MSD

7004172270-1/4045

GARDASIL™

[Vacuna recombinante tetravalente contra el virus del papiloma humano (Tipos 6, 11, 16, 18)]

Cumple con la Parte A de los Lineamientos de la OMS para Vacunas Recombinantes de Partícula similar a virus contra el Virus del Papiloma Humano

DESCRIPCIÓN

GARDASIL* es una vacuna recombinante, tetravalente.

La vacuna tetravalente de partícula similar a virus [VLP para Virus Like Particles] contra el virus del papiloma humano (vacuna de VLP contra el VPH) es una suspensión líquida estéril preparada a partir de las partículas similares a virus (VLP) altamente purificadas, compuestas de la proteína recombinante de la cápside mayor (L1) del VPH tipos 6, 11, 16 y 18. Las proteínas L1 se producen mediante fermentaciones por separado en levadura recombinante *Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (cepa 1895) y se autoensamblan en VLP. Las VLP para cada tipo se purifican y se adsorben en el adyuvante de aluminio (sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo). La vacuna de VLP tetravalente contra el VPH se prepara combinando las VLP adsorbidas de cada tipo de VPH, la formulación que contiene el adyuvante de aluminio y un amortiguador.

COMPOSICIÓN

GARDASIL es una preparación estéril para administración intramuscular. Cada dosis da 0.5 mL contiene aproximadamente 20 mcg de VPH de proteína L1 del tipo 6, 40 mcg de VPH de proteína L1 del tipo 11, 40 mcg de VPH de proteína L1 del tipo 16 y 20 mcg de VPH de proteína L1 del tipo 18.

Cada dosis de 0.5 mL de la vacuna contiene aproximadamente 225 mcg de aluminio (en forma de adyuvante de 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 preservantes ni antibióticos.

ADMINISTRACIÓN

GARDASIL se recomienda para mujeres y hombres de 9 a 15 años de edad y mujeres de 16 a 26 años de edad (ver indicaciones).

GARDASIL debe administrarse intramuscularmente en la región deltoidea de la parte superior del brazo o en el área anterolateral más alta del muslo.

GARDASIL no debe inyectarse intravascularmente. No se han estudiado la administración subcutánea ni intradérmica. Estos métodos de administración no son recomendados.

Los viales son para uso único en un solo paciente. Para viales de uso único se debe utilizar una jeringa estéril y aguja individuales para cada persona.

La vacuna debe utilizarse como se presenta, no se necesita dilución ni reconstitución. Se debe usar la dosis total recomendada de la vacuna.

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

Después de agitar bien, GARDASIL se ve como un líquido blanco, lechoso. Los productos farmacológicos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para determinar la presencia de materia particulada y decoloración antes de la administración. Se debe desechar el producto si hay presencia de partículas o decoloración.

Uso del vial de dosis única

Retirar la dosis de 0.5 mL de la vacuna del vial de dosis única utilizando una aguja estéril y jeringa libre de preservantes, antisépticos y detergentes. Una vez que se ha penetrado el vial de dosis única, la vacuna retirada debe utilizarse de inmediato y el vial debe desecharse.

Nota: Cuando se elije una aguja, ésta debe ajustarse de manera segura en la jeringa.

PROGRAMA DE VACUNACIÓN

Personas de 9 a 13 años inclusive

GARDASIL se puede administrar conforme a una pauta de 2 dosis (0.5 mL a los 0, 6 meses) (véase Estudios clínicos, Inmunogenicidad).

Si la segunda dosis de la vacuna se administra antes de los 6 meses siguientes a la primera dosis, siempre debe administrarse una tercera dosis.

Como alternativa, GARDASIL puede administrarse de acuerdo con una pauta de 3 dosis (0.5 mL a los 0, 2 y 6 meses). La segunda dosis debe administrarse, al menos, un mes después de la primera dosis, y la tercera dosis debe administrarse, al menos, 3 meses después de la segunda dosis. Las tres dosis deben administrarse en un plazo de 1 año.

Personas de 14 años o más

GARDASIL debe administrarse intramuscularmente en 3 dosis separadas de 0.5 mL de acuerdo al siguiente esquema:

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 alienta a los individuos a cumplir el esquema de vacunación de 0, 2 y 6 meses. Sin embargo, en los estudios clínicos, se ha demostrado la eficacia en individuos que han recibido las 3 dosis dentro de un período de 1 año. Si es necesario un esquema de vacunación alternativo, la segunda dosis debe administrarse al menos 1 mes después de la primera dosis y la tercera dosis debe administrarse al menos 3 meses después de la segunda dosis. (véase Estudios Clínicos, Flexibilidad del Programa).

Interacciones farmacológicas

Uso con otras vacunas

Los resultados de los estudios clínicos indican que GARDASIL puede administrarse en forma concomitante (en un sitio de inyección diferente y en otra extremidad) con H-B-VAX II™* (vacuna de hepatitis B (recombinante)), Menactra [Vacuna Polisacárida Antimeningocócica (Grupos A, C, Y y W-135) Conjugada de Toxoide Diftérico], Adacel [Vacuna de Toxoide Tetánico, de Toxoide Diftérico Reducido y de pertussis Acelular Adsorbida (Tdap)], y Vacuna Repevax [Difteria, Tétano, pertussis acelular) y Poliomielitis (inactivada), (contenido adsorbido, antígeno(s) reducido(s)]. GARDASIL no ha sido estudiado en pruebas clínicas con vacunas diferentes a las vacunas antes enumeradas.

Uso con medicamentos comunes

En los estudios clínicos realizados en niñas y mujeres (de 16 a 26 años de edad), 11.9%, 9.5%, 6.9% y 4.3% de las participantes usaron analgésicos, antiinflamatorios, antibióticos y preparados vitamínicos, respectivamente. El uso de tales medicamentos no influyó en la eficacia, inmunogenicidad y seguridad de la vacuna.

Uso con anticonceptivos hormonales

En los estudios clínicos, 57.5% de las mujeres (entre 16 y 26 años de edad) que recibieron GARDASIL usaban anticonceptivos hormonales. El uso de anticonceptivos hormonales no pareció afectar la respuesta inmune a GARDASIL.

Uso con esteroides

En los estudios clínicos realizados en niñas y mujeres (de 16 a 26 años de edad), 1.7% (n = 158), 0.6% (n = 56) y 1.0% (n = 89) de las participantes usaron inmunosupresores inhalados, tópicos y parenterales, respectivamente, cerca del momento de administración de una dosis de GARDASIL. Estos medicamentos no parecieron afectar la respuesta inmune a GARDASIL. Muy pocos participantes de los estudios clínicos tomaban esteroides y se presume que el grado de inmunosupresión causado por éstos fue bajo.

Uso con medicamentos inmunosupresores sistémicos

No hay información sobre el uso concomitante de inmunosupresores potentes y GARDASIL. Las personas que reciben tratamiento con agentes inmunosupresores (dosis sistémicas de corticosteroides, antimetabolitos, agentes alquilantes o citotóxicos) pueden no responder de manera óptima a la inmunización activa (véase Precauciones Generales).

INDICACIONES Y USO

Cuadro 1
Eventos adversos sistémicos y del sitio de la inyección relacionados con la vacuna*

Evento adverso (1 a 5 días posvacunación)	**GARDASIL** (N = 6,160) %	**Placebo que contiene aluminio** (N = 3,470) %	**Solución salina Placebo** (N = 594) %
Sitio de inyección			
Dolor	81.3	75.4	45.4
Hinchazón	24.2	15.8	7.7
Eritema	23.6	18.4	13.2
Hematoma	2.6	3.2	2.2
Prurito	2.7	2.8	0.9

Evento adverso (1 a 15 días posvacunación)	**GARDASIL** (N = 6,160) %	**Placebo** (N = 4,064) %
Sistémico		
Fiebre	10.1	8.4

*Eventos adversos relacionados con la vacuna que se observaron entre los receptores de GARDASIL a una frecuencia de al menos 1.0% y también a una frecuencia superior a aquella observada entre los receptores de placebo.

