

**1. NOMBRE DEL PRODUCTO Y DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL DEL PRINCIPIO ACTIVO**

GARDASIL® [Vacuna Recombinante Tetravalente contra el Virus de Papiloma Humano (Tipos 6, 11, 16, 18)]

**2. FORMA FARMACEUTICA**

Suspensión Inyectable.

**2. COMPOSICIÓN****3. INGREDIENTES ACTIVOS**

GARDASIL es una preparación estéril de administración intramuscular.

Cada dosis de 0.5-mL contiene aproximadamente:

Proteína L1 VPH Tipo 6	20 mcg
Proteína L1 VPH Tipo 11	40 mcg
Proteína L1 VPH Tipo 16	40 mcg
Proteína L1 VPH Tipo 18	20 mcg

**INGREDIENTES INACTIVOS**

Cada dosis de 0.5-mL contiene aproximadamente:

Aluminio (en forma de adyuvante sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo)	225 mcg
Cloruro de sodio	9.56 mg
L-histidina	0.78 mg
Polisorbato 80	50 mcg
Borato de sodio	35 mcg
Agua para inyección	c.s.

El producto no contiene preservante ni antibiótico.

**4. ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

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

**5. INDICACIONES**

GARDASIL es una vacuna indicada para la prevención de cáncer cervical, vulvar y vaginal, 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 indicado para prevenir las siguientes enfermedades:

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

\* Marca Registrada de MERCK & CO., Inc., Whitehouse Station, NJ, 08889 USA  
COPYRIGHT © 2005 MERCK & CO., Inc.  
Todos los derechos reservados

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

GARDASIL está indicado 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
- Neoplasia Intraepitelial Vulvar (NIV) grado 2 y grado 3
- Neoplasia Intraepitelial Vaginal (NIVa) grado 2 y grado 3
- NIV grado 1 y NIVa grado 1

## 6. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS O ALIMENTOS

### *Uso con Otras Vacunas*

Los resultados de los estudios clínicos indican que GARDASIL se puede administrar de manera concomitante (en un lugar diferente de aplicación de la inyección) con la vacuna de hepatitis B (recombinante).

### *Uso con Medicamentos Comunes*

En estudios clínicos, 11.9%, 9.5%, 6.9%, y 4.3% de los individuos usaron analgésicos, antiinflamatorios, antibióticos, y preparaciones de vitaminas, respectivamente. La eficacia, inmunogenicidad y seguridad de la vacuna no sufrieron impacto por el uso de estos medicamentos.

### *Uso con Anticonceptivos Hormonales*

En estudios clínicos, 50.2% de mujeres (de 16 a 45 años) que recibieron GARDASIL usaron anticonceptivos hormonales. El uso de anticonceptivos hormonales al parecer no afectó las respuestas inmunitarias a GARDASIL.

### *Uso con Esteroides*

En estudios clínicos, 1.7% (n = 158), 0.6% (n = 56), y 1.0% (n = 89) de los individuos usaron inmunosupresores inhalados, tópicos y parenterales, respectivamente, administrados cerca del tiempo de la administración de una dosis de GARDASIL. Estas medicinas al parecer no afectaron las respuestas inmunitarias a GARDASIL. Muy pocos individuos en los estudios clínicos estaban tomando esteroides, y se presume que la cantidad de inmunosupresión fue baja.

### *Uso con Medicamentos Inmunosupresores Sistémicos*

No existe información sobre el uso concomitante de inmunosupresores potentes con GARDASIL. Los individuos que reciben terapia con agentes inmunosupresores (dosis sistémicas de corticosteroides, antimetabolitos, agentes alquilantes, agentes citotóxicos) pueden no responder de manera óptima a la inmunización activa (ver PRECAUCIONES, *General*).

## 7. 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.

## 8. PRECAUCIONES

### *General*

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

Esta vacuna no está destinada para ser usada para el tratamiento de verrugas genitales activas; cáncer de cuello uterino, vulvar, o vaginal; NIC, NIV, o NIVa.

Esta vacuna no protegerá contra enfermedades que no son causadas por VPH.

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.

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.

Los individuos con respuesta inmunitaria deficiente, ya sea por el uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), u otras causas, podrían tener reducida la respuesta de los anticuerpos a la inmunización activa (ver INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS O ALIMENTOS).

