuestas continuaron en riesgo de contraer infecciones y enfermedades causadas por los cuatro tipos de VPH presentes en la vacuna. De las participantes de 24 a 45 años de edad, sólo el 0.4% estuvieron expuestas a los 4 tipos de VPH presentes en la vacuna.

Eficacia Profiláctica – VPH tipos 6, 11, 16 y 18 en niñas y mujeres de 16 a 26 Años de Edad

GARDASIL fue sumamente eficaz para reducir la incidencia de cánceres cervical; neoplasia intraepitelial cervical (de cualquier grado); de adenocarcinoma *in situ*; de cáncer cervical no invasor (NIC 3 y adenocarcinoma *in situ*); y de lesiones genitales externas, incluidos los condilomas acuminados causadas por el VPH tipos 6, 11, 16 y 18. Con base en un análisis pre especificado de las lesiones evidentes a partir de 30 días después de la primera dosis, se demostró que la vacuna ya era eficaz durante el curso del esquema de vacunación, de tres dosis.

Los análisis primarios de eficacia, con relación al VPH tipos 6, 11, 16 y 18, se realizaron en la población de eficacia con por protocolo (PEPP), conformada por participantes que recibieron las 3 dosis de vacuna en el curso de 1 año después del ingreso, no presentaron desviaciones importantes con respecto al protocolo del estudio y no habían estado expuestas (eran inmunológicamente "vírgenes") al tipo o tipos relevantes de VPH antes de la primera dosis y hasta un mes después de la tercera dosis (mes 7). La eficacia se midió a partir de la consulta del 7° mes.

La eficacia de GARDASIL en contra de la NIC 2/3 o AIS relacionadas con el VPH 16 ó 18 fue de 98.2% (IC de 95%: 93.5%, 99.8%) al combinar los protocolos. Los análisis de cada uno de los protocolos demostraron los siguientes resultados: 100% (IC de 95%: 65.1%, 100.0%) en el Protocolo 005, 100% (IC de 95%: <0.0%, 100.0%) en el Protocolo 007, 100% (IC de 95%: 89.2%, 100.0%) en el FUTURE I y 96.9% (IC de 95%: 88.2%, 99.6%) en el FUTURE II. Se presentaron dos casos de NIC 3 que ocurrieron en el grupo que recibió GARDASIL. En el primer caso se detectaron el VPH 16 y el VPH 52. Este paciente fue infectado de manera crónica con el VPH 52 (infección en el Día 1, y meses 32.5 y 33.6) en 8 de 11 especímenes, incluyendo tejido que fue extirpado durante una escisión electro quirúrgica con asa (EEA). Se encontró VPH 16 en 1 de 11 especímenes en el Mes 32.5. El VPH 16 no fue detectado en el tejido que fue extirpado durante la EEA. En el segundo caso, se detectaron VPH 16, VPH 51, y VPH 56. Este paciente fue infectado con VPH 51 (infección detectada por PCR en el día 1) en 2 de 9 especímenes. VPH 56 fue detectado (en tejido extirpado durante una EEA) en 3 de 9 especímenes en el Mes 52. VPH 16 fue detectado en 1 de 9 especímenes por biopsia en el mes 51. Dado que estos casos ocurrieron en el contexto de una infección mixta, con el tipo dominante no presente en la vacuna de VPH, parece ser que el tipo relacionado con la vacuna de VPH no fue la causa del tipo de VPH. Con base a esta evaluación, puede deducirse que la eficacia de la vacuna contra la NIC 2/3 o AIS relacionada con el VPH 16/18 fue de 100%.

La eficacia de GARDASIL contra NIC 2/3 o AIS relacionada con el VPH 16 fue de 97.9% (IC de 95%: 92.3%, 99.8%) al combinar los protocolos. La eficacia de GARDASIL contra NIC 2/3 o AIS relacionada con el VPH 18 fue de 100% (IC de 95%: 86.6%, 100%) al combinar los protocolos.

La eficacia de GARDASIL contra la NIC (NIC 1, NIC 2/3) o AIS relacionados con el VPH 6, 11, 16 ó 18 fue de 96.0% (IC de 95%: 92.3%, 98.2%) al combinar los protocolos. El análisis de cada uno de los protocolos demostró los siguientes resultados: 100% (IC de 95%:<0.0%, 100.0%) en el Protocolo 007, 100% (IC de 95%: 95.1%, 100.0%) en el FUTURE I y 93.8% (IC de 95%: 88.0%, 97.2%) en el FUTURE II.

