ÍNDICE

LPI-V503-I-032020

SECCIÓN OBLIGATORIA

PARTE I: INFORMACIÓN BASE DE EFICACIA DE LA COMPAÑÍA

1. INDICACIONES Y USO ----------

2. DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN ----------

2.1 General ----------

2.2 Administración de GARDASIL® 9 en Individuos Que Han Sido Vacunados Previamente con GARDASIL® ----------

3. INSTRUCCIONES DE USO ----------

PARTE II: INFORMACIÓN BASE DE SEGURIDAD DE LA COMPAÑÍA (CCSI)

4. CONTRAINDICACIONES ----------

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ----------

6. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN ----------

6.1 Uso con Otras Vacunas ----------

6.2 Uso con Anticonceptivos Hormonales----------

6.3 Uso con Esteroides ----------

7. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS ----------

7.1 Embarazo ----------

7.2 Lactancia ----------

7.3 Uso Pediátrico ----------

7.4 Uso Geriátrico ----------

7.5 Individuos Inmunocomprometidos----------

8. REACCIONES ADVERSAS ----------

8.1 Experiencia de Estudios Clínicos ----------

8.2 Experiencia Pos-comercialización ----------

9. SOBREDOSIS ----------

ÍNDICE

SECCIÓN COMPLEMENTARIA

PARTE III: INFORMACIÓN CLÍNICA

10. ESTUDIOS CLÍNICOS ----------
11. FARMACOLOGÍA CLÍNICA ----------
11.1 Clase Terapéutica ----------
11.2 Mecanismo de Acción ----------

PARTE IV: INFORMACIÓN PRECLÍNICA

12. TOXICOLOGÍA ANIMAL ----------
12.1 Carcinogénesis ----------
12.2 Mutagenésis ----------
12.3 Reproducción ----------
12.4 Desarrollo ----------
12.5 Toxicidad de Dosis Repetida y Tolerancia Local ----------

PARTE V: INFORMACIÓN QUÍMICA, DE MANUFACTURA & CONTROLES (CMC)

13. NOMBRE DEL FÁRMACO ----------
14. FORMA FARMACÉUTICA ----------
15. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS ----------
15.1 Química ----------
15.2 Composición ----------
15.3 Almacenamiento ----------

PARTE I: INFORMACIÓN BASE DE EFICACIA DE LA COMPAÑÍA

1. INDICACIONES Y USO

GARDASIL® 9 es una vacuna indicada en niñas y mujeres de 9 a 45 años de edad para la prevención de cáncer cervical, vulvar, vaginal, y anal; lesiones precancerosas o displásicas; verrugas genitales; e infecciones persistentes causadas por el Virus Papiloma Humano (VPH).

GARDASIL® 9 está indicado para prevenir las siguientes enfermedades:

- Cáncer cervical, vulvar, vaginal, y anal causado por el VPH tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58
- Verrugas genitales (condiloma acuminado) causado por el VPH tipos 6 y 11

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

- Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 2/3 y adenocarcinoma cervical in situ (AIS)
- Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grado 1
- Neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) grado 2 y grado 3
- Neoplasia intraepitelial vaginal (NIVa) grado 2 y grado 3
- NIV grado 1 y NIVa grado 1
- Neoplasia intraepitelial anal (NIA) grados 1, 2, y 3

GARDASIL® 9 está indicada en niños y hombres de 9 a 26 años de edad para la prevención de cáncer anal, lesiones anales precancerosas o displásicas; lesiones en genitales externos (incluyendo verrugas genitales); e infecciones persistentes causadas por el VPH.

GARDASIL® 9 esta indicado para prevenir las siguientes enfermedades:

- Cáncer anal causado por el VPH tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58
- Verrugas genitales (condiloma acuminado) causado por el VPH tipos 6 y 11

E infecciones persistentes y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por el VPH tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58:

- Neoplasia intraepitelial anal (NIA) grado 1, 2, y 3.

2. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 General

Dosis

GARDASIL® 9 se debe administrar por vía intramuscular en 3 dosis individuales de 0.5 mL de acuerdo con el siguiente esquema:

Copyright © 2020 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co, Inc., Whitehouse Station, NJ, USA. All Rights Reserved.

Primera dosis: en la fecha elegida
Segunda dosis: 2 meses después de la primera dosis
Tercera dosis: 6 meses después de la primera dosis

Debe alentarse a los individuos para que se adhieran al esquema de vacunación de 0, 2, y 6 meses. Sin embargo, en estudios clínicos se ha demostrado eficacia en individuos que recibieron las 3 dosis dentro de un periodo de 1 año. La segunda dosis debe administrarse al menos 1 mes después de la primera dosis, y la tercera dosis se debe administrar al menos 3 meses después de la segunda dosis. Todas las tres dosis deben ser administradas dentro de un periodo de un año.

Alternativamente, en individuos de 9 a 14 años de edad, GARDASIL® 9 se puede administrar de acuerdo con un esquema de 2 dosis; la segunda dosis debe administrarse entre 5 y 13 meses después de la primera dosis. Si la segunda dosis de vacuna es administrada antes de los 5 meses después de la primera dosis, siempre se debe administrar una tercera dosis.

El uso de GARDASIL® 9 debe estar de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

Método de administración
GARDASIL® 9 debe administrarse por vía intramuscular en la región deltoidea del brazo o en la zona anterolateral y superior del muslo.

GARDASIL® 9 no se debe inyectar intravascularmente. No se ha estudiado ni la administración subcutánea ni la intradérmica. Estos métodos de administración no son recomendados.

2.2 Administración de GARDASIL® 9 en individuos Que Han Sido Vacunados Previamente con GARDASIL®.

Se recomienda que los individuos quienes recibieron la primera dosis de GARDASIL®9 completen el curso de la vacunación con GARDASIL®9.

No se realizaron estudios para GARDASIL 9 utilizando un régimen mixto (intercambiabilidad) de vacunas contra VPH

Si se toma la decisión de administrar GARDASIL® 9 después de recibir 3 dosis de GARDASIL®, debe haber un intervalo de al menos 12 meses entre la terminación de la vacunación con GARDASIL® y el inicio de la vacunación con GARDASIL® 9.

3. INSTRUCCIONES DE USO

La vacuna se debe utilizar según se suministra; ni la dilución o reconstitución son necesarias. Se debe utilizar la dosis completa recomendada de la vacuna.

Agitar bien antes de su uso. Es necesaria una agitación completa de la vacuna inmediatamente antes de su administración para mantener la suspensión de la vacuna.

Después de una agitación completa, GARDASIL® 9 es un líquido blanco, turbio. Los medicamentos de uso parenteral deben inspeccionarse visualmente antes de su administración en busca de partículas suspendidas y alteraciones de color. Desechar el producto si contiene partículas presentes o si se decolora.

Uso del vial monodosis
En el caso de los viales de dosis única deben usarse una jeringa y una aguja estériles distintas para cada individuo. Extraiga la dosis de 0.5 mL de la vacuna del vial de dosis única utilizando una jeringa

y una aguja estériles y libres de conservadores, antisépticos y detergentes. Una vez el vial ha sido perforado, debe usarse de inmediato la vacuna extraída, y el vial se debe desechar.

Uso de jeringa prellenada
La jeringa prellenada es para un solo uso único y no se debe utilizar para más de un individuo. Inyectar todo el contenido de la jeringa.

PARTE II: INFORMACIÓN BASE DE SEGURIDAD DE LA COMPAÑÍA (CCSI)

4. CONTRAINDICACIONES

GARDASIL® 9 está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad ya sea a GARDASIL® 9 o a GARDASIL® o a cualquiera de los ingredientes inactivos en cualquiera de las vacunas.

Los individuos que desarrollan síntomas indicativos de hipersensibilidad después de recibir una dosis de GARDASIL® 9 o GARDASIL® no deben recibir dosis adicionales de GARDASIL® 9.

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Al igual que para cualquier vacuna, puede que la vacunación con GARDASIL® 9 no resulte en protección en todos los receptores de la vacuna.

Esta vacuna no está indicada para el tratamiento de lesiones activas en genitales externos; de cánceres cervical, vulvar, vaginal o anal; NIC, NIV, NIVa, o NIA.

Esta vacuna no protege contra enfermedades que no sean causadas por VPH.

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

Puede haber un síncope (desvanecimiento) posterior a cualquier vacunación, especialmente en adolescentes y adultos jóvenes. Ha ocurrido síncope, algunas veces asociado con caída, después de la vacunación contra VPH. Por lo tanto, los vacunados deben permanecer en observación cuidadosa durante aproximadamente 15 minutos después de la administración de GARDASIL® 9.

La decisión de administrar o posponer la vacunación debido a una enfermedad febril actual o reciente depende en gran medida de la gravedad de los síntomas y de su etiología. La febrícula por sí misma y las infecciones leves de las vías respiratorias altas no son en general contraindicaciones para la vacunación.

Los individuos con una respuesta inmune deficiente, ya sea por el empleo de tratamiento inmunosupresor, un defecto genético, infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), u otras causas, pueden tener una menor respuesta de anticuerpos a la inmunización activa. *[Ver 6 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN, 6.3 Uso con Esteroides y 7 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS, 7.5 Individuos Inmunocomprometidos.]*

Esta vacuna debe administrarse con precaución a individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación ya que puede ocurrir hemorragia después de la inyección intramuscular en estos individuos.

6. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

6.1 Uso con Otras Vacunas

Los resultados de estudios clínicos indican que GARDASIL® 9 puede administrarse de manera simultánea (en un sitio de inyección distinto) con Menactra [Vacuna de Polisacáridos de Meningococos (Grupos A, C, Y y W-135) Conjugada con Toxoide Diftérico], Adacel [Toxoide Tetánico, Toxoide Diftérico Reducido y Vacuna Adsorbida de Tosferina Acelular (Tdap)], y Repevax [Difteria, Tétanos, Tosferina (componente, acelular) y Vacuna contra la Poliomielitis (inactivada), (contenido de antígeno(s) adsorbido, reducido) (dTap-IPV).

6.2 Uso con Anticonceptivos Hormonales

En 7,269 mujeres (entre 16 a 26 años de edad, de los Protocolos 001 y 002), 60.2% usaban anticonceptivos hormonales durante el periodo de vacunación de los estudios clínicos. El uso de anticonceptivos hormonales no pareció afectar las respuestas inmunes específicas de tipo a GARDASIL® 9.

6.3 Uso con Esteroides

Los tratamientos inmunosupresores, incluyendo radiación, antimetabolitos, agentes alquilantes, fármacos citotóxicos, y corticosteroides (usados a dosis mayores que las fisiológicas), pueden reducir la respuesta inmune a las vacunas. *[Ver 7 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS, 7.5 Individuos Inmunocomprometidos.]*

7. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

7.1 Embarazo

Estudios en Ratas Hembras

Se han realizado estudios de reproducción en ratas hembras en una dosis de aproximadamente 240 veces la dosis humana (en una base de mg/kg) y no han revelado evidencia de alteración en la fertilidad de las hembras o daño al feto debido a GARDASIL® 9.

Se realizó una evaluación del efecto de GARDASIL® 9 sobre el desarrollo embrio-fetal, desarrollo pre- y post-destete, en estudios con ratas. No se observaron efectos adversos sobre el apareamiento, fertilidad, gestación, parto, lactancia, desarrollo embrio-fetal o pre- y post-destete. No se observaron malformaciones fetales relacionadas con la vacuna u otra evidencia de teratogénesis. Además, no hubo efectos relacionados con el tratamiento en los signos de desarrollo, comportamiento, desempeño reproductivo, o fertilidad de las crías. GARDASIL® 9 indujo una respuesta de anticuerpos específicos contra los tipos de VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58 en ratas gestantes después de una o varias inyecciones intramusculares. Los anticuerpos contra los 9 tipos de VPH se transfirieron a las crías durante el periodo de gestación y lactancia.