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.

## EMBARAZO

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 HPV 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.

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.

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 regimenes de vacunación hasta el término del embarazo. Dichos regimenes 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 DOSIS Y VIA DE ADMINISTRACIÓN).

### **4. DURANTE LAS PRUEBAS CLÍNICAS, 3620 MUJERES (VACUNA**

= 1796 vs. placebo = 1824) 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 de el número total de embarazos con resultados conocidos ( y excluyendo terminaciones electivas), fueron 23.3% (423/1812) en sujetos que recibieron GARDASIL y 24.1% ( 438/1820) en individuos que recibieron placebo.

Se realizaron subanálisis 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 35 casos de anomalía congénita en el grupo que recibió GARDASIL comparado con 29 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.

#### MADRES EN PERIODO DE 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 1132 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.

#### USO PEDIÁTRICO

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

#### PACIENTES DE EDAD AVANZADA

La seguridad y eficacia de GARDASIL no se ha evaluado en adultos mayores de 26 años.

#### USO EN OTRAS POBLACIONES ESPECIALES

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

### **9. INCOMPATIBILIDADES**

No se conocen.

### **10. REACCIONES ADVERSAS**

En 6 estudios clínicos (5 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 ( $\leq 0.3\%$ ) 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) durante 14 días después de cada inyección de GARDASIL o placebo. Los individuos que fueron monitoreados usando vigilancia asistida por VRC incluyeron 8068 individuos (6996 mujeres entre 9 y 45 años y 1,072 hombres entre 9 y 16 años en el enrolamiento) que recibieron GARDASIL y 5966 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.

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 ( $< 1/10,000$ )

Desórdenes Músculo esqueléticos y del tejido conectivo  
Común: dolor en extremidad

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración  
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 o el grupo de placebo de solución salina. Muy común: eritema, dolor, e hinchazón. Comunes: prurito.

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.

La seguridad de GARDASIL cuando se administró en forma concomitante con la vacuna de hepatitis B (recombinante) se evaluó en un estudio controlado con placebo. La frecuencia de los eventos adversos observados con la administración concomitante fue similar a la frecuencia cuando se administró sólo GARDASIL.

#### *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.

Desórdenes en el sistema circulatorio y linfático: linfadenopatía

Desórdenes del sistema nervioso: vértigo, 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 conjuntivo: artralgia, mialgia,

Desordenes Generales del sitio de administración: Astenia, fatiga, debilidad

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

## 11. ADVERTENCIAS

Ver PRECAUCIONES.

## 12. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

GARDASIL se recomienda para niños y adolescentes de 9 a 17 años y mujeres de 18 a 26 años.

### *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 periodo de 1 año. Si fuera necesario un programa de vacunación alterno, 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.

### *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.

Cualquier vacunación puede desencadenar síncope, especialmente en adolescentes y adultos jóvenes. Síncope, algunas veces asociado con desmayo, ha ocurrido luego de la vacunación con GARDASIL. Por lo tanto, los vacunados deben ser cuidadosamente observados por aproximadamente 15 minutos después de la administración de GARDASIL (Ver EFECTOS COLATERALES, Reportes Post-mercadeo).

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

Injectar todo el contenido de la jeringa.

### **13. 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.

### **14. INFORMACIÓN O ADVERTENCIAS SOBRE ALGUN EXCIPIENTE**

No aplicable.

### **15. PRESENTACIONES QUE SE COMERCIALIZARAN**

GARDASIL se encuentra disponible en jeringa prellenada.

Presentaciones disponibles:

Caja con 1 jeringa prellenada conteniendo una dosis de 0.5 mL.

Caja con 10 jeringas prellenadas conteniendo una dosis de 0.5 mL.

### ALMACENAMIENTO

Consérvese en refrigeración entre 2°C y 8° C. 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

### **16. INFORMACIÓN ACERCA DEL LABORATORIO**

FABRICADO EN ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA POR:

Merck & Co., Inc.  
Sumneytown Pike,  
West Point, PA, 19486

ACONDICIONADO EN PAÍSES BAJOS POR:

Merck Sharp & Dohme BV. Holland  
Waarderweg 39.