Eventos adversos sistémicos comunes de cualquier causa

Los eventos adversos sistémicos por cualquier causa en los participantes que se observaron a una frecuencia mayor a o igual a 1% cuando la incidencia del grupo de vacuna fue superior o igual a la incidencia en el grupo de placebo se muestran en el Cuadro 2.

Cuadro 2
Eventos adversos sistémicos comunes de cualquier causa

Evento adverso (1 a 15 días posvacunación)	**GARDASIL** (n = 6160) %	**Placebo*** (n = 4064) %
Pirexia	12.9	11.0
Diarrea	3.7	3.6
Vómitos	2.4	2.1
Mialgia	2.0	2.0
Tos	1.9	1.6
Infección de las vías respiratorias superiores	1.5	1.5
Odontalgia	1.3	1.3
Malestar general	1.2	1.2
Artralgia	1.2	1.0
Congestión nasal	1.1	1.0
Insomnio	1.0	0.9

* Placebo que contiene aluminio y/o sin aluminio.

Además, en un ensayo clínico en mujeres de 24 a 45 años de edad (GARDASIL N = 1.908, Placebo N = 1.902), se notificó dolor en la extremidad en un 4.7% de las mujeres que recibieron GARDASIL y en un 2.2% de las que recibieron placebo.

En general, 94.4% de los participantes que recibieron GARDASIL consideraron su evento adverso en el sitio de la inyección como de intensidad leve o moderada.

Además, muy raramente se informó broncoespasmo como un evento adverso serio.

Administración concomitante con otras vacunas

En estudios clínicos, se evaluó la seguridad de GARDASIL cuando se administró concomitantemente con otras vacunas.

La frecuencia de los eventos adversos observados con la administración simultánea con la vacuna contra la hepatitis B (recombinante) fue similar a la frecuencia observada cuando GARDASIL se administró solo.

Se produjo un incremento en la cefalea e hinchazón en el sitio de la inyección cuando GARDASIL se administró concomitantemente con la Vacuna de Difteria, Tétano, pertussis (componente acelular) y Poliomielitis (inactivada) (contenido adsorbido, antígeno(s) reducido).

Se produjo un incremento en hinchazón en el sitio de la inyección cuando GARDASIL se administró concomitantemente con la Vacuna Polisacárida Antimeningocócica (Grupos A, C, Y y W-135) Conjugada de Toxoide Diftérico y Vacuna de Toxoide Tetánico, de Toxoide Diftérico Reducida y de pertussis Acelular Adsorbida (Tdap).

La mayoría de estos eventos adversos observados con la administración concomitante con otras vacunas se informó como de intensidad leve a moderada.

Informes posteriores a la comercialización

Los siguientes eventos adversos se han reportado de manera espontánea después de la aprobación de uso de GARDASIL. Debido a que estos eventos fueron reportados de manera voluntaria por una población de tamaño desconocido, no es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna.

Infecciones e infestaciones: celulitis en el sitio de administración

Trastornos de la sangre y sistema linfático: púrpura trombocitopénica idiopática, linfadenopatía

Trastornos del sistema nervioso: encefalomielitis diseminada aguda, mareo, síndrome Guillian-Barré, cefalea, síncope, algunas veces acompañado por movimientos tónico-clónicos.

Trastornos gastrointestinales: náuseas, vómitos.

Trastornos musculoesquelético y del tejido conectivo: artralgia, mialgia

Trastornos generales y afecciones del sitio de administración: astenia, escalofríos, fatiga, malestar general.

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides, broncoespasmo y urticaria.

Sobredosis

Se ha reportado la administración de dosis de GARDASIL superiores a las recomendadas. En general, el perfil de eventos adversos reportados con la sobredosis fue comparable al de las dosis únicas recomendadas de GARDASIL.

Almacenamiento

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

Los datos de los estudios de estabilidad demuestran que los componentes de la vacuna son estables durante 72 horas cuando la vacuna se almacena a temperaturas desde 8 °C hasta 42 °C. Transcurrido este periodo, Gardasil se debe utilizar o desechar. Estos datos tienen como objeto orientar a los profesionales sanitarios solo en caso de desviación temporal de la temperatura.

GARDASIL está indicado en mujeres de 9 a 26 años de edad* para la prevención del cáncer cervical, vulvar y vaginal, lesiones precancerosas o displásicas, verrugas genitales e infección persistente causada por el virus del papiloma humano (VPH) Tipos 6, 11, 16 y 18 (incluidos en la vacuna).

GARDASIL está indicado en hombres de 9 a 15 años de edad para la prevención de la infección causada por el virus del papiloma humano (VPH) Tipos 6, 11, 16 y 18 (incluidos en la vacuna).

GARDASIL también proporciona protección en las niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad contra las CIN o AIS relacionadas al VPH 31-, 33-, 52- y 58 (grados 1, 2, 3).

* Se han realizado estudios de inmunogenicidad para relacionar la eficacia en las mujeres de 16 a 26 años de edad con las poblaciones más jóvenes.

CONTRAINDICACIONES

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

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

PRECAUCIONES

Generales

Al igual que con cualquier vacuna, la aplicación de GARDASIL puede no brindar protección en todos los individuos vacunados con ella.

Esta vacuna no está indicada para el tratamiento de las lesiones genitales externas activas; del cáncer cervical, vulvar o vaginal; CIN, VIN o VaIN relacionados a los tipos de la vacuna del VPH o serotipos que no pertenecen a la vacuna.

Esta vacuna no protege contra enfermedades que no sean causadas por el VPH. Se debe continuar el despistaje cervical de rutina y la detección y extirpación de lesiones cervicales en los individuos que reciban la vacuna.

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre debe tenerse disponible el tratamiento médico adecuado, en caso de que se presenten reacciones anafilácticas raras después de administrar la vacuna.

Después de la vacunación se puede presentar síncope (desmayo), especialmente en adolescentes y adultos jóvenes. Se ha producido síncope, algunas veces asociado con caídas, después de la vacunación con GARDASIL. Por ende, los vacunados deben ser observados cuidadosamente por aproximadamente 15 minutos después de la administración de GARDASIL (Ver EFECTOS SECUNDARIOS, *Informes Posteriores a la Comercialización*).

La decisión de administrar la vacuna o posponerla debido a una enfermedad febril presente o reciente depende en gran medida de la gravedad de los síntomas y de su etiología. La fiebre no alta en sí y las infecciones leves de las vías respiratorias altas no suelen ser contraindicaciones para la vacunación.

Las personas con una respuesta inmune deficiente, ya sea por el empleo de tratamiento inmunosupresor, un defecto genético, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) u otras causas, pueden tener una menor respuesta de anticuerpos a la inmunización activa (véase Administración, Interacciones Farmacológicas).

Esta vacuna debe administrarse con cautela en las personas que padezcan trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, ya que en ellas puede haber una hemorragia después de la administración intramuscular.

Carcinogenicidad

GARDASIL no ha sido evaluado respecto al potencial carcinogénico.

Genotoxicidad

GARDASIL no ha sido evaluado respecto al potencial genotóxico.

Efectos en la fertilidad

Las ratas hembra recibieron la dosis clínica de GARDASIL (500 mcL) intramuscularmente dos veces (durante el inicio de la gestación y una semana postnatal) o cuatro veces (cinco y dos semanas antes del apareamiento, durante el inicio de la gestación y una semana postnatal). El desempeño del apareamiento y la fertilidad de las madres o su descendencia no se vieron afectados. No se ha estudiado el efecto de la administración de GARDASIL en la fertilidad de los machos.

