

## INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

### GARDASIL®

#### Vacuna cuadrivalente recombinante contra el Virus del Papiloma Humano tipos 6, 11, 16 y 18

Suspensión inyectable – Vía intramuscular

VENTA BAJO RECETA

### FÓRMULA

Cada envase monodosis de 0,5 ml contiene: **Partículas similares a virus de Papiloma Humano (VPH-VLPs): Proteína L1 del VPH 6 20 µg; Proteína L1 del VPH 11 40 µg; Proteína L1 del VPH 16 40 µg; Proteína L1 del VPH 18 20 µg.** Excipientes: Aluminio (como adyuvante sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo) 225 µg; Cloruro de sodio 9,56 mg; L-histidina 0,78 mg; Polisorbato 80 50 µg; Borato de sodio 35 µg; Agua para inyectables c.s.p. 0,5 ml.

No contiene conservantes o antibióticos.

La vacuna se prepara a partir de cultivos de fermentación de células de levadura (*Saccharomyces cerevisiae*, CANADE 3C-5 (Cepa 1895)) que contienen los genes de la proteína L1 del VPH para cada uno de los tipos (6, 11, 16, 18), por tecnología de ADN recombinante.

### FORMA FARMACÉUTICA

Gardasil, suspensión inyectable.

Antes de agitar, Gardasil puede aparecer como un líquido transparente con un precipitado blanco.

Después de agitar vigorosamente, es un líquido blanco y turbio.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

GARDASIL es una vacuna cuadrivalente y recombinante que protege contra el Virus del Papiloma Humano (VPH). Código ATC – J07BM01 – Vacuna contra papilomavirus.

### PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### Propiedades farmacodinámicas

##### **Mecanismo de Acción**

GARDASIL es una vacuna cuadrivalente recombinante adyuvada no infecciosa preparada a partir de partículas similares al virus (VLPs) altamente purificadas de la proteína L1 de la cápside mayor de los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH. Las VLPs no contienen ADN viral, no pueden infectar células, reproducirse ni causar enfermedad. El VPH sólo infecta a los seres humanos, pero los estudios en animales con análogos del virus del papiloma sugieren que la eficacia de las vacunas de VLPs L1 está mediada por el desarrollo de una respuesta inmune humoral.

Se estima que el VPH 16 y el VPH 18 son responsables de aproximadamente el 70% de los cánceres cervicales y el 75% - 80% de cánceres anales: del 80% del adenocarcinoma in situ (AIS); del 45-70% de la neoplasia cervical intraepitelial de alto grado (CIN 2/3, *por sus siglas en inglés*); del 25% de la neoplasia cervical intraepitelial de bajo grado (CIN 1); aproximadamente el 70% de la neoplasia intraepitelial vaginal (VaIN 2/3, *por sus siglas en inglés*) y vulvar (VIN 2/3, *por sus siglas en inglés*) de alto grado relacionados al

VPH y del 80% de neoplasias anales intraepiteliales (AIN 2/3, *por sus siglas en inglés*) de alto grado relacionadas con el VPH. El VPH 6 y 11 son responsables de aproximadamente el 90% de las verrugas genitales y el 10% de la neoplasia intraepitelial cervical de bajo grado (CIN 1). La CIN 3 y el AIS han sido aceptados como precursores inmediatos del cáncer cervical invasivo.

El término "lesiones genitales precancerosas" en INDICACIONES TERAPÉUTICAS corresponde a la neoplasia cervical intraepitelial de alto grado (CIN 2/3), neoplasia vulvar intraepitelial de alto grado (VIN 2/3) y neoplasia vaginal intraepitelial de alto grado (VaIN 2/3).

El término "lesiones anales precancerosas" en la sección INDICACIONES TERAPÉUTICAS corresponde a la neoplasia anal intraepitelial de alto grado (AIN 2/3).

La indicación está basada en la demostración de la eficacia de GARDASIL en mujeres de 16 a 45 años de edad y en hombres de 16 a 26 años de edad y en la demostración de la inmunogenicidad de GARDASIL en niños/niñas y adolescentes de 9 a 15 años de edad.

### **Ensayos Clínicos**

#### *Eficacia en mujeres de 16 a 26 años*

La eficacia de GARDASIL en mujeres de 16 a 26 años fue evaluada en 4 estudios clínicos de Fase II y III, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo que incluyeron un total de 20.541 mujeres que fueron reclutadas y vacunadas sin cribado previo de presencia de infección por VPH.

Las variables primarias de eficacia incluyeron lesiones vulvares y vaginales relacionadas con VPH 6, 11, 16 ó 18 (verrugas genitales, VIN, VaIN), CIN de cualquier grado y cánceres cervicales (Protocolo 013, FUTURE I), CIN 2/3, AIS y cánceres cervicales relacionados con VPH 16 o 18 (Protocolo 015, FUTURE II), infección persistente y enfermedad relacionada con VPH 6, 11, 16 ó 18 (Protocolo 007) e infección persistente relacionada con VPH 16 (Protocolo 005). Los análisis primarios de eficacia, con respecto a los tipos del VPH incluidos en la vacuna (VPH 6, 11, 16 y 18), se llevaron a cabo en la población por protocolo de eficacia (PPE) (las 3 vacunaciones en 1 año desde el reclutamiento, ninguna desviación mayor del protocolo y naïve al/los tipo(s) del VPH relevante(s) antes de la dosis 1 y hasta 1 mes después de la dosis 3 (Mes 7)).

Los resultados de eficacia fueron presentados para los análisis combinados de protocolos de estudio. La eficacia frente a CIN 2/3 o AIS relacionados con VPH 16/18 está basada en datos obtenidos de los protocolos 005 (sólo variables de eficacia relacionadas con el tipo 16), 007, 013, y 015. La eficacia para todas las demás variables de eficacia está basada en los protocolos 007, 013 y 015. La duración media del seguimiento para estos estudios fue 4.0, 3.0, 3.0 y 3.0 años para el protocolo 005, protocolo 007, protocolo 013 y protocolo 015, respectivamente. La duración media del seguimiento para los protocolos combinados (005, 007, 013 y 015) fue de 3.6 años. Los resultados de los estudios individuales respaldan los resultados obtenidos de los análisis combinados. GARDASIL fue eficaz contra las enfermedades causadas por cada uno de los cuatro tipos de vacuna de VPH. Al final del estudio, a los sujetos enrolados en dos estudios de fase III (protocolo 013 y protocolo 015), se les continuó haciendo seguimiento por hasta 4 años (media 3.7 años).

La Neoplasia Cervical Intraepitelial (CIN) Grado 2/3 (displasia de grado moderado a alto) y el adenocarcinoma in situ (AIS) fueron utilizados en los ensayos clínicos como un marcador clínico subrogado del cáncer cervical.

En el estudio de extensión a largo plazo del Protocolo 015, se realizó un seguimiento en 2084 mujeres de 16 a 23 años de edad en el momento de la vacunación con Gardasil en el estudio base. En la población por protocolo de eficacia (PPE) no se observaron casos de enfermedad por VPH (tipos de VPH 6, 11, 16, 18 relacionados con CIN de alto grado) hasta al menos 12 años, aproximadamente. En este estudio, se demostró estadísticamente una protección duradera de hasta aproximadamente 10 años.

*Eficacia en mujeres naïve a los tipo(s) relevante(s) del VPH de la vacuna*

La eficacia fue medida comenzando después de la visita del mes 7. Globalmente, el 73% de los sujetos fueron naïve (PCR negativos y seronegativos) a los 4 tipos del VPH en el momento del reclutamiento.

Los resultados de eficacia para las variables relevantes analizados 2 años luego del reclutamiento y al final del estudio (duración media de seguimiento = 3.6 años) en la población por protocolo se presentan en la Tabla 1.

En un análisis suplemental, la eficacia de GARDASIL fue evaluada frente a CIN 3 y el AIS relacionados al VPH 16/18.