2031 BN, 2003 PC Haarlem. Netherlands.

LICENCIA Y MARCA REGISTRADA DE:

Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey, USA.

*Este inserto fue actualizado por última vez en Agosto de 2008*

## 17. FARMACOLOGIA CLINICA

### Carga de la enfermedad

En todo el mundo, cada año se diagnostican más de 490,000 casos de cáncer cervicouterino. La prevención del cáncer cervicouterino se centra en el tamizaje repetido (a saber, 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 cervicouterino a la detección y el tratamiento de un gran número de lesiones premalignas.

El cáncer cervicouterino es causado por una infección por el virus del papiloma humano (VPH). Es necesaria la infección por VPH para que aparezcan el cáncer cervicouterino de células escamosas (y su lesión precursora, la neoplasia intraepitelial cervical o NIC de grados 1 y 2/3) y el adenocarcinoma cervicouterino (y su lesión precursora, el adenocarcinoma *in situ* [AIS]). El VPH también causa un subgrupo de cánceres vulvares y vaginales, así como sus lesiones precursoras, la neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) y la neoplasia intraepitelial vaginal (NIVa).

La infección por el VPH es muy común. A falta de vacunación, más de 50% de los adultos sexualmente activos se infectarán con el VPH a lo largo de la vida. La mayoría de las infecciones por VPH desaparecen sin secuelas, pero algunas avanzan hasta desembocar en cáncer cervicouterino.

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, NIV 1 y NIVa 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.

Los virus del papiloma humano de los tipos 16 y 18 causan 70% de los cánceres de ano y de pene relacionados con el VPH, así como sus lesiones precursoras.

La infección por el VPH de los tipos 6 y 11 también causa verrugas genitales (condilomas acuminados), excrecencias que aparecen en la mucosa cervicovaginal, vulvar y perianal 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%. La incidencia de estas lesiones por lo general es comparable entre hombres y mujeres.

El VPH de los tipos 6 y 11 también causa la papilomatosis respiratoria recurrente (PRR), una enfermedad de los lactantes y los adultos. La papilomatosis respiratoria recurrente se



caracteriza por la aparición repetida de verrugas en las vías respiratorias. En Estados Unidos, cada año se diagnostican 5,900 casos. El tratamiento requiere intervenciones quirúrgicas repetidas.

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 cervicouterino, adenocarcinoma *in situ*, y NIC 3;
- 70% de los casos de cáncer vulvar y vaginal relacionados con el VPH, casos de NIV 2/3, y NIVa y;
- 50% de los casos de NIC 2.

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

- 35 a 50% de todos los casos de NIC 1, NIV 1 y NIVa.

Los tipos de VPH 6 y 11 causan aproximadamente:

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

Los efectos de GARDASIL también han sido estudiados en el VPH tipos 31, 33, 52, 56, 58 y 59.

Estos tipos causan aproximadamente:

- 11.6% de los casos de cáncer cervicouterino;
- 32.2% de los casos de NIC 1
- 39.3% de los casos de NIC 2; y
- 24.3% de los casos de NIC y AIS.

#### 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

La neoplasia intraepitelial cervical 2/3 y el adenocarcinoma *in situ* son los precursores inmediatos del carcinoma de células escamosas invasor y del adenocarcinoma cervicouterino 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 cervicouterino 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 cervicouterina de grado moderado), la NIC 3 (displasia cervicouterina 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 cervicouterino mediante las vacunas contra el VPH.

La neoplasia intraepitelial cervical 3 y el adenocarcinoma *in situ* se clasifican como cánceres cervicouterinos de grado 0, según la FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia). La neoplasia intraepitelial vulvar y la neoplasia intraepitelial vaginal de grados 2 y 3 son, respectivamente, las precursoras de los cánceres vulvares y vaginales relacionados con el VPH.