Uso durante el embarazo

Estudios en ratas hembra

Las ratas hembra recibieron la dosis clínica de GARDASIL (500 mcL) intramuscularmente dos veces (durante el inicio de la gestación y una semana postnatal) o cuatro veces (cinco y dos semanas antes del apareamiento, durante el inicio de la gestación y una semana postnatal). No se observó toxicidad materna o efectos adversos en la descendencia. Se detectaron títulos altos de anticuerpos específicos de tipo VPH en la sangre materna durante la gestación, en la sangre fetal cercana al nacimiento y en la sangre de la descendencia en el destete y a las 11 semanas postnatal, un indicador de transferencia placentaria o a través de la lactancia de anticuerpos (véase Uso Durante la Lactancia). No se ha estudiado el efecto de la administración de GARDASIL en los machos tratados con la vacuna en la descendencia.

Estudios clínicos en seres humanos

Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta humana, se debe evitar el embarazo durante el régimen de vacunación de GARDASIL.

En los estudios clínicos, las mujeres fueron sometidas a una prueba de embarazo en orina antes de la administración de cada dosis de GARDASIL. A las mujeres a quienes se encontró que estaban embarazadas antes de completar el régimen de 3 dosis de GARDASIL se les indicó diferir la culminación de su régimen de vacunación hasta la finalización del embarazo. Dichos regímenes no estándar resultaron en las respuestas anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16, y anti-VPH 18 Postdosis 3 que fueron comparables con aquellos observados en mujeres que recibieron un régimen estándar de vacunación de 0, 2 y 6 meses (ver Programa de Vacunación).

Durante las pruebas clínicas, 3,315 mujeres (vacuna = 1,657 vs. placebo = 1,658) informaron al menos un embarazo. Las proporciones generales de embarazos que tuvieron un resultado adverso, definido como las cantidades combinadas de aborto espontáneo, muerte fetal tardía y casos de anomalía congénita del número total de resultados de embarazo cuyo resultado era desconocido (y excluyendo las interrupciones electivas) fueron 23.2% (393/1693) en las participantes que recibieron GARDASIL y 23.8% (403/1692) en participantes que recibieron placebo.

Se realizaron sub-análisis adicionales para evaluar los embarazos con el inicio estimado dentro de 30 días o más de 30 días después de la administración de una dosis de GARDASIL o placebo. Para los embarazos con inicio estimado dentro de 30 días de la vacunación, se observaron 5 casos de anomalía congénita en el grupo que recibió GARDASIL en comparación con 0 casos de anomalía congénita en el grupo que recibió placebo. Por el contrario, en los embarazos con inicio mayor de 30 días después de la vacunación, se observaron 32 casos de anomalía congénita en el grupo que recibió GARDASIL en comparación con 27 casos de anomalía congénita en el grupo que recibió placebo. Los tipos de anomalías observadas fueron consistentes (independientemente de cuándo se produjo el embarazo en relación con la vacunación) con aquéllos generalmente observados en embarazos en mujeres de 16 a 26 años de edad.

Por lo tanto, no hay evidencia que sugiere que la administración de GARDASIL afecta negativamente la fertilidad, embarazo o resultados de los lactantes.

Uso durante la lactancia

Las ratas hembra recibieron la dosis clínica de GARDASIL (500 mcL) intramuscularmente dos veces (durante el inicio de la gestación y una semana posnatal) o cuatro veces (cinco y dos semanas antes del apareamiento, durante el inicio de la gestación y una semana postnatal). No se observó toxicidad materna o efectos adversos en la descendencia. La descendencia de las madres que recibieron las dos dosis tuvo títulos en suero más altos de anticuerpos específicos de tipo VPH en el destete que los fetos cercanos a término, sugiriendo transferencia de anticuerpos en la leche así como a través de la placenta (véase Uso durante el Embarazo). Los anticuerpos aún estaban presentes en la descendencia en la semana 11 posnatal cuando se midieron por última vez.

Se desconoce si los antígenos de la vacuna o anticuerpos inducidos por la vacuna se excretan en la leche humana.

GARDASIL puede administrarse a mujeres en período de lactancia.

Un total de 995 madres lactantes recibieron GARDASIL o placebo durante el período de vacunación en las pruebas clínicas. En estos estudios, las tasas de eventos adversos en la madre y el lactante fueron comparables entre los grupos de vacunación. Además, la inmunogenicidad de la vacuna fue comparable entre las madres en período de lactancia y las mujeres que no dieron de lactar durante la administración de la vacuna.

Uso pediátrico

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de GARDASIL en niños menores de 9 años de edad.

Se recomienda que las personas que reciben una primera dosis de GARDASIL completen el ciclo de vacunación con GARDASIL.

No se ha determinado si es preciso administrar una dosis de refuerzo.

Uso en adultos mayores

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de GARDASIL en la población de adultos mayores.

Uso en otras poblaciones especiales

No se ha evaluado la seguridad, la inmunogenicidad y la eficacia de GARDASIL en personas con infección por el VIH.

EFECTOS SECUNDARIOS

En cinco estudios clínicos (cuatro de ellos controlados con placebo), se administró a los participantes GARDASIL o placebo el día del enrolamiento y aproximadamente 2 y 6 meses después. GARDASIL demostró un perfil de seguridad favorable cuando se le comparó con el placebo (ya fuese que éste contuviera aluminio o no). Pocos participantes (0.2%) abandonaron los estudios por eventos adversos. En todos los estudios clínicos salvo uno, la seguridad se evaluó mediante vigilancia apoyada en una tarjeta de informe de vacunación (TIV) durante 14 días después de cada inyección de GARDASIL o placebo. Los participantes a quienes se monitoreó con el uso de la vigilancia apoyada por la TIV fueron 6,160 participantes que recibieron GARDASIL (5,088 mujeres de 9 a 26 años de edad y 1,072 hombres de 9 a 16 años de edad al momento del enrolamiento) y 4,064 participantes que recibieron placebo.

Los siguientes eventos adversos relacionados con la vacuna se observaron en los que recibieron GARDASIL en ensayos clínicos a una frecuencia de al menos 1.0% y también a una frecuencia superior a aquella observada en los que recibieron placebo. Éstos se muestran en el Cuadro 1.

* Marca registrada de Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, 08889 EE UU.
COPYRIGHT © 2016 Merck Sharp & Dohme Corp., una subsidiaria de Merck & Co., Inc.
Todos los derechos reservados

Tiempo de conservación del producto

3 años

PRESENTACIÓN

Viales

GARDASIL se suministra como una caja de un vial de dosis única de 5 mL.

GARDASIL se suministra como una caja de diez viales de dosis única de 0.5 mL.

FARMACOLOGÍA

Mecanismo de acción

GARDASIL contiene VLP L1 del VPH 6, 11, 16 y 18. Cada VLP está compuesto de una proteína de cápside mayor L1 recombinante única para el tipo de VPH respectivo. Debido a que las partículas similares a virus no contienen ADN viral, éstas no pueden infectar las células o reproducirse.

Los datos preclínicos sugieren que la eficacia de las vacunas de VLP L1 es mediada por el desarrollo de respuestas inmunes humorales. La inducción de anticuerpos contra el virus del papiloma con vacunas de VLP L1 resultó en la protección contra la infección. La administración de suero de los animales vacunados frente a los no vacunados resultó en la transferencia de la protección contra el VPH a los animales no vacunados.

ESTUDIOS CLÍNICOS

En participantes mujeres, CIN 2/3 y AIS son los precursores inmediatos del carcinoma de células escamosas invasivo y adenocarcinoma invasivo del cuello uterino, respectivamente. Su detección y extirpación ha demostrado prevenir el cáncer invasivo (prevención secundaria); por lo tanto, su prevención primaria a través de la vacuna prevendrá el cáncer invasivo.

El cáncer cervical invasivo no puede utilizarse como un punto final para los estudios de eficacia de las vacunas contra el VPH debido a la importancia de emplear medidas de prevención secundarias. Por consiguiente, los precursores inmediatos, CIN2 (displasia cervical de grado moderado), CIN 3 (displasia cervical de grado alto incluyendo carcinoma in situ), y AIS son los puntos finales más apropiados para la demostración de la prevención del cáncer cervical mediante las vacunas contra el VPH.