La eficacia de GARDASIL contra las lesiones genitales relacionadas con el VPH 6, 11, 16 ó 18 fue de 99.1% (IC de 95%: 96.8%, 99.9%) al combinar los protocolos. El análisis de cada uno de los protocolos demostró los siguientes resultados: 100% (IC de 95%: <0.0%, 100.0%) en el Protocolo 007, 100% (IC de 95%: 94.9%, 100.0%) en el FUTURE I y 98.7% (IC de 95%: 95.2%, 99.8%) en el FUTURE II.

La eficacia de GARDASIL contra las verrugas genitales relacionadas con el VPH 6 y 11 fue de 99.0% (IC de 95%: 96.2%, 99.9%) al combinar los protocolos.

En el estudio de extensión a largo plazo FUTURE III, para las mujeres de 16 a 26 años de edad, en la población PEPP vacunadas con GARDASIL en el estudio base y seguidas en la fase de extensión, no se observaron casos de enfermedades por VPH, (NIC relacionada con VPH tipos 6/11/16/18 de cualquier grado o verrugas genitales) hasta aproximadamente 8 años. En este estudio de extensión, las mujeres serán objeto de seguimiento hasta por 14 años.

Análisis Complementario de Eficacia para los Puntos Finales del Cáncer en niñas y mujeres de 16 a 26 Años de Edad

En un análisis complementario, la eficacia de GARDASIL fue evaluada contra el cáncer cervical (NIC 2/3 y AIS) Etapa 0 de acuerdo con la FIGO relacionado con el VPH 16/18 en la PEPP y en la población modificada por intención de tratar-2 (PMIT-2). La PMIT-2 consistió en pacientes que no habían sido expuestos al tipo o tipos relevantes de VPH (tipos 6, 11, 16 y 18) antes de la dosis 1, que recibieron por lo menos una dosis de la vacuna o placebo, y que tuvieron por lo menos una visita de seguimiento después del Día 30. La población PMIT-2 fue diferente a la PEPP en que la primera incluye individuos con violaciones importantes al protocolo y que se infectaron con un tipo incluido en la vacuna durante el período de vacunación. La eficacia se midió comenzando 30 días Postdosis 1 para la población PMIT-2.

La eficacia de GARDASIL contra enfermedad relacionada con el VPH 16/18 fue de 96.9% (IC de 95%: 88.4%, 99.6%) y 100% (IC de 95%: 30.6%, 100.0%) para NIC 3 y AIS respectivamente, en la PEPP. La eficacia de GARDASIL en contra de enfermedad relacionada con el VPH 16/18 fue de 96.7% (IC de 95%: 90.2%, 99.3%) y 100% (IC de 95%: 60.0%, 100.0%) para NIC 3 y AIS respectivamente, en la PMIT-2.

La eficacia profiláctica en contra de la infección persistente general o enfermedad en una fase de extensión del Protocolo 007, que incluyó datos desde el Mes 60, fue 95.8% (IC de 95%: 83.8%, 99.5%). En el grupo que recibió GARDASIL, no se observaron casos a pesar de la inmunidad decreciente.

GARDASIL fue igualmente eficaz contra las enfermedades por el VPH causadas por los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18.

Eficacia en niñas y mujeres de 16 a 26 Años de Edad con Infección Actual o Previa con el VPH Tipos 6, 11, 16 y 18

Los individuos que ya estaban infectados con uno o más tipos de VPH relacionados con la vacuna antes de la vacunación fueron protegidos de la enfermedad clínica causada por los tipos de VPH remanentes.

Los individuos con evidencia de una infección previa que decidieron vacunarse al comienzo de la enfermedad fueron protegidos de una readquisición o recurrencia de la infección que los llevara a enfermedad clínica.

Los individuos que recibieron GARDASIL, pero que tenían infección en curso por el VPH al momento de la vacunación, tuvieron un 21.6% (IC de 95%: <0.0%, 42.1%) menos incidencia de NIC (NIC 1 o NIC 2/3) o AIS como resultado de esta infección al compararse con placebo. La infección en curso se definió como una infección de un tipo de VPH contenido en la vacuna al momento de la inclusión, pero sin evidencia de respuesta inmune a la misma.