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), 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 años al ingreso. La mediana de duración del seguimiento fue de 4.0, 3.0, 3.0, 3.0, y 2.2 años para el Protocolo 005, el Protocolo 007, FUTURE I, FUTURE II, y FUTURE III, 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 Mujeres de 16 a 26 Años de Edad*

GARDASIL fue sumamente eficaz para reducir la incidencia de cánceres cervicouterino, vulvar y vaginal; neoplasia intraepitelial cervical (de cualquier grado); de adenocarcinoma *in situ*; de cáncer cervicouterino no invasor (NIC 3 y adenocarcinoma *in situ*); y de lesiones genitales externas, incluidos los condilomas acuminados y las neoplasias intraepiteliales vulvares y vaginales (de cualquier grado) causadas por el VPH tipos 6, 11, 16 y 18. Con base en un análisis preespecificado 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 apego al protocolo (EAP), 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 electroquirúrgica 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 HPV 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 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 NIV 2/3 relacionada con el VPH 16 ó 18 fue de 100% (IC de 95%: 55.5%, 100.0%) al combinar los protocolos. El análisis de cada uno de los protocolos demostró los siguientes resultados: 100% (IC de 95%: 14.4%, 100.0%) en el FUTURE I y 100% (IC de 95%: <0.0%, 100.0%) en el FUTURE II.

La eficacia de GARDASIL contra la NIVa 2/3 relacionada con el VPH 16 ó 18 fue de 100% (IC de 95%: 49.5%, 100.0%) 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 FUTURE I y 100% (IC de 95%: <0.0%, 100.0%) en el FUTURE II.

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 (verrugas genitales, NIV, NIVa, cáncer vulvar y cáncer vaginal) 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.

*Análisis Complementario de Eficacia para los Puntos Finales del Cáncer en Mujeres de 16 a 26 Años de Edad*

En un análisis complementario, la eficacia de GARDASIL fue evaluada contra el cáncer cervicouterino (NIC 2/3 y AIS) Etapa 0 de acuerdo con la FIGO relacionado con el VPH 16/18 y para los precursores inmediatos del cáncer vulvar y vaginal (NIV 2/3 o NIVa 2/3 en la población de eficacia por protocolo (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 periodo 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%), 100% (IC de 95%: 30.6%, 100.0%), y 100% (IC de 95%: 78.6%, 100.0%) para NIC 3, AIS, y NIV 2/3 o NIVa 2/3, respectivamente, en la población por protocolo. 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%), 100% (IC de 95%: 60.0%, 100.0%), y 97.0% (IC de 95%: 82.4%, 99.9%) para NIC 3, AIS, y NIV 2/3 o NIVa 2/3, 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 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.

*Eficacia Profiláctica en una Población Generalmente No Expuesta al VPH y la Población General del Estudio – VPH tipos 31, 33, 45, 52, 56, 58 y 59 en Mujeres de 16 a 26 Años de Edad*

La eficacia en protección cruzada de GARDASIL fue evaluada en las bases de datos combinadas de los estudios FUTURE I y FUTURE II (N=17,599). El punto final primario de este análisis fue la incidencia combinada de NIC (grados 1, 2, 3) o AIS relacionadas con el VPH 31 y 45. El punto final secundario de este análisis fue la incidencia combinada de NIC (grados 1, 2, 3) y AIS relacionadas con el VPH 31, 33, 45, 52 y 58. Los análisis también se realizaron para evaluar la eficacia con relación a la NIC (grados 1, 2, 3) o AIS causados por tipos de VPH de manera individual no incluidos en la vacuna. En sujetos que nunca habían sido expuestos a los tipos de VPH relevantes de la vacuna en el Día 1 (PMIT-2, n=16,895 para el punto final compuesto de 31/45 y n = 16,969 para el punto final compuesto de 31/33/45/52/58), se observó una tendencia hacia la reducción de la incidencia de NIC grados 1, 2, 3) o AIS relacionada con VPH 31-, y 45- y VPH 31-,33-, 45-, 52-, y 58-. La administración de GARDASIL redujo la incidencia de NIC (grados 1, 2, 3) o AIS en 37.3% (IC de 95%: 17.0%, 52.8%), comparado con placebo. La administración de GARDASIL redujo la incidencia de la NIC (grados 1, 2, 3) o AIS relacionadas con el VPH 31, 33, 45, 52 y 58 en 26.4% (IC de 95%: 12.9%, 37.8%), comparado con placebo. La eficacia fue impulsada por reducciones en los puntos finales relacionados con el VPH 31, 33, 52 y 58. No hubo una evidencia clara de eficacia para el VPH 45. En un análisis *post hoc*, la administración profiláctica de GARDASIL también redujo la incidencia de NIC (grados 1, 2, 3) o AIS relacionados con el VPH 56 y 59, comparado con placebo en esta población.