CIN 3 y AIS se clasifican como cánceres cervicales en Etapa 0 de acuerdo a FIGO (Federación Internacional de Obstetricia y Ginecología). VIN 2/3 y VaIN 2/3 son los precursores inmediatos del cáncer vulvar y vaginal relacionados con el VPH, respectivamente.

La eficacia de GARDASIL o el componente de VPH de GARDASIL se evaluó en 4 estudios clínicos controlados con placebo, en doble ciego, randomizados de Fase II y III. Un estudio de Fase II evaluó los cuatro componentes (es decir, VPH 6, 11, 16 y 18) de GARDASIL (Protocolo 007, N= 551 niñas y mujeres). Un estudio de fase II adicional evaluó el componente de VPH 16 de GARDASIL (Protocolo 005, N=2,391 niñas y mujeres). Los estudios de Fase III, denominados FUTURE (Mujeres Unidas para Reducir Unilateralmente la Enfermedad Endo/Ectocervical) evaluaron GARDASIL en 5,442 (FUTURE I) y 12,157 (FUTURE II) niñas y mujeres. Juntos, estos estudios evaluaron 20,541 niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad en el enrolamiento, la mayoría de las cuales habían sido sexualmente activas. La duración mediana del seguimiento fue 4.0, 3.0, 3.0, y 3.0 años para el Protocolo 005, Protocolo 007, FUTURE 1 y FUTURE II, respectivamente. Los individuos recibieron la vacuna o placebo en el día del enrolamiento y 2 y 6 meses de ahí en adelante. Se analizó la eficacia para cada estudio individualmente y para todos los estudios realizados en niñas y mujeres combinados.

En los estudios clínicos, no se evaluó el estado de VPH antes del enrolamiento de los individuos. Por lo tanto, los individuos que habían sido expuestos a un tipo de VPH de vacuna antes del enrolamiento fueron incluidos en los estudios para la evaluación. En general, 73% de los individuos no habían sido expuestos a todos los 4 tipos de VPH de la vacuna en el enrolamiento. Estos individuos estuvieron en riesgo de infección y enfermedad causada por los 4 tipos de VPH de la vacuna.

Eficacia profiláctica – Tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad

Los análisis primarios de eficacia se realizaron en la población de eficacia según el protocolo (PPE), que consistía de individuos que recibieron las 3 vacunaciones durante el año del enrolamiento, no presentaban desviaciones importantes del protocolo de estudio y no tenían exposición previa a el(los) tipo(s) de VPH relevante antes de la dosis uno y hasta 1 mes postdosis 3 (Mes 7). La eficacia se midió comenzando después de la visita del Mes 7 (Cuadro 3).

Cuadro 3
Análisis de eficacia de GARDASIL en la población PPE de niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad

Población	GARDASIL		Placebo		% de eficacia (CI de 95%)
	n	Número de casos	n	Número de casos	
CIN 2/3 o AIS relacionados al VPH 16- o 18					
Protocolo 005*	755	0	750	12	100.0 (65.1, 100.0)
Protocolo 007	231	0	230	1	100.0 (<0.0, 100.0)
FUTURE I	2,201	0	2,222	36	100.0 (89.2, 100.0)
FUTURE II	5,306	2**	5,262	63	96.9(88.2, 99.6)
Protocolos combinados***	8,493	2**	8,464	112	98.2 (93.5,99.8)
CIN 2/3 o AIS relacionados al VPH 16					
Protocolos combinados***	7,402	2	7,205	93	97.9 (92.3, 99.8)
CIN 2/3 o AIS relacionados al VPH 18					
Protocolos combinados***	7,382	0	7,316	29	100.0 (86.6, 100.0)
VIN 2/3 relacionado al VPH 16- o 18-					
Protocolo 007	231	0	230	0	No calculado
FUTURE I	2,219	0	2,239	6	100.0 (14.4, 100.0)
FUTURE II	5,322	0	5,275	4	100.0 (<0.0, 100.0)
Protocolos combinados***	7,772	0	7,744	10	100.0 (55.5, 100.0)
VaIN 2/3 relacionado al VPH 16- o 18					
Protocolo 007	231	0	230	0	No calculado
FUTURE I	2,219	0	2,239	5	100.0 (<0.0, 100.0)
FUTURE II	5,322	0	5,275	4	100.0 (<0.0, 100.0)
Protocolos combinados***	7,772	0	7,744	9	100.0 (49.5, 100.0)
CIN (CIN 1, CIN 2/3) o AIS relacionado al VPH 6-, 11-,16-, 18					
Protocolo 007	235	0	233	3	100.0 (<0.0, 100.0)
FUTURE I	2,241	0	2,258	77	100.0 (95.1, 100.0)
FUTURE II	5,388	9	5,374	145	93.8 (88.0, 97.2)
Protocolos combinados***	7,864	9	7,865	225	96.0 (92.3, 98.2)
Lesiones genitales (Verrugas genitales, VIN, Vain, Cáncer vulvar y cáncer vaginal) relacionado al VPH 6-, 11-, 16-, o 18					
Protocolo 007	235	0	233	3	100.0 (<0.0, 100.0)
FUTURE I	2,261	0	2,279	74	100.0 (94.9, 100.0)
FUTURE II	5,404	2	5,390	150	98.7 (95.2, 99.8)
Protocolos combinados***	7,900	2	7,902	227	99.1 (96.8, 99.9)
Verrugas genitales relacionadas a VPH 6- o 11					
Protocolos combinados***	6,932	2	6,856	189	99.0 (96.2, 99.9)

*Evaluó solo el componente de la vacuna VLP L1 contra el VPH 16 de GARDASIL
**Hubo dos casos de CIN 3 que se produjeron en el grupo que recibió GARDASIL. En el primer caso, se detectaron VPH 16 y VPH 52. Este individuo presentaba infección crónica con VPH 52 (infección en el Día 1, y Meses 32.5 y 33.6) en 8 de 11 muestras, incluyendo tejido que fue extirpado durante el LEEP (Procedimiento de Escisión Electroquirúrgica con Asa). Se encontró VPH 16 en 1 de 11 muestras en el Mes 32.5. El VPH 16 no se detectó en el tejido extirpado durante el LEEP. En el segundo caso, se detectaron VPH 16, VPH 51, y VPH 56. Este individuo estaba infectado con VPH 51 (infección detectada mediante PCR en el Día 1) en 2 de 9 muestras. VPH 56 se detectó (en el tejido extirpado durante LEEP) en 3 de 9 muestras en el Mes 52. VPH 16 se detectó en 1 de 9 muestras en la biopsia del Mes 51. Dado que estos casos se produjeron en el contexto de una infección mixta, siendo el tipo dominante el tipo no perteneciente a la vacuna contra el VPH, es probable que el tipo de VPH de vacuna relevante no fuera el tipo de VPH causante. En base a esta evaluación, se puede deducir que la eficacia de la vacuna contra CINZ/3 o AIS relacionados al VPH 16/18 fue de 100%.
***Los análisis de pruebas combinadas se planificaron prospectivamente e incluyeron el uso de criterios de ingreso del estudio similares.
n= Número de individuos con al menos una visita de seguimiento después del Mes 7
CI = Intervalo de confianza
Nota 1: Los estimados puntuales e intervalos de confianza se ajustan para persona-tiempo de seguimiento.
Nota 2: Los valores p se calcularon para las pruebas de hipótesis primaria pre-especificadas. Todos los valores p fueron <0.001, respaldando las siguientes conclusiones: la eficacia contra CIN 2/3 relacionado al VPH 16/18 CIN 2/3 es >0% (FUTURE II), la eficacia contra CIN 2/3 relacionado a VPH 16/18 es >25% (Protocolos combinados); la eficacia contra CIN relacionado a VPH 6/11/16/18 CIN es >20% (FUTURE II), y la eficacia contra las lesiones genitales externas (EGL) relacionadas a VPH 6/11/16/18- es >20% (FUTURE II)