**Tabla 1: Análisis de eficacia de GARDASIL contra las lesiones cervicales de alto grado en la población PPE**

	<b>Gardasil</b>	<b>Placebo</b>	<b>% de Eficacia a los 2 años (IC 95%)</b>	<b>Gardasil</b>	<b>Placebo</b>	<b>% de Eficacia*** al final del ensayo (IC 95%)</b>
	<b>Número de casos</b> <b>Número de sujetos *</b>	<b>Número de casos</b> <b>Número de sujetos *</b>		<b>Número de casos</b> <b>Número de sujetos *</b>	<b>Número de casos</b> <b>Número de sujetos *</b>	
<b>CIN 2/3 o AIS relacionados al VPH 16/18</b>	0 8487	53 8460	100 (92.9, 100.0)	2** 8493	112 8464	98.2 (93.5, 99.8)
<b>CIN 3 relacionado al VPH 16/18</b>	0 8487	29 8460	100 (86.5, 100.0)	2** 8493	64 8464	96.9 (88.4, 99.6)
<b>AIS relacionado al VPH 16/18</b>	0 8487	6 8460	100 (14.8, 100.0)	0 8493	7 8464	100 (30.6, 100.0)

\* Número de sujetos con al menos una visita de seguimiento luego del mes 7.

\*\* Basado en evidencia virológica, el primer caso de CIN 3 en un paciente con infección crónica con VPH 52 es probable que esté causalmente relacionado al VPH 52. En sólo 1 de 11 muestras, el VPH 16 fue encontrado (en el mes 32.5) y no fue detectado en tejido extraído durante el Procedimiento LEEP (Procedimiento de Escisión por Asa Diatérmica). En el segundo caso observado de CIN 3 en una paciente infectada con VPH 51 en el día 1 (en 2 de 9 muestras), el VPH 16 fue detectado en biopsia en el mes 51 (en 1 de 9 muestras) y el VPH 56 fue detectado en 3 de 9 muestras el mes 52 en los tejidos extraídos durante el procedimiento LEEP.

\*\*\* A los pacientes se les hizo seguimiento hasta por 4 años (media 3.6 años).

Nota: Los cálculos y los intervalos de confianza están ajustados por persona y tiempo de seguimiento.

#### *Al final del estudio y en protocolos combinados*

La eficacia de GARDASIL contra la CIN 1 relacionada al VPH 6, 11, 16 y 18 fue del 95.9% (IC 95%: 91.4, 98.4).

La eficacia de GARDASIL contra la CIN (1, 2, 3) o AIS relacionados al VPH 6, 11, 16 y 18 fue del 96.0% (IC 95%: 92.3, 98.2).

La eficacia de GARDASIL contra la VIN 2/3 y la VaIN 2/3 relacionadas al VPH 6, 11, 16 y 18 fue del 100% (IC 95%: 67.2, 100) y 100% (IC 95%: 55.4, 100), respectivamente.

La eficacia de GARDASIL contra las verrugas genitales relacionadas al VPH 6, 11, 16 y 18 fue del 99.0% (IC 95%: 96.2, 99.9).

En el protocolo 012, la eficacia de GARDASIL contra la infección persistente en su definición a los 6 meses [muestras positivas en dos o más visitas consecutivas en un intervalo de 6 meses ( $\pm$  1 mes) o mayor] relacionada al VPH 16 fue de 98.7% (IC 95%: 95.1, 99.8) y 100% (IC 95%: 93.2, 100.0) para el VPH 18 respectivamente, luego de un seguimiento de hasta 4 años (media de 3.6 años). Para la definición a los 12 meses de infección persistente, la eficacia contra el VPH 16 fue del 100,0% (IC 95%: 93.9, 100.0) y de 100% (IC 95%: 79.9, 100.0) para el VPH 18, respectivamente.

#### *Eficacia en mujeres con evidencia de infección o enfermedad por VPH 6, 11, 16 ó 18, en el Día 1*

No hubo ninguna evidencia de protección frente a la enfermedad causada por los tipos del VPH de la vacuna para los cuales las mujeres fueron PCR positivas en el Día 1. Las mujeres que ya estaban infectadas por uno o más de los tipos de VPH de la vacuna antes de la vacunación estuvieron protegidas de la enfermedad clínica causada por los restantes tipos de VPH de la vacuna.

#### *Eficacia en mujeres con y sin infección o enfermedad previa debido al VPH 6, 11, 16 ó 18*

La población por intención de tratar (ITT) modificada incluía mujeres independientemente de su estado basal de VPH en el día 1, que recibieron al menos una dosis de vacuna y en las cuales el recuento de casos comenzó al mes 1 luego de la dosis 1. Esta población se aproxima a la población general de mujeres en lo

que respecta la prevalencia de la infección y la enfermedad por VPH en el momento del reclutamiento. Los resultados son resumidos en la tabla 2.

**Tabla 2: Eficacia de GARDASIL en lesiones cervicales de alto grado en la población ITT modificada incluyendo mujeres independientemente de su estado basal de VPH.**

	Gardasil	Placebo	% de Eficacia ** a los 2 años (IC 95%)	Gardasil	Placebo	% de Eficacia al final del ensayo (IC 95%)
	Número de casos Número de sujetos *	Número de casos Número de sujetos *		Número de casos Número de sujetos *	Número de casos Número de sujetos *	
<b>CIN 2/3 o AIS relacionados al VPH 16/18</b>	122 ———— 9831	201 ———— 9896	39,0 (23.3, 51.7)	146 ———— 9836	303 ———— 9904	51.8 (41.1, 60.7)
<b>CIN 3 relacionado al VPH 16/18</b>	83 ———— 9831	127 ———— 9896	34.3 (12.7, 50.8)	103 ———— 9836	191 ———— 9904	46.0 (31.0, 57.9)
<b>AIS relacionado al VPH 16/18</b>	5 ———— 9831	11 ———— 9896	54.3 (<0, 87.6)	6 ———— 9836	15 ———— 9904	60.0 (<0, 87.3)

\* Número de sujetos con al menos una visita de seguimiento luego de 30 días después del Día 1.

\*\* El porcentaje de eficacia es calculado de los protocolos combinados. La eficacia para el CIN 2/3 o AIS relacionados al VPH 16/18, está basada en los datos obtenidos de los protocolos 005 (sólo variables relacionadas con el tipo 16), 007, 013 y 015. Pacientes con seguimiento de hasta 4 años (media 3.6 años).

Nota: Los cálculos y los intervalos de confianza están ajustados por persona y tiempo de seguimiento.

La eficacia contra la VIN 2/3 relacionada al VPH 6, 11, 16 y 18 fue del 73.7% (IC 95%: 40.3, 89.4), contra la VaIN 2/3 relacionada al VPH 6, 11, 16 y 18 fue del 85.7% (IC 95%: 37.6, 98.4), y contra las verrugas genitales relacionadas al VPH 6, 11, 16 y 18 fue del 80.3% (IC 95%: 73.9, 85.3) en los protocolos combinados al final del estudio.

En general, el 12% de la población del estudio combinado tuvo un test de Papanicolaou anormal indicativo de CIN en el Día 1. Entre los sujetos con un test de Papanicolaou anormal en el Día 1 que fueron naïve a los tipos relevantes del VPH de la vacuna en el Día 1, la eficacia de la vacuna se mantuvo alta. Entre las mujeres con un test de Papanicolaou anormal en el Día 1 que ya estaban infectadas por los tipos relevantes del VPH de la vacuna en el Día 1, no se observó eficacia de la vacuna.

#### *Protección frente a la carga total de enfermedad cervical por el VPH en mujeres de 16 a 26 años*

El impacto de GARDASIL contra el riesgo total de enfermedades cervicales provocadas por el VPH (por ejemplo, enfermedades causadas por cualquier tipo de VPH) fue evaluado comenzando 30 días después de la primera dosis, en 17599 sujetos reclutados en dos ensayos de eficacia de fase III (protocolos 013 y 015). Entre los sujetos que eran naïve a 14 tipos comunes de VPH y tuvieron un resultado negativo de Pap al día 1, la administración de GARDASIL redujo la incidencia de CIN 2/3 o AIS causado por los tipos de

VPH incluidos o no en la vacuna, en un 42.7% (IC 95%: 23.7, 57.3), y la de verrugas genitales en un 82.8% (IC 95%: 74.3, 88.8%) al final del estudio.