Análisis *post hoc* posteriores consideraron la eficacia en 2 poblaciones clínicamente 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 debut 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. La administración de GARDASIL a pacientes sin exposición previa al VPH, redujo las incidencias de NIC (grados 1, 2, 3) o AIS relacionadas con el VPH 31, 33, 52 y 58, de NIC (grados 1, 2, 3) o AIS relacionadas con el VPH 56 y de NIC (grados 1, 2, 3) o AIS relacionadas con el VPH 59. Las reducciones en las tasas de estas enfermedades también fue observada en la población general del estudio (la cual incluyó mujeres sin exposición previa al VPH y mujeres infectadas con el VPH).

En la población sin exposición previa al VPH (n=9,296), GARDASIL redujo la incidencia de NIC (cualquier grado) o AIS en 43.6% (IC de 95%: 12.9%, 64.1%) para el VPH tipos 31/45; 29.2% (IC de 95%: 8.3%, 45.5%) para el VPH tipos 31/33/45/52/58; 33.8% (IC de 95%: 13.4%, 49.6%) para el VPH tipos 31/33/52/58; 27.6% (IC de 95%: <0.0%, 49.3%) para el VPH tipo 56; y 22.3% (IC de 95%:<0.0%, 58.9%) para el VPH tipo 59.

En la población general del estudio (n = 17,151), GARDASIL redujo la incidencia de NIC (cualquier grado) o AIS en 23.2% (IC de 95%: 5.6%, 37.7%) para el VPH tipos 31/45; 19.6% (IC de 95%: 8.2%, 29.6%) para el VPH tipos 31/33/45/52/58; 21.2% (IC de 95%: 9.6%,



31.3%) para el VPH tipos 31/33/52/58; 16.8% (IC de 95%: <0.0%, 32.8%) para el VPH tipo 56; y 39.2% (IC de 95%: 8.1%, 60.3%) para el VPH tipo 59.

Los análisis de eficacia cruzada demostraron que la administración profiláctica de GARDASIL a adolescentes y mujeres jóvenes adultas reduce el riesgo de que adquieran NIC 1, NIC 2/3 y AIS causadas por los tipos de VPH 31, 33, 52, 56, 58 y 59.

*Protección en Contra de la Carga General de Enfermedad Cervical, Vulvar y Vaginal por HPV en 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 (p. ej., enfermedad causada por cualquier tipo de VPH) fue evaluado en un análisis preespecificado en 17,599 sujetos incluidos en el FUTURE I y FUTURE II. Entre estos sujetos 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 LICE [lesión intraepitelial de células escamosas] en el Día 1 (población PMIT-2), la administración de GARDASIL redujo la incidencia de NIC 2/3 o AIS causados por tipos de VPH contenidos o no en la vacuna en 33.8% (IC de 95%: 20.7%, 44.8%).

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 debut 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; de NIV 2/3 o NIVa 2/3; 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 (causados por cualquier tipo de VPH) fue 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, 18, 31, 33, 52, 56, 58 y 59 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, Vulvares y Vaginales en 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 debut 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 cervicouterino definitivo (escisión electroquirúrgica con asa o conización por criocirugía), una biopsia vulvar o vaginal, o un procedimiento de extirpación definitivo en la vagina o vulva.

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 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 cánceres cervical, vulvar, y vaginal 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 una población de eficacia por protocolo (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 90.5% (IC de 95%: 73.7%, 97.5%). La eficacia de GARDASIL contra VPH 16- ó 18- relacionados con infección persistente, NIC (cualquier grado), o LGE fue de 83.1% (IC de 95%: 50.6%, 95.8%).

Hubo 3 casos de infección por VPH 16 y un caso de NIC 2 (VPH 16 y VPH 51 identificados) en el grupo de PEPP. Los 4 casos ocurrieron tempranamente en el periodo de seguimiento.