Análisis complementario de eficacia para puntos finales de cáncer en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad

En un análisis complementario, se evaluó la eficacia de GARDASIL contra cáncer cervical (CIN 3 y AIS) en Etapa 0 según FIGO relacionado a VPH 16/18 y para los precursores inmediatos al cáncer vulvar y vaginal (VIN 2/3 o VaIN 2/3) en la población de eficacia del protocolo (PPE) y una población de intención de tratamiento modificado 2 (MITT-2). La población MITT-2 consistió de individuos sin exposición previa a los tipos de VPH relevantes (tipos 6, 11, 16 y 18) antes de la dosis 1, que habían recibido al menos una dosis de la vacuna o placebo y tenían al menos una visita de seguimiento después del Día 30. La población MITT-2 difiere de la población PPE en el sentido que incluye individuos con violaciones importantes al protocolo y que se infectaron con un tipo de VPH de vacuna durante el período de vacunación. La eficacia se midió comenzando 30 días después de la dosis 1 para la población MITT-2.

GARDASIL fue igualmente eficaz contra CIN 3, AIS, VIN 2/3, y VaIN 2/3 relacionados al VPH 16/18 en las poblaciones PPE y MITT-2 (Cuadro 4).

700417 42/00-1/4045

Cuadro 4
Análisis complementarios de los puntos finales relacionados al cáncer: Eficacia contra los Precursores del Cáncer Invasivo relacionado a VPH 16/18 para los Protocolos Combinados en las Poblaciones PPE* y MITT2 de niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad**

Población	GARDASIL		Placebo		% Eficacia (CI de 95%)
	n	Número de casos	n	Número de casos	
CIN 3 relacionado a VPH 16- o 18-					
Según el protocolo	8,493	2	8,464	64	96.9 (88.4, 99.6)
MITT-2	9,346	3	9,407	92	96.7 (90.2, 99.3)
AIS relacionado al VPH 16- o 18-					
Según el protocolo	8,493	0	8,464	7	100.0 (30.6, 100.0)
MITT-2	9,346	0	9,407	11	100.0 (60.0, 100.0)
VIN 2/3 o VaIN 2/3 relacionado a VPH 16- o 18-					
Según el protocolo	7,772	0	7,744	19	100.0 (78.6, 100.0)
MITT-2	8,642	1	8,673	34	97.0 (82.4, 99.9)

*La población PPE consistió de todos los individuos que recibieron las 3 vacunaciones dentro de 1 año del enrolamiento, no presentaron desviaciones importantes del protocolo de estudio y no tenían exposición previa (PCR negativo y seronegativo) a los tipos de VPH relevantes (tipos 6, 11, 16, y 18) antes de la dosis 1 y hasta 1 mes Posdosis 3 (Mes 7).
**La MITT-2 consistió de los individuos que no tenían exposición previa a los tipos de VPH relevantes (tipos 6, 11, 16, y 18) antes de la dosis 1, recibieron al menos 1 dosis de la vacuna/placebo y tenían al menos una visita de seguimiento después del Día 30 (conteo de casos en el Día 31).
n = Número de individuos con al menos una visita de seguimiento después del Día 1
CI = Intervalo de confianza
Nota: Los estimados puntuales y los intervalos de confianza se ajustan para la persona-tiempo de seguimiento.

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

GARDASIL fue igualmente eficaz contra la enfermedad de VPH causada por los tipos 6, 11, 16 y 18 de VPH.

Eficacia en mujeres y niñas de 16 a 26 años de edad con infección actual y previa con los tipos 6, 11, 16 ó 18 de VPH

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

Los individuos con evidencia de infección previa que se resolvió durante el inicio de la vacunación fueron protegidos de la readquisición o recurrencia de la infección que condujera a la enfermedad clínica.

Los individuos que presentaron infección por VPH temprana al momento del enrolamiento y que recibieron GARDASIL no mostraron una reducción estadísticamente significativa de CIN (CIN 1 o CIN 2/3) o AIS en comparación con el placebo. La eficacia de la vacuna calculada fue 21.6% (CI de 95%: <0.0%, 42.1%). La infección temprana se definió como una infección con un tipo de VPH de la vacuna en el enrolamiento, pero sin evidencia de respuesta inmunológica a éste.

Eficacia profiláctica en una población generalmente sin exposición a VPH y la población del estudio general – tipos de VPH 31, 33, 45, 52, 56, 58 y 59 en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad

Se evaluó la eficacia de protección cruzada de GARDASIL en la base de datos combinada de las pruebas FUTURE I y FUTURE II (N= 17,599). El punto final primario de este análisis fue la incidencia combinada de CIN (grados 1, 2, 3) o AIS relacionado al VPH 31 y VPH 45. El punto final secundario de este análisis fue la incidencia combinada de CIN (grados 1, 2, 3) o AIS relacionados al VPH 31, 33, 45, 52 y 58. También se realizaron análisis para evaluar la eficacia con respecto a CIN (graos 1, 2, 3) o AIS causados por tipos de VPH no pertenecientes a la vacuna, individualmente. En los individuos sin exposición previa a los tipos de VPH de la vacuna relevantes en el Día 1 (población MITT-2, n = 16,695 para el punto final compuesto 31/45 y n = 16,969 para el punto final compuesto 31/33/45/52/58), se observó una tendencia hacia una reducción en la incidencia de CIN (grados 1, 2, 3) o AIS relacionados al VPH 31 y 45 y VPH 31-, 33-, 45-, 52-, y 58. La administración de GARDASIL redujo la incidencia de CIN relacionado al VPH 31- VPH 45- (grados 1, 2, 3) en 37.3% (CI de 95%: 17.0%, 52.8%) en comparación con el placebo. La administración de GARDASIL redujo la incidencia de CIN (grados 1, 2, 3) o AIS relacionados al VPH 31-, 33-, 45-, 52-, y 58 en 26.4% (CI de 95%: 12.9%, 37.8%), en comparación con el placebo. La eficacia fue guiada por reducciones en los puntos finales de VPH 31-, 33-, 52-, y 58. No hubo una evidencia clara de eficacia para VPH 45. En el análisis post-hoc, la administración profiláctica de GARDASIL también redujo la incidencia de CIN (grados 1, 2, 3) o AIS relacionado al VPH 56 y relacionado al VPH 59 en comparación con el placebo en esta población.

Análisis post-hoc adicionales consideraron la eficacia en 2 poblaciones clínicamente relevantes: (1) población sin exposición previa a VPH (negativo a 14 tipos de VPH comunes y con una prueba de Papanicolau que fue negativo para SIL [Lesión epitelial escamosa] en el Día 1) aproximándose a una población de individuos que no tiene relaciones sexuales más los individuos que hace poco comenzaron su actividad sexual, y (2) la población general del estudio de individuos independientemente del estado de VPH basal, algunos de los cuales presentaban una enfermedad relacionada al VPH al inicio de la vacunación. La administración de GARDASIL a individuos sin exposición previa al VPH redujo las incidencias de CIN (grados 1, 2, 3) o AIS relacionado a VPH 31-, 33-, 52-, y 58, CIN (grados 1, 2, 3) o AIS relacionados a VPH 56 y CIN (grados 1 2, 3) o AIS relacionado al VPH 59. Igualmente se observaron reducciones en las tasas de estas enfermedades en la población de estudio general (que incluyó individuos sin exposición previa a VPH e infectados con VPH).

Los análisis de eficacia de protección cruzada demuestran que la administración profiláctica de GARDASIL a individuos reduce el riesgo de adquirir CIN 1, CIN 2/3, y AIS causada por los tipos 31, 33, 52, 56, 58, y 59 de VPH (Cuadro 5).

