

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR**GARDASIL® 9****VACUNA NONAVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO****Suspensión Inyectable****1. INDICACIONES Y USO****1.1 Niñas y mujeres**

GARDASIL® 9 es una vacuna indicada en niñas y mujeres de 9 a 45 años de edad para la prevención de las siguientes enfermedades:

- Cánceres de cuello uterino, vulvar, vaginal, anal, orofaríngeo y otros cánceres de cabeza y cuello causados por los tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 del virus del papiloma humano (VPH).
- Verrugas genitales (condiloma acuminado) causadas por los tipos 6 y 11 del VPH

Y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH:

- Neoplasia intraepitelial cervical (CIN, por sus siglas en inglés) grado 2/3 y adenocarcinoma cervical *in situ* (AIS, por sus siglas en inglés)
- Neoplasia intraepitelial cervical (CIN) grado 1
- Neoplasia intraepitelial vulvar (VIN, por sus siglas en inglés) grado 2 y grado 3
- Neoplasia intraepitelial vaginal (VaIN, por sus siglas en inglés) grado 2 y grado 3
- Neoplasia intraepitelial anal (AIN, por sus siglas en inglés) grados 1, 2 y 3

1.2 Niños y hombres

GARDASIL 9 está indicado en niños y hombres de 9 a 45 años de edad para la prevención de las siguientes enfermedades:

- Cáncer anal, orofaríngeo y otros tipos de cánceres de cabeza y cuello causados por los tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH
- Verrugas genitales (condiloma acuminado) causadas por los tipos 6 y 11 del VPH

Y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH:

- Neoplasia intraepitelial anal (AIN) grados 1, 2 y 3

La indicación de cáncer orofaríngeo y de cabeza y cuello está aprobada bajo aprobación acelerada basada en la efectividad en la prevención de la enfermedad anogenital relacionada con el VPH [ver *Estudios Clínicos (13.5)*]. La continuación de la aprobación de esta indicación puede estar condicionada a la verificación y a la descripción del beneficio clínico en los estudios de confirmación.

1.3 Limitaciones de Uso y Eficacia

- La vacunación con GARDASIL 9 no elimina la necesidad de que los receptores de la vacuna se sometan a pruebas de detección de cáncer de cuello uterino, vulvar, vaginal, anal, orofaríngeo y otros cánceres de cabeza y cuello, según lo recomiende un profesional de la salud.
- No se ha demostrado que GARDASIL 9 brinde protección contra enfermedades causadas por:
 - Tipos de VPH no cubiertos por la vacuna [ver *Farmacología Clínica (11)*],
 - Tipos de VPH a los que una persona ha estado expuesta previamente a través de la actividad sexual.
- No todos los cánceres vulvar, vaginal, anal, orofaríngeo y otros cánceres de cabeza y cuello son causados por el VPH, y GARDASIL 9 protege sólo contra aquellos cánceres vulvar, vaginal, anal, orofaríngeo y otros cánceres de cabeza y cuello causados por los tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH.
- GARDASIL 9 no es un tratamiento para lesiones genitales externas; cáncer cervical, vulvar, vaginal, anal, orofaríngeo y otros cánceres de cabeza y cuello; CIN; VIN; VaIN; o AIN.
- Es posible que la vacunación con GARDASIL 9 no brinde protección en todos los receptores de la vacuna.

2. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Sólo para uso intramuscular

2.1 Dosis

Cada dosis de GARDASIL 9 es de 0.5-mL.

Administrar GARDASIL 9 de la siguiente manera:

Edad	Régimen	Cronograma
9 a 14 años	2 dosis	0, 6 a 12 meses*
	3 dosis	0, 2, 6 meses
15 a 45 años	3 dosis	0, 2, 6 meses

*Si la segunda dosis se administra antes de los 5 meses después de la primera dosis, administre una tercera dosis al menos 4 meses después de la segunda dosis. [ver Estudios Clínicos (13.2 y 13.7).]

2.2 Método de administración

- No diluya ni mezcle GARDASIL 9 con otras vacunas.
- Agite bien inmediatamente antes de usar para mantener la suspensión de la vacuna.
- Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas extrañas y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan. No utilice el producto si hay partículas extrañas presentes o si parece descolorido. Después de una agitación intensa, GARDASIL 9 es un líquido blanco turbio.
- Administre por vía intramuscular en la zona deltoidea o anterolateral del muslo.
- Observe a los pacientes durante 15 minutos después de la administración [ver Advertencias y precauciones (5)].

Uso de Viales de Dosis Única

Retire la dosis de 0.5 mL de vacuna del vial de dosis única utilizando una aguja y una jeringa estériles y úsela de inmediato. Deseche el vial después de su uso.

Uso de la Jeringa Prellenada

Este empaque no incluye una aguja. Agite bien antes de usar. Coloque una aguja girándola en el sentido de las agujas del reloj hasta que encaje firmemente en la jeringa. Administre la dosis completa según el protocolo estándar. Deseche la jeringa después de su uso.

2.3 Administración de GARDASIL 9 en personas que han sido vacunadas previamente con GARDASIL®

Se evaluaron la seguridad y la inmunogenicidad en personas que completaron una serie de vacunación de tres dosis con GARDASIL 9 y previamente habían completado una serie de vacunación de tres dosis con GARDASIL [ver Reacciones Adversas (6.1) y Estudios Clínicos (13.6)]. No se realizaron estudios para GARDASIL 9 que utilizaron un régimen mixto de vacunas contra el VPH para evaluar la intercambiabilidad.

3. FORMA FARMACÉUTICA Y CONCENTRACIÓN

Cada dosis de 0.5 mL contiene:

Ingredientes activos:

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

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

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

Ingredientes inactivos:

Excipientes c.s.p.

4. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad, incluidas reacciones alérgicas graves a la levadura (un componente de la vacuna) o después de una dosis previa de GARDASIL 9 o GARDASIL [ver *Farmacología Clínica* (11)].

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Síncope

Debido a que los vacunados pueden desarrollar síncope, lo que a veces resulta en caídas con lesiones, se recomienda observarlos durante 15 minutos después de la administración. Después de la vacunación contra el VPH se ha informado síncope, a veces asociado con movimientos tónico-clónicos y otras actividades similares a convulsiones. Cuando el síncope se asocia con movimientos tónico-clónicos, la actividad suele ser transitoria y típicamente responde a la restauración de la perfusión cerebral manteniendo una posición supina o de Trendelenburg.

5.2 Manejo de Reacciones Alérgicas

Se debe disponer de un tratamiento y supervisión médica adecuada en caso de reacciones anafilácticas tras la administración de GARDASIL 9.

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

6. REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de una vacuna no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otra vacuna y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La seguridad de GARDASIL 9 se evaluó en siete estudios clínicos que incluyeron 15703 personas que recibieron al menos una dosis de GARDASIL 9 y tuvieron un seguimiento de seguridad. El Estudio 1 y el Estudio 3 también incluyeron a 7378 personas que recibieron al menos una dosis de GARDASIL como control y tuvieron un seguimiento de seguridad. Las vacunas se administraron el día del enrolamiento y las dosis posteriores se administraron aproximadamente dos y seis meses después. La seguridad se evaluó mediante la vigilancia asistida a través de la tarjeta de informe de vacunación (VRC, por sus siglas en inglés) durante 14 días después de cada inyección de GARDASIL 9 o GARDASIL.

Las personas que fueron monitoreadas mediante vigilancia asistida a través de la VRC incluyeron 9097 niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad, 1394 niños y hombres de 16 a 26 años de edad, y 5212 niñas y niños de 9 a 15 años de edad (3,436 niñas y 1,776 niños) en el momento del enrolamiento que recibieron GARDASIL 9; y 7078 niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad y 300 niñas de 9 a 15 años de edad al momento del enrolamiento que recibieron GARDASIL. La distribución racial de la población de seguridad integrada para GARDASIL 9 fue similar entre niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad (56.8% blancas; 25.2% otras razas o multirraciales; 14.1% asiáticas; 3.9% negras), niñas y niños de 9 a 15 años de edad (62.0% blancos; 19.2% otras razas o multirraciales; 13.5% asiáticos; 5.4% negros), y niños y hombres de 16 a 26 años de edad (62.1% blancos; 22.6% otras razas o multirraciales; 9.8% asiáticos; 5.5% negros). La seguridad de GARDASIL 9 se comparó directamente con la seguridad de GARDASIL en dos estudios (Estudio 1 y Estudio 3) para los cuales se analizó la distribución racial general de las cohortes de GARDASIL (57.0% de raza blanca; 26.3% de otras razas o multirraciales; 13.6% de raza asiática; 3.2% de raza negra) fue similar al de las cohortes de GARDASIL 9.

La seguridad de GARDASIL 9 en mujeres de 27 a 45 años de edad se evaluó en un ensayo clínico que comparó 640 mujeres de 27 a 45 años de edad y 570 niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad. La distribución racial fue similar entre mujeres de 27 a 45 años de edad (97.7% de raza blanca, 1.6% de raza asiática, 0.3% de otras razas o multirraciales, 0.5% de raza negra) y niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad (94.6% de raza blanca, 3.0% de raza asiática, 1.6% de otras razas o multirraciales, 0.9% de raza negra).

La seguridad de GARDASIL 9 en hombres de 27 a 45 años de edad se infiere de los datos de seguridad de GARDASIL 9 en niños y hombres de 9 a 26 años de edad y niñas y mujeres de 9 a 45 años de edad y de GARDASIL en personas de 9 a 45 años de edad.

Reacciones Adversas Sistémicas y en el Lugar de la Inyección

Las reacciones en el lugar de la inyección (dolor, hinchazón y eritema) y la temperatura oral se solicitaron mediante vigilancia asistida por VRC durante cinco días después de cada inyección de GARDASIL 9 durante los estudios clínicos. Las tasas y la gravedad de estas reacciones adversas solicitadas que ocurrieron dentro de los cinco días posteriores a cada dosis de GARDASIL 9 en comparación con GARDASIL en el Estudio 1 (niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad) y el Estudio 3 (niñas de 9 a 15 años de edad) se presentan en el Cuadro 1. Entre los participantes que recibieron GARDASIL 9, las tasas de dolor en el lugar de la inyección fueron aproximadamente iguales en los tres períodos de tiempo informados. Las tasas de hinchazón y eritema en el lugar de la inyección aumentaron después de cada dosis sucesiva de GARDASIL 9. Los receptores de GARDASIL 9 tuvieron tasas numéricamente más altas de reacciones en el lugar de la inyección en comparación con los receptores de GARDASIL.

Cuadro 1: Tasas (%) y gravedad de las reacciones adversas sistémicas y en el lugar de la inyección solicitadas que ocurren dentro de los cinco días posteriores a cada vacunación con GARDASIL 9 en comparación con GARDASIL (Estudios 1 y 3)

	GARDASIL 9				GARDASIL			
	Post-dosis 1	Post-dosis 2	Post-dosis 3	Después de cualquier dosis	Post-dosis 1	Post-dosis 2	Post-dosis 3	Después de cualquier dosis
Niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad								
Reacciones adversas en el lugar de la inyección	N=7069	N=6997	N=6909	N=7071	N=7076	N=6992	N=6909	N=7078
Dolor, Cualquiera	70.7	73.5	71.6	89.9	58.2	62.2	62.6	83.5
Dolor, Grave	0.7	1.7	2.6	4.3	0.4	1.0	1.7	2.6
Hinchazón, Cualquiera	12.5	23.3	28.3	40.0	9.3	14.6	18.7	28.8
Hinchazón, Grave	0.6	1.5	2.5	3.8	0.3	0.5	1.0	1.5
Eritema, Cualquiera	10.6	18.0	22.6	34.0	8.1	12.9	15.6	25.6
Eritema, Grave	0.2	0.5	1.1	1.6	0.2	0.2	0.4	0.8
Reacciones adversas sistémicas	n=6995	n=6913	n=6743	n=7022	n=7003	n=6914	n=6725	n=7024
Temperatura ≥100°F	1.7	2.6	2.7	6.0	1.7	2.4	2.5	5.9
Temperatura ≥102°F	0.3	0.3	0.4	1.0	0.2	0.3	0.3	0.8
Niñas de 9 a 15 años de edad								
Reacciones adversas en el lugar de la inyección	N=300	N=297	N=296	N=299	N=299	N=299	N=294	N=300
Dolor, Cualquiera	71.7	71.0	74.3	89.3	66.2	66.2	69.4	88.3
Dolor, Grave	0.7	2.0	3.0	5.7	0.7	1.3	1.7	3.3
Hinchazón, Cualquiera	14.0	23.9	36.1	47.8	10.4	17.7	25.2	36.0
Hinchazón, Grave	0.3	2.4	3.7	6.0	0.7	2.7	4.1	6.3
Eritema, Cualquiera	7.0	15.5	21.3	34.1	9.7	14.4	18.4	29.3
Eritema, Grave	0	0.3	1.4	1.7	0	0.3	1.7	2.0
Reacciones adversas sistémicas	n=300	n=294	n=295	n=299	n=299	n=297	n=291	n=300
Temperatura ≥100°F	2.3	1.7	3.0	6.7	1.7	1.7	0	3.3
Temperatura ≥102°F	0	0.3	1.0	1.3	0.3	0.3	0	0.7

Los datos de niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad provienen del Estudio 1 (NCT00543543), y los datos de niñas de 9 a 15 años de edad provienen del Estudio 3 (NCT01304498).