Protección en Contra de la Carga General de Enfermedad Cervical por VPH en niñas y mujeres de 16 a 26 Años de Edad.

El impacto de GARDASIL en contra del riesgo general de enfermedad cervical causado por el VPH (p. ej., enfermedad causada por cualquier tipo de VPH) fue evaluado en un análisis pre especificado en 17,599 sujetos incluidos en el FUTURE I y FUTURE II.

Se realizaron análisis posteriores de eficacia en 2 poblaciones clínicas relevantes: (1) una población nunca antes expuesta al VPH (con resultado negativo a 14 tipos comunes de VPH y que tuvo una prueba de Papanicolaou con resultado negativo para LICE [lesiones intraepiteliales de células escamosas] en el Día 1), la cual asemejaba una población de adolescentes y mujeres jóvenes adultas sin experiencia sexual previa más mujeres jóvenes adultas poco después de su iniciación sexual; y (2) la población general del estudio de mujeres jóvenes adultas sin importar su estado de VPH inicial, algunas de ellas con enfermedad relacionada con el VPH al comienzo de la vacunación.

Entre las mujeres sin exposición previa al VPH y entre la población general del estudio (incluyendo mujeres con infección por VPH al comienzo de la vacunación), GARDASIL redujo la incidencia general de NIC 2/3 o AIS; o NIC (de cualquier grado) o AIS; y de verrugas genitales. Estas reducciones se debieron principalmente a reducciones en las lesiones causadas por el VPH tipos 6, 11, 16 y 18. Entre los pacientes sin exposición previa y la población general del estudio, el beneficio de la vacuna con respecto a la incidencia general de NIC 2/3 o AIS más aparente conforme transcurrió el tiempo. Lo anterior debido a que GARDASIL no tiene un impacto sobre la evolución de las infecciones que estén presentes al comienzo de la vacunación. Dichas mujeres infectadas pueden tener NIC 2/3 o AIS al comienzo de la vacunación y algunas desarrollarán NIC 2/3 o AIS durante el seguimiento. GARDASIL reduce la incidencia de NIC 2/3 o AIS causadas por infecciones por el VPH tipos 6, 11, 16 y 18, que ocurran después del comienzo de la vacunación.

GARDASIL no ha demostrado proteger contra enfermedades causadas por cada tipo de VPH, y no tratará la enfermedad preexistente. La eficacia general de GARDASIL variará con la prevalencia inicial de la infección y enfermedad por VPH, la incidencia de la infección en contra de las cuales GARDASIL ha demostrado protección, y en aquellas infecciones en contra de las cuales GARDASIL no ha demostrado proteger.

Impacto en las Tasas de Anormalidades de la Prueba de Papanicolaou y en Procedimientos Cervicales en niñas y mujeres de 16 a 26 Años de Edad

El impacto de GARDASIL en las tasas de pruebas de Papanicolaou y procedimientos cervicales (biopsia colposcópica, terapia definitiva) independientemente de los tipos de VPH causantes fue evaluada en 18,150 sujetos incluidos en el Protocolo 007, el FUTURE I y FUTURE II. El impacto de GARDASIL en las tasas de procedimientos de extirpación quirúrgica para tratar las lesiones causadas por cualquier tipo de VPH fue evaluado en 5,455 sujetos incluidos en el FUTURE I. Se consideraron dos poblaciones: (1) una población sin exposición previa al VPH (con resultado negativo a 14 tipos comunes de VPH y que tuvieron una prueba de Papanicolaou que fue negativa a LICE [lesión intraepitelial de células escamosas] en el Día 1), la cual asemejaba una población de adolescentes y mujeres jóvenes adultas sin experiencia sexual previa más mujeres jóvenes adultas poco después de su iniciación sexual; y (2) la población general del estudio de mujeres jóvenes adultas sin importar su estado de VPH inicial, algunas de ellas con enfermedad relacionada con el VPH al comienzo de la vacunación.

En ambas poblaciones, GARDASIL redujo las proporciones de mujeres que experimentaron una anomalía en la prueba de Papanicolaou sugerente de NIC, una biopsia colposcópica, un procedimiento de tratamiento cervical definitivo (escisión electro quirúrgica con asa o conización por criocirugía).