Estudios Clínicos en Humanos

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre pueden predecir la respuesta en los seres humanos, debe evitarse el embarazo durante el esquema de vacunación con GARDASIL® 9.

En estudios clínicos, mujeres se sometieron a una prueba de embarazo en suero u orina antes de la administración de GARDASIL® 9. A las mujeres que se embarazaron antes de completar el esquema de 3 dosis de GARDASIL® 9 se les indicó que pospusieran la conclusión de su esquema de vacunación hasta después del término del embarazo.

La proporción general de embarazos ocurridos en cualquier momento durante los estudios que resultaron en un desenlace desfavorable definido como el número combinado de casos de aborto espontáneo, muerte fetal tardía y anomalías congénitas del número total de desenlaces de embarazo para los cuales se conocía el desenlace (y excluyendo terminaciones optativas), fue de 12.9% (174/1,353) en mujeres que recibieron GARDASIL® 9 y 14.4% (187/1,303) en mujeres que recibieron GARDASIL®. Las proporciones de desenlaces adversos observados fueron consistentes con los desenlaces de embarazo observados en la población general.

Se realizaron subanálisis adicionales para evaluar los embarazos cuyo inicio se estimó dentro de los 30 días o más de 30 días de la administración de una dosis de GARDASIL® 9 o de GARDASIL®. Para embarazos cuyo inicio se calculó dentro de 30 días de la vacunación, no se observó ningún caso de anomalías congénitas en mujeres que habían recibido GARDASIL® 9 o GARDASIL®. En embarazos con inicio de más de 30 días después de la vacunación, se observaron 30 y 23 casos de anomalías congénitas en mujeres que habían recibido GARDASIL® 9 y GARDASIL®, respectivamente. Las anomalías observadas fueron consistentes (independientemente del inicio del embarazo en relación con la vacunación) con aquellas observadas generalmente en embarazos en la población general.

Por lo tanto, no hay evidencia que sugiera que la administración de GARDASIL® 9 afecta negativamente la fertilidad, embarazo, o desenlaces en los lactantes.

7.2 Lactancia

GARDASIL® 9 se puede administrar a madres en lactancia.

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

Un total de 92 mujeres estaban en lactancia durante el periodo de vacunación de los estudios clínicos para GARDASIL® 9 en mujeres de 16 a 26 años de edad. En estos estudios, la inmunogenicidad de la vacuna fue comparable entre las madres en lactancia y las mujeres que no lo estaban. Además, el perfil de experiencias adversas para las mujeres en lactancia fue comparable al perfil de seguridad de las mujeres de la población general. No se reportaron experiencias adversas graves relacionadas con la vacuna en niños pequeños con lactancia materna durante el periodo de vacunación.

7.3 Uso Pediátrico

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

7.4 Uso Geriátrico

La seguridad y eficacia de GARDASIL® 9 no se han evaluado en individuos de 65 años de edad o mayores.

7.5 Individuos Inmunocomprometidos

La respuesta inmunológica a GARDASIL® 9 puede estar disminuida en individuos inmunocomprometidos *[ver 6 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN, 6.3 Uso con esteroides]*.

8. REACCIONES ADVERSAS

8.1 Experiencia de Estudios Clínicos

Experiencia de Estudios Clínicos con GARDASIL® 9 y GARDASIL®

La seguridad de GARDASIL® 9 fue evaluada en 7 estudios clínicos (Protocolos 001, 002, 003, 005, 006, 007, 009) que incluyeron 15,776 individuos que recibieron al menos una dosis de GARDASIL® 9 y tuvieron seguimiento para evaluar la seguridad. Los protocolos 001 y 009 incluyeron 7,378 individuos que recibieron al menos una dosis de GARDASIL® y tuvieron seguimiento para evaluar la seguridad. Las vacunas se administraron el día de su ingreso y las dosis subsecuentes se administraron aproximadamente 2 y 6 meses más tarde. La seguridad se evaluó mediante monitoreo apoyado en una bitácora o tarjeta de reporte de vacunación (VRC, por las siglas en inglés para *vaccination-report card*) durante 14 días después de cada inyección de GARDASIL® 9 o GARDASIL®.

Los individuos a quienes se monitoreó usando vigilancia apoyada por VRC incluyeron 9,102 niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad, 1,394 niños y hombres de 16 a 26 años de edad y 5,280 niñas y niños de 9 a 15 años de edad (3,481 niñas y 1,799 niños) en el momento del ingreso que recibieron GARDASIL® 9; y 7,078 niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad y 300 niñas de 9 a 15 años de edad en el momento del ingreso que recibieron GARDASIL®.

También se evaluó la seguridad en un estudio clínico que incluyó a 640 mujeres de 27 a 45 años de edad y 570 niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad que recibieron GARDASIL® 9. El perfil de seguridad de GARDASIL® 9 fue comparable entre los dos grupos de edad

Reacciones Adversas Sistémicas y del Sitio de Inyección en Estudios Clínicos de GARDASIL® 9

Las experiencias adversas relacionadas con la vacuna que se observaron entre los receptores de GARDASIL® 9 o GARDASIL® en una frecuencia de al menos el 1% se muestran en las Tablas 1 y 2. Pocos individuos (GARDASIL® 9 = 0,1% vs. GARDASIL® <0,1%) descontinuaron debido a experiencias adversas después de recibir cualquiera de las vacunas. El perfil de seguridad fue similar entre GARDASIL® 9 y GARDASIL® en mujeres, hombres, niñas y niños.

Tabla 1: Reacciones Adversas sistémicas y en el Sitio de Inyección Relacionadas con la Vacuna Reportadas en una Frecuencia ≥1% en individuos que recibieron GARDASIL® 9 de todos los Estudios Clínicos*

Reacción Adversa	Sujetos de 9 a 26 años de edad
	GARDASIL® 9 (N=15,776) %
Reacciones Adversas del Sitio de Inyección (1 a 5 Días Pos-vacunación)	
Dolor†	83.2
Hinchazón†	36.1
Eritema†	30.8
Prurito	4.0
Contusiones	1.6
Reacciones Adversas Sistémicas (1 a 15 Días Pos-vacunación)	

Cefaléa	13.2
Pirexia	6.1
Náuseas	3.2
Mareo	2.3
Fatiga	1.9

*Datos de los Protocolos 001,002, 003, 005, 006, 007, 009
†Especifica una reacción adversa solicitada
N=número de sujetos vacunados con seguimiento de seguridad

Tabla 2: Reacciones Adversas del Sitio de Inyección y Sistémicas Relacionadas con la Vacuna Reportadas con una Frecuencia ≥1% para GARDASIL® 9 Comparado con GARDASIL® de Dos Estudios Clínicos*

Reacción Adversa	Mujeres 16 a 26 años de edad		Niñas 9 a 15 años de edad	
	GARDASIL® 9 (N=7071) %	GARDASIL® (N=7078) %	GARDASIL® 9 (N=299) %	GARDASIL® (N=300) %
Reacciones Adversas denle el Sitio de Inyección (1 a 5 Días Pos-vacunación)				
Dolor†	89.9	83.5	89.3	88.3
Inflamación†	40.0	28.8	47.8	36.0
Eritema†	34.0	25.6	34.1	29.3
Prurito	5.5	4.0	4.0	2.7
Contusiones	1.9	1.9	‡	‡
Masa	1.3	0.6	‡	‡
Hemorragia	1.0	0.7	1.0	2.0
Hematoma	0.9	0.6	3.7	4.7
Calor	0.8	0.5	0.7	1.7
Induración	0.8	0.2	2.0	1.0
Reacción	0.6	0.6	0.3	1.0
Reacciones Adversas Sistémicas (1 a 15 Días Pos-vacunación)				
Cefaléa	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	0.0	2.7
Diarrea	1.2	1.0	0.3	0.0
Mialgia	1.0	0.7	0.7	0.7
Dolor orofaríngeo	1.0	0.6	2.7	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 las mujeres son del Protocolo 001 y los datos de las niñas son del Protocolo 009.
†Especifica una reacción adversa solicitada
‡No hay reportes de contusiones en el sitio de inyección o masa en niñas.
N=número de sujetos vacunados

Reacciones Adversas Sistémicas y en el Sitio de Inyección Solicitadas, en Estudios Clínicos de GARDASIL® 9

La temperatura y el dolor en el sitio de inyección, inflamación y eritema fueron reacciones solicitadas usando la vigilancia asistida por VRC durante los 5 días después de cada inyección de GARDASIL® 9 durante los estudios clínicos. En la Tabla 3 se muestran la incidencia y gravedad de las reacciones adversas solicitadas que ocurrieron dentro de 5 días después de cada dosis de GARDASIL® 9.

Tabla 3: Evaluación Pos-dosis de Reacciones Adversas Solicitadas Sistémicas o en el Sitio de Inyección por Incidencia y Gravedad de Todos los Estudios Clínicos* (1 a 5 Días Posvacunación)

Reacción Adversa Sistémica Solicitada	Severidad	Dosis 1 N = 15,614 %	Dosis 2 N = 15,243 %	Dosis 3 N = 15,062 %	Cualquier Dosis N = 15,676 %

Temperatura	< 37,8 °C (100.0 °F)	97.1	97.4	96.9	92.5
	≥ 37,8 °C (100.0 °F) < 38,9 °C (102.0 °F)	2.5	2.3	2.5	6.3
	≥ 38,9 °C (102.0 °F) < 39,9 °C (103.8 °F)	0.3	0.3	0.5	1.1
	≥ 39,9 °C (103.8 °F) < 40,9 °C (105.6 °F)	0.1	0.1	0.1	0.2
	≥ 40,9 °C (105.6 °F)	0.0	0.0	0.0	0.0
Reacción adversa del sitio de inyección solicitada	**Severidad**	**Dosis 1 N = 15,773**	**Dosis 2 N = 15,549**	**Dosis 3 N = 15,378**	**Cualquier dosis N = 15,776**
Dolor	Leve	52.3	46.7	44.4	51.1
	Moderado	10.8	15.1	16.7	28.5
	Grave	0.6	1.4	2.1	3.5
Hinchazón†	Leve	9.6	14.7	17.9	24.8
	Moderado	1.7	3.7	4.6	7.3
	Grave	0.8	1.6	2.5	4.0
Eritema†	Leve	8.7	13.6	16.1	24.7
	Moderado	0.9	2.0	2.5	4.4
	Grave	0.2	0.5	1.1	1.7

*Datos de los Protocolos 001, 002, 003, 005, 006, 007, 009
†Intensidad de la inflamación y eritema medida por tamaño (pulgadas): Leve = 0 a ≤1; Moderado = >1 a ≤2; Grave = >2.
N=Número de individuos con seguimiento de seguridad

Experiencia de Estudios Clínicos para GARDASIL® 9 en Mujeres Vacunadas Previamente con GARDASIL®

Un estudio clínico (Protocolo 006) evaluó la seguridad de GARDASIL® 9 en niñas y mujeres de 12 a 26 años de edad que habían sido vacunadas previamente con 3 dosis de GARDASIL®. El intervalo de tiempo entre la última inyección de GARDASIL® y la primera inyección de GARDASIL® 9 varió de aproximadamente 12 a 36 meses. A las mujeres se les administró GARDASIL® 9 o solución salina placebo y la seguridad se evaluó usando vigilancia apoyada en VRC durante 14 días después de cada inyección de GARDASIL® 9 o placebo salino en estas mujeres. Las mujeres que fueron monitoreadas incluyeron a 608 personas que recibieron GARDASIL® 9 y 305 personas que recibieron placebo salino. Pocas (0.5%) mujeres que recibieron GARDASIL® 9 descontinuaron debido a reacciones adversas. Las experiencias adversas relacionadas con la vacuna que se observaron entre las receptoras de GARDASIL® 9 con una frecuencia de al menos 1.0% y también con una frecuencia mayor que la observada entre las receptoras de placebo salino se muestran en la Tabla 4. En general, el perfil de seguridad fue similar entre las mujeres vacunadas con GARDASIL® 9 que fueron vacunadas previamente con GARDASIL® y aquéllas que no habían sido expuestas a la vacunación contra VPH.