N= número de participantes vacunadas con seguimiento de seguridad

n= número de participantes con datos de temperatura

Dolor, Cualquiera = intensidad leve, moderada, grave o desconocida

Dolor Grave = incapacitante con incapacidad para trabajar o realizar actividades habituales

Hinchazón, Cualquiera = cualquier tamaño o tamaño desconocido

Hinchazón Grave = tamaño máximo mayor a 2 pulgadas

Eritema, Cualquiera = cualquier tamaño o tamaño desconocido

Eritema Grave = tamaño máximo superior a 2 pulgadas

En el Cuadro 2 se muestran las reacciones adversas sistémicas y en el lugar de la inyección no solicitadas (evaluadas como relacionadas con la vacuna por el investigador) observadas entre los receptores de GARDASIL 9 o GARDASIL en los Estudios 1 y 3 con una frecuencia de al menos 1%. Pocas personas descontinuaron la participación en el estudio debido a experiencias adversas después de recibir cualquiera de las vacunas (GARDASIL 9 = 0.1% frente a GARDASIL <0.1%).

Cuadro 2: Tasas (%) de reacciones adversas sistémicas y en el lugar de la inyección no solicitadas que ocurren entre $\geq 1,0\%$ de las personas después de cualquier vacunación con GARDASIL 9 en comparación con GARDASIL (Estudios 1 y 3)

	Niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad		Niñas de 9 a 15 años de edad	
	GARDASIL 9 N=7071	GARDASIL N=7078	GARDASIL 9 N=299	GARDASIL N=300
Reacciones adversas en el lugar de la inyección (1 a 5 días después de la vacunación, cualquier dosis)				
Prurito	5.5	4.0	4.0	2.7
Moretones	1.9	1.9	0	0
Hematoma	0.9	0.6	3.7	4.7
Masa	1.3	0.6	0	0
Hemorragia	1.0	0.7	1.0	2.0
Induración	0.8	0.2	2.0	1.0
Calentura	0.8	0.5	0.7	1.7
Reacción	0.6	0.6	0.3	1.0
Reacciones adversas sistémicas (1 a 15 días después de la vacunación, Cualquier dosis)				
Cefalea	14.6	13.7	11.4	11.3
Pirexia	5.0	4.3	5.0	2.7
Náuseas	4.4	3.7	3.0	3.7
Mareo	3.0	2.8	0.7	0.7
Fatiga	2.3	2.1	0	2.7
Diarrea	1.2	1.0	0.3	0
Dolor orofaríngeo	1.0	0.6	2.7	0.7
Mialgia	1.0	0.7	0.7	0.7
Dolor abdominal superior	0.7	0.8	1.7	1.3
Infección del tracto respiratorio superior	0.1	0.1	0.3	1.0

Los datos de niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad provienen del Estudio 1 (NCT00543543), y los datos de niñas de 9 a 15 años de edad provienen del Estudio 3 (NCT01304498).

N= número de participantes vacunadas con seguimiento de seguridad

En un ensayo clínico no controlado con 639 niños y 1878 niñas de 9 a 15 años de edad (Estudio 2), las tasas y la gravedad de las reacciones adversas solicitadas después de cada dosis de GARDASIL 9 fueron similares entre niños y niñas. Las tasas de reacciones adversas sistémicas y en el lugar de la inyección solicitadas y no solicitadas en niños de 9 a 15 años de edad fueron similares a las de niñas de 9 a 15 años de edad. Las reacciones adversas solicitadas y no solicitadas informadas por los niños en este estudio se muestran en el Cuadro 3.

En otro ensayo clínico no controlado con 1394 niños y hombres y 1075 niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad (Estudio 7), las tasas de reacciones adversas solicitadas y no solicitadas después de cada dosis de GARDASIL 9 entre niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad fueron similares a los informados en el Estudio 1. Las tasas de reacciones adversas solicitadas y no solicitadas informadas por niños y hombres de 16 a 26 años de edad en este estudio se muestran en el Cuadro 3.

En un ensayo clínico no controlado con 640 mujeres de 27 a 45 años de edad y 570 niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad (Estudio 9), las tasas de reacciones adversas solicitadas y no solicitadas después de cada dosis de GARDASIL 9 entre niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad fueron similares a las informadas en el Estudio 1. Las tasas de reacciones adversas solicitadas y no solicitadas informadas por mujeres de 27 a 45 años de edad en este estudio se muestran en el Cuadro 3.

Cuadro 3: Tasas (%) de reacciones adversas sistémicas y en el lugar de la inyección solicitadas y no solicitadas* entre niños de 9 a 15 años de edad, entre niños y hombres de 16 a 26 años de edad y mujeres de 27 a 45 años de edad que recibieron GARDASIL 9 (Estudios 2, 7, y 9)

	GARDASIL 9
Niños y hombres de 16 a 26 años de edad	N=1394
Reacciones adversas solicitadas (1-5 días post-vacunación, Cualquier dosis)	
Dolor en el lugar de la inyección, Cualquiera	63.4
Dolor en el lugar de la inyección, Grave	0.6
Eritema en el lugar de la inyección, Cualquiera	20.7
Eritema en el lugar de la inyección, Grave	0.4
Hinchazón en el lugar de la inyección, Cualquiera	20.2
Hinchazón en el lugar de la inyección, Grave	1.1
Temperatura Oral $\geq 100.0^{\circ}\text{F}^{\dagger}$	4.4
Temperatura Oral $\geq 102^{\circ}\text{F}$	0.6
Reacciones adversas en el lugar de la inyección no solicitadas (1-5 días post-vacunación, Cualquier dosis)	
Hipersensibilidad en el lugar de la inyección	1.0
Prurito en el lugar de la inyección	1.0
Reacciones adversas sistémicas no solicitadas (1-15 días post-vacunación, Cualquier dosis)	
Cefalea	7.3
Pirexia	2.4
Fatiga	1.4
Mareo	1.1
Náuseas	1.0
Niños de 9 a 15 años de edad	N=639
Reacciones adversas solicitadas (1-5 días post-vacunación, Cualquier dosis)	
Dolor en el lugar de la inyección, Cualquiera	71.5
Dolor en el lugar de la inyección, Grave	0.5
Eritema en el lugar de la inyección, Cualquiera	24.9
Eritema en el lugar de la inyección, Grave	1.9
Hinchazón en el lugar de la inyección, Cualquiera	26.9
Hinchazón en el lugar de la inyección, Grave	5.2
Temperatura Oral $\geq 100.0^{\circ}\text{F}^{\dagger}$	10.4
Temperatura Oral $\geq 102^{\circ}\text{F}$	1.4
Reacciones adversas en el lugar de la inyección no solicitadas (1-5 días post-vacunación, Cualquier dosis)	
Hematoma en el lugar de la inyección	1.3
Induración en el lugar de la inyección	1.1
Reacciones adversas sistémicas no solicitadas (1-15 días post-vacunación, Cualquier dosis)	
Cefalea	9.4
Pirexia	8.9
Náuseas	1.3
Mujeres de 27 a 45 años de edad	N=640
Reacciones adversas solicitadas (1-5 días post-vacunación, Cualquier dosis)	
Dolor en el lugar de la inyección, Cualquiera	82.8
Dolor en el lugar de la inyección, Grave	1.9
Eritema en el lugar de la inyección, Cualquiera	16.9
Eritema en el lugar de la inyección, Grave	0.5
Hinchazón en el lugar de la inyección, Cualquiera	23.3
Hinchazón en el lugar de la inyección, Grave	1.9
Temperatura Oral $\geq 100.0^{\circ}\text{F}^{\dagger}$	2.5
Temperatura Oral $\geq 102^{\circ}\text{F}$	0.3
Reacciones adversas en el lugar de la inyección no solicitadas (1-5 días post-vacunación, Cualquier dosis)	
Prurito en el lugar de la inyección	1.6
Hematoma en el lugar de la inyección	1.3
Reacciones adversas sistémicas no solicitadas (1-15 días post-vacunación, Cualquier dosis)	
Cefalea	13.6
Fatiga	3.4
Pirexia	1.7
Náuseas	1.7
Dolor orofaríngeo	1.1

Los datos de GARDASIL 9 para niños de 9 a 15 años de edad provienen del Estudio 2 (NCT00943722). Los datos para niños y hombres de 16 a 26 años de edad para GARDASIL 9 provienen del Estudio 7 (NCT01651949). Los datos para mujeres de 27 a 45 años de edad provienen del Estudio 9 (NCT03158220).

*Reacciones adversas no solicitadas reportadas por $\geq 1\%$ de las personas

N= número de participantes vacunadas con seguimiento de seguridad

†Para temperatura oral: número de participantes con datos de temperatura para niños de 9 a 15 años de edad N=637; para niños y hombres de 16 a 26 años de edad N=1,386; para mujeres de 27 a 45 años de edad N=640

Dolor, Cualquiera = intensidad leve, moderada, grave o desconocida

Dolor Grave = incapacitante con incapacidad para trabajar o realizar actividades habituales

Hinchazón, Cualquiera = cualquier tamaño o tamaño desconocido

Hinchazón Grave = tamaño máximo mayor a 2 pulgadas

Eritema, Cualquiera = cualquier tamaño o tamaño desconocido

Eritema Grave = tamaño máximo superior a 2 pulgadas

Eventos Adversos Graves en Estudios Clínicos

Se recopilaron eventos adversos graves durante todo el período del estudio (rango de un mes a 48 meses después de la última dosis) para los siete estudios clínicos de GARDASIL 9. De las 15705 personas a las que se les administró GARDASIL 9 y tuvieron un seguimiento de seguridad, 354 informaron un evento adverso grave; representando el 2.3% de la población. Como comparación, de las 7378 personas a las que se les administró GARDASIL y tuvieron un seguimiento de seguridad, 185 informaron un evento adverso grave; representando el 2.5% de la población. Cuatro receptores de GARDASIL 9 informaron cada uno al menos un evento adverso grave que se determinó que estaba relacionado con la vacuna. Las reacciones adversas graves relacionadas con la vacuna fueron pirexia, alergia a la vacuna, crisis asmática y cefalea.

Muertes en Toda la Población del Estudio

A lo largo de los estudios clínicos, ocurrieron diez muertes (cinco en cada uno de los grupos de GARDASIL 9 y GARDASIL); ninguna fue evaluado como relacionado con la vacuna. Las causas de muerte en el grupo de GARDASIL 9 incluyeron un accidente automovilístico, un suicidio, un caso de leucemia linfocítica aguda, un caso de shock séptico hipovolémico y una muerte súbita inexplicable 678 días después de la última dosis de GARDASIL 9. Las causas de muerte en el grupo de control de GARDASIL incluyeron un accidente automovilístico, un accidente aéreo, una hemorragia cerebral, una herida de bala y un adenocarcinoma de estómago.

Trastornos Autoinmunes Sistémicos

En todos los ensayos clínicos con GARDASIL 9, los participantes fueron evaluados para detectar nuevas afecciones médicas potencialmente indicativas de un trastorno autoinmune sistémico. En total, el 2.2% (351/15703) de los receptores de GARDASIL 9 y el 3.3% (240/7378) de los receptores de GARDASIL informaron nuevas afecciones médicas potencialmente indicativas de trastornos autoinmunes sistémicos, que fueron similares a las tasas informadas después de GARDASIL, control de Sulfato de Hidroxifosfato de Aluminio Amorfo (AAHS, por sus siglas al inglés) o placebo de solución salina en ensayos clínicos históricos.

Experiencia en Ensayos Clínicos de GARDASIL 9 en Personas Que Han Sido Vacunadas Previamente con GARDASIL

Un estudio clínico (Estudio 4) evaluó la seguridad de GARDASIL 9 en niñas y mujeres de 12 a 26 años de edad que habían sido vacunadas previamente con tres dosis de GARDASIL. El intervalo de tiempo entre la última inyección de GARDASIL y la primera inyección de GARDASIL 9 osciló entre aproximadamente 12 y 36 meses. A las personas se les administró GARDASIL 9 o placebo de solución salina y la seguridad se evaluó mediante vigilancia asistida por VRC durante 14 días después de cada inyección de GARDASIL 9 o placebo de solución salina en estas personas. Las personas que fueron monitoreadas incluyeron 608 personas que recibieron GARDASIL 9 y 305 personas que recibieron placebo de solución salina. Pocas (0.5%) personas que recibieron GARDASIL 9 lo descontinuaron debido a reacciones adversas. En el Cuadro 4 se muestran las experiencias adversas relacionadas con la vacuna que se observaron entre los receptores de GARDASIL 9 con una frecuencia de al menos 1.0% y también con una frecuencia mayor que la observada entre los receptores de placebo de solución salina. En general, el perfil de seguridad fue similar entre las personas vacunadas con GARDASIL 9 que fueron vacunadas previamente con GARDASIL y aquellas que no habían recibido previamente la vacuna contra el VPH con la excepción de tasas numéricamente más altas de hinchazón en el lugar de la inyección y eritema entre las personas que fueron vacunadas previamente con GARDASIL (Cuadros 1 y 4).