En resumen, la administración de GARDASIL a la población general de mujeres de 16 a 26 años de edad expuesta a VPH redujo la incidencia de anomalías en la prueba de papanicolaou (ASCUS positivas, LICE de bajo grado, o peores)

relacionadas con el VPH 16 y 18 en 92.4% (IC de 95%: 83.7, 97.0) y 96.9% (IC de 95%: 81.6, 99.9%) en el estudio FUTURE I.

Eficacia Profiláctica - VPH tipos 6, 11, 16 y 18 - en niñas y mujeres de 24 a 45 Años de Edad

No ha sido definido un nivel mínimo de anticuerpos antiVPH que proporcione protección contra VPH. Asimismo, las respuestas inmunes a las vacunas en personas mayores de edad son comúnmente más bajas comparadas con las de los jóvenes. Por lo tanto, para confirmar la utilidad de GARDASIL para prevenir cáncer cervical y enfermedades relacionadas causadas por los tipos objetivo de la vacuna en mujeres de hasta 45 años de edad, se realizó un estudio de eficacia (FUTURE III).

GARDASIL fue muy eficaz en reducir la incidencia de infección persistente; NIC (cualquier grado); lesiones genitales externas (LGE) causadas por los tipos de VPH 6, 11, 16, y 18. GARDASIL fue también muy eficaz en reducir la incidencia de VPH 16/18 relacionada con el diagnóstico por prueba de Papanicolaou de ASCUS (células escamosas atípicas de significado indeterminado) positivas para alto riesgo de VPH. Los análisis primarios de eficacia, con respecto a los tipos de VPH 6, 11, 16, y 18, fueron conducidos en la PEPP. La eficacia fue medida al inicio después de la visita 7 del Mes.

La eficacia de GARDASIL contra VPH 6-, 11-, 16- ó 18- relacionados con infección persistente, NIC (cualquier grado) o LGE fue de 88.7% (IC de 95%: 78.1%, 94.8%).

La eficacia de GARDASIL contra VPH 16- ó 18- relacionados con infección persistente, NIC (cualquier grado), o LGE fue de 84.7% (IC de 95%: 67.5%, 93.7%).

Hubo 1 caso de NIC 2 (VPH 16 y VPH 51 identificados) en el grupo de PEPP. El caso NIC 2 fue positivo para VPH tipos 16 y 51 mediante biopsia en el Mes 18. Los 9 casos remanentes en el grupo PPE fueron puntos terminales de infección persistente.

La eficacia de GARDASIL contra infección persistente relacionada con VPH 6-, u 11-, NIC (cualquier grado) o LGE fue de 94.8% (IC de 95%: 79.9%, 99.4%).

La eficacia de GARDASIL contra diagnóstico por papanicolaou de ASCUS positivas relacionadas con VPH 16/18 fue de 96.3% (IC de 95%: 77.7%, 99.9%).

Con base en la eficacia de estos hallazgos, puede deducirse la eficacia de GARDASIL con respecto a la prevención de cáncer cervical y enfermedades relacionadas en mujeres de hasta 45 años de edad.

En el estudio de extensión a largo plazo FUTURE III, para las mujeres de 24 a 45 años de edad, en la población PEPP vacunadas con GARDASIL en el estudio base y seguidas en la fase de extensión, no se observaron casos de enfermedades por VPH, (NIC relacionada con VPH tipos 6/11/16/18 de cualquier grado o verrugas genitales) hasta aproximadamente 6 años. En este estudio de extensión, las mujeres serán objeto de seguimiento hasta por 10 años.

Inmunogenicidad

Análisis para medir la Respuesta Inmune

Análisis específicos de tipo con estándares específicos de tipo fueron utilizados para evaluar la inmunogenicidad contra cada tipo de VPH de la vacuna. Estos inmunoensayos competitivos multiplexados Luminex (cLIA) midieron anticuerpos

contra epítomos neutralizantes para cada tipo de VPH, en lugar de los anticuerpos totales dirigidos contra las partículas parecidas al virus de la vacuna. Las escalas para los análisis son únicas para cada tipo de VPH; por lo tanto, las comparaciones entre tipos y con otros análisis carecen de significado. Se demostró que los análisis empleados para medir la respuesta inmune a GARDASIL se correlacionaron con la capacidad para neutralizar los viriones vivos de VPH.