Tabla 4: Reacciones Adversas del Sitio de Inyección y Sistémicas Relacionadas con la Vacuna Reportadas con una Frecuencia ≥ 1% y Mayor que Placebo de Solución Salina para GARDASIL® 9 en Niñas y Mujeres de 12 a 26 años que habían sido Vacunadas Previamente con GARDASIL®*

Reacción Adversa	GARDASIL® 9 (N=608) %	PLACEBO DE SOLUCIÓN SALINA (N=305) %
Reacciones Adversas en el Sitio de Inyección (1 a 5 Días Pos-vacunación)		
Dolor†	90.3	38.0
Inflamación†	49.0	5.9
Eritema†	42.3	8.5
Prurito	7.7	1.3
Hematoma	4.8	2.3
Reacción	1.3	0.3
Masa	1.2	0.7

Reacciones Adversas Sistémicas (1 a 15 Días Pos-vacunación)		
Cefaléa	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 para GARDASIL® 9 y Placebo son del Protocolo 006.
†Especifica una reacción adversa solicitada
N=número de sujetos vacunados

Experiencia de Estudios Clínicos para la Administración Concomitante de GARDASIL® 9 con Otras Vacunas

En estudios clínicos se evaluó la seguridad de GARDASIL® 9 administrada simultáneamente con otras vacunas.

Hubo un incremento en la hinchazón en el sitio de inyección reportada para GARDASIL® 9 cuando GARDASIL® 9 se administró simultáneamente con la Vacuna contra Difteria, Tétanos, Tosferina (componente, acelular) y Poliomielitis (inactivada), (contenido de antígeno(s) adsorbido, reducido) (dTap-IPV), Vacuna de Toxoide Tetánico, Toxoide Diftérico Reducido y Tosferina Acelular Adsorbida (Tdap) y Vacuna de Polisacáridos Meningocóccicos (Grupos A, C, Y y W-135) Conjugada con Toxoide Diftérico, en comparación con la vacunación no simultánea. La mayoría de la inflamación en el sitio de inyección observada con la administración concomitante con otras vacunas se reportó como de intensidad leve a moderada.

8.2 Experiencia Post-comercialización

Las experiencias adversas post-comercialización fueron reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, por lo tanto, no es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna.

El perfil de seguridad de GARDASIL® 9 y de GARDASIL® es similar. La experiencia adversa post-comercialización con GARDASIL® es relevante para GARDASIL® 9 puesto que las vacunas son similares en cuanto a composición y contienen proteínas L1 de VPH de 4 de los mismos tipos de VPH.

<u>GARDASIL® 9</u>

Además de las reacciones adversas reportadas en los estudios clínicos, se han reportado de forma espontánea las siguientes experiencias adversas durante el uso post-aprobación de GARDASIL® 9:

Trastornos del sistema nervioso: síncope a veces acompañado por movimientos tónico-clónicos.

Trastornos gastrointestinales: vómito.

<u>GARDASIL®</u>

Adicionalmente, se han reportado de forma espontánea las siguientes experiencias adversas post-comercialización para GARDASIL®:

Infecciones e infestaciones: celulitis.

Trastornos de sangre y sistema linfático: púrpura trombocitopénica idiopática, linfadenopatia.

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

Trastornos del sistema nervioso: encefalomielitis aguda diseminada, síndrome de Guillain-Barré.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, mialgia.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: astenia, escalofríos, malestar.

9. SOBREDOSIS

No ha habido reportes de administración de dosis mayores a las dosis recomendadas de GARDASIL® 9.

PARTE III: INFORMACIÓN CLÍNICA

10. ESTUDIOS CLÍNICOS

CARGA DE LA ENFERMEDAD

La infección por VPH es muy común; en ausencia de vacunación, la mayoría de los individuos sexualmente activos se infectarán con el VPH durante su vida.

La mayoría de las infecciones por VPH se resuelven sin secuelas pero algunas progresan a enfermedades relacionadas con el VPH incluyendo cánceres cervicales y sus precursores (Neoplasia Intraepitelial Cervical o NIC grados 1, 2 y 3), cánceres anal, vulvar, vaginal y de pene y sus precursores (Neoplasia Intraepitelial Anal o NIA, Neoplasia Intraepitelial Vulvar o NIV, Neoplasia Intraepitelial Vaginal o NIVa y Neoplasia Intraepitelial de Pene o PIN), verrugas genitales, y lesiones en el tracto aerodigestivo incluyendo cánceres orofaríngeos y papilomatosis respiratoria recurrente.

A nivel mundial, se diagnostican anualmente más de 530,000 casos de cáncer cervicouterino. La prevención del cáncer cervicouterino se enfoca en la repetición de los exámenes de detección (por ejemplo, pruebas de Papanicolaou [Pap] y/o pruebas de Virus del Papiloma Humano [VPH]) y la intervención temprana. Esta estrategia ha reducido las tasas de cáncer en aproximadamente 75% en el mundo desarrollado pero esto ha cambiado la carga de la enfermedad de ser un manejo del cáncer cervicouterino a un monitoreo y tratamiento de un gran número de lesiones premalignas.

GARDASIL® 9 es una vacuna recombinante con proteínas L1 que semejan 9 tipos de VPH. Debido a que las proteínas L1 no contienen ADN viral, no pueden infectar células o reproducirse. GARDASIL® 9 contiene los 4 tipos de VPH (6, 11, 16, y 18) que están en GARDASIL® más 5 tipos adicionales de VPH (31, 33, 45, 52, y 58) adsorbidos en adyuvante de sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo (AAHS, por las siglas en inglés para *amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate adjuvant*). La atribución de los 9 tipos de VPH en GARDASIL® 9 a la enfermedad relacionada con VPH a nivel mundial is presentada en la Tabla 5.

Tabla 5: Atribución de los Tipos de VPH de GARDASIL® 9 con la Enfermedad Relacionada con el VPH a nivel Mundial

Tipo de lesión	Atribución del Tipo de VPH		
	GARDASIL® (6/11/16/18)	**31/33/45/52/58**	**GARDASIL® 9 (6/11/16/18/31/33/45/52/58)**
Cáncer Cervicouterino	70%	20%	90%
AIS	95%	<5%	>95%
NIC 2/3*	50%	30%	75 – 85%
NIC 1†	30 – 35%	25%	50 – 60%
Cáncer Vulvar‡	70 – 75%	10 – 15%	85 – 90%
NIV 2/3*‡	80 – 85%	15%	90 – 95%
NIV 1‡	45 – 65%	5%	50 – 70%
Cáncer Vaginal‡	65%	20%	80 – 85%
NIVa 2/3*‡	60 – 65%	15 – 20%	75 – 85%
NIVa 1‡	20 – 35%	20 – 35%	40 – 70%
Cáncer Anal‡	85 – 90%	5 – 10%	90 – 95%
NIA 2/3*‡	80 – 85%	5%	85 – 90%
Cáncer de Pene‡	75 – 80%	5 – 10%	85%
NIP 2/3*‡	80%	10%	90%
Cáncer Orofaríngeo‡§	85%	7%	>90%
Verrugas Genitales¶	90%	¶	90%
Papilomatosis Respiratoria Recurrente (RRP por sus siglas en inglés)¶	90%	¶	90%

[*]NIC 2/3 y AIS han sido aceptadas como precursores de cáncer cervicouterino invasivo. NIV 2/3, NIVa 2/3, NIA 2/3 y PIN 2/3 han sido aceptadas como precursores de cáncer vulvar, vaginal, anal y de pene, respectivamente.
[†]A los VPH 6/11 se les atribuyen aproximadamente 5% de las lesiones NIC 1.
[‡]Atribución del tipo entre cánceres y lesiones positivas a VPH solamente
[§]El VPH tipo 16 causa la mayoría del cáncer orofaríngeo.
[¶]Las Verrugas Genitales y la RRP son causadas principalmente por los Tipos de VPH 6 y 11.

ESTUDIOS CLÍNICOS

GARDASIL® 9 incluye los mismos cuatro tipos de VPH contenidos en GARDASIL® (VPH 6, 11, 16, 18) y cinco tipos de VPH adicionales (31, 33, 45, 52, y 58).

Información de Eficacia de GARDASIL®

GARDASIL® se registró por primera vez en el 2006. La eficacia se evaluó en 6 estudios clínicos controlados con AAHS, doble-ciego, aleatorizados Fases II y III que evaluaron a 28,413 individuos (20,541 niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad, 4,055 niños y hombres de 16 a 26 años de edad, 3,817 mujeres de 24 a 45 años de edad). Se ha demostrado la eficacia y efectividad a largo plazo de GARDASIL contra puntos finales de patología relacionada con VPH 6, 11, 16 y 18 en estudios clínicos en la población PPE (Eficacia por Protocolo, por sus siglas en inglés, *Per Protocol Efficacy*). La población PPE consistió de individuos que recibieron las 3 dosis de vacuna con GARDASIL en el estudio base dentro de 1 año del reclutamiento, sin desviaciones mayores del protocolo de estudio, eran seronegativos a los tipos relevantes de VPH (tipos 6, 11, 16 y 18) antes de la dosis 1, y entre sujetos de 16 años de edad y mayores en el reclutamiento en el estudio base, negativos por PCR a los tipos relevantes de VPH antes de la dosis 1 hasta un mes posterior a la dosis 3 (Mes 7).

GARDASIL® fue eficaz para reducir la incidencia de NIC (cualquier grado incluyendo NIC 2/3); AIS; verrugas genitales; NIV 2/3; y NIVa 2/3 relacionados con los tipos 6, 11, 16, o 18 de VPH de la vacuna en niñas y mujeres en la población PPE (Tabla 6). Además, las niñas y mujeres que ya estaban infectadas con 1 o más tipos de VPH relacionados con la vacuna antes de la vacunación fueron protegidas de lesiones cervicales precancerosas y lesiones en genitales externos causadas por los otros tipos de VPH de la vacuna. Los individuos que tenían infección previa que se había resuelto antes de la vacunación (negativos por PCR y seropositivos a nivel basal) fueron protegidos de la reinfección o recurrencia de la infección que llevó a enfermedad clínica con el mismo tipo de VPH. GARDASIL® fue eficaz para reducir la incidencia de verrugas genitales relacionadas con los tipos 6 y 11 de VPH de la vacuna en niños y hombres en la población PPE. No se demostró eficacia contra neoplasia intraepitelial de pene/perineal/perianal (PIN) grados 1/2/3 o cáncer de pene/perineal /perianal porque el número de casos fue muy limitado como para alcanzar significancia estadística (Tabla 6). GARDASIL® fue eficaz para reducir la incidencia de neoplasia intraepitelial anal (NIA) grados 1 (tanto condiloma y no-acuminado), 2 y 3 relacionados con los tipos 6, 11, 16, y 18 de VPH de la vacuna en niños y hombres en la población PPE (Tabla 6).