Dos de los 3 casos de infección persistente tenían niveles de anticuerpos para VPH 16 en el Mes 7 que fueron muy altos y sugirieron una respuesta anamnésica a una infección previa. El caso de la tercera infección persistente tenía niveles antiVPH 16 que fueron más altos que los valores de los Títulos Geométricos Promedio (TGP) mezclada con sujetos que habían recibido la vacuna de VPH dentro de la población IAP de el Protocolo 019. La infección por VPH 16 fue detectada con muestras obtenidas por hisopos en el Mes 18 y en el Mes 24. El caso NIC 2 fue positivo para VPH tipos 16 y 51 mediante biopsia en el Mes 18.

La eficacia de GARDASIL contra infección persistente relacionada con VPH 6-, u 11-, NIC (cualquier grado) o LGE fue de 100% (IC de 95%: 63.2%, 99.9%).

La eficacia de GARDASIL contra diagnóstico por papanicolaou de ASCUS positivas relacionadas con VPH 16/18 fue de 94.2% (IC de 95%: 63.2%, 99.9%).

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

### **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 análisis 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) y en 1,346 hombres (GARDASIL, N = 1,071; placebo, N = 275) y adolescentes de 9 a 15 años de edad.

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 (Punto en el Tiempo Aproximado al Pico Máximo de Inmunogenicidad)*

En la población de inmunogenicidad por protocolo 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 TGP 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 TGP 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 en niños y 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, tanto en niños como 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 estas comparaciones de la inmunogenicidad, la eficacia de GARDASIL en niñas de 9 a 15 años de edad es equiparable a la eficacia de GARDASIL observada en los estudios de Fase III en mujeres adolescentes y adultas jóvenes de 16 a 26 años de edad.

*Persistencia de la Respuesta Inmune a GARDASIL*

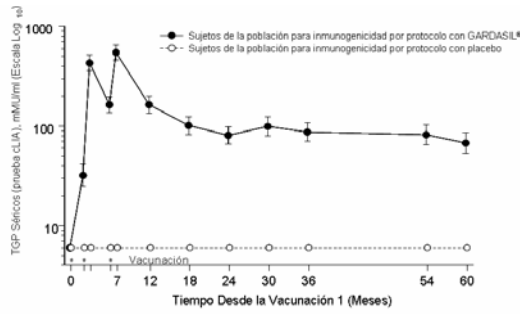
La duración de la inmunidad siguiendo un esquema completo de inmunización con GARDASIL no ha sido establecida. Después de alcanzar el pico máximo en el Mes 7, los anti TGP para todos los tipos de VPH disminuyeron en el Mes 24 y entonces los niveles se estabilizaron como al inicio..

En el Protocolo 007, se observaron picos de los Títulos Geométricos Promedio (TGP) antiVPH 6, antiVPH 11, antiVPH 16 y antiVPH 18 al Mes 7. Los TGP disminuyeron hasta el mes 24 y posteriormente se estabilizaron hasta por lo menos el mes 60 (véase la Figura 1).

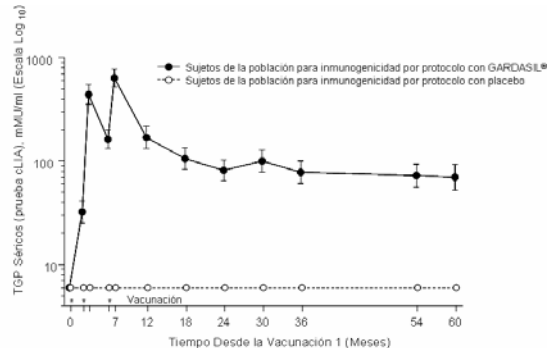
**Figura 1**

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

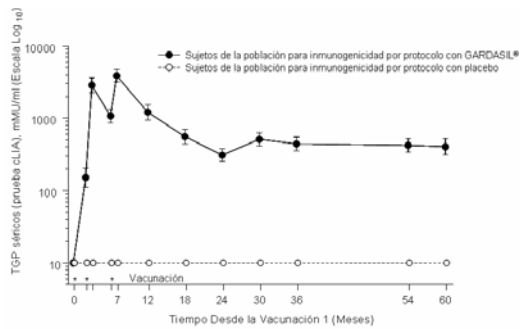
Persistencia de las Respuestas AntiHPV 6