Debido a la gran eficacia de GARDASIL en los estudios clínicos, no ha sido posible establecer los niveles mínimos de anticuerpos anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 que protegen contra la enfermedad manifiesta por VPH.

La inmunogenicidad de GARDASIL se evaluó en 23,951 de mujeres y niñas de 9 a 45 años de edad (GARDASIL, N = 12,634; placebo, N = 11,317).

Los análisis primarios de inmunogenicidad se llevaron a cabo en una población de inmunogenicidad con apego al protocolo (IAP). Esta población consistió en individuos que eran seronegativos y tenían una reacción en cadena de la polimerasa (RCP) negativa para el tipo o tipos relevantes de VPH a su ingreso, que mantuvieron una RCP negativa para el tipo o tipos relevantes de VPH hasta un mes después de la tercera dosis (Mes 7), que recibieron las tres dosis de vacuna y que no se desviaron del protocolo del estudio de alguna manera que pudiera interferir con los efectos de la vacuna.

La inmunogenicidad fue medida por (1) el porcentaje de pacientes que fueron seropositivos para anticuerpos contra los tipos relevantes de la vacuna de VPH, y (2) los Títulos Geométricos Promedio (TGP).

La Respuesta Inmune a GARDASIL en el Mes 7 en niñas y mujeres de 9 a 45 años de edad (Punto en el Tiempo Aproximado al Pico Máximo de Inmunogenicidad)

En la población de inmunogenicidad por protocolo (PIPP) en mujeres de 9 a 45 años de edad, la seropositividad en el Mes 7 fluctuó de 96.4% a 99% a través de los 4 tipos de la vacuna y a través de las poblaciones definidas por rango de edad. Los TGPs de los niveles de anticuerpos antiVPH para todos los tipos disminuyeron con la edad. La disminución máxima fue observada entre 9- a 17- y 18- a 26- años de edad. Este hallazgo era de esperarse, ya que las respuestas inmunes a las vacunas generalmente disminuyen con la edad de la vacunación. La eficacia de GARDASIL permaneció alta a pesar de la disminución observada en los TGPs antiVPH relacionados con la edad. Adicionalmente, no hubo casos de avance en la enfermedad relacionada con VPH tipo 18 debido a inmunidad menguante ocurrida en los estudios clínicos.

Comparación de la eficacia de GARDASIL en los adultos jóvenes y en los adolescentes

Un estudio clínico comparó las respuestas contra el VPH-6, el VPH-11, el VPH-16 y el VPH-18 niñas de 10 a 15 años de edad con las respuestas en mujeres adolescentes y adultas jóvenes de 16 a 23 años de edad. Entre los individuos que recibieron GARDASIL, 99.1% a 100% se volvieron seropositivos contra el VPH-6, el VPH-11, el VPH-16 y el VPH-18, respectivamente, al término de un mes después de la tercera dosis. Las respuestas anti-VPH, en niñas de 10 a 15 años de edad, fueron significativamente superiores a las observadas en las mujeres de 16 a 23 años de edad.

Se observaron resultados similares en una comparación de las respuestas anti-VPH un mes después de la tercera dosis en niñas de 9 a 15 años de edad con las respuestas anti-VPH en mujeres adolescentes y adultas jóvenes de 16 a 23 años de edad, en la base de datos combinada de los estudios de inmunogenicidad de GARDASIL.

Con base en la comparación de la inmunogenicidad, la eficacia de GARDASIL en niñas de 9-15 años es comparable a la eficacia de GARDASIL observada en mujeres entre los 16 y los 26 años.

En el estudio de extensión a largo plazo del Protocolo 018, para niñas de 9 a 15 años de edad vacunados con GARDASIL en el estudio base y seguidos en la fase de extensión, no se observaron casos de enfermedades por VPH (NIC relacionadas con VPH tipos 6/11/16/18 de cualquier grado y/o verrugas genitales) después de una mediana de seguimiento de aproximadamente 6,9 y 6,5 años, respectivamente. En este estudio de extensión, las niñas serán objeto de seguimiento hasta por 10 años.

Persistencia de la respuesta inmune a GARDASIL

La duración de la inmunidad después de un programa completo de inmunización con GARDASIL no se ha establecido.

En el Protocolo 007, las TGP máximas anti-VP6, anti-VP11, anti-VP16 y anti-VP18 se observaron al Mes 7. Los TGP disminuyeron durante el Mes 24 y después generalmente se estabilizaron hasta al menos el Mes 60 (ver Figura 1).