Tabla 6: Análisis de Eficacia de GARDASIL® en la Población de Eficacia Por Protocolo (PPE)* para los Tipos de VPH de la Vacuna

Puntos Finales de la Enfermedad	GARDASIL®		Control AAHS		% de Eficacia (95% CI)
	N	Número de casos	N	Número de casos	
Niñas y Mujeres de 16 a 26 Años de edad†					
NIC 2/3 o AIS relacionados con VPH 16 o 18	8493	2	8464	112	98.2 (93.5, 99.8)
NIV 2/3 relacionada con VPH 16 o 18	7772	0	7744	10	100.0 (55.5, 100.0)
NIVa 2/3 relacionada con VPH 16 o 18	7772	0	7744	9	100,0 (49.5, 100.0)
NIC (NIC 1, NIC 2/3) o AIS relacionados con VPH 6, 11, 16, o 18	7864	9	7865	225	96.0 (92.3, 98.2)
Verrugas Genitales relacionadas con VPH 6, 11, 16, o 18	7900	2	7902	193	99.0 (96.2, 99.9)
Verrugas Genitales relacionadas con 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 en Genitales Externos relacionadas con VPH 6, 11, 16, o 18					
Lesiones en Genitales Externos	1394	3	1404	32	90.6 (70.1, 98.2)
Condiloma	1394	3	1404	28	89.3 (65.3, 97.9)
NIP 1/2/3	1394	0	1404	4	100.0 (-52.1, 100.0)
Punto final relacionado con VPH 6, 11, 16, o 18					
NIA 1/2/3	194	5	208	24	77.5 (39,6, 93,3)
NIA 2/3	194	3	208	13	74.9 (8.8, 95.4)
NIA 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 recibieron las 3 dosis de la vacuna dentro de 1 año del reclutamiento, no tuvieron desviaciones mayores al protocolo de estudio, y no habían sido expuestos (negativos por PCR y seronegativos) a los tipos relevantes de VPH (Tipos 6, 11, 16, y 18) antes de la dosis 1 y hasta un mes después de la dosis 3 (Mes 7).
†Se planearon de manera prospectiva análisis de los estudios combinados e incluyeron el uso de criterios de ingreso al estudio similares.
N=Número de individuos con al menos 1 visita de seguimiento después del Mes 7
CI=Intervalo de Confianza
Nota 1: Las estimaciones puntuales y los intervalos de confianza se ajustaron para persona-tiempo de seguimiento.
Nota 2: El primer análisis en la tabla (es decir, NIC 2/3 relacionada con VPH 16 o 18, AIS o peor) fue el punto final primario del plan de desarrollo de la vacuna.
Nota 3: La Tabla 6 no incluye casos debidos a tipos de VPH que no están en la vacuna.
Control de AAHS = Sulfato Hidroxifosfato de Aluminio Amorfo

No se ha definido un nivel mínimo de anti-VPH que brinde protección contra la infección y enfermedad por VPH. También, las respuestas inmunes a las vacunas son típicamente más bajas en individuos de mayor edad en comparación con individuos más jóvenes. Por lo tanto, para confirmar la utilidad de GARDASIL® para prevenir los cánceres cervicouterino, vulvar y vaginal y enfermedades relacionadas ocasionadas por los tipos objetivo de la vacuna en individuos de hasta e incluyendo 45 años de edad, se realizó un estudio de eficacia.

GARDASIL® fue altamente eficaz para reducir la incidencia de infección persistente; NIC (cualquier grado); y lesiones en genitales externos (EGL, por *external genital lesions*) causadas por los tipos de VPH 6, 11, 16, y 18. GARDASIL® también fue altamente eficaz para reducir la incidencia de un diagnóstico por frotis de Papanicolaou relacionado con VPH 16/18 de ASC-US (Células Escamosas Atípicas de Importancia Indeterminada, *Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*) positivo para VPH de alto riesgo. Los análisis primarios de eficacia con respecto a los tipos de VPH 6, 11, 16, y 18, fueron realizados en la población de eficacia por protocolo (PPE). La eficacia se midió a partir de la visita del Mes 7.

Sobre la base de estos hallazgos de eficacia, se puede inferir la eficacia de GARDASIL® con respecto a la prevención de cánceres cervicouterino, vulvar y vaginal y enfermedades relacionadas en mujeres de hasta 45 años (incluyendo las de 45 años).

Tabla 7: Análisis de Eficacia de GARDASIL en la Población PPE en Mujeres de 24 a 45 Años de Edad

Punto final	GARDASIL		Placebo		% Eficacia (95% CI)
	n	Número de casos	n	Número de casos	
NIC (cualquier grado) relacionada con VPH 6, 11, 16, o 18, Infección persistente, o EGL	1,601	10*	1,599	86	88.7 (78.1, 94.8)
NIC (cualquier grado) relacionada con VPH 16 o 18, Infección persistente, o EGL	1,587	8	1,571	51	84.7 (67.5, 93.7)
NIC (cualquier grado) relacionada con VPH 6 u 11, Infección persistente, o EGL	1,316	2	1,316	38	94.8 (79.9, 99.4)
Diagnóstico por Pap de ASC-US relacionada con VPH 16/18 para VPH de alto riesgo	1,565	1	1,557	27	96.3 (77.7, 99.9)

*Hubo 1 caso de NIC 2 (VPH 16 y VPH 51 identificados) en el grupo PPE. El caso de NIC 2 fue positivo para VPH tipos 16 y 51 en una biopsia al Mes 18. Los 9 casos restantes en el grupo PPE fueron puntos finales de infección persistente.
CI = Intervalo de Confianza
ASC-US = Células Escamosas Atípicas de Significancia Indeterminada

La efectividad de GARDASIL® en hombres de 27 a 45 años de edad se infiere de la información de eficacia en mujeres de 24 a 45 años de edad como se describe arriba y está soportada por información de inmunogenicidad de un estudio clínico en el cual 150 hombres, de 27 a 45 años de edad recibieron un régimen de 3 dosis de GARDASIL® (0, 2, 6 meses). Un análisis cruzado de las poblaciones de inmunogenicidad por protocolo comparó las GMTs anti-VPH 6, 11, 16 y 18 al Mes 7 de estos hombres de 27 a 45 años de edad, con los de niños y hombres de 16 a 26 años de edad en los cuales se había establecido la eficacia de GARDASIL® (ver Tabla 6). Las proporciones de GMT (hombres de 27 a 45 años de edad/niños y hombres de 16 a 26 años de edad) para VPH 6, 11, 16 y 18 fueron 0.82 (95% CI: 0.65, 1.03), 0.79 (95% CI: 0.66, 0.93), 0.91 (95% CI: 0.72, 1.13), y 0.74 (95% CI: 0.59, 0.92), respectivamente.

Estudios de seguimiento a largo plazo

Un subgrupo de sujetos que recibieron 3 dosis fueron seguidos hasta por 10 a 14 años después de la vacunación con GARDASIL®, para investigar la seguridad, inmunogenicidad y protección contra enfermedades clínicas relacionadas con los tipos de VPH 6/11/16/18.

Se observó persistencia de la respuesta de anticuerpos durante 10 años en adolescentes que tenían de 9 a 15 años de edad en el momento de la vacunación; 14 años en niñas y mujeres de 16 a 23 años de edad en el momento de la vacunación; 9.5 años en niños y hombres de 16 a 26 años de edad en el momento de la vacunación, y 9.5 años en mujeres de 24 a 45 años de edad en el momento de la vacunación.

Se observó protección clínica en todos los sujetos en la población PPE: no se observó ningún caso de enfermedades por VPH después de un seguimiento de aproximadamente 10.7 años (mediana de duración de seguimiento de 10.0 años) en niñas que tenían de 9 a 15 años de edad en el momento de la vacunación; 10.6 años (mediana de duración de seguimiento de 9.9 años) en niños de 9 a 15 años de edad en el momento de la vacunación; 14 años (mediana de duración de seguimiento de 11.9 años) en niñas y mujeres de 16 a 23 años de edad en el momento de la vacunación; 11.5 años (mediana de duración de seguimiento de 9.5 años) en niños y hombres de 16 a 26 años de edad en el momento de

la vacunación, y 10.1 años (mediana de duración de seguimiento de 8.7 años) en mujeres de 24 a 45 años de edad en el momento de la vacunación.

También se evaluó la persistencia de la respuesta de anticuerpos a GARDASIL® en un estudio clínico que utilizó un esquema de 2 dosis. Un mes después de la última dosis, las respuestas de anticuerpos a los 4 tipos de VPH de la vacuna fueron no inferiores entre niñas de 9 a 13 años de edad que recibieron 2 dosis de GARDASIL® con 6 meses de diferencia en comparación con niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad que recibieron 3 dosis de la vacuna en un intervalo de 6 meses. En análisis *post hoc* a los 3 y 10 años de seguimiento, también se cumplieron los criterios de no inferioridad para los 4 tipos de VPH

Estudios clínicos de GARDASIL® 9

Se evaluaron la eficacia y/o inmunogenicidad del esquema de 3 dosis de GARDASIL 9 en nueve estudios clínicos. Los estudios clínicos que evaluaron la eficacia de GARDASIL 9 contra placebo no fueron aceptables porque la vacunación contra VPH representa el estándar de cuidado para proteger contra infección y enfermedad por VPH en muchos países. Por lo tanto, el estudio clínico pivotal (Protocolo 001) evaluó la eficacia de GARDASIL 9 para prevenir la enfermedad cervical, vulvar y vaginal relacionada con VPH utilizando GARDASIL como comparador.

La eficacia contra los tipos 6, 11, 16 y 18 de VPH fue evaluada principalmente utilizando una estrategia de extrapolación que demuestra inmunogenicidad comparable (medida por los Títulos Promedio Geométricos [GMT, por *Geometric Mean Titers*]) de GARDASIL 9 en comparación con GARDASIL (Protocolos 001, 009 y 020).

El análisis de eficacia para GARDASIL 9 fue evaluado en la población PPE de niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad que no habían sido expuestas a los tipos relevantes de VPH antes de la dosis uno y hasta el fin del primer mes Posdosis 3 (Mes 7). En general, aproximadamente 52% de las mujeres fueron negativas a todos los tipos de VPH de la vacuna por ambos, PCR y serología en el Día 1.

El análisis primario de eficacia contra los tipos 31, 33, 45, 52, y 58 de VPH se basa en un punto final combinado de Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) 2, NIC 3, Adenocarcinoma *in situ* (AIS), carcinoma cervical invasivo, Neoplasia Intraepitelial Vulvar (NIV) 2/3, Neoplasia Intraepitelial Vaginal (NIVa) 2/3, cáncer vulvar, o cáncer vaginal. Otros puntos finales evaluados incluyen enfermedad cervical, vulvar, y vaginal de cualquier grado; infección persistente; anormalidades citológicas y procedimientos invasivos. Para todos los puntos finales, la eficacia contra los tipos de VPH en GARDASIL 9 (31, 33, 45, 52, y 58) fue evaluada en comparación con GARDASIL.

La eficacia se extiende además a adolescentes de 9 a 15 años de edad y a niños y hombres de 16 a 26 años de edad para todos los puntos finales estudiados, usando extrapolación inmunológica. Los análisis de extrapolación de inmunogenicidad se realizaron en la población de inmunogenicidad por protocolo (PPI, por *per-protocol immunogenicity*) consistente en individuos que recibieron las 3 vacunas dentro del rango de días predefinido, cumplían con los criterios predefinidos para el intervalo entre la visita del Mes 6 y el Mes 7, no tuvieron desviaciones mayores al protocolo de estudio, y no habían sido expuestos [negativas por PCR (en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad; Protocolos 001 y 002) y seronegativos (Protocolos 001, 002, 003, 005, 007 y 009)] a los tipos relevantes de VPH antes de la dosis 1 y hasta el final del Mes 7.