Cuadro 5
Impacto de GARDASIL en la tasas de CIN (cualquier grado) o AIS para el Conjunto de Datos de protección cruzada de la enfermedad de FUTURE I y FUTURE II combinados en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad

Tipos de VPH	Población	% Reducción	CI de 95%
Relacionado a VPH 31/45 **	Sin exposición previa a VPH* (n = 9,296)	43.6	12.9, 64.1
	Población general (Incluyendo individuos infectados con VPH ***) (n = 17,151)	23.2	5.6, 37.7
Relacionado a VPH 31/33/45/52/58-†	Sin exposición previa a VPH	29.2	8.3, 45.5
	Población general (Incluyendo individuos infectados con VPH)	19.6	8.2, 29.6
Relacionado a VPH 31/33/52/58	Sin exposición previa a VPH	33.8	13.4, 49.6
	Población general (Incluyendo individuos infectados con VPH)	21.2	9.6, 31.3
Relacionado a VPH 56	Sin exposición previa a VPH	27.6	<0.0, 49.3
	Población general (individuos infectados con VPH)	16.8	<0.0, 32.8
Relacionado a VPH 59	Sin exposición previa a VPH	22.3	<0.0, 58.9
	Población general (individuos infectados con VPH)	39.2	8.1, 60.3

*La población sin exposición previa a VPH incluyó los individuos que, en el Día 1, tenían una prueba de Papanicolau que era negativo para SIL [Lesión intraepitelial escamosa] y que fueron negativos a todos los siguientes tipos de VPH: VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59; y tuvieron un seguimiento después del Día 30 del estudio. El recuento de casos comenzó el Día 30.
**Punto final preespecificado primario del análisis
***La población general incluyó todos los individuos con seguimiento después del Día 30 del estudio. El recuento de casos comenzó el Día 30.
†Punto final preespecificado secundario del análisis
CI = Intervalo de confianza

GARDASIL no ha demostrado proteger contra enfermedades causadas por cada tipo de VPH, y no tratará la enfermedad existente. La eficacia general de GARDASIL variará con la prevalencia basal 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, vulvares y vaginales 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) anormales independientemente de los tipos de VPH causantes fue evaluada en 18,150 participantes incluidas en el protocolo 007, el FUTURE I y FUTURE II. El impacto de GARDASIL en las tasas de procedimientos de extirpación genital para tratar las lesiones causadas por cualquier tipo de VPH fue evaluado en 5,442 participantes incluidas 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 SIL [lesión intraepitelial escamosa] en el día 1), la cual asemejaba una población de individuos sin experiencia sexual previa más individuos que comenzaron su actividad sexual hace poco; y (2) la población general del estudio de individuos sin importar su estado de VPH basal, algunos de ellos con enfermedad relacionada con el VPH al comienzo de la vacunación.

En ambas poblaciones, GARDASIL redujo las proporciones de participantes que experimentaron una anormalidad en la prueba de Papanicolaou sugerente de CIN, una biopsia colposcópica, un procedimiento de terapia cervical definitiva (procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa o conización por criocirugía), una biopsia vulvar o vaginal, o un procedimiento de extirpación definitivo en la vagina o vulva.

Además, la administración de GARDASIL a una población generalmente sin exposición previa a VPH de individuos de 16 a 26 años de edad redujo la incidencia de anormalidades del Papanicolau relacionadas a VPH 16 y VPH 18 (ASC-US HR positivo, LSIL o peor) en 92.4% (CI de 95%: 83.7%, 97.0%) y 96.9% (CI de 95%: 81.6%, 99.9%) en el estudio FUTURE I.

Inmunogenicidad:

Ensayos para medir la respuesta inmune

Se utilizaron ensayos de tipo específico con estándares de tipo específico para evaluar la inmunogenicidad a cada tipo de VPH de la vacuna. Estos ensayos midieron anticuerpos contra los epitopos neutralizantes para cada tipo de VPH, en vez de los anticuerpos totales dirigidos a las VLP en la vacuna. Las escalas para estos ensayos son únicas a cada tipo de VPH, por ende, las comparaciones entre los tipos y otros ensayos no son significativas. Los ensayos utilizados para medir las respuestas inmunes a GARDASIL demostraron correlacionarse con la capacidad de neutralizar viriones de VPH vivos.

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 clínica por VPH.

La inmunogenicidad de GARDASIL® se evaluó en 20,132 niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad (GARDASIL, N = 10,723; placebo N = 9409) y en 1,346 niños (GARDASIL, n=1,071; placebo, n=275) de 9 a 15 años de edad.

Los análisis primarios de inmunogenicidad se llevaron a cabo en una población de inmunogenicidad según el protocolo (PPI). Esta población consistió en individuos que eran seronegativos y tenían una Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) negativa para el tipo o tipos relevantes de VPH en el enrolamiento, que mantuvieron una PCR negativa para el tipo o tipos relevantes de VPH hasta un mes Postdosis 3 (Mes 7), que recibieron las tres vacunaciones y que no se desviaron del protocolo del estudio de alguna manera que pudiera interferir con los efectos de la vacuna.

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

Respuesta Inmune a GARDASIL en el Mes 7 (Punto de Evaluación que se aproxima a la Inmunogenicidad Pico)

En todos los grupos de edad sometidos a prueba, GARDASIL indujo Títulos de la Media Geométrica (GMT) anti-VPH 1 mes Postdosis 3 que fueron sustancialmente más altos que aquellos medidos en mujeres con evidencia de una infección previa. En general, 99.8%, 99.8%, 99.8% y 99.5% de los individuos que recibieron GARDASIL se habían vuelto seropositivos contra el VPH-6, el VPH-11, el VPH-16 y el VPH-18, respectivamente, al término de un mes Postdosis 3 en todos los grupos de edad estudiados. Los niveles anti-VPH inducidos por la vacuna fueron sustancialmente más elevados que los medidos en las mujeres con datos de haber padecido una infección y quienes después presentaron una respuesta inmune que hizo ceder la infección antes del enrolamiento.

En un estudio que midió las respuestas inmunes a un régimen de tres dosis de GARDASIL en el transcurso del régimen de vacunación, los niveles anti-VPH Postdosis 2 fueron más altos que los observados durante el seguimiento a largo plazo de los estudios de Fase III. En términos generales, entre 97.6 y 100% se volvieron seropositivos contra el VPH-6, el VPH-11, el VPH-16 y el VPH-18, respectivamente, al término de un mes Posdosis 2. Estos resultados respaldan la observación de que la eficacia protectora de GARDASIL aparece durante el curso del régimen de vacunación de tres dosis.

Inmunogenicidad en adolescentes jóvenes

Comparación de la eficacia de GARDASIL entre los adultos y los adolescentes

Un estudio clínico comparó las respuestas contra el VPH-6, el VPH-11, el VPH-16 y el VPH-18 en niños y niñas de 10 a 15 años con las respuestas en mujeres adolescentes y adultas jóvenes de 16 a 23 años. 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, al término de un mes Postdosis 3. Las respuestas anti-VPH, tanto en niños como en niñas de 10 a 15 años, fueron significativamente superiores a las observadas en los individuos de 16 a 23 años.

Se observaron resultados similares en una comparación de las respuestas anti-VPH un mes Posdosis 3 en niñas de 9 a 15 años con las respuestas anti-VPH en mujeres adolescentes y adultas jóvenes de 16 a 26 años, en la base de datos combinada de los estudios de inmunogenicidad de GARDASIL.

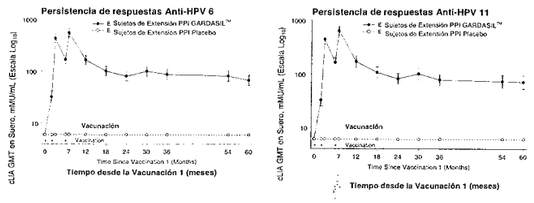
Con base en estas comparaciones de la inmunogenicidad, la eficacia de GARDASIL en niñas de 9 a 15 años es similar a la eficacia de GARDASIL observada en los estudios de Fase III en mujeres adolescentes y adultas jóvenes de 16 a 26 años.