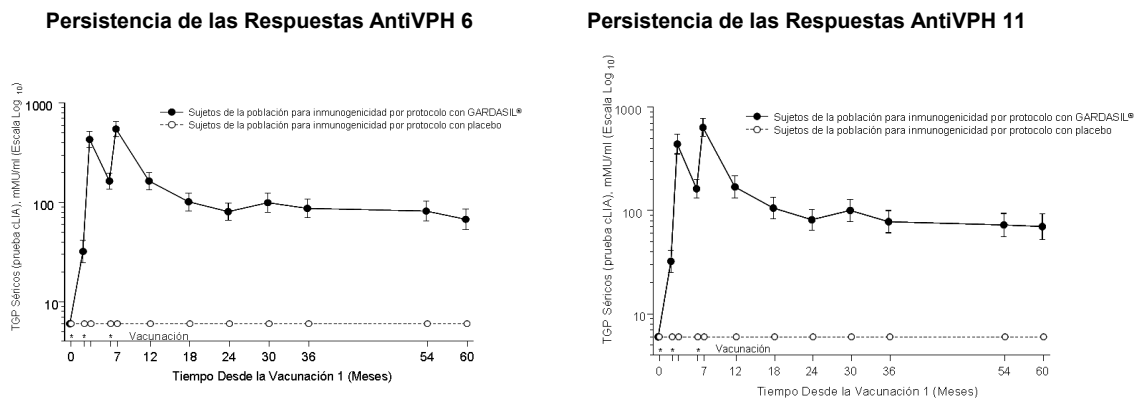
Un subconjunto de sujetos reclutados en los estudios fase III fue seguido por un período prolongado para la seguridad, inmunogenicidad y eficacia. Se usó el Inmunoensayo IgG Total Luminex (IgG LIA) para evaluar la persistencia de la respuesta inmune, adicionalmente a cLIA.

En todas las poblaciones (mujeres 9-45 años), las TGP máximas anti-VP6, anti-VP11, anti-VP16 y anti-VP18 por cLIA se observaron al Mes 7. Posteriormente, las TGP disminuyeron durante los Meses 24-48 y luego generalmente se estabilizaron. Actualmente se está estudiando la duración exacta de la inmunidad después de una serie de 3 dosis.

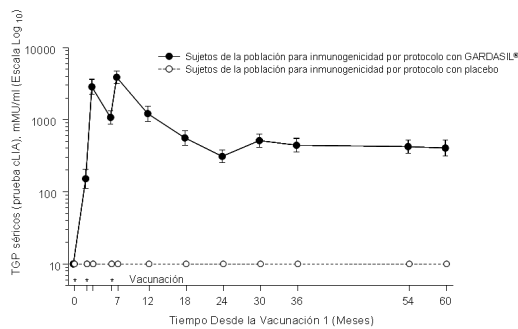
Las niñas vacunadas con GARDASIL a los 9-15 años de edad en el estudio base Protocolo 018 se seguirán para determinar la persistencia de la inmunidad hasta por 10 años en un estudio de extensión. Dependiendo del tipo de VPH, 64-97% y 89-100% de los sujetos fueron seropositivos por cLIA e IgG LIA, respectivamente, 8 años después de la vacunación.

Figura 1

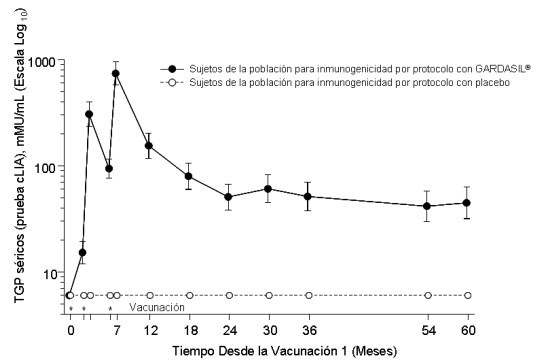
Persistencia de las Respuestas Anti-VP6 Después de Aplicar un Esquema de 3-dosis de GARDASIL



Persistencia de las Respuestas AntiVPH 16



Persistencia de las Respuestas AntiVPH 18



Las mujeres vacunadas con GARDASIL a 16-23 años de edad en el estudio base FUTURE II serán sometidas a seguimiento hasta por 14 años en un estudio de extensión. Nueve años después de la vacunación, 94%, 96%, 99% y 60% eran seropositivas para anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en el cLIA, respectivamente, y 98%, 96%, 100% y 91% eran seropositivas para anti-HPV6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en el IgG LIA, respectivamente.