El Protocolo 001 evaluó la eficacia e inmunogenicidad de GARDASIL 9 para prevenir infección y enfermedad causadas por los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58 de VPH en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad (N = 14,204: 7,099 que recibieron GARDASIL 9; 7,105 que recibieron

GARDASIL). Dos estudios de extrapolación inmunológica evaluaron a los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 (Protocolos 002 y 009) y a los tipos de VPH 31, 33, 45, 52, y 58 (Protocolo 002). El Protocolo 002 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 (N=3,066: 1,932 niñas; 666 niños; y 468 mujeres que recibieron GARDASIL 9). El Protocolo 009 evaluó la inmunogenicidad en niñas de 9 a 15 años de edad (N=600; 300 que recibieron GARDASIL 9 y 300 que recibieron GARDASIL). El Protocolo 003 evaluó la inmunogenicidad de GARDASIL 9 en niños y hombres de 16 a 26 años de edad y en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad (N=2,515: 1,103 Hombres Heterosexuales [HM, por *Heterosexual Men*]; 313 Hombres que Tienen Sexo con Hombres [MSM, por *Men Who Have Sex with Men*]; y 1,099 mujeres que recibieron GARDASIL 9). El Protocolo 006 evaluó la administración de GARDASIL 9 a niñas y mujeres de 12 a 26 años de edad vacunadas previamente con GARDASIL (N=921; 615 que recibieron GARDASIL 9 y 306 que recibieron placebo). Los Protocolos 005 y 007 evaluaron GARDASIL 9 administrada de manera conjunta con vacunas recomendadas de manera rutinaria en niñas y niños de 11 a 15 años de edad (N=2,295). Juntos, estos siete estudios evaluaron a 15,875 individuos que recibieron GARDASIL 9 (9,152 niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad en el momento del ingreso, con una edad promedio de 21.7 años; 3,498 niñas de 9 a 15 años de edad en el momento del ingreso con una edad promedio de 12.0 años; 1,416 niños y hombres de 16 a 26 años de edad en el momento del ingreso con una edad promedio de 21.1 años; y 1,809 niños de 9 a 15 años de edad en el ingreso con una edad promedio de 12.1 años).

Se realizaron dos estudios adicionales de extrapolación inmunológica. El protocolo 020 evaluó la inmunogenicidad de GARDASIL 9 comparada con GARDASIL en niños y hombres de 16 a 26 años de edad (N=500: 249 recibieron GARDASIL 9 y 251 recibieron GARDASIL). El Protocolo 004 evaluó la inmunogenicidad de GARDASIL 9 en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad comparadas con mujeres de 27 a 45 años de edad (N=1,210: 640 mujeres de 27 a 45 años y 570 niñas y mujeres de 16 a 26 años).

Un estudio clínico (Protocolo 010) evaluó el esquema de 2 dosis de GARDASIL 9. El Protocolo 010 evaluó la inmunogenicidad de 2 dosis de GARDASIL 9 en niñas y niños de 9 a 14 años de edad y de 3 dosis de GARDASIL 9 en niñas de 9 a 14 años de edad y niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad; (N=1,516; 751 niñas; 451 niños y 314 mujeres). La edad promedio de las niñas y niños de 9 a 14 años de edad fue de 11.5 años; la edad promedio para niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad fue de 21.0 años.

La totalidad de resultados de los estudios clínicos apoyan que GARDASIL 9 fue eficaz contra la enfermedad por VPH y la infección persistente causada por VPH tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58. Por lo tanto, la eficacia para enfermedades cervical, vulvar, vaginal, y anal, verrugas genitales e infección persistente que fue demostrada en los estudios clínicos originales de GARDASIL puede extenderse a GARDASIL 9. En estudios clínicos, se ha demostrado que la eficacia protectora persiste hasta por 5.6 años posdosis 3 para GARDASIL 9.

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

Comparación de Respuestas Inmunes entre GARDASIL® 9 y GARDASIL® para el VPH Tipos 6, 11, 16, y 18 en los Estudios Clínicos para GARDASIL® 9

Estudios que Respaldan la Eficacia de GARDASIL® 9 Frente al VPH Tipos 6, 11, 16, 18

Debido a la alta eficacia de GARDASIL®, no hay ninguna correlación conocida de protección inmune. No se ha establecido la respuesta mínima anti-VPH asociada con protección contra infección y

enfermedad por VPH 6, 11, 16, y 18. Además, la existencia de los antígenos de los tipos 6, 11, 16, y 18 de VPH en ambas, las formulaciones de GARDASIL® 9 y la vacuna activa comparativa (GARDASIL®) debe resultar en ninguno o muy pocos puntos finales de infección y enfermedad asociados con estos tipos de VPH. Un número bajo de puntos finales de eficacia en ambos grupos de vacunación descarta una medición directa de eficacia utilizando puntos finales de enfermedad asociados con estos tipos de VPH.

La eficacia de GARDASIL® 9 contra infección y enfermedad relacionada con los tipos 6, 11, 16, y 18 de VPH se infirió a partir de estudios comparativos con la vacuna tetravalente contra VPH (Tipos 6, 11, 16 y 18), GARDASIL®, en los que GARDASIL® 9 provocó respuestas inmunes medidas por GMT. Estos estudios fueron diseñados para evaluar la no-inferioridad inmunológica de GARDASIL® 9 respecto a GARDASIL®. Por lo tanto, los hallazgos de eficacia de los estudios clínicos pivotales para GARDASIL® contra la enfermedad relacionada con los Tipos 6, 11, 16 y 18 de VPH se extrapolan a GARDASIL® 9 al demostrar que las respuestas inmunes provocadas por GARDASIL® 9 fueron no inferiores a las respuestas inmunes provocadas por GARDASIL®.

Se realizó una comparación de la inmunogenicidad de GARDASIL® 9 con GARDASIL® con respecto a los tipos 6, 11, 16 y 18 de VPH en una población de mujeres de 16 a 26 años de edad del Protocolo 001, niñas de 9 a 15 años de edad del Protocolo 009 y niños de 16 a 26 años de edad del Protocolo 020. Los análisis primarios se realizaron en la población de inmunogenicidad por protocolo que incluyó a las sujetos que recibieron las 3 dosis dentro de los rangos de día predefinidos, cumplieron los criterios establecidos previamente para el intervalo entre la visita del Mes 6 y el Mes 7, no tuvieron desviaciones mayores al protocolo de estudio, y no habían sido expuestos [negativos por PCR (en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad; Protocolo 001) y seronegativos (Protocolos 001, 009 y 020) antes de la primera dosis] a los tipos relevantes de VPH y que permanecieron negativas en la prueba de PCR (en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad; Protocolo 001) a los tipos relevantes de VPH hasta el Mes 7.

Se realizó un análisis estadístico de no inferioridad basado en los GMTs de cLIA anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16, y anti-VPH 18 del Mes 7 entre las mujeres a las que se administró GARDASIL® 9 y a las que se administró GARDASIL®. Las respuestas inmunes, medidas por GMT para GARDASIL® 9 fueron no inferiores a las respuestas inmunes para GARDASIL® (Tabla 8). Por lo tanto, se puede inferir que la eficacia de GARDASIL® 9 contra infección y enfermedad persistente relacionada con los Tipos de VPH 6, 11, 16 o 18 es comparable a la de GARDASIL®.

Tabla 8: Comparación de las Respuestas Inmunes (Basadas en cLIA) Entre GARDASIL® 9 y GARDASIL® para los Tipos 6, 11, 16, y 18 de VPH en la Población de Inmunogenicidad Por Protocolo (PPI)* de Niñas y Mujeres de 9 a 26 Años de Edad y Niños y Hombres de 16 a 26 Años de Edad

POBLACIÓN	GARDASIL 9			GARDASIL			GARDASIL 9/ GARDASIL	
	N[†] (n[‡])	%Seropositivos (95% CI)	GMT (95% CI) mMU[§]/mL	N[†] (n[‡])	%Seropositivos (95% CI)	GMT (95% CI) mMU[§]/mL	Cocien-te de GMT	(95% CI)[#]
Anti-VPH 6								
Niñas de 9 a 15 años de edad	300 (273)	100 (98.7, 100)	1679.4 (1518.9, 1856.9)	300 (261)	100 (98.6, 100)	1565.9 (1412.2, 1736.3)	1.07	(0.93, 1.23)
Niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad	6792 (3993)	99.8 (99.6, 99.9)	893.1 (871.7, 915.1)	6795 (3975)	99.8 (99.7, 99.9)	875.2 (854.2, 896.8)	1.02	(0.99, 1.06)[¶]
Niños y hombres de 16 a 26 años de edad	249 (228)	98.2 (95.6, 99.5)	758.3 (665.9, 863.4)	251 (226)	98.7 (96.2, 99.7)	618.4 (554.0, 690.3)	1.23	(1.04, 1.45)[¶]

Anti-VPH 11								
Niñas de 9 a 15 años de edad	300 (273)	100 (98.7, 100)	1315.6 (1183.8, 1462.0)	300 (261)	100 (98.6, 100)	1417.3 (1274.2, 1576.5)	0.93	(0.80, 1.08)
Niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad	6792 (3995)	100 (99.9, 100)	666.3 (649.6, 683.4)	6795 (3982)	99.9 (99.8, 100)	830.0 (809.2, 851.4)	0.80	(0.77, 0.83)¶
Niños y hombres de 16 a 26 años de edad	249 (228)	100 (98.4, 100)	681.7 (608.9, 763.4)	251 (226)	100 (98.4, 100)	769.1 (683.5, 865.3)	0.89	(0.76, 1.04)¶
Anti-VPH 16								
Niñas de 9 a 15 años de edad	300 (276)	100 (98.7, 100)	6739.5 (6134.5, 7404.1)	300 (270)	100 (98.6, 100)	6887.4 (6220.8, 7625.5)	0.97	(0.85, 1.11)¶
Niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad	6792 (4032)	100 (99.9, 100)	3131.1 (3057.1, 3206.9)	6795 (4062)	100 (99.8, 100)	3156.6 (3082.3, 3232.7)	0.99	(0.96, 1.03)¶
Niños y hombres de 16 a 26 años de edad	249 (234)	100 (98.4, 100)	3924.1 (3513.8, 4382.3)	251 (237)	100 (98.5, 100)	3787.9 (3378.4, 4247.0)	1.04	(0.89, 1.21)¶
Anti-VPH 18								
Niñas de 9 a 15 años de edad	300 (276)	100 (98.7, 100)	1956.6 (1737.3, 2203.7)	300 (269)	100 (98.6, 100)	1795.6 (1567.2, 2057.3)	1.08	(0.91, 1.29)¶
Niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad	6792 (4539)	99.8 (99.7, 99.9)	804.6 (782.7, 827.1)	6795 (4541)	99.7 (99.5, 99.8)	678.7 (660.2, 697.7)	1.19	(1.14, 1.23)¶
Niños y hombres de 16 a 26 años de edad	249 (234)	99.6 (97.6, 100)	884.3 (766.4, 1020.4)	251 (236)	99.6 (97.7, 100)	790.9 (683.0, 915.7)	1.12	(0.91, 1.37)¶

*La población PPI consistió de individuos que recibieron las tres dosis de vacuna dentro de los rangos de días previamente establecidos, no tuvieron desviaciones mayores al protocolo de estudio, cumplieron con los criterios predefinidos para el intervalo entre la visita del Mes 6 y el Mes 7, no habían sido expuestos (negativas por PCR [entre niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad) a los tipos relevantes de VPH (tipos 6, 11, 16 y 18) antes de la dosis 1 y entre niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad que fueron negativas por PCR a los tipos relevantes de VPH por 1 mes después de la dosis 3 (Mes 7). La información para niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad es del Protocolo 001 y la información para niñas de 9 a 15 años de edad es del Protocolo 009. La información de niños y hombres de 16 a 26 años de edad es del Protocolo 020.
†N=Número de individuos aleatorizados al grupo de vacunación respectivo que recibió al menos 1 inyección
‡Número de individuos que contribuyeron al análisis
§mMU = milli unidades Merck
¶valor de p <0.001
#La demostración de no inferioridad requirió que el límite inferior del CI del 95% de la proporción de GMT fuera mayor de 0.67
CI= Intervalo de Confianza
GMT= Títulos Promedio Geométricos
cLIA =Inmunoensayo Competitivo Luminex

Eficacia Profiláctica de GARDASIL® 9 para VPH Tipos 31, 33, 45, 52, y 58 en Niñas y Mujeres de 16 a 26 Años de Edad

Estudios que Respaldan la Eficacia de GARDASIL® 9 Frente al VPH Tipos 31, 33, 45, 52 y 58

La eficacia de GARDASIL® 9 en mujeres de 16 a 26 años de edad se evaluó en un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con un comparador activo (Protocolo 001) que incluyó un total de 14,204 mujeres (GARDASIL® 9 = 7,099; GARDASIL® = 7,105), que fueron incluidas y vacunadas sin una pre-selección para la presencia de infección por VPH. Las participantes fueron seguidas hasta por 67 meses después de la dosis 3, con una duración mediana de 43 meses.