En la población ITT modificada, el beneficio de la vacuna con respecto a la incidencia total de CIN 2/3 o AIS (causado por cualquier tipo de VPH) y de las verrugas genitales, fue mucho menor, con una reducción del 18.4% (IC 95%: 7.0, 28.4) y de 62.5% (IC 95%: 54.0, 69.9), respectivamente, ya que GARDASIL no tiene impacto en el curso de infecciones o enfermedades que están presentes al comienzo de la vacunación.

#### *Impacto sobre los procedimientos definitivos de tratamiento de lesiones cervicales*

El impacto de GARDASIL sobre las tasas de los procedimientos definitivos de tratamiento de lesiones cervicales, independientemente de los tipos de VPH causales, fue evaluado en 18150 sujetos reclutados en el Protocolo 007, 013 y 015. En la población naïve al VPH (naïve a 14 tipos frecuentes de VPH y con un PAP negativo al día 1), GARDASIL redujo la proporción de mujeres que experimentaron un procedimiento definitivo de tratamiento cervical (Procedimiento de Escisión por Asa Diatérmica o Conización) en un 41.9% (IC 95%: 27.7%, 53.5%) al final del estudio. En la población ITT, la reducción correspondiente fue de 23.9% (IC 95%: 15.2, 31.7).

#### *Eficacia de protección cruzada*

La eficacia de GARDASIL contra la CIN (de cualquier grado) y CIN 2/3 o AIS causado por 10 tipos de VPH no incluidos en la vacuna (VPH 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) estructuralmente relacionados al VPH 16 o 18, fue evaluada en la base de datos de eficacia de la Fase III combinada (n=17599) luego de un seguimiento medio de 3.7 años (al final del estudio). La eficacia contra las variables de la enfermedad causadas por las combinaciones pre-específicas de los tipos de VPH no incluidos en la vacuna fue medida. Los estudios no tuvieron el poder estadístico suficiente para evaluar la eficacia frente a la enfermedad causada por los tipos individuales del VPH.

Los análisis primarios fueron realizados en poblaciones tipo específicas que requerían que las mujeres sean negativas al tipo analizado, pero que podrían ser positivas para otros tipos de VPH (96% de la población general). El primer análisis luego de 3 años no fue estadísticamente significativo para todas las variables pre-especificadas. Los resultados finales al término del estudio para la incidencia combinada de CIN 2/3 o AIS en esta población luego de un seguimiento medio de 3.7 años se muestran en la tabla 3. Para las variables de eficacia compuesta, la eficacia estadísticamente significativa contra la enfermedad fue demostrada contra los tipos de VPH filogenéticamente relacionados al VPH 16 (principalmente VPH 31) mientras que no se observó eficacia estadísticamente significativa para los tipos de VPH filogenéticamente relacionados al VPH 18 (incluyendo el VPH 45). Para los 10 tipos individuales de VPH, la importancia estadística solamente fue alcanzada por el VPH 31.

**Tabla 3: Resultados para CIN 2/3 o AIS en sujetos naïve a tipos específicos del VPH± (resultados al término del estudio)**

<b>Naïves a ≥ 1 tipo de VPH</b>				
<b>Variable de eficacia compuesta</b>	<b>Gardasil</b>	<b>Placebo</b>	<b>% Eficacia</b>	<b>IC 95%</b>
	<b>casos</b>	<b>casos</b>		
(VPH 31/45)†	34	60	43.2%	12.1, 63.9
(VPH 31/33/45/52/58)§	111	150	25.8%	4.6, 42.5

10 tipos de VPH no incluidos en la vacuna II	162	211	23.0%	5.1, 37.7
Tipos relacionados a VPH 16 (especies A9)	111	157	29.1%	9.1, 44.9
VPH 31	23	52	55.6%	26.2, 74.1 ±
VPH 33	29	36	19.1%	<0, 52.1 ±
VPH 35	13	15	13.0%	<0, 61.9 ±
VPH 52	44	52	14.7%	<0, 44.2 ±
VPH 58	24	35	31.5%	<0, 61.0 ±
Tipos relacionados a VPH 18 (especies A7)	34	46	25.9%	<0, 53.9
VPH 39	15	24	37.5%	<0, 69.5 ±
VPH 45	11	11	0.0%	<0, 60.7 ±
VPH 59	9	15	39.9%	<0, 76.8 ±
Especies A5 (VPH 51)	34	41	16.3%	<0, 48.5 ±
Especies A6 (VPH 56)	34	30	-13.7%	<0, 32.5 ±

II Los estudios no tuvieron el poder estadístico suficiente para evaluar la eficacia frente a la enfermedad causada por los tipos individuales del VPH.

† La eficacia fue basada en reducciones de CIN 2/3 y AIS relacionadas al VPH 31.

§ La eficacia fue basada en reducciones de CIN 2/3 o AIS relacionadas al VPH 31, 33, 52 y 58.

‡ Incluye ensayos de identificación con tipos de VPH no incluidos en la vacuna (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59).

#### *Eficacia en mujeres de 24 a 45 años*

La eficacia de GARDASIL en mujeres de 24 a 45 años fue evaluada en 1 ensayo clínico de Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (Protocolo 019, FUTURE III) que incluyó a un total de 3.817 mujeres que fueron reclutadas y vacunadas sin cribado previo de presencia de infección por VPH.

La variable primaria de eficacia incluyó la incidencia combinada de infección persistente (definición a 6 meses), verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cánceres cervicales, relacionados con VPH 6, 11, 16 ó 18 y la incidencia combinada relacionada con VPH 16 ó 18. La duración media del seguimiento para este estudio fue de 4.0 años.

En el estudio de extensión a largo plazo del Protocolo 019, se realizó un seguimiento en 685 mujeres de 24 a 45 años de edad en el momento de la vacunación con Gardasil en el estudio base. En la población por protocolo de eficacia (PPE) no se observaron casos de enfermedad por VPH (tipos de VPH 6, 11, 16, 18 relacionados con CIN de cualquier grado y Verrugas Genitales) hasta 10.2 años (mediana del seguimiento 9.2 años).

#### *Eficacia en mujeres naïve al/los tipo(s) relevante(s) del VPH de la vacuna*

Los análisis primarios de eficacia fueron llevados a cabo en la población por protocolo de eficacia (PPE) (n = las 3 vacunaciones en 1 año desde el reclutamiento, ninguna desviación mayor del protocolo y naïve al/los tipo(s) del VPH relevante(s) antes de la dosis 1 y hasta 1 mes después de la dosis 3 (mes 7)). La efi-

cacia se midió a partir de la visita del mes 7. Globalmente, el 67% de las mujeres fueron naïve (PCR negativas y seronegativas) a los 4 tipos del VPH en el momento del reclutamiento.

La eficacia de GARDASIL frente a la incidencia combinada de infección persistente, verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cánceres cervicales relacionados con VPH 6, 11, 16 ó 18 fue del 88.7% (IC 95%: 78.1; 94.8).

La eficacia de GARDASIL frente a la incidencia combinada de infección persistente, verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cánceres cervicales relacionados con VPH 16 ó 18 fue del 84.7 % (IC 95%: 67.5; 93.7).

#### *Eficacia en mujeres con y sin infección o enfermedad previa debida a VPH 6, 11, 16 ó 18*

La población de análisis completa (también denominada población ITT) incluyó a mujeres independientemente de su estado basal de VPH en el Día 1, que recibieron al menos una dosis de la vacuna y en las cuales el recuento de casos comenzó en el Día 1. Esta población se aproxima a la población general de mujeres en lo que respecta a la prevalencia de la infección o la enfermedad por VPH en el momento del reclutamiento.

La eficacia de GARDASIL frente a la incidencia combinada de infección persistente, verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cánceres cervicales relacionados con VPH 6, 11, 16 ó 18 fue del 47.2% (IC 95%: 33.5; 58.2).

La eficacia de GARDASIL frente a la incidencia combinada de infección persistente, verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cánceres cervicales relacionados con VPH 16 ó 18 fue del 41,6% (IC 95%: 24,3; 55,2).