Cuadro 4: Tasas (%) de reacciones adversas sistémicas y en el lugar de la inyección solicitadas y no solicitadas* entre personas previamente vacunadas con GARDASIL que recibieron GARDASIL 9 o placebo de solución salina (niñas y mujeres de 12 a 26 años de edad) (Estudio 4)

	GARDASIL 9 N=608	Placebo de solución salina N=305
Reacciones adversas solicitadas (1-5 días post-vacunación, Cualquier dosis)		
Dolor en el lugar de la inyección	90.3	38.0
Eritema en el lugar de la inyección	42.3	8.5
Hinchazón en el lugar de la inyección	49.0	5.9
Temperatura Oral $\geq 100.0^{\circ}\text{F}^{\dagger}$	6.5	3.0
Reacciones adversas en el lugar de la inyección no solicitadas (1-5 días post-vacunación, Cualquier dosis)		
Prurito en el lugar de la inyección	7.7	1.3
Hematoma en el lugar de la inyección	4.8	2.3
Reacción en el lugar de la inyección	1.3	0.3
Masa en el lugar de la inyección	1.2	0.7
Reacciones adversas sistémicas no solicitadas (1-15 días post-vacunación, Cualquier dosis)		
Cefalea	19.6	18.0
Pirexia	5.1	1.6
Náuseas	3.9	2.0
Mareo	3.0	1.6
Dolor abdominal superior	1.5	0.7
Influenza	1.2	1.0

Los datos de GARDASIL 9 y placebo de solución salina provienen del Estudio 4 (NCT01047345).

*Reacciones adversas no solicitadas reportadas por $\geq 1\%$ de las personas

N=número de participantes vacunados con seguimiento de seguridad

[†]Para temperatura oral: número de participantes con datos de temperatura; GARDASIL 9 N=604; Placebo de solución salina N=304

Seguridad En El Uso Concomitante Con Menactra Y Adacel

En el Estudio 5, la seguridad de GARDASIL 9 cuando se administra concomitantemente con Menactra [vacuna meningocócica conjugada (grupos A, C, Y y W-135) de polisacárido de toxoide diftérico] y Adacel [vacuna con toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido y tos ferina acelular adsorbida (Tdap)] se evaluó en un estudio aleatorizado de 1241 niños (n = 620) y niñas (n = 621) con una edad promedio de 12.2 años [ver Estudios Clínicos (13.8)].

De los 1237 niños y niñas vacunados, 1220 tuvieron seguimiento de seguridad para reacciones adversas en el lugar de la inyección. Las tasas de reacciones adversas en el lugar de la inyección fueron similares entre el grupo concomitante y el grupo no concomitante (vacunación con GARDASIL 9 separada de la vacunación con Menactra y Adacel por 1 mes) con la excepción de una mayor tasa de hinchazón reportada en el lugar de la inyección de GARDASIL 9 en el grupo concomitante (14.4%) en comparación con el grupo no concomitante (9.4%). La mayoría de las reacciones adversas de hinchazón en el lugar de la inyección se informaron como de intensidad leve a moderada.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Las experiencias adversas posteriores a la comercialización fueron informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, por lo que no es posible estimar de manera confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición a la vacuna.

El perfil de seguridad de GARDASIL 9 y GARDASIL es similar. La experiencia de seguridad posterior a la comercialización con GARDASIL es relevante para GARDASIL 9 ya que las vacunas se fabrican de manera similar y contienen las mismas proteínas L1 del VPH de cuatro de los mismos tipos de VPH.

GARDASIL 9

Además de las reacciones adversas informadas en los estudios clínicos, se han informado espontáneamente las siguientes experiencias adversas durante el uso posterior a la aprobación de GARDASIL 9:

Trastornos gastrointestinales: vómitos

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Urticaria

GARDASIL

Además, se han informado espontáneamente las siguientes experiencias adversas posteriores a la comercialización de GARDASIL:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia hemolítica autoinmunitaria, púrpura trombocitopénica idiopática, linfadenopatía.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: Embolia pulmonar.

Trastornos gastrointestinales: Pancreatitis.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Astenia, escalofríos, muerte, malestar general.

Trastornos del sistema inmunológico: enfermedades autoinmunitarias, reacciones de hipersensibilidad que incluyen reacciones anafilácticas/anafilactoides, broncoespasmo.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: Artralgia, mialgia.

Trastornos del sistema nervioso: encefalomiелitis aguda diseminada, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de la neurona motora, parálisis, convulsiones, miелitis transversa.

Infecciones e infestaciones: Celulitis.

Trastornos vasculares: Trombosis venosa profunda.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización del producto farmacéutico. Esto permite el monitoreo continuo del balance riesgo/beneficio del producto farmacéutico. Se solicita a los profesionales de salud que informen cualquier sospecha de reacción adversa a través del sistema de reporte local de la Autoridad Sanitaria. También puede informar reacciones adversas directamente al área encargada de Merck Sharp & Dohme Perú S.R.L.: al teléfono 411-5100 Anexo 1, y/o al correo electrónico aquimds.peru@msd.com.

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

7. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

7.1 Uso con Medicamentos Inmunosupresores Sistémicos

Las terapias inmunosupresoras, que incluyen irradiación, antimetabolitos, agentes alquilantes, medicamentos citotóxicos y corticosteroides (usados en dosis superiores a las fisiológicas), pueden reducir las respuestas inmunitarias a las vacunas [ver *Uso en Poblaciones Especiales (8.5)*].

8. USO EN POBLACIONES ESPECIALES

8.1 Embarazo

Resumen De Riesgos

Todos los embarazos tienen un riesgo de defectos de nacimiento, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2% al 4% y del 15% al 20%, respectivamente. No existen estudios adecuados y bien controlados de GARDASIL 9 en mujeres embarazadas. Los datos de GARDASIL son relevantes para GARDASIL 9 porque ambas vacunas se fabrican utilizando el mismo proceso y tienen composiciones superpuestas. Se evaluaron datos de estudios previos a la obtención de la licencia en los que 55 y 62 embarazos con resultados conocidos se asociaron con mujeres expuestas inadvertidamente a GARDASIL y GARDASIL 9, respectivamente. Los datos del Registro de Exposición al Embarazo están disponibles de 1640 y 69 mujeres enroladas prospectivamente con resultados de embarazo conocidos que fueron vacunadas con GARDASIL y GARDASIL 9, respectivamente. Los datos disponibles no sugieren un mayor riesgo de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en mujeres que recibieron GARDASIL o GARDASIL 9.

En un estudio de toxicidad del desarrollo, se administró a ratas hembra 0.5 mL de una formulación de vacuna que contenía entre 1 y 1.5 veces de cada uno de los 9 tipos de antígenos del VPH antes del apareamiento y durante la gestación. En un segundo estudio, a los animales se les administró una dosis humana única (0.5 mL) de GARDASIL 9 antes del apareamiento, durante la gestación y durante la

lactancia. Estos estudios en animales no revelaron evidencia de daño al feto debido a GARDASIL 9 [ver Datos].

Datos

Datos en Seres Humanos

En los estudios clínicos previos a la autorización de GARDASIL 9, las mujeres se sometieron a pruebas de embarazo inmediatamente antes de la administración de cada dosis de GARDASIL 9 o de la vacuna de control (GARDASIL). A las participantes que se determinó que estaban embarazadas se les indicó que pospusieran la vacunación hasta el final de su embarazo. A pesar de este régimen de detección del embarazo, algunas mujeres fueron vacunadas muy prematuramente en el embarazo antes de que la gonadotropina coriónica humana (HCG, por sus siglas en inglés) fuera detectable. Se realizó un análisis para evaluar los resultados del embarazo para embarazos que comenzaron dentro de los 30 días anteriores o posteriores a la vacunación con GARDASIL 9 o GARDASIL. Entre esos embarazos, hubo 62 y 55 con resultados conocidos (excluyendo embarazos ectópicos e interrupciones electivas) para GARDASIL 9 y GARDASIL, respectivamente, incluidos 44 y 48 nacimientos vivos, respectivamente. Las tasas de embarazos que resultaron en un aborto espontáneo fueron 27.4% (17/62) y 12.7% (7/55) en participantes que recibieron GARDASIL 9 o GARDASIL, respectivamente. Las tasas de nacidos vivos con defectos congénitos importantes fueron 0% (0/44) y 2.1% (1/48) en participantes que recibieron GARDASIL 9 o GARDASIL, respectivamente.

Un registro de embarazo de seis años para GARDASIL 9 enroló a 185 mujeres que estuvieron expuestas a GARDASIL 9 dentro del mes anterior al último período menstrual (LMP, por sus siglas en inglés) o en cualquier momento durante el embarazo, 180 de las cuales fueron seguidas de manera prospectiva. Después de excluir las interrupciones electivas (n=1), los embarazos ectópicos (n=0) y los perdidos durante el seguimiento (n=110), hubo 69 embarazos (incluido un embarazo gemelar) con resultados conocidos. De los 69 embarazos, 5 fueron de mujeres expuestas dos veces durante el embarazo. Por lo tanto, hubo 74 exposiciones a GARDASIL 9 durante el embarazo: 3 ocurrieron durante los 30 días previos al LMP, 34 durante el primer trimestre, 13 durante el segundo trimestre, 19 durante el tercer trimestre y 5 en un trimestre desconocido. Los resultados adversos del embarazo incluyeron 3 abortos espontáneos (todos por exposición al embarazo durante el primer trimestre) y 3 defectos congénitos importantes (uno por exposición al embarazo durante los 30 días previos al LMP, el primer trimestre y el segundo trimestre). Las mujeres que estuvieron expuestas dos veces durante el embarazo tuvieron 0 abortos espontáneos y 0 defectos de nacimiento importantes. Estos datos no sugieren un mayor riesgo de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en mujeres que recibieron GARDASIL 9.

Un registro de embarazos de cinco años enroló a 2942 mujeres que estuvieron expuestas a GARDASIL dentro del mes anterior al LMP o en cualquier momento durante el embarazo, 2566 de las cuales recibieron seguimiento de manera prospectiva. Después de excluir las interrupciones electivas (n=107), los embarazos ectópicos (n=5) y los perdidos durante el seguimiento (n=814), hubo 1640 embarazos con resultados conocidos. Las tasas de aborto espontáneo y defectos congénitos importantes fueron 6.8% de los embarazos (111/1640) y del 2.4% de los recién nacidos vivos (37/1527), respectivamente. Estas tasas de resultados evaluados en la población prospectiva fueron consistentes con las tasas de fondo estimadas.

En dos estudios posteriores a la comercialización de GARDASIL (uno realizado en los EE. UU. y el otro en los países nórdicos), los resultados del embarazo entre participantes que recibieron GARDASIL durante el embarazo se evaluaron retrospectivamente. Entre los 1740 embarazos incluidos en la base de datos del estudio de los EE. UU., había resultados disponibles para evaluar las tasas de defectos congénitos importantes y abortos espontáneos. Entre los 499 embarazos incluidos en la base de datos del estudio nórdico, había resultados disponibles para evaluar las tasas de defectos congénitos importantes. En ambos estudios, las tasas de resultados evaluados no sugirieron un mayor riesgo con la administración de GARDASIL durante el embarazo.

Datos en Animales

Se realizaron estudios de toxicidad para el desarrollo en ratas hembra. En un estudio, a los animales se les administró 0.5 mL de una formulación de vacuna que contenía entre 1 y 1.5 veces de cada uno de los 9 tipos de antígenos del VPH 5 y 2 semanas antes del apareamiento y el día 6 de gestación. En un segundo estudio, a los animales se les administró una dosis humana única (0.5 mL) de GARDASIL 9, 5 y 2 semanas antes del apareamiento, el día 6 de gestación y el día 7 de lactancia. No se observaron efectos adversos sobre el desarrollo previo y posterior al destete. No hubo malformaciones o variaciones fetales relacionadas con la vacuna, o efectos sobre la fertilidad femenina.

8.2 Lactancia

Resumen De Riesgos

Los datos disponibles no son suficientes para evaluar los efectos de GARDASIL 9 en el lactante o en la producción/excreción de leche. Los beneficios para la salud y el desarrollo de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de GARDASIL 9 y cualquier posible efecto adverso en el niño amamantado debido a GARDASIL 9 o a la condición materna subyacente. En el caso de las vacunas preventivas, la condición materna subyacente es la susceptibilidad a la enfermedad prevenida por la vacuna.

8.3 Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes pediátricos menores de 9 años de edad.

8.4 Uso Geriátrico

No se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de GARDASIL 9 en una población geriátrica, definida como personas de 65 años o más.