La eficacia primaria está basada en la evaluación de un punto final compuesto de cáncer cervicouterino, cáncer vulvar, cáncer vaginal, NIC 2/3 o AIS, NIV 2/3 y NIVa 2/3 relacionados con los tipos de VPH 31, 33, 45, 52, y 58. La eficacia está sustentada adicionalmente por la evaluación de enfermedad cervical, vulvar y vaginal y enfermedad vaginal de cualquier grado, e infección persistente relacionadas con los tipos de VPH 31, 33, 45, 52, y 58. Además, el estudio también evaluó el impacto de GARDASIL® 9 en las tasas de pruebas anormales de Papanicolaou, de procedimientos cervicales y en genitales externos (es decir, biopsias) y de procedimientos terapéuticos cervicales definitivos relacionados con los tipos 31, 33, 45, 52, y 58 de VPH.

La eficacia se evaluó en la población PPE de mujeres de 16 a 26 años de edad, que no habían sido expuestas a los tipos relevantes de VPH antes de la primera dosis y hasta el Mes 7. La eficacia se midió a partir de la visita del Mes 7. GARDASIL® 9 fue eficaz para prevenir la infección y enfermedad persistentes relacionadas con los tipos 31, 33, 45, 52, y 58 de VPH (Tabla 9). GARDASIL® 9 también redujo la incidencia de pruebas Pap anormales, procedimientos cervicales (es decir, biopsias) y procedimientos terapéuticos cervicales definitivos (incluyendo el procedimiento de extirpación electroquirúrgica con asa [LEEP, por las siglas en inglés para *loop electrosurgical excision procedure*] o conización) relacionados con los tipos 31, 33, 45, 52, y 58 de VPH. Ver Tabla 9.

Tabla 9: Análisis de Eficacia de GARDASIL® 9 Frente al VPH Tipos 31, 33, 45, 52, y 58 en la Población PPE* de Mujeres de 16 a 26 años de edad

Puntos finales de la enfermedad	**GARDASIL® 9 N[†]=7099**		**GARDASIL® N[†]=7105**		**%Eficacia (95% CI)[¶]**
	n[‡]	Número de casos[§]	n[‡]	Número de casos[§]	
NIC 2/3, AIS, Cáncer Cervicouterino, NIV 2/3, NIVa 2/3, Cáncer Vulvar y Cáncer Vaginal relacionados con VPH 31, 33, 45, 52, 58	6016	1	6017	38	97.4 (85.0, 99.9)
NIC 2/3 o AIS relacionados con VPH 31, 33, 45, 52,58[#]	5949	1	5943	35	97.1 (83.5, 99.9)
NIC 2	5949	1	5943	32	96.9 (81.5, 99.8)
NIC 3	5949	0	5943	7	100 (39.4, 100)
NIC 1 relacionada con VPH 31, 33, 45, 52 o 58	5949	1	5943	87	98.9 (94.1, 99.9)
Enfermedad vulvar o vaginal relacionada con el VPH 31, 33, 45, 52 o 58 [Þ]	6009	1	6012	18	94.4 (67.7, 99.7)
NIV 2/3[#] y NIVa 2/3	6009	0	6012	3	100.0 (-71.5, 100.0)
Infección persistente ≥6 Meses relacionada con VPH 31, 33, 45, 52, 58 [ß]	5941	41	5955	946	96.0 (94.6, 97.1)
Infección persistente ≥12 Meses relacionada con el VPH 31, 33, 45, 52, 58 [à]	5941	23	5955	657	96.7 (95.1, 97.9)
ASC-US HR-VPH Positivo o Peor Anormalidad por Pap relacionada con VPH 31, 33, 45, 52, 58[è]	5883	37	5882	506	92.9 (90.2, 95.1)
Biopsia Cervical relacionada con VPH 31, 33, 45, 52, 58	6013	6	6014	253	97.7 (95.1, 99.0)
Procedimiento Terapéutico Cervical Definitivo relacionado con VPH 31, 33, 45, 52, 58[ð]	6013	4	6014	41	90.2 (75.0, 96.8)

*La población PPE consistió de mujeres que recibieron las 3 dosis de la vacuna dentro de 1 año del ingreso, no tuvieron desviaciones mayores al protocolo de estudio y no habían sido expuestas (negativas por PCR y seronegativas) a los tipos relevantes de VPH (Tipos 31, 33, 45, 52, y 58) antes de la dosis 1, y que permanecieron negativas en la prueba de PCR a los tipos relevantes de VPH hasta por 1 mes después de la dosis 3 (Mes 7). La información es del Protocolo 001.
[†]N=Número de mujeres aleatorizadas al grupo de vacunación respectivo que recibieron al menos 1 inyección

[‡]n=Número de mujeres que contribuyeron al análisis
[§]Número de casos= número de mujeres con al menos una visita de seguimiento después del Mes 7
[¶]Las mujeres fueron seguidas hasta 67 meses posdosis 3 (mediana de 43 meses posdosis 3)
[#]No se diagnosticó caso alguno de cáncer cervicouterino, NIV2/3, cáncer vulvar y cáncer vaginal en la población PPE.
[Þ]incluye NIV1/2/3, NIVa1/2/3, condiloma
[ð]Procedimiento de extirpación electroquirúrgica con asa (LEEP) o conización
[ß]Infección persistente detectada en muestras de dos o más visitas consecutivas con diferencia de 6 meses (ventana de visita ±1 mes)
[à]Infección persistente detectada en muestras de tres o más visitas con diferencia de 6 meses (ventana de visita ±1 mes)
[è]Prueba de Papanicolaou
CI=Intervalo de Confianza
ASC-US=Células escamosas atípicas de significancia indeterminada
HR=Alto Riesgo

Evaluación Adicional de la Eficacia de GARDASIL® 9 Contra los Tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH

Debido a que no pudo evaluarse la eficacia de GARDASIL 9 contra placebo, se realizaron los siguientes análisis exploratorios.

Evaluación de la Eficacia de GARDASIL® 9 Contra las Enfermedades Cervicales de Alto Grado Causadas por los Tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH en la PPE

La eficacia de GARDASIL® 9 contra NIC 2 y peor relacionada con VPH Tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58 comparada con GARDASIL® fue de 94.4% (95% CI 78.8; 99.0) con 2/5,952 versus 36/5,947 casos. La eficacia de GARDASIL® 9 contra NIC 3 relacionada con VPH Tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58 comparada con GARDASIL® fue de 100% (95% CI 46.3; 100.0) con 0/5,952 versus 8/5,947 casos. Estos resultados reflejan la eficacia de GARDASIL® 9 versus GARDASIL® contra la enfermedad causada por los tipos 31, 33, 45, 52, y 58 de VPH puesto que ambas vacunas son eficaces para prevenir la enfermedad relacionada con los tipos 6, 11, 16, 18 de VPH.

Impacto de GARDASIL® 9 Contra Biopsia Cervical y Tratamiento Definitivo Relacionado con los Tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH en la PPE

La eficacia de GARDASIL® 9 contra biopsia cervical relacionada con los Tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58 de VPH en comparación con GARDASIL® fue de 95.9% (95% CI 92.7; 97.9) con 11/6,016 versus 262/6,018 casos. La eficacia de GARDASIL® 9 contra tratamiento cervical definitivo (incluyendo el procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa [LEEP] o conización) relacionada con los Tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58 de VPH en comparación con GARDASIL® fue de 90.7% (95% CI 76.3; 97.0) con 4/6,016 versus 43/6,018 casos. Estos resultados reflejan la eficacia de GARDASIL® 9 versus GARDASIL® contra procedimientos asociados con los tipos 31, 33, 45, 52, y 58 de VPH ya que ambas vacunas son eficaces para prevenir enfermedad relacionada con los tipos 6, 11, 16, 18 de VPH.

Estudios de efectividad a largo plazo

Un subgrupo de sujetos que recibió las 3 dosis ha estado siendo seguido hasta por 10 a 14 años después de la vacunación con GARDASIL® 9 con respecto a seguridad, inmunogenicidad y efectividad contra enfermedades clínicas relacionadas con los tipos de VPH 6/11/16/18/31/33/45/52/58.

Se ha observado protección clínica en todos los sujetos en la extensión a largo plazo del estudio de registro Protocolo 001 en la población PPE. No se observó ningún caso de NIC de alto grado hasta los

9.5 años posterior a la dosis 3 (mediana de duración de seguimiento de 6.3 años) en niñas y mujeres que tenían de 16 a 26 años de edad en el momento de la vacunación. En la extensión a largo plazo del Protocolo 002, no se observó ningún caso de neoplasia intraepitelial de alto grado o verrugas genitales hasta los 8.2 años posterior a la dosis 3 (mediana de duración de seguimiento de 7.6 años) en niñas y hasta 8.1 años posterior a la dosis 3 (mediana de duración de seguimiento de 7.6 años) en niños que tenían de 9 a 15 años de edad en el momento de la vacunación con GARDASIL® 9.

Inmunogenicidad de GARDASIL® 9

Ensayos para Medir la Respuesta Inmune

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

Debido a que hubo pocos casos de enfermedad en individuos no expuestos (negativos por PCR y seronegativos) a los tipos de VPH incluidos en la vacuna a nivel basal en el grupo que recibió GARDASIL® 9, no ha sido posible establecer niveles mínimos de anticuerpos que protejan contra la enfermedad clínica causada por los tipos de VPH de la vacuna.

Se utilizaron inmunoensayos específicos de tipo con estándares específicos para el tipo para evaluar la inmunogenicidad a cada tipo de VPH de la vacuna. Estos ensayos midieron anticuerpos contra epítopes neutralizantes para cada tipo de VPH. Las escalas para estos ensayos son únicas para cada tipo de VPH; por lo tanto, no son adecuadas las comparaciones entre los tipos y con otros ensayos.

Respuesta Inmune a GARDASIL® 9 en el Mes 7 en los Estudios Clínicos

Los análisis primarios de inmunogenicidad se realizaron en una población de inmunogenicidad por protocolo (PPI, por las siglas *per-protocol immunogenicity*). Esta población consistió de individuos que recibieron las 3 dosis de la vacuna dentro de los rangos de días predefinidos, cumplieron los criterios previamente establecidos para el intervalo entre la visita del Mes 6 y el Mes 7, no tuvieron desviaciones mayores al protocolo de estudio y no habían sido expuestos [negativos por PCR (en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad) y seronegativas antes de la dosis uno] a los tipos relevantes de VPH y que permanecieron como negativas por PCR (en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad) a los tipos relevantes de VPH hasta el Mes 7.

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

GARDASIL® 9 indujo respuestas robustas anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16, anti-VPH 18, anti-VPH 31, anti-VPH 33, anti-VPH 45, anti-VPH 52, y anti-VPH 58 medidas en el Mes 7 (Tabla 10). En estudios clínicos 99.2% a 100% de quienes recibieron GARDASIL® 9 se volvieron seropositivos para anticuerpos contra los 9 tipos de la vacuna para el Mes 7 entre todos los grupos evaluados. Los GMTs fueron más altos en niñas y niños que en mujeres de 16 a 26 años de edad, y más altos en niños que en niñas y mujeres. Como se esperaba para mujeres de 27 a 45 años de edad (Protocolo 004), los GMTs observados fueron más bajos que los observados en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad.