#### *Eficacia en mujeres (16 a 45 años) con evidencia de infección previa con un tipo del VPH incluido en la vacuna (seropositivas) que no fue detectable al comienzo de la vacunación (PCR negativas)*

En los análisis post-hoc de individuos que recibieron al menos una dosis de la vacuna con evidencia de infección previa con un tipo del VPH incluido en la vacuna (seropositivos) no detectable al comienzo de la vacunación (PCR negativos), la eficacia de GARDASIL para prevenir enfermedades debido a la recurrencia del mismo tipo del VPH fue del 100% (IC 95%: 62,8; 100,0; 0 casos frente a 12 [n=2.572 del conjunto de estudios en mujeres jóvenes]) frente a CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3 y verrugas genitales relacionados con VPH 6, 11, 16 y 18 en mujeres de 16 a 26 años. La eficacia fue del 68,2% (IC 95%: 17,9; 89,5; 6 casos frente a 20 [n=832 de los estudios combinados en mujeres jóvenes y adultas]) frente a infección persistente relacionada con VPH 16 y 18 en mujeres de 16 a 45 años.

#### *Eficacia en hombres de 16 a 26 años*

Se evaluó la eficacia frente a las verrugas genitales externas, neoplasia peneana/perineal/perianal intraepitelial (PIN) de grados 1/2/3 e infección persistente relacionadas con VPH 6, 11, 16 y 18.

La eficacia de GARDASIL en hombres de 16 a 26 años fue evaluada en 1 ensayo clínico de Fase III (Protocolo 020), aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que incluyó a un total de 4.055 hombres que fueron reclutados y vacunados sin cribado previo de presencia de infección por VPH. La duración media del seguimiento fue de 2,9 años.



La eficacia frente a la neoplasia anal intraepitelial (AIN grados 1/2/3) y el cáncer anal y la infección intra-anal persistente se evaluó en un subgrupo de 598 hombres (GARDASIL= 299; placebo=299) en el Protocolo 020 que declararon mantener relaciones sexuales con hombres (población HSH).

La población HSH tiene un mayor riesgo de infección anal por VPH en comparación con la población general; se espera que el beneficio absoluto de la vacunación en términos de prevención del cáncer anal en la población general sea muy bajo.

La infección por VIH fue un criterio de exclusión (ver Advertencias y Precauciones especiales de Uso).

*Eficacia profiláctica – Enfermedad anal causada por los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH en niños y hombres de 16 a 26 años de edad en el Subestudio HSH*

GARDASIL fue eficaz para disminuir la incidencia de neoplasias intraepiteliales anales (AIN) grados 1 (tanto el condiloma como el no acuminado), 2 y 3 relacionados con los tipos 6, 11, 16 y 18 de la vacuna del VPH en aquellos chicos y hombres seronegativos y con una PCR negativa en la línea basal (Tabla 4).

**Tabla 4: Análisis de eficacia de GARDASIL para la enfermedad anal en la población PPE\* de chicos y hombres de 16 a 26 años de edad en el Subestudio HSH para los tipos de la vacuna del VPH**

Criterio de valoración relacionado con los VPH 6, 11, 16 o 18	GARDASIL		Control SHAA		% de Eficacia (IC 95%)
	N**	Número de casos	N	Número de casos	
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 PPE consistió en individuos que habían recibido las 3 vacunaciones dentro de 1 año del enrolamiento, no habían tenido desvíos importantes del protocolo del estudio y no estaban infectados (seronegativos y con PCR negativa) con los tipos relevantes del VPH (Tipos 6, 11, 16 y 18) antes de la dosis 1 y hasta 1 mes después de la dosis 3 (mes 7). \*\*N = Número de individuos con al menos 1 visita de seguimiento después del mes 7. IC = Intervalo de confianza. Control SHAA = Sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo

En los análisis al final del estudio para las lesiones anales en la población HSH (duración media del seguimiento = 2,15 años) el efecto preventivo frente a AIN 2/3 relacionada con VPH 6, 11, 16 ó 18 fue del 74,9% (IC 95%: 8,8; 95,4); 3/194 frente a 13/208) y frente a AIN 2/3 relacionada con VPH 16 ó 18 fue del 86,6% (IC 95%: 0,0; 99,7; 1/194 frente a 8/208).

La infección anal por el VPH, la AIN y el cáncer anal no fueron criterios de valoración en los estudios llevados a cabo en mujeres. La similitud de la enfermedad anal relacionada con el VPH en hombres y mujeres respalda la conexión de la indicación de prevención de la AIN y el cáncer anal en las mujeres.

*Eficacia en hombres naïve a los tipos relevantes del VPH de la vacuna*

Los análisis primarios de eficacia, con respecto a los tipos del VPH de la vacuna (VPH 6, 11, 16 y 18), fueron llevados a cabo en la población por protocolo de eficacia (PPE) (las 3 vacunaciones en 1 año desde el reclutamiento, ninguna desviación mayor del protocolo y naïve al/los tipo(s) del VPH relevante(s) antes de la dosis 1 y durante 1 mes después de la dosis 3 (mes 7)). La eficacia se midió a partir de la visita del mes 7. Globalmente, el 83% de los hombres (87% de individuos heterosexuales y 61% de individuos HSH) fueron naïve (PCR negativos y seronegativos) a los 4 tipos del VPH en el momento del reclutamiento.

La Neoplasia Anal Intraepitelial (AIN) Grado 2/3 (displasia de grado moderado a alto) fue utilizada en los ensayos clínicos como un marcador clínico subrogado del cáncer anal.

Los resultados de eficacia para las variables relevantes analizadas al final del ensayo (duración media del seguimiento = 2,4 años) en la población por protocolo se presentan en la Tabla 5. La eficacia frente a PIN de grados 1/2/3 no fue demostrada.

**Tabla 5: Eficacia de GARDASIL frente a las lesiones genitales externas en la población PPE\* de hombres de 16 a 26 años de edad**

Variable de eficacia	Gardasil		Placebo		% Eficacia (IC 95%)
	N	Número de casos	N	Número de casos	
Lesiones genitales externas relacionadas con VPH 6/11/16/18					
Lesiones genitales externas	1.394	3	1.404	32	90,6 (70,1; 98,2)
Verrugas genitales	1.394	3	1.404	28	89,3 (65,3; 97,9)
PIN 1/2/3	1.394	0	1.404	4	100,0 (-52,1; 100,0)

\* Los individuos de la población PPE recibieron las 3 vacunaciones en 1 año desde el reclutamiento, no tuvieron desviaciones mayores del protocolo y eran naïve al/los tipo(s) del VPH relevante(s) antes de la dosis 1 y durante 1 mes después de la dosis 3 (mes 7).

Actualmente se desconoce la duración de la protección frente al cáncer anal. En el estudio de extensión a largo plazo del Protocolo 020, se realizó un seguimiento en 918 hombres de 16 a 26 años de edad en el momento de la vacunación con Gardasil en el estudio base. En la población por protocolo de eficacia (PPE) no se observaron casos de enfermedad por VPH (tipos de VPH 6/11 relacionados con verrugas genitales, VPH 6/11/16/18 relacionados con lesiones genitales externas y VPH 6/11/16/18 relacionadas con AIN de cualquier grado en HSH) hasta 9.6 años (mediana del seguimiento 8.5 años).

#### *Eficacia en hombres con o sin infección o enfermedad previa debida a VPH 6, 11, 16 ó 18*

La población de análisis completa incluyó a hombres independientemente de su estado basal de VPH en el Día 1, que recibieron al menos una dosis de la vacuna y en los cuales el recuento de casos comenzó en el Día 1. Esta población se aproxima a la población general de hombres en lo que respecta a la prevalencia de la infección o la enfermedad por VPH en el momento del reclutamiento.

La eficacia de GARDASIL frente a las verrugas genitales externas relacionadas con VPH 6, 11, 16 ó 18 fue del 68,1% (IC 95%: 48,8; 79,3).

La eficacia de GARDASIL frente a AIN 2/3 relacionada con VPH 6, 11, 16 ó 18 y AIN 2/3 relacionada con VPH 16 ó 18 en el subestudio HSH fue del 54,2% (IC 95%: 18,0; 75,3; 18/275 frente a 39/276) y del 57,5% (IC 95%: -1,8; 83,9; 8/275 frente a 19/276 casos), respectivamente.