8.5 Personas Inmunocomprometidas

La respuesta inmunológica a GARDASIL 9 puede verse disminuida en personas inmunocomprometidas [ver *Interacciones con Otros Medicamentos (7.1)*].

9. SOBREDOSIS

No ha habido informes de administración de dosis superiores a las recomendadas de GARDASIL 9.

10. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

Ninguno conocido.

11. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

GARDASIL 9, vacuna nonavalente recombinante contra el virus del papiloma humano, es una vacuna nonavalente recombinante no infecciosa preparada a partir de partículas similares a virus (VLPs, por sus siglas en inglés) purificadas de la proteína de la cápside principal (L1) de los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH. Las proteínas L1 se producen mediante fermentaciones separadas utilizando *Saccharomyces cerevisiae* recombinante y se autoensamblan en las VLPs. El proceso de fermentación implica el crecimiento de *S. cerevisiae* en medios de fermentación químicamente definidos que incluyen vitaminas, aminoácidos, sales minerales y carbohidratos. Las VLPs se liberan de las células de levadura mediante alteración celular y se purifican mediante una serie de métodos químicos y físicos. Las VLPs purificadas se adsorben en un adyuvante preformado que contiene aluminio AAHS. La vacuna 9-valente de VLP contra el VPH es una suspensión líquida estéril que se prepara combinando las VLPs adsorbidas de cada tipo de VPH y cantidades adicionales del adyuvante que contiene aluminio y la solución amortiguadora de purificación final.

11.1 Mecanismo de Acción

El VPH sólo infecta a los seres humanos. Los estudios en animales con el virus del papiloma animal análogo sugieren que la eficacia de las vacunas de VLP L1 puede implicar el desarrollo de respuestas inmunitarias humorales. Se cree que la eficacia de GARDASIL 9 contra enfermedades anogenitales relacionadas con los tipos de VPH de la vacuna en seres humanos está mediada por respuestas inmunitarias humorales inducidas por la vacuna, aunque se desconoce el mecanismo exacto de protección.

12. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

12.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

No se ha evaluado el potencial de GARDASIL 9 de causar carcinogenicidad, genotoxicidad o deterioro de la fertilidad masculina.

13. ESTUDIOS CLÍNICOS

En estos estudios, seropositivo se define como un título anti-VPH mayor o igual al límite de estado serológico preespecificado para un tipo del VPH determinado. Seronegativo se define como un título anti-VPH inferior al límite de estado serológico preespecificado para un tipo de VPH determinado. El límite de estado serológico es el nivel de título de anticuerpos por encima del límite inferior de cuantificación de la valoración que distingue de manera confiable las muestras de suero clasificadas por probabilidad clínica de infección por VPH y estado positivo o negativo según versiones anteriores del inmunoensayo competitivo Luminex (cLIA, por sus siglas en inglés). Los límites inferiores de cuantificación y los límites de estado serológico para cada uno de los 9 tipos del VPH de la vacuna se muestran en el Cuadro 5 a continuación. La PCR positiva se define como ADN detectado para un tipo de VPH determinado. La PCR negativa se define como ADN no detectado para un tipo determinado de VPH. El límite inferior de detección para las valoraciones de PCR del VPH multiplexado osciló entre 5 y 34 copias por prueba en los 9 tipos del VPH de la vacuna.

Cuadro 5: Límites de cuantificación y límites del estado serológico del inmunoensayo competitivo Luminex (cLIA) para los 9 tipos del VPH de GARDASIL

Tipo de VPH	Límite inferior de cuantificación de cLIA (mMU*/mL)	Límite del estado serológico de cLIA (mMU*/mL)
VPH 6	16	30
VPH 11	6	16
VPH 16	12	20
VPH 18	8	24
VPH 31	4	10
VPH 33	4	8
VPH 45	3	8
VPH 52	3	8
VPH 58	4	8

*mMU= unidades milli-Merck

13.1 Datos de Eficacia y Efectividad de GARDASIL

La eficacia y efectividad de GARDASIL son relevantes para GARDASIL 9 ya que las vacunas se fabrican de manera similar y contienen cuatro de las mismas VLPs L1 del VPH.

Individuos de 16 a 26 años de edad

La eficacia de GARDASIL se evaluó en cinco ensayos clínicos aleatorios, doble ciego, controlados por AAHS que evaluaron a 24,596 personas de 16 a 26 años de edad (20541 niñas y mujeres y 4055 niños y hombres). Los resultados de estos ensayos se muestran en el Cuadro 6 a continuación.

Cuadro 6: Análisis de la eficacia de GARDASIL en la población de PPE* para los tipos de VPH de la vacuna

Criterios de valoración de la enfermedad	GARDASIL		Control AAHS		% Eficacia (IC de 95%)
	N	Número de casos	N	Número de casos	
Niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad[†]					
CIN 2/3 o AIS relacionado con el VPH 16 o 18	8493	2	8464	112	98.2 (93.5, 99.8)
VIN 2/3 relacionado con el VPH 16 o 18	7772	0	7744	10	100.0 (55.5, 100.0)
VaiN 2/3 relacionado con el VPH 16 o 18	7772	0	7744	9	100.0 (49.5, 100.0)
CIN (CIN 1, CIN 2/3) o AIS relacionado con el VPH 6, 11, 16 o 18	7864	9	7865	225	96.0 (92.3, 98.2)
Verrugas genitales relacionadas con el VPH 6, 11, 16 o 18	7900	2	7902	193	99.0 (96.2, 99.9)
Verrugas genitales relacionadas con el VPH 6 y 11	6932	2	6856	189	99.0 (96.2, 99.9)
Niños y hombres de 16 a 26 años de edad					
Lesiones genitales externas relacionadas con VPH 6, 11, 16 o 18					
Lesiones genitales externas	1394	3	1404	32	90.6 (70.1, 98.2)
Condiloma	1394	3	1404	28	89.3 (65.3, 97.9)
PIN 1/2/3	1394	0	1404	4	100.0 (-52.1, 100.0)

Criterio de valoración relacionado a VPH 6, 11, 16 o 18					
AIN 1/2/3	194	5	208	24	77.5 (39.6, 93.3)
AIN 2/3	194	3	208	13	74.9 (8.8, 95.4)
AIN 1	194	4	208	16	73.0 (16.3, 93.4)
Condiloma acuminado	194	0	208	6	100.0 (8.2, 100.0)
No acuminado	194	4	208	11	60.4 (-33.5, 90.8)

*La población de eficacia por protocolo (PPE, por sus siglas en inglés) consistió de personas que recibieron las tres vacunas dentro del año posterior al enrolamiento, no tuvieron desviaciones importantes del protocolo del estudio, no tuvieron tratamiento previo (PCR negativo y seronegativo) para los tipos de VPH relevantes (Tipos 6, 11, 16 y 18) antes de la dosis 1 y que permanecieron negativos en la PCR para los tipos de VPH relevantes hasta un mes después de la dosis 3 (mes 7).

†Los análisis de los ensayos combinados se planificaron de forma prospectiva e incluyeron el uso de criterios de ingreso al estudio similares.

N=Número de personas con al menos una visita de seguimiento después del Mes 7

IC=intervalo de confianza

Nota 1: Las estimaciones puntuales y los intervalos de confianza se ajustan por persona-tiempo de seguimiento.

Nota 2: El Cuadro 6 no incluye casos debidos a tipos de VPH no cubiertos por la vacuna.

AAHS = Sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo, CIN = Neoplasia intraepitelial cervical, VIN = Neoplasia intraepitelial vulvar, VaIN = Neoplasia intraepitelial vaginal, PIN = Neoplasia intraepitelial del pene, AIN = Neoplasia intraepitelial anal, AIS = Adenocarcinoma *In Situ*

En un estudio de extensión en mujeres de 16 a 26 años de edad en el momento del enrolamiento, la eficacia profiláctica de GARDASIL hasta el Mes 60 contra la enfermedad cervical y genital general relacionada con los VPH 6, 11, 16 y 18 fue del 100% (IC de 95%: 12.3%, 100%) en comparación con el control AAHS.

Un estudio de extensión en niñas y mujeres de 16 a 23 años de edad utilizó registros nacionales de atención médica en Dinamarca, Islandia, Noruega y Suecia para monitorear los casos del criterio de valoración de CIN (cualquier grado), AIS, cáncer cervical, cáncer vulvar o cáncer vaginal relacionado con el VPH 6, 11, 16 o 18 entre 2650 niñas y mujeres de 16 a 23 años de edad en el momento del enrolamiento que fueron aleatorizadas a la vacunación con GARDASIL. Un análisis provisional de la población de efectividad por protocolo incluyó a 1902 participantes que completaron la serie de vacunación con GARDASIL dentro de un año, no habían recibido previamente el tipo de VPH relevante hasta 1 mes después de la dosis 3, no tenían violaciones al protocolo y tenían datos de seguimiento disponibles. El seguimiento mediano desde la primera dosis de la vacuna fue 6.7 años con un rango de 2.8 a 8.4 años. En el momento del análisis provisional, no se observaron casos de CIN (de cualquier grado), AIS, cáncer cervical, cáncer vulvar o cáncer vaginal relacionados con el VPH 6, 11, 16 o 18 en un total de 5765 personas-años en riesgo.

Niñas Y Niños De 9 A 15 Años De Edad

Un estudio de extensión de 614 niñas y 565 niños de 9 a 15 años de edad en el momento del enrolamiento que fueron aleatorizados a la vacunación con GARDASIL siguió activamente a los participantes para detectar casos del criterio de valoración de infección persistente, CIN (cualquier grado), AIS, VIN, VaIN, cáncer cervical, cáncer vulvar, cáncer vaginal y lesiones genitales externas relacionados con el VPH 6, 11, 16 o 18 desde el inicio de la actividad sexual o de 16 años en adelante. Un análisis provisional de la población de efectividad por protocolo incluyó a 246 niñas y 168 niños que completaron la serie de vacunación con GARDASIL dentro de un año, fueron seronegativos al tipo de VPH relevante al inicio de la serie de vacunación y no habían iniciado actividad sexual antes de recibir la tercera dosis de GARDASIL. El seguimiento mediano desde la primera dosis de la vacuna fue de 7.2 años con un rango de 0.5 a 8.5 años. En el momento del análisis provisional, no se observaron casos de infección persistente de al menos 12 meses de duración ni casos de CIN (cualquier grado), AIS, VIN, VaIN, cáncer cervical, cáncer vulvar, cáncer vaginal o lesiones genitales externas relacionados con el VPH 6, 11, 16 o 18 durante un total de 1105 personas-años en riesgo. Hubo 4 casos de infección persistente relacionada con el VPH 6, 11, 16 o 18 de al menos 6 meses de duración, incluidos 3 casos relacionados con el VPH 16 y 1 caso relacionado con el VPH 6, ninguno de los cuales persistió hasta los 12 meses de duración.

Personas De 27 A 45 Años De Edad

Un ensayo clínico evaluó la eficacia de GARDASIL en 3253 mujeres de 27 a 45 años de edad, basándose en un criterio de valoración combinado de infección persistente, verrugas genitales y lesiones displásicas vulvares y vaginales de cualquier grado, CIN de cualquier grado, AIS y cáncer cervical relacionados con el VPH 6, 11, 16 o 18. Estas mujeres fueron aleatorizadas 1:1 para recibir GARDASIL o control AAHS. El ensayo clínico se realizó en dos fases: un estudio base y un estudio de extensión a largo plazo. La población de eficacia por protocolo (PPE) recibió las tres vacunas dentro del año de enrolamiento, no tuvo desviaciones importantes del protocolo del estudio, no tenía tratamiento previo

(PCR negativa y seronegativa) para los tipos de VPH relevantes (tipos 6, 11, 16 y 18) antes de la dosis 1 y permanecieron negativos en PCR para los tipos de VPH relevantes hasta un mes después de la dosis 3 (mes 7).

En el estudio base (duración mediana del seguimiento de 3.5 años después de la dosis 3), la eficacia de GARDASIL contra la incidencia combinada de infección persistente, verrugas genitales y VIN, VaIN, cáncer vulvar, cáncer vaginal, displasia cervical (CIN de cualquier grado), AIS y cáncer cervical relacionados con el VPH 6, 11, 16 y 18 en la población de PPE fue 87.7 % (IC de 95%: 75.4%, 94.6%). La estimación de eficacia para el criterio de valoración combinado se debió principalmente a la prevención de la infección persistente. La eficacia de GARDASIL contra la incidencia combinada de verrugas genitales o displasia cervical relacionadas con el VPH 6, 11, 16 y 18 fue 95.0% (IC del 95%: 68.7%, 99.9%) en la población con PPE. Si bien no se demostró una eficacia estadísticamente significativa para GARDASIL en el estudio base para la prevención de la neoplasia intraepitelial cervical grados 2 y 3 (CIN 2/3), adenocarcinoma *in situ* (AIS) o cáncer cervical relacionado con los tipos 16 y 18 del VPH, hubo 1 caso de CIN 2/3 observado en el grupo GARDASIL y 5 casos en el grupo de placebo. El caso CIN 2 en el grupo GARDASIL dio positivo por PCR para el VPH 16 y VPH 51.