Las mujeres vacunadas con GARDASIL a 24-45 años de edad en el estudio base FUTURE III serán objeto de seguimiento hasta por 10 años en un estudio de extensión. Seis años después de la vacunación, 89%, 92%, 97% y 45% eran seropositivas para anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en el cLIA, respectivamente, y 88%, 84%, 100% y 82% eran seropositivas para anti-HPV6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en el IgG LIA, respectivamente.

En estos estudios de seguimiento a más largo plazo en mujeres de 16 a 45 años, los sujetos que eran seronegativos para anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y VPH-18 en el cLIA, al final del estudio, aún estaban protegidos contra la enfermedad clínica después de un seguimiento de 9 años para las mujeres de 16-23 años de edad, 6 años para las mujeres de 24-45 años de edad.

Evidencia de respuesta anamnésica (memoria inmunológica)

Se observó evidencia de una respuesta anamnésica en individuos vacunados que eran seropositivos a los tipos relevantes del VPH antes de la vacunación.

En un estudio para evaluar la capacidad de inducir memoria inmunológica, a los individuos que recibieron una serie primaria de 3 dosis de la vacuna se les administró una dosis de refuerzo de GARDASIL 5 años después de la primovacunación. Estos individuos exhibieron una respuesta anamnésica rápida y fuerte que superó las TGP anti-VPH observadas 1 mes después de la dosis 3 (Mes 7). Las TGP 1 semana después de la dosis de refuerzo fueron 0,9; 2,2; 1,2 y 1,4 veces más altas que las TGP después de la dosis 3 para los tipos 6, 11, 16 y 18, respectivamente. Las TGP 1 semana después de la dosis de refuerzo fueron 1,3; 4,2; 1,5 y 1,7 veces más altas que las TGP después de la dosis 3 para los tipos 6, 11, 16 y 18, respectivamente. A 1 semana después de la dosis de refuerzo, 87,2%, 94,9%, 86,4% y 95,2% de los individuos tenían GMT anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 superiores a las detectadas en el Mes 60.

Además, un subgrupo de individuos que recibieron una serie primaria de 3 dosis de la vacuna se convirtieron nominalmente seronegativos para anti-VPH 18 al Mes 60. Aunque estos individuos eran nominalmente seronegativos para anti-VPH 18, no se detectaron casos de enfermedades relacionadas con el VPH 18 entre estos individuos. Estos sujetos también exhibieron memoria inmunológica: cuando se les dio una dosis de refuerzo de GARDASIL (el Mes 60), 93% y 97% se hicieron

seropositivos para anti-VPH 18 a 1 semana y 1 mes después del refuerzo, respectivamente; 73% tenían niveles de VPH 18 a 1 mes después de la estimulación que fueron mayores a su nivel de anti-VPH 18 al Mes 7 (1 mes después de la dosis 3).

Flexibilidad del esquema

Todos los individuos evaluados en las poblaciones PEPP de los estudios de Fase II y III recibieron el esquema de tres dosis de GARDASIL en el transcurso de un año, independientemente del intervalo entre las dosis. Un análisis de los datos sobre la respuesta inmune sugiere que la flexibilidad de ± 1 mes para la segunda dosis (es decir, del mes 1 al mes 3 en el esquema de vacunación) y la flexibilidad de ± 2 meses para la tercera dosis (es decir, del mes 4 al mes 8 en el esquema de vacunación) no influye sustancialmente en las respuestas inmunes a GARDASIL (véase VI. POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN).

Respuestas inmunes a GARDASIL con un esquema de 2 dosis

Un ensayo clínico mostró que, en el mes 7, la respuesta inmunitaria en niñas de 9 a 13 años ($n = 259$) que recibieron 2 dosis de GARDASIL (a los 0, 6 meses) no fue inferior a la respuesta inmune en mujeres mayores de 16 años - 26 años ($n = 310$) que recibieron 3 dosis de GARDASIL (a los 0, 2, 6 meses). No se ha establecido la duración de la protección de un esquema de 2 dosis de GARDASIL.