Tabla 10: Resumen de los Títulos Medios Geométricos anti-VPH al mes 7 por cLIA en la Población PPI*

Población	N†	n‡	% Seropositivos (95% CI)	GMT (95% CI) mMU§/mL
Anti-VPH 6				
Niñas de 9 a 15 años de edad	2805	2349	99.7 (99.4, 99.9)	1744.6 (1684.7, 1806.7)
Niños de 9 a 15 años de edad	1239	1055	99.9 (99.5, 100)	2085.3 (1984.2, 2191.6)
Mujeres de 16 a 26 años de edad	7260	4321	99.8 (99.6, 99.9)	893.7 (873.5, 914.3)
Anti-VPH 11				
Niñas de 9 a 15 años de edad	2805	2350	99.9 (99.7, 100)	1289.7 (1244.3, 1336.8)
Niños de 9 a 15 años de edad	1239	1055	100 (99.7, 100)	1469.2 (1397.7, 1544.4)
Mujeres de 16 a 26 años de edad	7260	4327	100 (99.9, 100)	669.3 (653.6, 685.4)
Anti-VPH 16				
Niñas de 9 a 15 años de edad	2805	2405	99.9 (99.7, 100)	7159.9 (6919.7, 7408.5)
Niños de 9 a 15 años de edad	1239	1076	100 (99.7, 100)	8444.9 (8054.2, 8854.5)
Mujeres de 16 a 26 años de edad	7260	4361	100 (99.9, 100)	3159.0 (3088.6, 3231.1)
Anti-VPH 18				
Niñas de 9 a 15 años de edad	2805	2420	99.9 (99.6, 100)	2085.5 (2002.2, 2172.3)
Niños de 9 a 15 años de edad	1239	1074	100 (99.7, 100)	2620.4 (2474.3, 2775.2)
Mujeres de 16 a 26 años de edad	7260	4884	99.8 (99.7, 99.9)	809.9 (789.2, 831.1)
Anti-VPH 31				
Niñas de 9 a 15 años de edad	2805	2397	100 (99.8, 100)	1883.3 (1811.3, 1958.1)
Niños de 9 a 15 años de edad	1239	1069	100 (99.7, 100)	2173.5 (2057.0, 2296.6)
Mujeres de 16 a 26 años de edad	7260	4806	99.8 (99.6, 99.9)	664.8 (647.4, 682.6)
Anti-VPH 33				
Niñas de 9 a 15 años de edad	2805	2418	99.9 (99.7, 100)	960.6 (927.5, 994.9)
Niños de 9 a 15 años de edad	1239	1076	100 (99.7, 100)	1178.6 (1120.9, 1239.4)
Mujeres de 16 a 26 años de edad	7260	5056	99.7 (99.5, 99.8)	419.2 (409.6, 429.1)
Anti-VPH 45				
Niñas de 9 a 15 años de edad	2805	2430	99.8 (99.6, 100)	728.7 (697.6, 761.2)
Niños de 9 a 15 años de edad	1239	1079	100 (99.7, 100)	841.7 (790.0, 896.7)
Mujeres de 16 a 26 años de edad	7260	5160	99.6 (99.4, 99.7)	254.1 (247.0, 261.5)
Anti-VPH 52				
Niñas de 9 a 15 años de edad	2805	2426	99.9 (99.7, 100)	978.2 (942.8, 1015.0)
Niños de 9 a 15 años de edad	1239	1077	100 (99.7, 100)	1062.2 (1007.2, 1120.2)
Mujeres de 16 a 26 años de edad	7260	4792	99.8 (99.6, 99.9)	382.4 (373.0, 392.0)
Anti-VPH 58				
Niñas de 9 a 15 años de edad	2805	2397	99.9 (99.7, 100)	1306.0 (1259.8, 1354.0)
Niños de 9 a 15 años de edad	1239	1072	100 (99.7, 100)	1545.8 (1470.6, 1624.8)
Mujeres de 16 a 26 años de edad	7260	4818	99.8 (99.6, 99.9)	489.2 (477.5, 501.2)

*La población PPI consistió de individuos que recibieron las tres dosis de la vacuna dentro de los rangos de día previamente definidos, no tuvieron desviaciones mayores al protocolo de estudio, cumplieron con los criterios previamente definidos para el intervalo entre la visita del Mes 6 y el Mes 7, y no habían sido expuestos (negativos por PCR [entre niñas de 16 a 26 años de edad] y seronegativos) a los tipos relevantes de VPH (tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58) antes de la dosis 1, y entre niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad, negativas por PCR a los tipos relevantes de VPH hasta el mes 1 Posdosis 3 (Mes 7). La información es de los Protocolos 001, 002, 005, 007 y 009.
†Número de individuos aleatorizados al grupo de vacunación respectivo que recibieron por lo menos 1 inyección
‡Número de individuos que contribuyeron al análisis
§mMU = mili unidades Merck
cLIA = Inmunoensayo Competitivo Luminex
CI = Intervalo de Confianza
GMT=Títulos Promedio Geométricos

La Tabla 10 presenta la información de inmunogenicidad al Mes 7 para niñas y mujeres y para niños. Las respuestas anti-VPH al Mes 7 entre niñas de 9 a 15 años de edad fueron comparables a las respuestas anti-VPH en mujeres de 16 a 26 años de edad en la base de datos combinada de estudios de inmunogenicidad para GARDASIL® 9. Las respuestas anti-VPH al Mes 7 entre niños de 9 a 15 años de edad fueron comparables a las respuestas anti-VPH tanto en mujeres de 16 a 26 años de edad como en niñas de 9 a 15 años de edad.

Con base en esta extrapolación de inmunogenicidad, se infiere la eficacia de GARDASIL® 9 en niñas y niños de 9 a 15 años de edad.

Estudio que Sustenta la Efectividad de GARDASIL® 9 contra los Tipos de VPH de la Vacuna en Niños y Hombres de 16 a 26 Años de Edad

La efectividad de GARDASIL® 9 contra infección persistente y enfermedad relacionadas con los tipos de VPH de la vacuna en niños y hombres de 16 a 26 años de edad se infirió de la comparación de no inferioridad de GMTs en el Protocolo 003 después de la vacunación con GARDASIL® 9 en niños y hombres de 16 a 26 años de edad, con los de niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad. Los análisis primarios se realizaron en la población por protocolo, la cual incluyó a sujetos que recibieron las 3 dosis dentro de los días definidos previamente, cumplieron los criterios definidos previamente para el intervalo entre la visita del Mes 6 y el Mes 7, no tuvieron desviaciones mayores al protocolo de estudio, y fueron seronegativos a los tipos relevantes de VPH antes de la dosis 1. Los GMTs anti-VPH al Mes 7 entre niños y hombres de 16 a 26 años de edad (HM) fueron no inferiores a los GMTs anti-VPH entre niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad (Tabla 11). Los GMTs anti-VPH al Mes 7 entre MSM de 16 a 26 años de edad (negativos a HIV) fueron más bajos que en HM de 16 a 26 años de edad. La diferencia en GMT en MSM de 16 a 26 años de edad en relación con HM fue de 0.6 a 0.8; los GMTs anti-VPH para los sujetos MSM variaron entre 157.5 y 2,294.0 mMU/mL. Las diferencias observadas con GARDASIL® 9 para MSM en comparación con HM fueron generalmente similares a las observadas previamente con GARDASIL®. En el Protocolo 003, 99.6% a 100% en la población HM y 99.4 a 100% en la población MSM que recibieron GARDASIL® 9 se volvieron seropositivos para anticuerpos contra los 9 tipos de la vacuna en el Mes 7.

Tabla 11: Comparación de Respuestas Inmunes (Basadas en cLIA) Entre las Poblaciones PPI* de Niñas y Mujeres de 16 a 26 Años de Edad y Niños y Hombres de 16 a 26 Años de Edad para Todos los Tipos de VPH en la Vacuna GARDASIL® 9

Población	N[†]	n[‡]	GMT mMU[§]/mL	Proporción de GMT relativo a niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad (95% CI)[#]
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 PPI consistió en individuos que recibieron las 3 dosis de la vacuna dentro de los días definidos previamente, no tuvieron desviaciones mayores al protocolo de estudio, cumplieron con los criterios previamente definidos para el intervalo entre la visita del Mes 6 y el Mes 7, y eran seronegativos a los tipos relevantes de VPH (tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58) antes de la dosis 1. La información es del Protocolo 003.
[†]Número de individuos aleatorizados al grupo de vacunación respectivo que recibieron al menos 1 inyección
[‡]Número de individuos que contribuyeron al análisis
[§]mMU = mili unidades Merck
[#]La demostración de no inferioridad requirió que el límite inferior del CI del 95% de la proporción de GMT fuera mayor de 0.67
cLIA = Inmunoensayo Competitivo Luminex
CI = Intervalo de Confianza
GMT = Títulos Promedio Geométricos

Con base en esta extrapolación de inmunogenicidad, se infiere la eficacia de GARDASIL® 9 en niños y hombres de 16 a 26 años de edad.

Mujeres de 27 años de edad y mayores

La efectividad de GARDASIL® 9 contra la infección y la enfermedad persistentes relacionada con los tipos de VPH en la vacuna en mujeres de 27 a 45 años de edad se infirió con base en los GMTs de no inferioridad después de la vacunación con GARDASIL® 9 en mujeres de 27 a 45 años de edad, comparadas con niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad y la demostración de eficacia de GARDASIL® en niñas y mujeres de 16 a 45 años de edad. En el Protocolo 004, GARDASIL® 9 indujo tasas de seroconversión para los nueve tipos de VPH de la vacuna mayores del 99% en niñas y

mujeres de 16 a 45 años de edad. Los GMTs de anticuerpos anti-VPH al Mes 7 entre mujeres de 27 a 45 años de edad fueron no inferiores a los GMTs de anticuerpos anti-VPH entre niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad para VPH 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 con proporciones de GMT entre 0.66 y 0.73. En un análisis *post hoc* para VPH 6 y 11, también se cumplieron los criterios de no inferioridad, con proporciones de GMT de 0.81 y 0.76, respectivamente. Estos resultados sustentan la eficacia de GARDASIL® 9 en mujeres de 27 a 45 años de edad.

Tabla 12: Comparación de Respuestas Inmunes (con Base en cLIA) Entre las Poblaciones PPI* de Mujeres de 27 a 45 Años de Edad y Niñas y Mujeres de 16 a 26 Años de Edad para los Tipos de VPH de la Vacuna GARDASIL® 9

Población	N[†]	n[‡]	GMT mMU[§]/mL	Proporción GMT relacionado a niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad (95% CI)[#]
Anti-VPH 6				
Mujeres de 27 a 45 años de edad	640	448	638.4	0.81 (0.73, 0.90)
Niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad	570	421	787.8	1
Anti-VPH 11				
Mujeres de 27 a 45 años de edad	640	448	453.5	0.76 (0.69, 0.83)
Niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad	570	421	598.7	1
Anti-VPH 16				
Mujeres de 27 a 45 años de edad	640	448	2147.5	0.70 (0.63, 0.77)[¶]
Niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad	570	436	3075.8	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 PPI consistió de mujeres que recibieron las 3 dosis de la vacuna dentro de los rangos de días previamente definidos, no tuvieron desviaciones mayores al protocol de estudio, cumplieron con los criterios definidos previamente para el intervalo entre la visita del Mes 6 y el Mes 7, y fueron seronegativos al (los) tipo(s) relevante(s) de VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58) antes de la dosis 1. La información es del Protocolo 004.
[†]Número de mujeres aleatorizadas al grupo de vacunación respectivo que recibieron al menos 1 inyección
[‡]Número de mujeres que contribuyeron al análisis
[§]mMU=mili-Unidades Merck
[¶]valor de p <0.001
[#]La demostración de no inferioridad requirió que el límite inferior del CI del 95% de la proporción de GMT fuera mayor de 0.50
cLIA=Inmunoensayo Competitivo Luminex
CI=Intervalo de Confianza
GMT=Títulos Promedio Geométricos

Hombres de 27 Años de Edad y Mayores

No se ha estudiado GARDASIL® 9 en hombres de 27 años de edad y mayores. En hombres de 27 años de edad y mayores, la eficacia de GARDASIL® 9 fue inferida con base en (1) la alta eficacia de GARDASIL® en niñas y mujeres de 16 a 45 años de edad y (2) la eficacia e inmunogenicidad

comparables de GARDASIL® y GARDASIL® 9 en individuos menores de 27 años de edad y (3) la robusta inmunogenicidad de GARDASIL® en niños y hombres de 16 a 45 años de edad.