En la extensión a largo plazo de este estudio, los participantes de Colombia (n=600) aleatorizados al grupo de GARDASIL en el estudio base fueron monitoreados para detectar verrugas genitales o displasia cervical relacionadas con el VPH 6, 11, 16 y 18. El seguimiento mediano posterior a la dosis 3 fue 8.9 años con un rango de 0.1 a 10.1 años sobre un total de 3518 personas-año. Durante la fase de extensión a largo plazo, no se observaron casos de CIN (cualquier grado) o verrugas genitales relacionados con el VPH 6, 11, 16 o 18 en la población de PPE.

La eficacia de GARDASIL en hombres de 27 a 45 años de edad se infiere de los datos de eficacia en mujeres de 27 a 45 años de edad como se describió anteriormente y está respaldada por datos de inmunogenicidad de un ensayo clínico en el que 150 hombres, de 27 a 45 años de edad, recibieron un régimen de 3 dosis de GARDASIL (0, 2, 6 meses). Un análisis de estudio cruzado de poblaciones de inmunogenicidad por protocolo comparó los títulos de la media geométrica (GMT, por sus siglas en inglés) anti-VPH 6, 11, 16 y 18 del Mes 7 de estos hombres de 27 a 45 años de edad (Estudio A) con aquellos de niños y hombres de 16 a 26 años de edad (Estudio B) en quienes se había establecido la eficacia de GARDASIL (ver Cuadro 6). Las relaciones de GMT (Estudio A/Estudio B) para VPH 6, 11, 16 y 18 fueron 0.82 (IC de 95%: 0.65, 1.03), 0.79 (IC de 95%: 0.66, 0.93), 0.91 (IC de 95%: 0.72, 1.13) y 0.74 (IC de 95%: 0.59, 0.92), respectivamente.

13.2 Ensayos Clínicos para GARDASIL 9

La eficacia y/o inmunogenicidad del régimen de 3 dosis de GARDASIL 9 se evaluaron en siete ensayos clínicos. El estudio 1 evaluó la eficacia de GARDASIL 9 para prevenir la enfermedad cervical, vulvar y vaginal relacionada con el VPH utilizando GARDASIL como comparador.

El análisis de eficacia de GARDASIL 9 se evaluó en la población de eficacia por protocolo (PPE) de niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad, que recibieron las tres vacunas dentro del año posterior al enrolamiento, no tuvieron desviaciones importantes del protocolo del estudio, y no tenían exposición previa a los tipos del VPH relevantes mediante serología y PCR de muestras cervicovaginales antes de la dosis uno y que permanecieron negativos a PCR para los tipos del VPH relevantes hasta un mes después de la dosis 3 (Mes 7). En general, aproximadamente el 52% de los participantes fueron negativos a todos los tipos del VPH de la vacuna tanto mediante PCR como mediante serología el Día 1.

El análisis primario de eficacia contra los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH se basa en un criterio de valoración combinado de neoplasia intraepitelial cervical (CIN) 2, CIN 3, adenocarcinoma *in situ* (AIS), carcinoma cervical invasivo y neoplasia intraepitelial vulvar (VIN) 2/3, Neoplasia intraepitelial vaginal (VaIN) 2/3, cáncer vulvar o cáncer vaginal. Otros criterios de valoración evaluados incluyen enfermedad cervical, vulvar y vaginal de cualquier grado, infección persistente, anomalías citológicas y procedimientos invasivos. Para todos los criterios de valoración, se evaluó la eficacia contra los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH en GARDASIL 9 en comparación con GARDASIL. No se evaluó la eficacia de GARDASIL 9 contra las lesiones anales causadas por los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH debido a su baja incidencia. La eficacia de GARDASIL 9 contra las lesiones anales se dedujo de la eficacia de GARDASIL contra las lesiones anales causadas por los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH en hombres y de las respuestas de anticuerpos provocadas por GARDASIL 9 contra los tipos del VPH cubiertos por la vacuna.

La eficacia contra la enfermedad causada por los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH se evaluó mediante la comparación de los títulos de la media geométrica (GMTs) de anticuerpos específicos del tipo después de la vacunación con GARDASIL 9 con los posteriores a la vacunación con GARDASIL (Estudio 1 y Estudio 3). La eficacia de GARDASIL 9 en niñas y niños de 9 a 15 años de edad y en niños y hombres

de 16 a 26 años de edad se infirió basándose en una comparación de los GMTs de anticuerpos específicos del tipo con los de niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad después de vacunación con GARDASIL 9. Los análisis de inmunogenicidad se realizaron en la población de inmunogenicidad por protocolo (PPI, por sus siglas en inglés), compuesta por personas que recibieron las tres vacunas dentro de rangos de días predefinidos, no tuvieron desviaciones importantes del protocolo del estudio y cumplieron con el rango de días predefinido para la recolección de suero para su evaluación de la respuesta de anticuerpos y no tuvieron exposición previa [PCR negativa (en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad; Estudios 1 y 2) y seronegativas (Estudios 1, 2, 3, 5, 7 y 8)] a los tipos del VPH relevantes antes de la dosis 1 y entre niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad (Estudios 1 y 2) permanecieron negativas en PCR para los tipos del VPH relevantes hasta el Mes 7. Los rangos de días predefinidos para las vacunas fueron relativos al Día 1 (dosis 1). Para el cronograma de 3 dosis, la dosis 2 fue a los 2 meses (± 3 semanas) y la dosis 3 fue a los 6 meses (± 4 semanas). Para el cronograma de 2 dosis, la dosis 2 fue a los 6 o 12 meses (± 4 semanas). El rango de días predefinido para la recolección de suero para evaluar la respuesta de anticuerpos fue de 21 a 49 días después de la última dosis.

El estudio 1 evaluó la inmunogenicidad de GARDASIL 9 y la eficacia para prevenir la infección y enfermedad causadas por los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad. El estudio 2 evaluó la inmunogenicidad de GARDASIL 9 en niñas y niños de 9 a 15 años de edad y mujeres de 16 a 26 años de edad. El estudio 3 evaluó la inmunogenicidad de GARDASIL 9 en comparación con GARDASIL en niñas de 9 a 15 años de edad. El estudio 4 evaluó la administración de GARDASIL 9 a niñas y mujeres de 12 a 26 años de edad previamente vacunadas con GARDASIL. El estudio 5 evaluó GARDASIL 9 administrado concomitantemente con Menactra y Adacel en niñas y niños de 11 a 15 años de edad. En conjunto, estos cinco ensayos clínicos evaluaron a 12233 personas que recibieron GARDASIL 9 (8048 niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad en el enrolamiento con una edad media de 21.8 años; 2927 niñas de 9 a 15 años de edad en el enrolamiento con una edad media de 11.9 años; y 1258 niños de 9 a 15 años de edad en el enrolamiento con una edad media de 11.9 años. El Estudio 7 evaluó la inmunogenicidad de GARDASIL 9 en niños y hombres, incluidos 1106 autoidentificados como hombres heterosexuales (HM, por sus siglas en inglés) y 313 autoidentificados como hombres que tienen sexo con hombres (MSM, por sus siglas en inglés), de 16 a 26 años de edad en el enrolamiento (edad media de 20.8 años y 22.2 años, respectivamente) y 1101 niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad en el enrolamiento (edad media de 21.3 años). El estudio 9 evaluó la inmunogenicidad de GARDASIL 9 en 640 mujeres de 27 a 45 años de edad y 570 niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad (edad media 35.8 años y 21.6 años, respectivamente).

La distribución racial de las niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad en los ensayos clínicos fue la siguiente: 56.8% de raza blanca; 25.2% de otras razas; 14.1% de raza asiática; y 3.9% de raza negra. La distribución racial de las niñas de 9 a 15 años de edad en los ensayos clínicos fue la siguiente: 60.3% de raza blanca; 19.3% de otras razas; 13.5% de raza asiática; y 7.0% de raza negra. La distribución racial de los niños de 9 a 15 años de edad en los ensayos clínicos fue la siguiente: 46.6% de raza blanca; 34.3% de otras razas; 13.3% de raza asiática; y 5.9% de raza negra. La distribución racial de los niños y hombres de 16 a 26 años de edad en los ensayos clínicos fue la siguiente: 62.1% de raza blanca; 22.6% de otras razas; 9.8% de raza asiática; y 5.5% de raza negra.

En el Estudio 9, la distribución racial de las mujeres de 27 a 45 años de edad fue la siguiente: 97.7% de raza blanca, 1.6% de raza asiáticas, 0.3% de otras razas o multirraciales y 0.5% de raza negra. La distribución racial de las niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad en este estudio fue la siguiente: 94.6% de raza blanca, 3.0% de raza asiática, 1.6% de otras razas o multirraciales y 0.9% de raza negra.

Un ensayo clínico (Estudio 8) evaluó el régimen de 2 dosis de GARDASIL 9. El Estudio 8 evaluó la inmunogenicidad de 2 dosis de GARDASIL 9 en niñas y niños de 9 a 14 años de edad y 3 dosis de GARDASIL 9 en niñas de 9 a 14 años de edad y mujeres de 16 a 26 años de edad; (N=1518; 753 niñas; 451 niños y 314 mujeres). La edad media de las niñas y niños de 9 a 14 años de edad fue de 11.5 años; la edad media de las niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad fue 21.0 años. En el Estudio 8, la distribución racial fue la siguiente: 61.1% de raza blanca; 16.3% de raza asiática; 13.3% de otras razas; y 8.9% de raza negra.

13.3 Eficacia: Tipos 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH en Niñas y Mujeres de 16 a 26 Años de Edad

Estudios que Respaldan la Eficacia de GARDASIL 9 contra los Tipos 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH.

La eficacia de GARDASIL 9 en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad se evaluó en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con comparador activo (Estudio 1) que incluyó un total de 14204 mujeres (GARDASIL 9 = 7099; GARDASIL = 7105) que fueron enrolados y vacunados sin realizar una

detección previa de la presencia de infección por VPH. Los participantes recibieron seguimiento con una duración mediana de 40 meses (rango de 0 a 64 meses) después de la última vacunación.

La evaluación primaria de eficacia se realizó en la población de PPE basándose en un criterio de valoración clínico compuesto de cáncer cervical, cáncer vulvar, cáncer vaginal, CIN 2/3 o AIS, VIN 2/3 y VaIN 2/3 relacionados con el VPH 31, 33, 45, 52 y 58. La eficacia se evaluó adicionalmente con los criterios de valoración clínicos de CIN 1, enfermedad vulvar y vaginal de cualquier grado e infección persistente relacionados con el VPH 31, 33, 45, 52 y 58. Además, el estudio también evaluó el impacto de GARDASIL 9 en las tasas de pruebas de Papanicolaou (Pap) anormales relacionadas con el VPH 31, 33, 45, 52 y 58, biopsia cervical y genital externa y terapia definitiva [incluido el procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa (LEEP, por sus siglas en inglés) y la conización]. La eficacia de todos los criterios de valoración se midió a partir de la visita del Mes 7.

GARDASIL 9 previno la infección y enfermedad persistentes relacionadas con los VPH 31, 33, 45, 52 y 58 y también redujo la incidencia de anomalías en las pruebas de Papanicolaou relacionadas con los VPH 31, 33, 45, 52 y 58, biopsia cervical y genital externa, y terapia definitiva (Cuadro 7).

Cuadro 7: Análisis de la eficacia de GARDASIL 9 contra los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH en la población de PPE* de niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad (Estudio 1)

Criterio de valoración de la enfermedad	GARDASIL 9 N [‡] =7099		GARDASIL N [‡] =7105		GARDASIL 9 Eficacia % (IC de 95%)
	n [‡]	Número de casos	n [‡]	Número de casos	
CIN 2/3, AIS, cáncer de cuello uterino, VIN 2/3, VaIN 2/3, cáncer vulvar y cáncer vaginal relacionados con VPH 31, 33, 45, 52, 58	6016	1	6017	30	96.7 (80.9, 99.8)
CIN 1 relacionado con VPH 31, 33, 45, 52, 58	5948	1	5943	69	98.6 (92.4, 99.9)
CIN 2/3 o AIS relacionados con VPH 31, 33, 45, 52, 58	5948	1	5943	27	96.3 (79.5, 99.8)
Enfermedad vulvar o vaginal relacionados con VPH 31, 33, 45, 52, 58	6009	1	6012	16	93.8 (61.5, 99.7)
Infección persistente ≥6 meses relacionado con VPH 31, 33, 45, 52, 58 [§]	5939	26	5953	642	96.2 (94.4, 97.5)
Infección persistente ≥12 meses relacionado con VPH 31, 33, 45, 52, 58 [¶]	5939	15	5953	375	96.1 (93.7, 97.9)
Anormalidad de Pap positiva o peor a ASC-US HR-VPH relacionada a VPH 31, 33, 45, 52, 58 [#]	5881	35	5882	462	92.6 (89.7, 94.8)
Biopsia relacionada a VPH 31, 33, 45, 52, 58	6016	7	6017	222	96.9 (93.6, 98.6)
Terapia definitiva relacionada a VPH 31, 33, 45, 52, 58 [‡]	6012	4	6014	32	87.5 (65.7, 96.0)

*La población de PPE estuvo formada por personas que recibieron las tres vacunas dentro del año posterior al enrolamiento, no tuvieron desviaciones importantes del protocolo del estudio, no tenían exposición previa (PCR negativa y seronegativa) para los tipos de VPH relevantes (Tipos 31, 33, 45, 52 y 58) antes de la dosis 1, y que permanecieron negativos en la PCR para los tipos de VPH relevantes hasta un mes después de la dosis 3 (Mes 7); datos del Estudio 1 (NCT00543543).