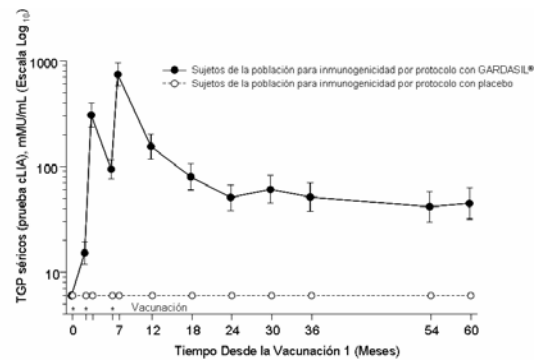
Persistencia de las Respuestas AntiHPV 11



Persistencia de las Respuestas AntiHPV 16



Persistencia de las Respuestas AntiHPV 18



*Evidencia de Respuesta Anamnésica (Memoria Inmune)*

La evidencia de respuesta inmune se observó 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 desafío de GARDASIL 5 años después del comienzo de la vacunación. Estos individuos mostraron una respuesta rápida y potente que excedió los TGP antiVPH observados 1 mes Postdosis 3 (Mes 7). Los TGP 1 semana después de la dosis postdesafío fueron 0.9, 2.2, 1.2 y 1.4 veces más altos que los TGP de la Postdosis 3 para los tipos 6, 11, 16 y 18, respectivamente. Los TGP 1 mes después de la dosis postdesafío fueron 1.3, 4.2, 1.5 y 1.7 veces más altos que los TGP de la Postdosis 3 para los tipos 6, 11, 16 y 18, respectivamente. En la semana 1 después de la dosis de desafío, 87.2%, 94.9%, 86.4% y 95.2% de los individuos tuvieron TGP antiVPH 6, antiVPH 11, antiVPH 16 y antiVPH 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 antiVPH 18 seronegativos en el Mes 60. Aunque estos individuos eran nominalmente antiVPH 18 seronegativos, no se detectaron casos de enfermedad relacionada con el VPH tipo 18 entre estos individuos. También mostraron memoria inmune; cuando a estos sujetos se les dio una dosis de desafío de GARDASIL (al Mes 60), 93% y 97% se volvieron antiVPH 18 seropositivos a la semana 1 y en el mes 1

postdesafío, respectivamente; 73% tuvieron niveles de antiVPH18 al mes 1 postdesafío que fueron más elevados que los niveles antiVPH 18 al Mes 7 (1 mes Postdosis 3).

#### *Persistencia de la Respuesta Inmune en los Estudios Fase III de GARDASIL*

La seropositividad de antiVPH 6, antiVPH 11, antiVPH 16, y antiVPH 18 fue más alta en el Mes 7, y después disminuyó persistentemente en los puntos de corte en el tiempo. En el Mes 24, la seropositividad del antiVPH fue más alta de los 9 a 17 años de edad y más baja de 35 a 45 años de edad.

La disminución en el porcentaje de seropositividad de respuestas para antiVPH fue más grande que la disminución de respuestas para antiVPH 6, antiVPH 11, y antiVPH 16. A pesar de esta disminución, la eficacia de la vacuna permaneció alta, a través de todos los grupos de edad. En la PEPP de los estudios FUTURE I y FUTURE II (mujeres entre 16 a 26 años de edad), la eficacia contra NIC 2/3 o AIS relacionadas con VPH 18 fue del 100% IC de 95%: 86.6%, 100.0%) y la eficacia contra NIC (cualquier grado) o AIS relacionadas con VPH 18 fue de 98.4% (IC de 95%: 90.6%, 100%). En la PEPP de el estudio FUTURE III (mujeres entre 24 a 45 años de edad), la eficacia contra la infección persistente o cervical, vulvar, y enfermedad vaginal relacionadas con VPH 18 fue de 100.0% (IC de 95%: <0.0%, 100.0%).

#### *Flexibilidad del esquema*

Todos los individuos evaluados en las poblaciones EAP 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  $\pm 1$  mes para la segunda dosis (es decir, del mes 1 al mes 3 en el esquema de vacunación) y la flexibilidad de  $\pm 2$  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 XIII. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

#### *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.