Estudios con otras vacunas

La seguridad y la inmunogenicidad de la administración simultánea de GARDASIL con la vacuna contra la hepatitis B (recombinante) (en la misma fecha, pero inyectada en distintos sitios) se evaluaron en un estudio con distribución al azar de 1,871 mujeres que tenían entre 16 a 24 años al ingreso. La respuesta inmune y el perfil de seguridad, tanto de la vacuna contra la hepatitis B (recombinante) como de GARDASIL, fueron similares cuando se les administró en la misma fecha o en fechas distintas.

H-B-VAX II (Vacuna contra hepatitis B (recombinante))

La seguridad e inmunogenicidad de la co-administración de GARDASIL con la vacuna contra hepatitis B (recombinante) (en la misma visita, sitios separados de inyección) fueron evaluadas en un estudio randomizado de 1,871 mujeres entre 16 y 24 años de edad en el momento del enrolamiento. La respuesta inmune y el perfil de seguridad para ambas vacunas contra Hepatitis B (recombinante) y GARDASIL fueron similares incluso al ser administradas en la misma visita o en diferentes visitas.

Repevax (Vacuna contra Difteria, Tétanos, Pertussis (componente acelular) y Poliomieltis (Vacuna que contiene antígenos inactivados reducidos adsorbidos))

La seguridad e inmunogenicidad de la co-administración de GARDASIL con la vacuna contra difteria, tétanos, pertussis y vacuna de Polio (en la misma visita, sitios separados de inyección) fueron evaluadas en un estudio randomizado de 843 sujetos de 11 a 17 años de edad al momento del enrolamiento. La administración concomitante de GARDASIL con la vacuna contra difteria, tétanos, pertussis y vacuna de Polio no interfiere con la respuesta de los anticuerpos a alguno de los componentes de la vacuna. Adicionalmente, el perfil de seguridad fue generalmente similar.

Menactra (Vacuna conjugada Meningococo (Grupos A, C, Y y W-135)) y Adacel (Toxoide de Difteria y Vacuna adsorbida de Toxoide de Tétanos, Toxoide reducido de Difteria y Pertussis acelular)

La seguridad e inmunogenicidad de la coadministración de GARDASIL con la vacuna conjugada Meningococo, toxoide de difteria y la Vacuna adsorbida de toxoide de tétanos, toxoide reducido de difteria y pertussis acelular (la misma visita, sitios separados de inyección) fueron evaluadas en un estudio randomizado de 1040 sujetos de 11 a 17 años de edad en el

momento del enrolamiento. La administración concomitante de GARDASIL con la vacuna conjugada Meningococo, toxoide de difteria y la Vacuna adsorbida de toxoide de tétanos, toxoide reducido de difteria y pertussis acelular no interfiere con la respuesta de los anticuerpos a alguno de los componentes de estas vacunas. Adicionalmente el perfil de seguridad fue generalmente similar.

XV. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Consérvese en refrigeración entre 2°C y 8° C (36 a 46 °F). No congelar. Protéjase de la luz.

GARDASIL se debe administrar lo más pronto posible después de sacarlo del refrigerador. GARDASIL puede estar fuera de refrigeración (a una temperatura de 25°C / 77°F o menor) durante un tiempo total de no más de 72 horas.

XVI. NOMBRE Y DIRECCION DE LOS FABRICANTES DEL PRODUCTO TERMINADO

Fabricado por: Merck Sharp & Dohme Corp., USA.

Dirección: Sumneytown Pike, West Point, Pensilvania. USA.

Envasado por: Merck Sharp & Dohme Corp., USA.(Primario) y Merck Sharp & Dohme BV. Holanda. (Secundario)

Dirección: Sumneytown Pike, West Point, Pensilvania. USA.

Waarderweg 39, 2031 BN, 2003 PC Harlem. Holanda.

XVII. INFORMACIÓN LOCAL

Gardasil Vacuna Recombinante Tetravalente Adsorbida contra el virus de Papiloma Humano (Tipos 6, 11, 16, 18)
Suspensión Inyectable. P.B. 1.126/15

Gardasil Vacuna Recombinante Tetravalente Adsorbida contra el virus de Papiloma Humano (Tipos 6, 11, 16, 18)
Suspensión Inyectable Jeringa Prellenada P.B. 1.127/15