#### *Protección frente a la carga total de enfermedad por VPH en hombres de entre 16 y 26 años*

El impacto de GARDASIL frente al riesgo total de lesiones genitales externas se evaluó después de la primera dosis en 2.545 individuos reclutados en el ensayo de eficacia de Fase III (Protocolo 020). En los hombres naïve a los 14 tipos comunes del VPH, la administración de GARDASIL redujo la incidencia de lesiones genitales externas causadas por los tipos del VPH vacunales o no vacunales en un 81,5% (IC 95%: 58,0%; 93,0%). En la población de análisis completa (FAS), el beneficio de la vacuna con respecto a la incidencia global de LGE fue menor, con una reducción del 59,3% (IC 95%: 40,0; 72,9), ya que GARDASIL no tiene impacto en el curso de las infecciones o de la enfermedad que están presentes al comienzo de la vacunación.

#### *Impacto sobre la biopsia y los procedimientos terapéuticos definitivos*

El impacto de GARDASIL sobre las tasas de biopsia y tratamiento de LGE independientemente de los tipos del VPH causales se evaluó en 2.545 individuos reclutados en el Protocolo 020. En la población naïve al VPH (naïve a los 14 tipos frecuentes del VPH), GARDASIL redujo la proporción de hombres que se sometieron a una biopsia en un 54,2% (IC 95%: 28,3; 71,4) y que fueron tratados en un 47,7% (IC 95%: 18,4; 67,1) al final del estudio. En la población FAS la reducción correspondiente fue del 45,7% (IC 95%: 29,0; 58,7) y del 38,1% (IC 95%: 19,4; 52,6).

### **Inmunogenicidad**

#### *Ensayos para medir la respuesta inmune*

No se ha identificado el nivel mínimo de anticuerpos asociado con la protección para las vacunas del VPH. La inmunogenicidad de GARDASIL fue evaluada en 20.132 chicas y mujeres de 9 a 26 años de edad (GARDASIL n=10.723; placebo n=9.409), en 5.417 chicos y hombres de 9 a 26 años de edad (GARDASIL n=3.109; placebo n=2.308) y en 3.819 mujeres de 24 a 45 años de edad (GARDASIL n=1.911, placebo n=1.908).

Se emplearon inmunoensayos específicos de tipo, inmunoanálisis competitivo basado en Luminex (cLIA), con estándares específicos de tipo, para evaluar la inmunogenicidad de cada tipo de la vacuna.

Este ensayo mide los anticuerpos frente a un único epítipo neutralizante para cada tipo individual del VPH.

#### *Respuestas inmunes a GARDASIL un mes después de la tercera dosis*

En los estudios clínicos, en mujeres de 16 a 26 años, en el 99,8%, 99,8%, 99,8% y 99,5% de los individuos que recibieron GARDASIL seroconvirtieron anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 respectivamente, en 1 mes después de administrar la tercera dosis. En el ensayo clínico en mujeres de 24 a 45 años, en el 98,4%, 98,1%, 98,8% y 97,4% de los individuos que recibieron GARDASIL se produjo seroconversión anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18, respectivamente, 1 mes después de la administración de la tercera dosis. En el ensayo clínico en hombres de 16 a 26 años, en el 98,9%, 99,2%, 98,8%

y 97.4% de los individuos que recibieron GARDASIL se produjo seroconversión anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18, respectivamente, en 1 mes después de la administración de la tercera dosis. GARDASIL indujo una media geométrica de los títulos (GMTs) de anti-VPH alta 1 mes después de la dosis 3 en todos los grupos de edad estudiados.

Tal y como se esperaba, los títulos de anticuerpos observados en mujeres de 24 a 45 años (Protocolo 019) fueron menores que los observados en mujeres de 16 a 26 años.

Los niveles anti-VPH en los sujetos que recibieron placebo que habían superado una infección por VPH (seropositivos y PCR negativos) fueron sustancialmente menores que aquellos inducidos por la vacuna. Además, los niveles de anticuerpos anti-VPH (GMTs) en los sujetos vacunados se mantuvieron al nivel o por encima del umbral de seropositividad durante el seguimiento a largo plazo de los estudios de fase III (ver más adelante el apartado sobre *Persistencia de la respuesta inmune de GARDASIL en los ensayos clínicos*).

#### *Eficacia puente de GARDASIL de mujeres a chicas*

Un estudio clínico (Protocolo 016) comparó la inmunogenicidad de GARDASIL en chicas de 10 a 15 años de edad con la de mujeres de 16 a 23 años de edad. En el grupo de la vacuna, del 99,1 al 100% seroconvirtieron para todos los serotipos de la vacuna 1 mes después de la dosis 3.

La tabla 6 compara las GMTs anti VPH 6, 11, 16 y 18 transcurrido 1 mes después de la dosis 3 en chicas de 9 a 15 años de edad con los de mujeres de 16 a 26 años de edad.

**Tabla 6: Inmunogenicidad puente entre chicas de 9 a 15 años de edad y mujeres de 16 a 26 años de edad (población por protocolo) basada en la titulación de anticuerpos medidos con cLIA.**

	Chicas de 9 a 15 años (Protocolos 016 y 018)		Mujeres de 16 a 26 años (Protocolos 013 y 015)	
	n	GMT (IC 95%)	N	GMT (IC 95%)
VPH 6	915	929 (874, 987)	2631	543 (526, 560)
VPH 11	915	1303 (1223, 1388)	2655	762 (735, 789)
VPH 16	913	4909 (4548, 5300)	2570	2294 (2185, 2408)
VPH 18	920	1040 (965, 1120)	2796	462 (444, 480)

GMT - Media geométrica de los títulos en mUM/mL (mMU = mili-unidades Merck)

Las respuestas anti-VPH en el mes 7 entre las chicas de 9 a 15 años de edad no fueron inferiores a las respuestas anti-VPH en mujeres de 16 a 26 años de edad para las que la eficacia se estableció en los estudios de fase III. La inmunogenicidad estuvo relacionada con la edad y los niveles de anti-VPH en el mes 7 fueron significativamente más altos en los individuos jóvenes menores de 12 años que en los que estaban por encima de esta edad.

En base a esta inmunogenicidad puente, se deduce la eficacia de GARDASIL en chicas de 9 a 15 años de edad.

En el estudio de extensión a largo plazo del Protocolo 018, se realizó un seguimiento en 369 chicas de 9-15 años de edad en el momento de la vacunación con Gardasil en el estudio base. En la población por protocolo de eficacia (PPE) no se observaron casos de enfermedad por VPH (tipos de VPH 6, 11, 16, 18 relacionados con CIN de cualquier grado y Verrugas Genitales) hasta 10.7 años (mediana del seguimiento 10.0 años).

#### *Eficacia puente de GARDASIL de hombres a chicos*

Se utilizaron tres ensayos clínicos (Protocolos 016, 018 y 020) para comparar la inmunogenicidad de GARDASIL en chicos de 9 a 15 años y en hombres de 16 a 26 años. En el grupo de la vacuna, entre el 97,4% y el 99,9% seroconvirtieron a todos los serotipos de la vacuna en 1 mes después de la dosis 3.

La Tabla 7 compara las GMTs anti-VPH 6, 11, 16 y 18 transcurrido 1 mes después de la dosis 3 en chicos de 9 a 15 años de edad con las de hombres de 16 a 26 años de edad.

*Tabla 7: Inmunogenicidad puente entre chicos de 9 a 15 años de edad y hombres de 16 a 26 años de edad (población por protocolo) basada en los títulos medidos por cLIA*

	<b>Chicos de 9 a 15 años</b>		<b>Hombres de 16 a 26 años</b>	
	<b>n</b>	<b>GMT (IC 95%)</b>	<b>n</b>	<b>GMT (IC 95%)</b>
VPH 6	884	1.038 (964, 1.117)	1.093	448 (419, 479)
VPH 11	885	1.387 (1.299, 1.481)	1.093	624 (588, 662)
VPH 16	882	6.057 (5.601, 6.549)	1.136	2.403 (2.243, 2.575)
VPH 18	887	1.357 (1.249, 1.475)	1.175	403 (375, 433)

GMT- Media geométrica de los títulos en mUM/ml (mUM= mili-unidades Merck)

Las respuestas anti-VPH en el mes 7 entre los chicos de 9 a 15 años de edad no fueron inferiores a las respuestas anti-VPH en hombres de 16 a 26 años de edad para los que la eficacia se estableció en los estudios de Fase III. La inmunogenicidad estuvo relacionada con la edad y los niveles de anti-VPH en el mes 7 fueron significativamente más altos en los individuos más jóvenes.