Persistencia de la respuesta inmune a GARDASIL

La duración de la inmunogenicidad después del cronograma completo de vacunación con GARDASIL no ha sido establecida. Después de llegar a su pico en el Mes 7, anti-GMT para todos los tipos de VPH disminuyeron hasta el Mes 24 y luego se estabilizaron a niveles encima de la basal.

En el Protocolo 007, se observaron GMT picos anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16, y anti-VPH 18 en el Mes 7. Las GMT disminuyeron hasta el Mes 24 y luego se estabilizaron hasta el Mes 60 (Véase la Figura 4).

Figura 4
Persistencia de respuestas Anti-VPH después de un régimen de 3 dosis de GARDASIL



Protección en contra de la carga total de enfermedad cervical, vulvar y vaginal en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad

El impacto de GARDASIL en contra del riesgo general de enfermedad cervical, vulvar y vaginal causado por el VPH (es decir, enfermedad causada por cualquier tipo de VPH) fue evaluado en un análisis preespecificado en 17,599 individuos incluidos en FUTURE I y FUTURE II. Entre estos individuos que no tuvieron exposición previa por lo menos a uno de los 14 tipos comunes de VPH y/o tuvieron una prueba de Papanicolaou negativa para LIE [lesión intraepitelial escamosa] en el Día 1 (población MITT-2), la administración de GARDASIL redujo la incidencia de CIN 2/3 o AIS causados por tipos de VPH contenidos o no en la vacuna en 33.8% (CI de 95%: 20.7%, 44.8%).

Se realizaron análisis adicionales 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 LIE [lesiones intraepiteliales escamosas] en el día 1), la cual asemejaba una población de individuos sin experiencia sexual previa más individuos que hace poco habían comenzado su actividad sexual; y (2) la población general del estudio de individuos sin importar su estado de VPH basal, algunas de ellas con enfermedad relacionada con el VPH al comienzo de la vacunación.

Entre los individuos sin exposición previa al VPH y en la población general del estudio (incluyendo individuos con infección por VPH al comienzo de la vacunación), GARDASIL redujo la incidencia general de CIN 2/3 o AIS; de VIN 2/3 o VaIN 2/3; o CIN (de cualquier grado) o AIS; y de verrugas genitales (Cuadro 6). Estas reducciones se debieron principalmente a reducciones en las lesiones causadas por el VPH tipos 6, 11, 16 y 18. Entre los individuos sin exposición previa al VPH (Figura 2) y la población general del estudio (Figura 3), el beneficio de la vacuna con respecto a la incidencia general de CIN 2/3 o AIS (causados por cualquier tipo de VPH) fue más aparente conforme transcurrió el tiempo. Lo anterior fue 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 CIN 2/3 o AIS al comienzo de la vacunación, y algunas desarrollarán CIN 2/3 o AIS durante el seguimiento. GARDASIL reduce la incidencia de CIN 2/3 o AIS causadas por infecciones por el VPH tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 52, 56, 58 y 59 que ocurran después del comienzo de la vacunación.

Cuadro 6
Impacto de GARDASIL en la carga general de la enfermedad por VPH en Niñas y Mujeres de 16 a 26 años de edad con y sin exposición previa al VPH

Puntos finales causados por los tipos de VPH de la vacuna y que no pertenecen a la vacuna	Análisis	GARDASIL		Placebo		% Reducción (95% CI)
		N	Casos	n	Casos	
CIN 2/3 o AIS	Eficacia profiláctica*	4,616	77	4,680	136	42.7 (23.7, 57.3)
	Infectados con VPH el Día 1	--	344	--	380	--
	Impacto en la población general**	8,559	421	8,592	516	18.4 (7.0, 28.4)***
VIN 2/3 y VaIN 2/3	Eficacia profiláctica*	4,688	7	4,735	31	77.1 (47.1, 91.5)
	Infectados con VPH el Día 1	--	23	--	30	--
	Impacto en la población general**	8,688	30	8,701	61	50.7 (22.5, 69.3)***
CIN (Cualquier grado) o AIS	Eficacia profiláctica*	4,616	272	4,680	390	29.7 (17.7, 40.0)
	Infectados con VPH el Día 1	--	695	--	799	--
	Impacto en la población general**	8,559	967	8,592	1189	19.1 (11.9, 25.8)***
Verrugas genitales	Eficacia profiláctica*	4,688	29	4,735	169	82.8 (74.3, 88.8)
	Infectados con VPH el Día 1	--	103	--	181	--
	Impacto en la población general**	8,688	132	8,701	350	62.5 (54.0, 69.5)***

*Incluye todos los individuos que recibieron al menos 1 vacunación y que tuvieron una prueba de Papanicolau negativa para SIL [Lesión intraepitelial escamosa] en el Día 1 y sin exposición previa a los 14 tipos comunes de VPH en el Día 1. El recuento de casos comenzó 1 Mes después de la Dosis 1.

**Incluye todos los individuos que recibieron al menos 1 vacunación (independientemente del estado de VPH basal o el resultado de la prueba de Papanicolau en el Día 1). El recuento de casos comenzó 1 Mes después de la dosis 1.

***La reducción porcentual incluye la eficacia profiláctica de GARDASIL así como el impacto de GARDASIL en el curso de las infecciones presentes al inicio de la vacunación.

CI = Intervalo de confianza

Figura 2
Incidencia acumulada de CIN 2/3 o lesiones de AIS (Causadas por cualquier tipo de VPH) entre una población generalmente sin exposición previa a VPH en las pruebas clínicas de fase III (FUTURE I y FUTURE II) en Niñas y Mujeres de 16 a 26 años de edad

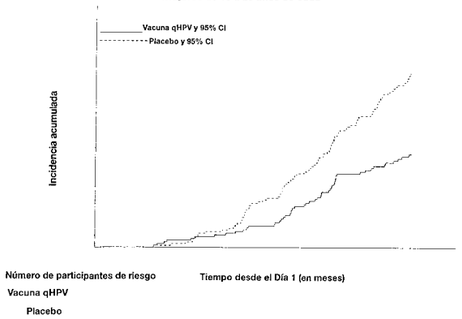
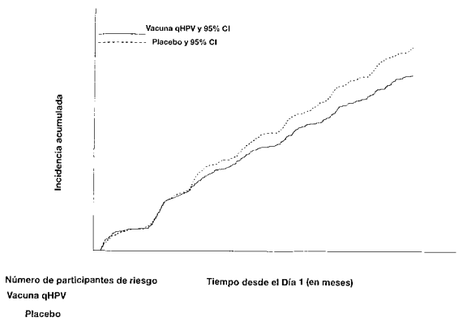
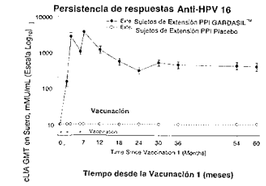
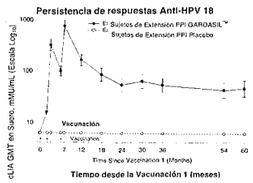


Figura 3
Incidencia acumulada de CIN 2/3 o lesiones AIS (causadas por cualquier tipo de VPH) entre la población del estudio general incluyendo aquellos con infección por VPH y CIN 2/3 al Inicio de la Vacunación en las Pruebas Clínicas de Fase III (FUTURE I y FUTURE II) en Niñas y Mujeres de 16 a 26 años de edad







Evidencia de respuestas anamnésicas (memoria inmunológica)
Se observó evidencia de una respuesta inmune en individuos vacunados que eran seropositivos al (los) tipo(s) de VPH relevantes antes de la vacunación.