[‡] N=Número de personas aleatorizadas al grupo de vacunación respectivo que recibieron al menos una inyección

[‡] n=Número de personas que contribuyen al análisis

[§] Infección persistente detectada en muestras de dos o más visitas consecutivas con al menos seis meses de diferencia

[¶] Infección persistente detectada en muestras de dos o más visitas consecutivas durante 12 meses o más

[#] Prueba de Papanicolaou

[‡] Incluye procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa (LEEP) y conización.

IC=intervalo de confianza

CIN=Neoplasia intraepitelial cervical, VIN=Neoplasia intraepitelial vulvar, VaIN=Neoplasia intraepitelial vaginal, AIS=Adenocarcinoma *In Situ*, ASC-US=Células escamosas atípicas de significado indeterminado

HR=alto riesgo

13.4 Seguimiento a Largo plazo de Personas Vacunadas con GARDASIL 9

En un estudio de extensión de personas en el Estudio 2, 971 niñas y 301 niños de 9 a 15 años de edad en el enrolamiento que recibieron un régimen de 3 dosis de GARDASIL 9 recibieron seguimiento activo desde los 16 años en adelante para casos del criterio de valoración de infección persistente y enfermedad relacionadas con VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58. Para las niñas, los criterios de valoración de la enfermedad evaluados incluyeron CIN (cualquier grado), AIS, VIN, VaIN, verrugas genitales externas, cáncer cervical, cáncer vulvar y cáncer vaginal relacionados con el VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58. Para los niños, los criterios de valoración de la enfermedad evaluados incluyeron PIN, verrugas genitales externas, cáncer de pene, cáncer perineal y cáncer perianal relacionados con el VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58.

El análisis de la población por protocolo incluyó a 872 niñas y 262 niños que completaron la serie de vacunación con GARDASIL 9 dentro de un año, fueron seronegativos al tipo del VPH relevante al inicio de la serie de vacunación y no habían iniciado actividad sexual antes de recibir la tercera dosis de GARDASIL 9. El seguimiento mediano desde la última dosis de la vacuna fue de 10.0 años con un rango de 3.0 a 11.0 años en niñas de 9 a 15 años de edad y de 9.9 años con un rango de 3.0 a 10.6 años en niños de 9 a 15 años de edad.

En las niñas, no se observaron casos de CIN 2/3, AIS, VIN, VaIN, verrugas genitales externas, cáncer cervical, cáncer vulvar o cáncer vaginal relacionados con el VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 en un total de 4576.1 personas-año en riesgo. Se observó un caso de CIN1 que dio positivo para el VPH 16, 39 y 59 por PCR. En los niños, no se observaron casos de PIN, verrugas genitales externas, cáncer de pene, cáncer de perineal o cáncer perianal relacionados con el VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 en un total de 1278.6 personas-año en riesgo.

Las tasas de incidencia de infecciones persistentes relacionadas con los tipos del VPH de la vacuna de al menos 6 meses de duración en niñas y niños observadas durante el estudio fueron 52.4 (IC de 95%: 33.6; 78.0) y 54.6 (IC de 95%: 21.9; 112.4) casos por 10 000 personas-años, respectivamente, y dentro del rango de tasas de incidencia informadas en cohortes vacunadas de edad similar según los resultados de estudios de eficacia anteriores de GARDASIL 9 (que fueron 36.6 y 21.5 por 10.000 personas-años para infecciones persistentes relacionadas con el VPH 6, 11, 16 y 18 y el VPH 31, 33, 45, 52 y 58, respectivamente, en mujeres en el Estudio 1) y GARDASIL (que fueron 30 y 59 por 10 000 personas-años, para las infecciones persistentes relacionadas con el VPH 6, 11, 16 y 18 en estudios de GARDASIL en mujeres y hombres, respectivamente).

13.5 Efectividad en la Prevención del Cáncer Orofaringeo y Otros Cánceres de Cabeza y Cuello Relacionados con el VPH

La efectividad de GARDASIL 9 contra el cáncer orofaríngeo y otros cánceres de cabeza y cuello causados por los tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH se basa en la eficacia de GARDASIL y GARDASIL 9 para prevenir la enfermedad anogenital causada por los tipos del VPH cubiertos por la vacuna [ver Estudios Clínicos (13.1, 13.2, 13.3)].

13.6 Inmunogenicidad de un Régimen de 3 Dosis

No se ha determinado el título mínimo anti-VPH que confiere eficacia protectora.

Se utilizaron inmunoensayos específicos del tipo (es decir, cLIA) con estándares específicos del tipo para evaluar la inmunogenicidad de cada tipo del VPH de la vacuna. Estas valoraciones midieron anticuerpos contra epítomos neutralizantes para cada tipo del VPH. Las escalas para estas valoraciones son únicas para cada tipo del VPH; por lo tanto, las comparaciones entre tipos y con otras valoraciones no son apropiadas. La inmunogenicidad se midió mediante (1) el porcentaje de personas seropositivas para anticuerpos contra el tipo del VPH de la vacuna relevante y (2) el título de la media geométrica (GMT).

Estudios que Respaldan la Efectividad de GARDASIL 9 contra los Tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH

La efectividad de GARDASIL 9 contra la infección persistente y enfermedad relacionadas con los tipos 6, 11, 16 o 18 del VPH se infirió a partir de comparaciones de no inferioridad en el Estudio 1 (niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad) y el Estudio 3 (niñas de 9 a 15 años de edad) de GMTs después de la vacunación con GARDASIL 9 con aquellas después de la vacunación con GARDASIL. Un número bajo de casos de criterios de valoración de eficacia relacionados con los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH en ambos grupos de vacunación impidió una evaluación significativa de la eficacia utilizando criterios de valoración de enfermedades asociados con estos tipos del VPH. Los análisis primarios se realizaron en la población por protocolo, que incluía participantes que recibieron las tres vacunas dentro del año posterior al enrolamiento, que no tuvieron desviaciones importantes del protocolo del estudio y sin exposición previa al VPH. Las personas sin exposición previa al VPH se definieron como seronegativas para los tipos del VPH relevantes antes de la dosis 1 y entre las participantes de 16 a 26 años de edad en el Estudio 1, PCR negativas para los tipos del VPH relevantes en muestras cervicovaginales antes de la dosis 1 hasta el mes 7.

Los GMTs anti-VPH 6, 11, 16 y 18 en el Mes 7 para GARDASIL 9 entre niñas de 9 a 15 años de edad y mujeres jóvenes de 16 a 26 años de edad no fueron inferiores a los de las poblaciones correspondientes para GARDASIL (Cuadro 8). Al menos 99.7% de las personas incluidas en los análisis para cada tipo del VPH se volvieron seropositivas en el Mes 7.

Cuadro 8: Comparación de las respuestas inmunitarias (basada en cLIA) entre GARDASIL 9 y GARDASIL para los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH en la población PPI* de niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad (Estudios 1 y 3)

Población	GARDASIL 9		GARDASIL		GARDASIL 9/ GARDASIL	
	N [†] (n [‡])	GMT mMU [§] /mL	N [†] (n [‡])	GMT mMU [§] /mL	Relación de GMT	(IC de 95%) [¶]
Anti-VPH 6						
Niñas de 9 a 15 años de edad	300 (273)	1679.4	300 (261)	1565.9	1.07	(0.93, 1.23)
Niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad	6792 (3993)	893.1	6795 (3975)	875.2	1.02	(0.99, 1.06)
Anti-VPH 11						
Niñas de 9 a 15 años de edad	300 (273)	1315.6	300 (261)	1417.3	0.93	(0.80, 1.08)
Niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad	6792 (3995)	666.3	6795 (3982)	830.0	0.80	(0.77, 0.83)
Anti-VPH 16						
Niñas de 9 a 15 años de edad	300 (276)	6739.5	300 (270)	6887.4	0.97	(0.85, 1.11)
Niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad	6792 (4032)	3131.1	6795 (4062)	3156.6	0.99	(0.96, 1.03)
Anti-VPH 18						
Niñas de 9 a 15 años de edad	300 (276)	1956.6	300 (269)	1795.6	1.08	(0.91, 1.29)
Niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad	6792 (4539)	804.6	6795 (4541)	678.7	1.19	(1.14, 1.23)

*La población de PPI estuvo formada por personas que recibieron las tres vacunas dentro de rangos de días predefinidos, no tuvieron desviaciones importantes del protocolo del estudio, cumplieron con los criterios predefinidos para el intervalo entre la visita del Mes 6 y el Mes 7, sin exposición previa (PCR negativo [entre niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad] y seronegativas) a los tipos del VPH relevantes (tipos 6, 11, 16 y 18) antes de la dosis 1, y entre niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad que siguieron siendo PCR negativas para los tipos de VPH relevantes hasta un mes después de la dosis 3 (Mes 7). Los datos de niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad provienen del Estudio 1 (NCT00543543), y los datos de niñas de 9 a 15 años de edad provienen del Estudio 3 (NCT01304498).

[†]N=Número de personas aleatorizadas al grupo de vacunación respectivo que recibieron al menos una inyección

[‡]n=Número de personas que contribuyen al análisis

[§]mMU=Unidades mili-Merck

[¶]La demostración de no inferioridad requería que el límite inferior del IC de 95% de la relación de GMT fuera mayor que 0,67

IC=intervalo de confianza

GMT=Título de la media geométrica

cLIA = inmunoensayo competitivo Luminex

Estudio que Respalda la Efectividad de GARDASIL 9 contra los Tipos del VPH de la Vacuna en Niñas y Niños de 9 a 15 Años de Edad

La efectividad de GARDASIL 9 contra infección persistente y enfermedad relacionadas con los tipos de VPH de la vacuna en niñas y niños de 9 a 15 años de edad se infirió a partir de una comparación de no inferioridad realizada en la población de PPI en el Estudio 2 de GMTs después de la vacunación con GARDASIL 9 entre niñas y niños de 9 a 15 años de edad con niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad. Los GMTs anti-VPH en el Mes 7 entre niñas y niños de 9 a 15 años de edad no fueron inferiores a los GMTs anti-VPH entre niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad (Cuadro 9).

Cuadro 9: Comparación de las respuestas inmunitarias (basada en cLIA) entre las poblaciones del PPI* de niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad, niñas de 9 a 15 años de edad y niños de 9 a 15 años de edad para todos los tipos del VPH de la vacuna GARDASIL 9 (Estudio 2)

Población	N [†]	n [‡]	GMT mMU [§] /mL	Relación de GMT en relación con las niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad (IC de 95%) [¶]
Anti-VPH 6				
Niñas de 9 a 15 años de edad	630	503	1703.1	1.89 (1.68, 2.12)
Niños de 9 a 15 años de edad	641	537	2083.4	2.31 (2.06, 2.60)
Niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad	463	328	900.8	1
Anti-VPH 11				
Niñas de 9 a 15 años de edad	630	503	1291.5	1.83 (1.63, 2.05)
Niños de 9 a 15 años de edad	641	537	1486.3	2.10 (1.88, 2.36)

Niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad	463	332	706.6	1
Anti-VPH 16				
Niñas de 9 a 15 años de edad	630	513	6933.9	1.97 (1.75, 2.21)
Niños de 9 a 15 años de edad	641	546	8683.0	2.46 (2.20, 2.76)
Niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad	463	329	3522.6	1
Anti-VPH 18				
Niñas de 9 a 15 años de edad	630	516	2148.3	2.43 (2.12, 2.79)
Niños de 9 a 15 años de edad	641	544	2855.4	3.23 (2.83, 3.70)
Niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad	463	345	882.7	1
Anti-VPH 31				
Niñas de 9 a 15 años de edad	630	506	1894.7	2.51 (2.21, 2.86)
Niños de 9 a 15 años de edad	641	543	2255.3	2.99 (2.63, 3.40)
Niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad	463	340	753.9	1
Anti-VPH 33				
Niñas de 9 a 15 años de edad	630	518	985.8	2.11 (1.88, 2.37)
Niños de 9 a 15 años de edad	641	544	1207.4	2.59 (2.31, 2.90)
Niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad	463	354	466.8	1
Anti-VPH 45				
Niñas de 9 a 15 años de edad	630	518	707.7	2.60 (2.25, 3.00)
Niños de 9 a 15 años de edad	641	547	912.1	3.35 (2.90, 3.87)
Niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad	463	368	272.2	1
Anti-VPH 52				
Niñas de 9 a 15 años de edad	630	517	962.2	2.21 (1.96, 2.49)
Niños de 9 a 15 años de edad	641	545	1055.5	2.52 (2.22, 2.84)
Niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad	463	337	419.6	1
Anti-VPH 58				
Niñas de 9 a 15 años de edad	630	516	1288.0	2.18 (1.94, 2.46)
Niños de 9 a 15 años de edad	641	544	1593.3	2.70 (2.40, 3.03)
Niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad	463	332	590.5	1

*La población de PPI estuvo formada por personas que recibieron las tres vacunas dentro de rangos de días predefinidos, no tuvieron desviaciones importantes del protocolo del estudio, cumplieron con los criterios predefinidos para el intervalo entre la visita del Mes 6 y el Mes 7, sin exposición previa (PCR negativo [entre niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad] y seronegativas) a los tipos del VPH relevantes antes de la dosis 1, y entre niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad que siguieron siendo PCR negativas para los tipos del VPH relevantes hasta un mes después de la dosis 3 (Mes 7). Los datos son del Estudio 2 (NCT00943722).