En base a esta inmunogenicidad puente, se infiere la eficacia de GARDASIL en chicos de 9 a 15 años de edad.

En el estudio de extensión a largo plazo del Protocolo 018, se realizó un seguimiento en 326 chicos de 9-15 años de edad en el momento de la vacunación con GARDASIL en el estudio base. En la población por protocolo de eficacia (PPE) no se observaron casos de enfermedades por VPH (tipos de VPH 6, 11, 16, 18 relacionados con lesiones en Genitales Externos) hasta 10.6 años (mediana de seguimiento de 9.9 años).

#### *Persistencia de la respuesta inmune de GARDASIL*

Se realizó un seguimiento a largo plazo de la seguridad, inmunogenicidad y eficacia a un subgrupo de individuos que participaron en los estudios fase III. Se emplearon además de cLIA, el Inmunoensayo Luminex de IgG totales (IgG LIA) para evaluar la persistencia de la respuesta inmune.

En todas las poblaciones (mujeres de 16 a 45 años, hombres 9 a 26 años) se observaron picos GMT's cLIA anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en el mes 7. Posteriormente, las GMTs disminuyeron

durante el mes 24-48 y luego generalmente se estabilizaron. No se ha establecido la duración exacta de la inmunidad después de una pauta de 3 dosis y actualmente se está estudiando.

En un estudio de extensión del estudio base Protocolo 018, se realizó el seguimiento de chicas y chicos vacunados con Gardasil entre los 9-15 años de edad. Dependiendo del tipo de VPH, el 60-96 % y 78- 98 % de individuos fueron seropositivos en la cLIA e IgG LIA respectivamente, 10 años después de la vacunación (ver Tabla 8).

*Tabla 8: datos de inmunogenicidad a largo plazo (población por protocolo) basada en el porcentaje de individuos seropositivos, medida por cLIA y IgG LIA (Protocolo 018) a los 10 años, en chicos y chicas de 9-15 años de edad*

	cLIA		IgG LIA	
	n	% de individuos seropositivos	n	% de individuos seropositivos
VPH 6	409	89%	430	93%
VPH 11	409	89%	430	90%
VPH 16	403	96%	426	98%
VPH 18	408	60%	429	78%

En un estudio de extensión del estudio base Protocolo 015, se realizará un seguimiento de hasta 14 años en mujeres vacunadas con Gardasil entre los 16-23 años de edad. Nueve años después de la vacunación, el 94%, 96%, 99% y 60% fueron seropositivas anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en el cLIA, respectivamente, y el 98%, 96%, 100% y 91% fueron seropositivas anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en la IgG LIA respectivamente.

En un estudio de extensión del estudio base Protocolo 019, se realizó un seguimiento de hasta 10 años en mujeres vacunadas con Gardasil entre los 24-45 años de edad. Diez años después de la vacunación el 79%, 85%, 94% y 36% fueron seropositivas anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en el cLIA, respectivamente, y el 86%, 79%, 100% y 83% fueron seropositivas anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en la IgG LIA, respectivamente.

En un estudio de extensión del estudio base Protocolo 020, se realizará un seguimiento de hasta 10 años en hombres vacunados con Gardasil entre los 16-26 años de edad. Seis años después de la vacunación el 84%, 87%, 97% y 48% fueron seropositivos anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en el cLIA, respectivamente, y el 89%, 86%, 100% y 82% fueron seropositivos anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en la IgG LIA, respectivamente.

En estos ensayos, después de un seguimiento de 9 años en mujeres de 16 a 23 años, de 10 años en mujeres de 24 a 45 años y de 6 años en hombres de 16 a 26 años, los individuos que fueron seronegativos para anti-VPV 6, anti-VPV 11, anti-VPV 16 y anti-VPV 18 en el cLIA estaban aún protegidos frente a la enfermedad clínica.

#### *Evidencia de respuesta anamnésica (memoria inmune)*

La evidencia de una respuesta anamnésica se observó en mujeres vacunadas que eran seropositivas al/los tipo(s) relevante(s) del VPH antes de la vacunación. Además, un subgrupo de mujeres vacunadas que recibieron una dosis de prueba de GARDASIL 5 años después del comienzo de la vacunación, mostraron una rápida y fuerte respuesta anamnésica que excedía las GMTs anti-VPV observadas 1 mes después de la dosis 3.

#### *Individuos infectados por el VIH*

Se ha llevado a cabo un estudio universitario para verificar la seguridad e inmunogenicidad de GARDASIL en 126 individuos de edades comprendidas entre los 7 y los 12 años infectados por el VIH (96 de los cuales recibieron GARDASIL). Se produjo seroconversión a los cuatro antígenos en más del 96% de los individuos. Las GMTs fueron algo más bajas que las notificadas en individuos no infectados por el VIH de la misma edad en otros ensayos. Se desconoce la relevancia clínica de la menor respuesta. El perfil de seguridad fue similar al de los individuos no infectados por el VIH en otros ensayos. El porcentaje de CD4 o el ARN del VIH en plasma no se vieron afectados por la vacunación.

#### *Respuesta inmune a GARDASIL siguiendo una pauta de 2 dosis en individuos de 9 a 13 años*

Un ensayo clínico mostró que entre las niñas que recibieron 2 dosis distanciadas 6 meses de la vacuna para el VPH, después de un mes de la última dosis, la respuesta de anticuerpos a los 4 tipos de VPH no fue inferior a la de aquellas mujeres jóvenes que recibieron 3 dosis de la vacuna en un periodo de 6 meses.

En el mes 7, en la población del Protocolo Per, la respuesta inmune en niñas de 9 a 13 años de edad (n=241) que recibieron 2 dosis de GARDASIL (0, 6 meses) no fue inferior y fue mayor a la respuesta inmune en mujeres de 16 a 26 años de edad (n= 246) que recibieron 3 dosis de GARDASIL (0, 2, 6 meses).

A los 36 meses de seguimiento, la GMT en niñas (2 dosis, n= 86) permaneció no – inferior a la GMT de mujeres (3 dosis, n= 86) para los 4 tipos de VPH.

En el mismo estudio, en niñas de 9 a 13 años de edad, la respuesta inmune tras una pauta de 2 dosis fue menor que tras una pauta de 3 dosis (n=248 en el mes 7; n=82 en el mes 36).

Se desconoce la relevancia clínica de estas conclusiones.

No se ha establecido la duración de la protección de la pauta de dos dosis de GARDASIL.

#### **Datos preclínicos sobre seguridad**

Los estudios de toxicidad a dosis única, dosis repetida y tolerancia local no revelaron ningún riesgo especial en humanos.

GARDASIL indujo respuestas de anticuerpos específicos frente a VPH tipos 6, 11, 16, y 18 en ratas preñadas, después de una o varias inyecciones intramusculares. Los anticuerpos frente a los cuatro tipos de VPH fueron transmitidos a las crías durante la gestación y posiblemente durante la lactancia.

No hubo efectos relacionados con el tratamiento sobre el desarrollo, comportamiento, función reproductiva o fertilidad de las crías.

GARDASIL, administrada a ratas macho a la dosis humana completa (120 microgramos de proteína total), no tuvo efectos sobre el comportamiento reproductivo incluyendo fertilidad, recuento de esperma y motilidad del esperma y no se produjeron cambios macroscópicos o histológicos de los testículos relacionados con la vacuna, ni efectos sobre el peso de los testículos.