En un estudio realizado para evaluar la capacidad de inducir memoria inmune, los individuos que recibieron 3 dosis en una primera serie de la vacuna recibieron una dosis de exposición de GARDASIL 5 años después del comienzo de la vacunación. Estos individuos mostraron una respuesta anamnésica rápida y potente que excedió los GMT anti-VPH observados 1 mes Post-dosis 3 (Mes 7). Los GMT 1 semana después de la dosis de exposición fueron 0.9, 2.2, 1.2 y 1.4 veces más altos que los GMT post-dosis 3 para los tipos 6, 11, 16 y 18, respectivamente. Los GMT 1 mes después de la dosis de exposición fueron 1.3, 4.2, 1.5 y 1.7 veces más altos que los GMT Postdosis 3 para los tipos 6, 11, 16 y 18, respectivamente. En la semana 1 después de la dosis de exposición, 87.2%, 94.9%, 86.4% y 95.2% de los individuos tuvieron GMT anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 más altos que aquellos detectados en el Mes 60.

Adicionalmente, un subgrupo de individuos que recibieron 3 dosis en una primera serie de la vacuna se convirtieron nominalmente en anti-VPH 18 seronegativos en el Mes 60. Aunque estos individuos eran nominalmente anti-VPH 18 seronegativos, no se detectaron casos de enfermedad relacionada con el VPH tipo 18 entre estos individuos. También mostraron memoria inmune, cuando estos individuos recibieron una dosis de exposición de GARDASIL (en el Mes 60), 93% y 97% se volvieron anti-VPH 18 seropositivos a la semana 1 y el mes 1 post-exposición, respectivamente; 73% tuvieron niveles de anti-VPH 18 al mes 1 post-exposición que fueron más elevados que los niveles anti-VPH 18 al Mes 7 (1 mes Postdosis 3).

Persistencia de la respuesta inmune en los Estudios de Fase III de niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad para GARDASIL
La seropositividad anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16, y anti-VPH 18 fue más alta en el Mes 7 y luego decayó en los puntos de evaluación de persistencia.

La disminución en la seropositividad porcentual para las respuestas anti-VPH 18 fue mayor que la disminución en la seropositividad porcentual para las respuestas anti-VPH 6, anti-VPH 11, y anti-VPH 16. A pesar de esta disminución, la eficacia de la vacuna permaneció alta entre todos los grupos de edad. En la población PPE de los estudios FUTURE I y FUTURE II, la eficacia contra CIN 2/3 o AIS relacionado al VPH 18 fue 100.0% (CI de 95%: 86.6%, 100.0%) y la eficacia contra CIN (de cualquier grado) o AIS relacionado al VPH 18 fue 98.4% (CI de 95%: 90.6%, 100.0%).

Respuestas inmunitarias a GARDASIL utilizando una pauta de 2 dosis en personas de 9 a 13 años

En un ensayo clínico se demostró que en las niñas que recibieron 2 dosis de la vacuna contra el VPH con 6 meses de diferencia, las respuestas con anticuerpos a los 4 tipos del VPH al cabo de un mes de la última dosis no fueron inferiores a las de las mujeres jóvenes que recibieron 3 dosis de la vacuna en un plazo de 6 meses.

En el mes 7, en la población Por Protocolo, la respuesta inmunitaria en las niñas de 9 a 13 años (n = 241) que recibieron 2 dosis de GARDASIL (a los 0 y 6 meses) no fue inferior y fue numéricamente superior a la respuesta inmunitaria en las mujeres con edades comprendidas entre los 16 y los 26 años (n = 246) que recibieron 3 dosis de GARDASIL (a los 0, 2 y 6 meses).

En el seguimiento a los 36 meses, el GMT de las niñas (2 dosis, n = 86) siguió siendo no inferior al GMT de las mujeres (3 dosis, n = 86) respecto a los 4 tipos de VPH.

En el mismo estudio, en las niñas de 9 a 13 años, la respuesta inmunitaria después de una pauta de 2 dosis fue numéricamente inferior a la obtenida después de una pauta de 3 dosis (n = 248 en el mes 7, n = 82 en el mes 36). Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

No se ha determinado la duración de la protección de una pauta de 2 dosis de GARDASIL.

Flexibilidad del programa
Todos los individuos evaluados en las poblaciones PPE de los estudios de Fase II y III recibieron el régimen 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 Dosis 2 (es decir, del Mes 1 al Mes 3 en el régimen de vacunación) y la flexibilidad de ± 2 meses para la Dosis 3 (es decir, del Mes 4 al Mes 8 en el régimen de vacunación) no influye sustancialmente en las respuestas inmunes a GARDASIL (véase Programa de Vacunación).

Estudios con otras vacunas
H-B-VAX II [vacuna contra la hepatitis B (recombinante)]
La seguridad y la inmunogenicidad de la co-administración de GARDASIL con H-B-VAX II [vacuna contra la hepatitis B (recombinante)] (en la misma visita, pero inyectada en distintos sitios y en extremidades diferentes) se evaluaron en un estudio randomizado de 1,871 mujeres que tenían entre 16 y 24 años de edad en el enrolamiento. La respuesta inmune y el perfil de seguridad, tanto de H-B-VAX II [vacuna contra la hepatitis B (recombinante)] como de GARDASIL fueron similares cuando se les administró en la misma visita o en visitas distintas.

Repevax [Vacuna contra la Difteria, Tétano, Tos Convulsiva (componente acelular) y poliomielitis (inactivada) (contenido adsorbido, antígeno reducido)]
La seguridad y la inmunogenicidad de la co-administración de GARDASIL con Repevax [Vacuna contra la Difteria, Tétano, Tos Convulsiva (componente acelular) y poliomielitis (inactivada) (contenido adsorbido, antígeno reducido)] (en la misma visita, pero inyectada en distintos sitios) se evaluaron en un estudio randomizado de 843 niños y niñas de 11 a 17 años de edad en el enrolamiento. La administración concomitante de GARDASIL con Repevax [Vacuna contra la Difteria, Tétano, Tos Convulsiva (componente acelular) y poliomielitis (inactivada) (contenido adsorbido, antígeno reducido)] no interfiere con la respuesta de anticuerpos a cualquiera de los componentes de cualquiera de las vacunas. Además, el perfil de seguridad fue generalmente similar (Véase Efectos Secundarios, *Administración Concomitante con otras Vacunas*).

Menactra [Vacuna Polisacárida Antimeningocócica (Grupos A, C, Y y W-135) Conjugado de Toxoide Diftérico] y Adacel [Vacuna de Toxoide Tetánico, de Toxoide Diftérico Reducida y de Tos Convulsiva Acelular Adsorbida (Tdap)]

La seguridad y la inmunogenicidad de la co-administración de GARDASIL con Menactra [Vacuna Polisacárida Antimeningocócica (Grupos A, C, Y y W-135) Conjugada de Toxoide Diftérico] y Adacel [Vacuna de Toxoide Tetánico, de Toxoide Diftérico Reducida y de Tos Convulsiva Acelular Adsorbida (Tdap)] (en la misma visita, pero inyectada en distintos sitios) se evaluaron en un estudio randomizado de 1040 niños y niñas de 11 a 17 años de edad en el enrolamiento. La administración concomitante de GARDASIL con Menactra [Vacuna Polisacárida Antimeningocócica (Grupos A, C, Y y W-135) Conjugada de Toxoide Diftérico] y Adacel [Vacuna de Toxoide Tetánico, de Toxoide Diftérico Reducida y de Tos Convulsiva Acelular Adsorbida (Tdap)] no interfiere con la respuesta de anticuerpos a cualquiera de los componentes de cualquiera de las vacunas. Además, el perfil de seguridad fue generalmente similar (Véase Efectos Secundarios, *Administración Concomitante con otras Vacunas*).

REVISADO febrero de 2016

S-WHO-PAHO-V501-I-022016