[†]N=Número de personas aleatorizadas al grupo de vacunación respectivo que recibieron al menos una inyección

[‡]n=Número de personas que contribuyen al análisis

[§]mMU=Unidades mili-Merck

[¶]La demostración de no inferioridad requería que el límite inferior del IC de 95% de la relación de GMT fuera mayor que 0,67

cLIA= inmunoensayo competitivo Luminex

IC=Intervalo de confianza

GMT=Título de la media geométrica

Estudio que Respalda la Efectividad de GARDASIL 9 contra los Tipos del VPH de la Vacuna en niños y hombres de 16 a 26 años de edad

La efectividad de GARDASIL 9 contra la infección persistente y enfermedad relacionadas con los tipos del VPH de la vacuna en niños y hombres de 16 a 26 años de edad se infirió a partir de una comparación de no inferioridad realizada en la población de PPI en el Estudio 7 de GMTs después de la vacunación con GARDASIL 9 entre HM de 16 a 26 años de edad con aquellos entre niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad. Los GMTs anti-VPH en el mes 7 entre HM de 16 a 26 años de edad no fueron inferiores a los GMTs anti-VPH entre niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad (Cuadro 10). El estudio 7 también enroló a 313 MSM VIH negativos de 16 a 26 años de edad. En el mes 7, las relaciones de GMT anti-VPH para MSM en relación con HM oscilaron entre 0.6 y 0.8, dependiendo del tipo del VPH. Las relaciones de GMT para MSM en relación con HM fueron generalmente similares a los observados previamente en ensayos clínicos con GARDASIL.

Cuadro 10: Comparación de las respuestas inmunitarias (basada en cLIA) entre las poblaciones de PPI* de niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad y niños y hombres de 16 a 26 años de edad autoidentificados como heterosexuales (HM) para todos los tipos del VPH de la vacuna GARDASIL 9 (Estudio 7)

Población	N [†]	n [‡]	GMT mMU [§] /mL	Relación de GMT en relación con niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad (IC de 95%) [¶]
Anti-VPH 6				
HM de 16 a 26 años de edad	1103	847	782.0	1.11 (1.02, 1.21)
Niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad	1099	708	703.9	1
Anti-VPH 11				
HM de 16 a 26 años de edad	1103	851	616.7	1.09 (1.00, 1.19)
Niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad	1099	712	564.9	1
Anti-VPH 16				
HM de 16 a 26 años de edad	1103	899	3346.0	1.20 (1.10, 1.30)
Niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad	1099	781	2788.3	1
Anti-VPH 18				
HM de 16 a 26 años de edad	1103	906	808.2	1.19 (1.08, 1.31)
Niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad	1099	831	679.8	1
Anti-VPH 31				
HM de 16 a 26 años de edad	1103	908	708.5	1.24 (1.13, 1.37)
Niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad	1099	826	570.1	1
Anti-VPH 33				
HM de 16 a 26 años de edad	1103	901	384.8	1.19 (1.10, 1.30)
Niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad	1099	853	322.0	1
Anti-VPH 45				
HM de 16 a 26 años de edad	1103	909	235.6	1.27 (1.14, 1.41)
Niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad	1099	871	185.7	1
Anti-VPH 52				
HM de 16 a 26 años de edad	1103	907	386.8	1.15 (1.05, 1.26)
Niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad	1099	849	335.2	1
Anti-VPH 58				
HM de 16 a 26 años de edad	1103	897	509.8	1.25 (1.14, 1.36)
Niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad	1099	839	409.3	1

* La población de PPI estuvo formada por personas que recibieron las tres vacunas dentro de rangos de días predefinidos, no tuvieron desviaciones importantes del protocolo del estudio, cumplieron con los criterios predefinidos para el intervalo entre las visitas del Mes 6 y el Mes 7 y fueron seronegativas al/los tipo(s) del VPH relevantes (tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58) antes de la dosis 1. Los datos provienen del Estudio 7 (NCT01651949).

† Número de personas aleatorizadas al grupo de vacunación respectivo que recibieron al menos una inyección

‡ Número de personas que contribuyen al análisis

§ mMU=Unidades mili-Merck

¶ La demostración de no inferioridad requería que el límite inferior del IC del 95% de la relación de GMT fuera mayor que 0,67

cLIA = inmunoensayo competitivo Luminex

IC=intervalo de confianza

GMT=Título de la media geométrica

Estudio que Respalda la efectividad de GARDASIL 9 contra los Tipos del VPH de la Vacuna en mujeres de 27 a 45 Años de Edad

La efectividad de GARDASIL 9 contra la infección persistente y enfermedad relacionadas con los tipos del VPH de la vacuna en mujeres de 27 a 45 años de edad fue respaldada por comparaciones de inmunopuentes realizadas en la población de PPI en el Estudio 9. En el Estudio 9, las proporciones de GMT de respuestas anti-VPH en el Mes 7 entre mujeres de 27 a 45 años de edad en relación con las respuestas anti-VPH entre niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad cumplieron con el criterio de éxito de tener el límite inferior del IC de 95% de las proporciones de GMT mayores de 0.50 para los VPH 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 (Cuadro 11).

Cuadro 11: Comparación de las respuestas inmunitarias (basada en cLIA) entre las poblaciones de PPI* de mujeres de 27 a 45 años de edad y niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad para los tipos del VPH de la vacuna GARDASIL 9 (Estudio 9)

Población	N [†]	n [‡]	GMT mMU [§] /mL	Relación de GMT en relación con niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad (IC de 95%) [¶]
Anti-VPH 6				
Mujeres de 27 a 45 años de edad	640	448	638.4	N.D [#]
Niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad	570	421	787.8	N.D [#]
Anti-VPH 11				
Mujeres de 27 a 45 años de edad	640	448	453.5	N.D [#]
Niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad	570	421	598.7	N.D [#]
Anti-VPH 16				
Mujeres de 27 a 45 años de edad	640	448	2,147.5	0.70 (0.63, 0.77)
Niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad	570	436	3,075.8	1
Anti-VPH 18				
Mujeres de 27 a 45 años de edad	640	471	532.1	0.71 (0.64, 0.80)
Niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad	570	421	744.5	1
Anti-VPH 31				
Mujeres de 27 a 45 años de edad	640	488	395.7	0.66 (0.60, 0.74)
Niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad	570	447	596.1	1
Anti-VPH 33				
Mujeres de 27 a 45 años de edad	640	493	259.0	0.73 (0.67, 0.80)
Niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad	570	457	354.5	1
Anti-VPH 45				
Mujeres de 27 a 45 años de edad	640	515	145.6	0.68 (0.60, 0.76)
Niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad	570	470	214.9	1
Anti-VPH 52				
Mujeres de 27 a 45 años de edad	640	496	244.7	0.71 (0.64, 0.78)
Niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad	570	456	346.5	1
Anti-VPH 58				
Mujeres de 27 a 45 años de edad	640	478	296.4	0.69 (0.63, 0.76)
Niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad	570	451	428.0	1

*La población de PPI estuvo formada por personas que recibieron las 3 vacunas dentro de rangos de días predefinidos, no tuvieron desviaciones importantes del protocolo del estudio, cumplieron con los criterios predefinidos para el intervalo entre las visitas del Mes 6 y Mes 7 y fueron seronegativos al tipo del VPH relevante (tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58) antes de la dosis 1. Los datos provienen del Estudio 9 (NCT03158220).

† Número de personas aleatorizadas al grupo de vacunación respectivo que recibieron al menos 1 inyección

‡ Número de personas que contribuyen al análisis

§ mMU=Unidades mili-Merck

¶ El inmunopuente requería que el límite inferior del IC de 95 % de la relación de GMT fuera superior a 0,50

N.D=No determinado. Las relaciones de GMT no se calcularon porque la comparación de inmunopuentes no se especificó en el protocolo del estudio para los tipos 6 y 11 del VPH.

cLIA = Inmunoensayo competitivo Luminex

IC=intervalo de confianza

GMT = Títulos de la media geométrica

Respuesta Inmunitaria a GARDASIL 9 en Todos los Ensayos Clínicos

En todos los ensayos clínicos, al menos el 99.2% de las personas incluidas en los análisis para cada uno de los nueve tipos de VPH de la vacuna se volvieron seropositivas en el Mes 7. Los GMTs anti-VPH en el Mes 7 entre niñas y niños de 9 a 15 años de edad y niños y hombres de 16 a 26 años de edad fueron comparables a las respuestas anti-VPH entre niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad en la base de datos combinada de estudios de inmunogenicidad de GARDASIL 9.

Persistencia de la Respuesta Inmunitaria a GARDASIL 9

En un estudio de extensión de personas en el Estudio 2, entre niñas y niños de 9 a 15 años de edad en el enrolamiento (rango de 494 a 525 participantes con datos evaluables según los tipos del VPH) y con seguimiento durante 10 años después de la dosis 3, los GMTs anti-VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 medidos por cLIA disminuyeron en comparación con los valores correspondientes un mes después de la dosis 3. La proporción de participantes seropositivos osciló entre 99.6% y 100% un mes después de la dosis 3 y de 81.3% a 97.7% 10 años después de la dosis 3, según el tipo del VPH.

Administración de GARDASIL 9 a Personas Previamente Vacunadas con GARDASIL

El estudio 4 evaluó la inmunogenicidad de 3 dosis de GARDASIL 9 en 921 niñas y mujeres (de 12 a 26 años de edad) que habían sido vacunadas previamente con 3 dosis de GARDASIL. Antes de enrolarse en el estudio, más del 99% de los participantes habían recibido tres inyecciones de GARDASIL en un período de un año. El intervalo de tiempo entre la última inyección de GARDASIL y la primera inyección de GARDASIL 9 osciló entre aproximadamente 12 y 36 meses.

La seropositividad a los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH en la población por protocolo osciló entre 98.3 y 100% en el Mes 7 en personas que recibieron GARDASIL 9. Los GMTs anti-VPH 31, 33, 45, 52 y 58 para la población previamente vacunada con GARDASIL fueron del 25 al 63% de los GMTs en las poblaciones combinadas de los Estudios 1, 2, 3 y 5, que no habían recibido GARDASIL previamente, aunque se desconoce la relevancia clínica de estas diferencias. No se ha evaluado la eficacia de GARDASIL 9 en la prevención de la infección y enfermedad relacionadas con los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH en personas previamente vacunadas con GARDASIL.

Uso Concomitante de Anticonceptivos Hormonales

Entre 7269 mujeres receptoras de GARDASIL 9 (de 16 a 26 años de edad), 60.2% utilizó anticonceptivos hormonales durante el período de vacunación de los estudios clínicos 1 y 2. El uso de anticonceptivos hormonales no pareció afectar el tipo de respuestas inmunitarias específicas a GARDASIL 9.

13.7 Respuestas Inmunitarias a GARDASIL 9 utilizando un Régimen de 2 Dosis en Personas de 9 a 14 Años de Edad

La efectividad de GARDASIL 9 contra la infección persistente y enfermedad relacionadas con los tipos del VPH de la vacuna en niñas y niños de 9 a 14 años de edad que recibieron un régimen de 2 dosis se infirió a partir de una comparación de no inferioridad realizada en la población de PPI en el Estudio 8 de GMT después de la vacunación con GARDASIL 9 entre niñas y niños de 9 a 14 años de edad que recibieron un régimen de 2 dosis (a los 0, 6 meses o 0, 12 meses) con aquellas niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad que recibieron régimen de 3 dosis (a los 0, 2, 6 meses). Los GMTs anti-VPH un mes después de la última dosis entre niñas y niños de 9 a 14 años de edad que recibieron 2 dosis de GARDASIL 9 no fueron inferiores a los GMTs anti-VPH entre niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad que recibieron 3 dosis de GARDASIL 9 (Cuadro 12).