## **INDICACIONES**

GARDASIL es una vacuna indicada a partir de los 9 años de edad para la prevención de:

- Lesiones genitales precancerosas (cervicales, vulvares y vaginales), lesiones anales precancerosas, cáncer cervical y cáncer anal relacionados causalmente con ciertos tipos oncogénicos del Virus del Papiloma Humano (VPH);
- Verrugas genitales externas (condiloma acuminata) relacionadas causalmente con tipos específicos del VPH.

Ver Propiedades Farmacológicas y Propiedades Farmacodinámicas para consultar información importante sobre los datos que dan soporte a esta indicación.

GARDASIL debe usarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

### *Limitaciones de GARDASIL: Uso y Efectividad*

- Quienes reciben GARDASIL no deben interrumpir las evaluaciones del cáncer anal si fue recomendado por un profesional de la salud.
- El uso de GARDASIL no está destinado al tratamiento de lesiones genitales externas activas, cánceres cervical, vulvar, vaginal y anal, CIN, VIN, VaIN o AIN
- No todos los cánceres vulvares, vaginales y anales son causados por el VPH y GARDASIL sólo protege contra aquellos cánceres vulvares, vaginales y anales causados por los VPH 16 y 18.

## **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

### **Posología**

#### *Individuos de 9 a 13 años (inclusive)*

GARDASIL puede administrarse siguiendo un esquema de dos dosis, administrando la segunda dosis a los 6 meses de administrada la primera dosis (0,5 ml a 0 y 6 meses). (Ver "Propiedades farmacodinámicas")

Si la segunda dosis de vacuna se administra antes de los 6 meses después de la primera dosis, se debe administrar una tercera dosis.

#### *Individuos de 14 años en adelante*

GARDASIL debe administrarse según un esquema de 3 dosis (0,5 ml a 0, 2 y 6 meses).



La segunda dosis debe ser administrada al menos un mes después de la primera dosis y la tercera dosis debe ser administrada al menos 3 meses después de la segunda dosis. Las tres dosis deben ser administradas dentro de un período de 1 año.

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

Se recomienda que los individuos que reciban una primera dosis de GARDASIL completen el régimen de vacunación con GARDASIL (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).

*Población pediátrica:* No se han establecido la seguridad y la eficacia de GARDASIL en niños/niñas menores de 9 años de edad. No hay datos disponibles (ver Propiedades farmacológicas).

### **Forma de administración**

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

GARDASIL no debe ser inyectada intravascularmente. No se han estudiado la administración subcutánea e intradérmica, y por lo tanto no están recomendadas.

### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.

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

La administración de GARDASIL debe posponerse en individuos que padezcan una enfermedad aguda grave que curse con fiebre. Sin embargo, la presencia de una infección leve como una infección respiratoria leve del tracto respiratorio superior o de fiebre de pocos grados no es una contraindicación para la inmunización.

### **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO**

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

Como con todas las vacunas inyectables, siempre debe estar fácilmente disponible el tratamiento médico apropiado para el caso raro de que se produzcan reacciones anafilácticas tras la administración de la vacuna.

Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se pueden producir síncope (desmayos) en especial en adolescentes, algunas veces asociado a caídas, como una respuesta psicógena a la inyección de la aguja. Durante la recuperación éste puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como deterioro visual transitorio, parestesia y movimientos tónico-clónicos en extremidades. Por lo tanto, los sujetos vacunados deberían ser cuidadosamente observados por aproximadamente 15 minutos luego de la administración de GARDASIL. Es importante que se establezcan procedimientos para evitar lesiones causadas por las pérdidas de conocimiento.

Como con cualquier otra vacuna, la vacunación con GARDASIL no siempre asegura la protección completa de todos los vacunados.

GARDASIL sólo protegerá frente a las enfermedades que sean causadas por los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH, y hasta cierto punto, contra enfermedades causadas por ciertos tipos de VPH relacionados. Por lo tanto, se deben continuar utilizando las precauciones apropiadas frente a las enfermedades de transmisión sexual.

GARDASIL está indicado únicamente para uso profiláctico y no tiene efecto sobre las infecciones por VPH activas o sobre la enfermedad clínica ya existente. GARDASIL no ha demostrado tener un efecto terapéutico. Por lo tanto, la vacuna no está indicada para el tratamiento del cáncer de cuello de útero, lesiones displásicas cervicales, vulvares y vaginales de alto grado o verrugas genitales. Tampoco está indicada para prevenir la progresión de otras lesiones relacionadas con el VPH ya preexistentes.

GARDASIL no previene las lesiones debidas a un tipo de VPH incluido en la vacuna en individuos infectados con ese tipo de VPH en el momento de la vacunación (ver DESCRIPCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA).

Cuando se utilice GARDASIL en mujeres adultas se debe tener en consideración la variabilidad en la prevalencia de los tipos del VPH en las diferentes zonas geográficas.

La vacunación no es un sustituto de las pruebas de tamizaje de rutina de cuello de útero. Como ninguna vacuna es efectiva al 100% y GARDASIL no proporcionará protección contra todos los tipos de VPH, o frente a infecciones por VPH ya existentes, la importancia del cribado rutinario sigue siendo crucial y se deben seguir las recomendaciones locales.

La seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna se han evaluado también en individuos de edades comprendidas entre los 7 y los 12 años que se sabe que están infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (ver "Propiedades farmacológicas"). Los individuos con la respuesta inmune alterada, ya sea debido al uso de una terapia inmunosupresora potente, un defecto genético, u otras causas, podrían no responder a la vacuna.

Esta vacuna debe ser administrada con precaución en individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación porque puede aparecer hemorragia después de una administración intramuscular en estos individuos.

Actualmente están en marcha estudios de seguimiento a largo plazo para determinar la duración de la protección (ver Propiedades Farmacológicas).

No hay datos de seguridad, inmunogenicidad o eficacia para respaldar el cambio durante la vacunación con Gardasil a otras vacunas frente al VPH que no cubran los mismos tipos de VPH. Por lo tanto, es importante que se prescriba la misma vacuna para el régimen de dosis completo.

### ***Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción***

En todos los ensayos clínicos, fueron excluidos los individuos que habían recibido inmunoglobulina o productos derivados de sangre durante los 6 meses previos a la primera dosis de la vacuna.

### ***Uso con otras vacunas***

La administración concomitante de GARDASIL (en el caso de vacunas inyectables, en un sitio de inyección diferente) con vacuna frente a hepatitis B (recombinante) no interfirió con la respuesta inmune a los tipos del VPH. Los índices de seroprotección (porcentaje de sujetos que alcanzan un nivel seroprotector anti-HBs > 10 mUI/mL) no se vieron afectados (96,5% para la vacunación concomitante y 97,5% para la vacuna frente a hepatitis B sola). La media geométrica de la titulación de anticuerpos (GMTs) anti-Hepatitis B se redujo con la coadministración, pero se desconoce la relevancia clínica de esta observación.

GARDASIL puede administrarse de forma concomitante con una vacuna de refuerzo combinada de difteria (d) y tétanos (T) con tos ferina (componente acelular) (ap) y/o poliomielitis (inactivada) (IPV) (vacunas de dTap, dT-IPV, dTap-IPV) sin interferencia significativa con la respuesta de anticuerpos a cualquiera de los componentes de cualquiera de las dos vacunas. Sin embargo, se ha observado una tendencia a GMTs anti-VPH más bajos en el grupo con administración concomitante. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. Esto se basa en los resultados de un ensayo clínico en el que una vacuna combinada de dTap-IPV se administró concomitantemente con la primera dosis de GARDASIL (ver REACCIONES ADVERSAS).

No se ha estudiado la administración concomitante de GARDASIL con otras vacunas diferentes a las anteriores.

#### *Uso con anticonceptivos hormonales*

Durante los ensayos clínicos, el 57,5% de las mujeres de 16 a 26 años y el 31,2% de las mujeres de 24 a 45 años que recibieron GARDASIL utilizaban anticonceptivos hormonales durante el período de vacunación. El uso de anticonceptivos hormonales no pareció afectar la respuesta inmune a GARDASIL.