Un mes después de la última dosis del régimen asignado, entre el 97.9% y el 100% de los participantes de todos los grupos se volvieron seropositivos para anticuerpos contra los 9 tipos del VPH de la vacuna (Cuadro 12).

En el mismo estudio, en niñas y niños de 9 a 14 años de edad, los GMTs un mes después de la última dosis de vacuna fueron numéricamente más bajos para algunos tipos de vacunas después de un cronograma de 2 dosis que en niñas de 9 a 14 años de edad después de un régimen de 3 dosis (tipos 18, 31, 45 y 52 del VPH después de 0, 6 meses y tipo 45 del VPH después de 0, 12 meses; Cuadro 12). Se desconoce la relevancia clínica de estos hallazgos.

No se ha establecido la duración de la inmunidad de un cronograma de 2 dosis de GARDASIL 9.

Cuadro 12: Resumen de títulos de la media geométrica de cLIA anti-VPH en la población de PPI* un mes después de la última dosis de vacuna entre participantes que recibieron 2 dosis[†] o 3 dosis[†] de GARDASIL 9 (Estudio 8)

Población (Régimen)	N	n	GMT mMU [‡] /MI	Relación de GMT en relación con un régimen de 3 dosis en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad (IC de 95%)
Anti-VPH 6				
Niñas de 9 a 14 años de edad (0, 6) [†]	301	258	1657.9	2.15 (1.83, 2.53) [§]
Niños de 9 a 14 años de edad (0, 6) [†]	301	263	1557.4	2.02 (1.73, 2.36) [§]
Niñas y niños de 9 a 14 años de edad (0, 12) [†]	300	257	2678.8	3.47 (2.93, 4.11) [§]
Niñas de 9 a 14 años de edad (0, 2, 6) [†]	300	254	1496.1	1.94 (1.65, 2.29) [†]
Mujeres de 16 a 26 años de edad (0, 2, 6) [†]	314	238	770.9	1
Anti-VPH 11				
Niñas de 9 a 14 años de edad (0, 6) [†]	301	258	1388.9	2.39 (2.03, 2.82) [§]
Niños de 9 a 14 años de edad (0, 6) [†]	301	264	1423.9	2.45 (2.09, 2.88) [§]

Niñas y niños de 9 a 14 años de edad (0, 12) [†]	300	257	2941.8	5.07 (4.32, 5.94) [§]
Niñas de 9 a 14 años de edad (0, 2, 6) [†]	300	254	1306.3	2.25 (1.90, 2.66) [§]
Mujeres de 16 a 26 años de edad (0, 2, 6) [†]	314	238	580.5	1
Anti-VPH 16				
Niñas de 9 a 14 años de edad (0, 6) [†]	301	272	8004.9	2.54 (2.14, 3.00) [§]
Niños de 9 a 14 años de edad (0, 6) [†]	301	273	8474.8	2.69 (2.29, 3.15) [§]
Niñas y niños de 9 a 14 años de edad (0, 12) [†]	300	264	14329.3	4.54 (3.84, 5.37) [§]
Niñas de 9 a 14 años de edad (0, 2, 6) [†]	300	269	6996.0	2.22 (1.89, 2.61) [†]
Mujeres de 16 a 26 años de edad (0, 2, 6) [†]	314	249	3154.0	1
Anti-VPH 18				
Niñas de 9 a 14 años de edad (0, 6) [†]	301	272	1872.8	2.46 (2.05, 2.96) [§]
Niños de 9 a 14 años de edad (0, 6) [†]	301	272	1860.9	2.44 (2.04, 2.92) [§]
Niñas y niños de 9 a 14 años de edad (0, 12) [†]	300	266	2810.4	3.69 (3.06, 4.45) [§]
Niñas de 9 a 14 años de edad (0, 2, 6) [†]	300	270	2049.3	2.69 (2.24, 3.24) [†]
Mujeres de 16 a 26 años de edad (0, 2, 6) [†]	314	267	761.5	1
Anti-VPH 31				
Niñas de 9 a 14 años de edad (0, 6) [†]	301	272	1436.3	2.51 (2.10, 3.00) [§]
Niños de 9 a 14 años de edad (0, 6) [†]	301	271	1498.2	2.62 (2.20, 3.12) [§]
Niñas y niños de 9 a 14 años de edad (0, 12) [†]	300	268	2117.5	3.70 (3.08, 4.45) [§]
Niñas de 9 a 14 años de edad (0, 2, 6) [†]	300	271	1748.3	3.06 (2.54, 3.67) [†]
Mujeres de 16 a 26 años de edad (0, 2, 6) [†]	314	264	572.1	1
Anti-VPH 33				
Niñas de 9 a 14 años de edad (0, 6) [†]	301	273	1030.0	2.96 (2.50, 3.50) [§]
Niños de 9 a 14 años de edad (0, 6) [†]	301	271	1040.0	2.99 (2.55, 3.50) [§]
Niñas y niños de 9 a 14 años de edad (0, 12) [†]	300	269	2197.5	6.31 (5.36, 7.43) [§]
Niñas de 9 a 14 años de edad (0, 2, 6) [†]	300	275	796.4	2.29 (1.95, 2.68) [†]
Mujeres de 16 a 26 años de edad (0, 2, 6) [†]	314	279	348.1	1
Anti-VPH 45				
Niñas de 9 a 14 años de edad (0, 6) [†]	301	274	357.6	1.67 (1.38, 2.03) [§]
Niños de 9 a 14 años de edad (0, 6) [†]	301	273	352.3	1.65 (1.37, 1.99) [§]
Niñas y niños de 9 a 14 años de edad (0, 12) [†]	300	268	417.7	1.96 (1.61, 2.37) [§]
Niñas de 9 a 14 años de edad (0, 2, 6) [†]	300	275	661.7	3.10 (2.54, 3.77) [†]
Mujeres de 16 a 26 años de edad (0, 2, 6) [†]	314	280	213.6	1
Anti-VPH 52				
Niñas de 9 a 14 años de edad (0, 6) [†]	301	272	581.1	1.60 (1.36, 1.87) [§]
Niños de 9 a 14 años de edad (0, 6) [†]	301	273	640.4	1.76 (1.51, 2.05) [§]
Niñas y niños de 9 a 14 años de edad (0, 12) [†]	300	268	1123.4	3.08 (2.64, 3.61) [§]
Niñas de 9 a 14 años de edad (0, 2, 6) [†]	300	275	909.9	2.50 (2.12, 2.95) [†]
Mujeres de 16 a 26 años de edad (0, 2, 6) [†]	314	271	364.2	1
Anti-VPH 58				
Niñas de 9 a 14 años de edad (0, 6) [†]	301	270	1251.2	2.55 (2.15, 3.01) [§]
Niños de 9 a 14 años de edad (0, 6) [†]	301	270	1325.7	2.70 (2.30, 3.16) [§]
Niñas y niños de 9 a 14 años de edad (0, 12) [†]	300	265	2444.6	4.98 (4.23, 5.86) [§]
Niñas de 9 a 14 años de edad (0, 2, 6) [†]	300	273	1229.3	2.50 (2.11, 2.97) [†]
Mujeres de 16 a 26 años de edad (0, 2, 6) [†]	314	261	491.1	1

*La población de PPI estuvo formada por personas que recibieron todas las vacunas asignadas dentro de rangos de días predefinidos, no tuvieron desviaciones importantes del protocolo del estudio, cumplieron con los criterios predefinidos para el intervalo entre la última dosis de vacunación y la extracción de sangre para la evaluación de inmunogenicidad y fueron seronegativos a los tipos del VPH relevantes (tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58) antes de la dosis 1.

[†]Régimen de 2 dosis (0, 6): vacunación el Día 1 y el Mes 6; régimen de 2 dosis (0, 12): vacunación el Día 1 y el Mes 12; régimen de 3 dosis (0, 2, 6): vacunación el Día 1, Mes 2 y Mes 6. Los datos provienen del Estudio 8 (NCT01984697).

[‡]mMU=Unidades mili-Merck

[§] La demostración de no inferioridad requirió que el límite inferior del IC de 95% de la relación de GMT fuera mayor que 0,67

† Análisis exploratorio; El criterio de no inferioridad no fue especificado previamente.

N = Número de personas aleatorizadas al grupo de vacunación respectivo que recibieron al menos 1 inyección

n = Número de personas que contribuyen al análisis

IC=intervalo de confianza

cLIA = inmunoensayo competitivo Luminex

GMT=Título de la media geométrica.

13.8 Estudios con Menactra y Adacel

En el Estudio 5, se evaluaron la seguridad y la inmunogenicidad de la coadministración de GARDASIL 9 con Menactra [vacuna meningocócica conjugada (grupos A, C, Y y W-135) de polisacárido de toxoide diftérico] y Adacel [vacuna con toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido y tos ferina acelular adsorbida (Tdap)] (misma visita, inyecciones en lugares separados) se evaluaron en 1237 niños y niñas de 11 a 15 años de edad en el enrolamiento.

Un grupo recibió GARDASIL 9 en una extremidad y Menactra y Adacel, como inyecciones separadas, en la extremidad opuesta de forma concomitante el Día 1 (n = 619). El segundo grupo recibió la primera dosis de GARDASIL 9 el Día 1 en una extremidad y luego Menactra y Adacel, como inyecciones separadas, en el Mes 1 en la extremidad opuesta (n = 618). Los participantes de ambos grupos de vacunación recibieron la segunda dosis de GARDASIL 9 en el Mes 2 y la tercera dosis en el Mes 6. Se evaluó la inmunogenicidad de todas las vacunas un mes después de la vacunación (una dosis para Menactra y Adacel y tres dosis para GARDASIL 9).

Las evaluaciones de las respuestas inmunitarias post-vacunación incluyeron GMTs de anticuerpos específicos para cada uno de los tipos de VPH de la vacuna cuatro semanas después de la última dosis de GARDASIL 9; GMTs para hemaglutinina antifilamentosa, antipertactina y anticuerpos antifimbriales cuatro semanas después de Adacel; porcentaje de participantes con concentraciones de anticuerpos contra la toxina antitetánica y la toxina antidiftérica ≥ 0.1 UI/mL cuatro semanas después de Adacel; y porcentaje de participantes con un aumento ≥ 4 veces desde el valor basal previo a la vacunación en los títulos de anticuerpos contra *N. meningitidis* serogrupos A, C, Y, y W-135 cuatro semanas después de Menactra. Según estas medidas, la administración concomitante de GARDASIL 9 con Menactra y Adacel no interfirió con las respuestas de anticuerpos a ninguna de las vacunas cuando se comparó con la administración no concomitante de GARDASIL 9 con Menactra y Adacel.

14. INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

14.1 LISTA DE EXCIPIENTES

Aluminio (como adyuvante Sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo)

Cloruro de sodio

L-histidina

Polisorbato-80

Borato de sodio

Agua para inyección

14.2 VIDA ÚTIL

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

14.3 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

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

14.4 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

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

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

La información de estabilidad indica que los componentes de la vacuna son estables por 96 horas cuando son almacenados a las temperaturas de 8°C a 40°C o durante 72 horas cuando se almacena a temperaturas de 0°C a 2°C. Al término de este periodo Gardasil 9 debería ser usado o descartado. Esta

información intenta guiar al profesional de la salud solamente en caso de una excursión temporal de temperatura.

14.5 INCOMPATIBILIDADES

Ninguno conocido.

14.6 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN FINAL

Ninguno conocido.

15. INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

Aconseje al paciente que lea el inserto aprobado para el paciente (“Información para el Paciente”).

Informe al paciente, padre o tutor:

- La vacunación no elimina la necesidad de que las mujeres sigan sometiéndose a los exámenes de detección del cáncer cervical recomendados. Las mujeres que reciben GARDASIL 9 deben continuar sometiéndose a pruebas de detección de cáncer cervical según el estándar de atención.
- Los receptores de GARDASIL 9 no deben discontinuar la detección del cáncer anal si así lo ha recomendado un profesional de la salud.
- No se ha demostrado que GARDASIL 9 brinde protección contra enfermedades causadas por tipos del VPH contenidos en la vacuna y no contenidos en la vacuna a los que una persona ha estado expuesta previamente a través de la actividad sexual.
- Dado que se ha informado de síncope después de la vacuna contra el VPH, que a veces provoca caídas con lesión, se recomienda observar al paciente durante 15 minutos después de la administración.
- Se requiere que la información sobre la vacuna se proporcione con cada vacuna al paciente, padre o tutor.
- Proporcionar información sobre los beneficios y riesgos asociados con la vacunación.
- No se ha establecido la seguridad y eficacia de GARDASIL 9 en mujeres embarazadas.
- Es importante completar la serie completa de vacunación a menos que esté contraindicado.
- Informar cualquier reacción adversa a su profesional de la salud.

NOMBRE DE LA DROGUERÍA IMPORTADORA

MERCK SHARP & DOHME PERU S.R.L.

Teléfono: 411-5100

FECHA DE REVISIÓN: 03/2024

Copyright © 2024 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA y todas sus afiliadas. Todos los derechos reservados.