### **Fertilidad, Embarazo y Lactancia**

#### **Embarazo**

No se han realizado estudios específicos de la vacuna en mujeres embarazadas. Durante el programa de desarrollo clínico, 3.819 mujeres (vacuna= 1.894 frente a placebo = 1.925) informaron de al menos 1 embarazo. No hubo diferencias significativas en el tipo de anomalías o la proporción de embarazos con consecuencias adversas en los pacientes tratados con GARDASIL y placebo. Estos datos sobre mujeres embarazadas (más de 1000 resultados de embarazos expuestos) no indicaron teratogenicidad ni toxicidad fetal/neonatal.

Los datos de GARDASIL administrada durante el embarazo no sugirieron ningún problema de seguridad. Sin embargo, estos datos son insuficientes para recomendar el uso de GARDASIL durante el embarazo. La vacunación, por tanto, se debe posponer hasta después del término del embarazo.

#### **Lactancia**

En mujeres en período de lactancia que recibieron GARDASIL o placebo durante los ensayos clínicos, la tasa de reacciones adversas notificadas en la madre y en el lactante fue comparable en los grupos de vacunación y placebo. Además, la inmunogenicidad de la vacuna fue comparable en las mujeres en período de lactancia y las que no estaban en período de lactancia durante la administración de la vacuna.

Por lo tanto, GARDASIL puede administrarse a mujeres en período de lactancia.

#### **Fertilidad**

Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva (ver DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD). No se han observado en ratas efectos sobre la fertilidad masculina (ver DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD).

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

## **REACCIONES ADVERSAS**

### **A. Resumen del perfil de seguridad**

En 7 ensayos clínicos (6 controlados con placebo), se les administró a los sujetos GARDASIL o placebo el día de reclutamiento y aproximadamente 2 y 6 meses después. Pocos sujetos (0,2%) abandonaron el estudio debido a reacciones adversas. Se evaluó la seguridad en el total de la población en estudio (6 estudios) o en un subconjunto predefinido (un estudio) de la población en estudio vigilada mediante una tarjeta de registro de vacunación (VRC) durante los 14 días posteriores a cada inyección de GARDASIL o placebo. De los individuos monitorizados mediante VRC, 10.088 recibieron GARDASIL (6.995 mujeres de 9 a 45 años de edad y 3.093 hombres de 9 a 26 años de edad en el momento del reclutamiento) y 7.995 recibieron placebo (5.692 mujeres y 2.303 hombres).

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia fueron reacciones adversas en el lugar de inyección (77,1% de los vacunados en los 5 días siguientes a cualquier cita de vacunación) y dolor de cabeza (16,6% de los vacunados). Estas reacciones adversas fueron normalmente de intensidad leve o moderada.

### **B. Resumen tabulado de reacciones adversas**

#### **Ensayos clínicos**

La Tabla 8 presenta las reacciones adversas relacionadas con la vacuna que fueron observadas entre los vacunados con GARDASIL con una frecuencia de al menos el 1,0% y también en una frecuencia mayor que la observada entre los que recibieron placebo. Están clasificadas por frecuencia de acuerdo a la siguiente convención:

[Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ); Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ ); Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ); Muy Raras ( $<1/10.000$ )]

#### **Experiencia post-comercialización**

La Tabla 8 también incluye acontecimientos adversos adicionales que han sido notificados espontáneamente durante el uso tras la comercialización de GARDASIL por todo el mundo. Debido a que estos acontecimientos se notifican voluntariamente por una población de tamaño indeterminado, no es siempre posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna. Por lo tanto, se asigna la categoría de frecuencia “no conocida” a estos acontecimientos adversos.

**Tabla 8: Acontecimientos adversos tras la administración de GARDASIL en los ensayos clínicos y en el seguimiento post-comercialización**

<b>Clasificación de órganos y sistemas</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Acontecimientos adversos</b>
--	-------------------	---------------------------------

Infecciones e infestaciones	No conocida	Celulitis en el lugar de inyección*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	No conocida	Púrpura trombocitopénica idiopática*, linfadenopatía*
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Reacciones de hipersensibilidad incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides*, neuritis óptica
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Dolor de cabeza
	No conocida	Encefalomielitis aguda diseminada*, Mareo <sup>1</sup> *, Síndrome de Guillain-Barré*, síncope acompañado algunas veces de movimientos tónico-clónicos*
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas
	No conocida	Vómitos*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor en la extremidad
	No conocida	Artralgia*, Mialgia*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	En el lugar de inyección: eritema, dolor, hinchazón
	Frecuentes	Pirexia En el lugar de inyección: hematoma, prurito
	No conocida	Astenia*, escalofríos*, fatiga*, malestar*

\* Acontecimientos adversos post-comercialización (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles). <sup>1</sup> Durante los ensayos clínicos, se observó mareo como una reacción adversa frecuente en mujeres. En hombres, no se observó mareo con una frecuencia mayor en los receptores de la vacuna que en los receptores del placebo.

Además, en los ensayos clínicos, las reacciones adversas consideradas por el investigador del estudio como relacionadas con la vacuna o el placebo, fueron observadas a frecuencias inferiores al 1%:

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:* Muy raras: broncoespasmo.

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* Raras: urticaria.

Se notificaron nueve casos (0,06%) de urticaria en el grupo de GARDASIL y se observaron 20 casos (0,15%) en el grupo placebo que contenía adyuvante.

En los ensayos clínicos, los individuos de la Población de Seguridad notificaron cualquier afección médica nueva durante el seguimiento. Entre los 15.706 individuos que recibieron GARDASIL y los 13.617 individuos que recibieron placebo, hubo 39 casos notificados de artritis/artropatía no específica, 24 en el grupo de GARDASIL y 15 en el grupo placebo.

En un ensayo clínico con 843 chicos y chicas adolescentes sanos de 11-17 años se observó que después de la administración concomitante de la primera dosis de GARDASIL con una vacuna de refuerzo combinada de difteria, tétanos, tos ferina (componente acelular) y poliomiелitis (inactivada), se notificaron más casos de hinchazón en el lugar de inyección y dolor de cabeza. Las diferencias observadas fueron inferiores al

10% y las reacciones adversas fueron notificadas en la mayoría de los individuos como de intensidad leve a moderada.

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Se ha reportado la administración de dosis de GARDASIL mayores a las recomendadas.

En general, el perfil de reacciones adversas informado con la sobredosis resultó comparable al de las dosis únicas recomendadas de GARDASIL.

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros toxicológicos:**

**Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247**

**Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777**

**Opcionalmente otros centros de toxicología**

### **PRESENTACIONES**

Estuches conteniendo 1 vial monodosis por 0,5 ml.

### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar en heladera a temperatura entre 2°C y 8°C. No congelar. Proteger de la luz.

GARDASIL debe ser administrado lo antes posible luego de ser retirado de la heladera.

### **MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

*Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a **ANMAT responde 0800-333-1234***

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 53.353

Fabricado por: **Merck Sharp & Dohme Corp.**, 770 Sumneytown Pike, West Point, PA 19486 - Estados Unidos. INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina SRL.**, Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. [www.msd.com.ar](http://www.msd.com.ar)

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

Representante en Uruguay: **Cía. Cibeles S.A.**, 12 de diciembre 767, Montevideo. D.T. Q.F. Carolina Harley. Reg. MSP N° 41.519. Venta bajo receta profesional

Importado y comercializado en Paraguay por: **Sidus S.A.**, Capitán Patricio Oviedo 177, Asunción. Regente: Alejandro Siemazko, Farmacéutico. Reg. Prof.: 2948. Esp. Med. autorizada por el MSPyBS. Reg. San. N° 16657-01-EF.

En caso de intoxicación concurrir al hospital más cercano o al Centro de Emergencias Médicas, Avda. Gral. Santos c/Teodoro S. Mongelós. Tel.: 204-800.

Última revisión ANMAT: Ago/2018

**MU-V501-ARG-2018-016909-PC-PPI-I**

**Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales sanitarios:**

Gardasil en vial:

La vacuna debe administrarse tal como se suministra; no necesita dilución ni reconstitución. Debe utilizarse la dosis completa recomendada de la vacuna. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Agitar bien antes de usar. Es necesaria una agitación vigorosa inmediatamente antes de la administración para mantener la suspensión de la vacuna.

Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para descartar la existencia de partículas y decoloración antes de su administración. Desechar el producto si presenta partículas o si aparece decoloración.