Respuestas Inmunes a GARDASIL® 9 Usando un Esquema de 2 Dosis en Individuos de 9 a 14 Años de Edad

El Protocolo 010 midió las respuestas de anticuerpos anti-VPH a los 9 tipos de VPH después de la vacunación con GARDASIL® 9 en las siguientes cohortes: niñas y niños de 9 a 14 años de edad que recibieron 2 dosis con un intervalo de 6 o 12 meses (+/- 1 mes); niñas de 9 a 14 años de edad que recibieron 3 dosis (a los 0, 2, 6 meses); y mujeres de 16 a 26 años de edad que recibieron 3 dosis (a los 0, 2, 6 meses).

Los GMTs fueron no inferiores en niñas y niños que recibieron 2 dosis de GARDASIL® 9 (ya sea a los 0, 6 meses o a los 0, 12 meses) a los GMTs en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad que recibieron 3 dosis de GARDASIL® 9 (a los 0, 2, 6 meses) para cada uno de los 9 tipos de VPH de la vacuna. Sobre la base de esta extrapolación de inmunogenicidad, se infiere la eficacia de un esquema de 2 dosis de GARDASIL® 9 en niñas y niños de 9 a 14 años de edad. Un mes después de la última dosis del esquema asignado, entre 97.9% y 100% de sujetos entre todos los grupos se volvieron seropositivos para anticuerpos contra los 9 tipos de VPH de la vacuna (Tabla 13).

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 la vacuna fueron numéricamente menores para algunos tipos de la vacuna después de un esquema de 2 dosis que en niñas de 9 a 14 años de edad después de un esquema de 3 dosis (tipos de VPH 18, 31, 45, y 52 después de 0, 6 meses y del VPH tipo 45 después de 0, 12 meses; Tabla 13). Se desconoce la importancia clínica de estos hallazgos.

Se observó persistencia de la respuesta de anticuerpos a GARDASIL® 9 durante 3 años en niñas y niños que tenían de 9 a 14 años de edad en el momento de la vacunación que recibieron 2 dosis con un intervalo de 6 meses o 12 meses. En el Mes 36, también se cumplieron los criterios de no inferioridad para GMTs en niñas y niños de 9 a 14 años de edad que recibieron 2 dosis con un intervalo de 6 meses (+/- 1 mes) en comparación con los GMTs en mujeres de 16 a 26 años de edad que recibieron 3 dosis de GARDASIL® 9.

No se ha establecido la duración de la protección de un esquema de 2 dosis de GARDASIL® 9.

Tabla 13. Resumen de Títulos Promedio Geométricos Anti-VPH cLIA en la Población PPI* un Mes Después de la última Dosis de la Vacuna Entre sujetos que Recibieron 2 Dosis† o 3 Dosis† de GARDASIL® 9

Población (Esquema)	N	n	GMT (95% CI) mMU[§]/mL
Anti-VPH 6			
Niñas de 9 a 14 años de edad (0, 6)[†]	301	258	1657.9 (1479.6, 1857.6)
Niños de 9 a 14 años de edad (0, 6)[†]	301	263	1557.4 (1391.5, 1743.1)
Niñas de 9 a 14 años de edad (0, 12)[†]	150	123	2685.7 (2274.6, 3171.2)
Niños de 9 a 14 años de edad (0, 12)[†]	150	134	2672.4 (2279.1, 3133.5)
Niñas de 9 a 14 años de edad (0, 2, 6)[†]	300	254	1496.1 (1334.1, 1677.8)
Mujeres de 16 a 26 años de edad (0, 2, 6)[†]	314	238	770.9 (684.8, 867.9)
Anti-VPH 11			
Niñas de 9 a 14 años de edad (0, 6)[†]	301	258	1388.9 (1240.4, 1555.3)
Niños de 9 a 14 años de edad (0, 6)[†]	301	264	1423.9 (1273.2, 1592.3)
Niñas de 9 a 14 años de edad (0, 12)[†]	150	123	2915.9 (2475.1, 3435.1)
Niños de 9 a 14 años de edad (0, 12)[†]	150	134	2965.9 (2534.9, 3470.1)
Niñas de 9 a 14 años de edad (0, 2, 6)[†]	300	254	1306.3 (1165.5, 1464.0)
Mujeres de 16 a 26 años de edad (0, 2, 6)[†]	314	238	580.5 (516.0, 653.0)
Anti-VPH 16			
Niñas de 9 a 14 años de edad (0, 6)[†]	301	272	8004.9 (7160.5, 8948.8)
Niños de 9 a 14 años de edad (0, 6)[†]	301	273	8474.8 (7582.4, 9472.3)
Niñas de 9 a 14 años de edad (0, 12)[†]	150	129	13828.1 (11780.6, 16231.5)
Niños de 9 a 14 años de edad (0, 12)[†]	150	135	14825.2 (12675.7, 17339.3)
Niñas de 9 a 14 años de edad (0, 2, 6)[†]	300	269	6996.0 (6254.1, 7825.8)
Mujeres de 16 a 26 años de edad (0, 2, 6)[†]	314	249	3154.0 (2807.1, 3543.7)
Anti-VPH 18			
Niñas de 9 a 14 años de edad (0, 6)[†]	301	272	1872.8 (1651.6, 2123.6)
Niños de 9 a 14 años de edad (0, 6)[†]	301	272	1860.9 (1641.1, 2110.2)
Niñas de 9 a 14 años de edad (0, 12)[†]	150	129	2696.0 (2252.4, 3227.0)
Niños de 9 a 14 años de edad (0, 12)[†]	150	137	2922.5 (2454.7, 3479.5)
Niñas de 9 a 14 años de edad (0, 2, 6)[†]	300	270	2049.3 (1806.4, 2324.8)
Mujeres de 16 a 26 años de edad (0, 2, 6)[†]	314	267	761.5 (670.8, 864.5)
Anti-VPH 31			
Niñas de 9 a 14 años de edad (0, 6)[†]	301	272	1436.3 (1272.1, 1621.8)
Niños de 9 a 14 años de edad (0, 6)[†]	301	271	1498.2 (1326.5, 1692.0)
Niñas de 9 a 14 años de edad (0, 12)[†]	150	132	2086.4 (1761.7, 2471.1)
Niños de 9 a 14 años de edad (0, 12)[†]	150	136	2148.1 (1818.3, 2537.7)
Niñas de 9 a 14 años de edad (0, 2, 6)[†]	300	271	1748.3 (1548.1, 1974.5)
Mujeres de 16 a 26 años de edad (0, 2, 6)[†]	314	264	572.1 (505.8, 647.2)
Anti-VPH 33			
Niñas de 9 a 14 años de edad (0, 6)[†]	301	273	1030.0 (920.4, 1152.7)
Niños de 9 a 14 años de edad (0, 6)[†]	301	271	1040.0 (928.9, 1164.3)
Niñas de 9 a 14 años de edad (0, 12)[†]	150	132	2037.4 (1737.6, 2389.0)
Niños de 9 a 14 años de edad (0, 12)[†]	150	137	2363.6 (2021.6, 2763.3)
Niñas de 9 a 14 años de edad (0, 2, 6)[†]	300	275	796.4 (712.0, 890.9)
Mujeres de 16 a 26 años de edad (0, 2, 6)[†]	314	279	348.1 (311.5, 389.1)
Anti-VPH 45			
Niñas de 9 a 14 años de edad (0, 6)[†]	301	274	357.6 (313.7, 407.6)
Niños de 9 a 14 años de edad (0, 6)[†]	301	273	352.3 (309.0, 401.7)
Niñas de 9 a 14 años de edad (0, 12)[†]	150	132	439.6 (366.0, 528.0)
Niños de 9 a 14 años de edad (0, 12)[†]	150	136	397.6 (331.9, 476.2)
Niñas de 9 a 14 años de edad (0, 2, 6)[†]	300	275	661.7 (580.6, 754.1)
Mujeres de 16 a 26 años de edad (0, 2, 6)[†]	314	280	213.6 (187.7, 243.2)
Anti-VPH 52			
Niñas de 9 a 14 años de edad (0, 6)[†]	301	272	581.1 (521.9, 647.1)
Niños de 9 a 14 años de edad (0, 6)[†]	301	273	640.4 (575.2, 713.0)
Niñas de 9 a 14 años de edad (0, 12)[†]	150	131	1028.2 (885.0, 1194.7)
Niños de 9 a 14 años de edad (0, 12)[†]	150	137	1222.7 (1055.9, 1415.9)
Niñas de 9 a 14 años de edad (0, 2, 6)[†]	300	275	909.9 (817.6, 1012.5)
Mujeres de 16 a 26 años de edad (0, 2, 6)[†]	314	271	364.2 (327.0, 405.6)

Anti-VPH 58			
Niñas de 9 a 14 años de edad (0, 6)†	301	270	1251.2 (1119.6, 1398.4)
Niños de 9 a 14 años de edad (0, 6)†	301	270	1325.7 (1186.2, 1481.6)
Niñas de 9 a 14 años de edad (0, 12)†	150	129	2244.7 (1919.2, 2625.3)
Niños de 9 a 14 años de edad (0, 12)†	150	136	2650.7 (2275.6, 3087.6)
Niñas de 9 a 14 años de edad (0, 2, 6)†	300	273	1229.3 (1100.7, 1373.0)
Mujeres de 16 a 26 años de edad (0, 2, 6)†	314	261	491.1 (438.6, 549.8)

*La población PPI consistió en individuos que recibieron todas las vacunas asignadas dentro de los días definidos previamente, no tuvieron desviaciones mayores al protocolo de estudio, cumplieron los criterios definidos previamente para el intervalo entre la última dosis de vacuna y la recolección de sangre para evaluación de inmunogenicidad, y fueron seronegativos a los tipos relevantes de VPH (tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58) antes de la dosis 1.
†Esquema de 2 dosis (0, 6): vacunación el Día 1 y Mes 6; esquema de 2 dosis (0, 12): vacunación el Día 1 y Mes 12; esquema de 3 dosis (0, 2, 6): vacunación el Día 1, Mes 2, y Mes 6. La información es del Estudio 8 (NCT01984697).
§mMU = mili unidades Merck.
N = Número de individuos aleatorizados al grupo de vacunación respectivo que recibieron al menos 1 inyección.
n = Número de individuos que contribuyeron al análisis.
CI = Intervalo de Confianza
cLIA = Inmunoensayo Competitivo Luminex
GMT= Título Promedio Geométrico

Variación en el Esquema de Dosificación en Mujeres de 16 a 26 Años de Edad

Todas las mujeres evaluadas para eficacia en la población PPE del Protocolo 001 recibieron las 3 dosis de la vacuna dentro de un periodo de 1 año, independientemente del intervalo entre las dosis. Un análisis de información de respuesta inmune sugiere que la flexibilidad de ±1 mes para la Dosis 2 (es decir, del Mes 1 al Mes 3 en el esquema de vacunación) y la flexibilidad de ±2 meses para la Dosis 3 (es decir, del Mes 4 al Mes 8 en el esquema de vacunación), no impactan de manera importante las respuestas inmunes a GARDASIL® 9 *[ver 2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN, 2.2 Administración de GARDASIL® 9 En Individuos Que Han Sido Vacunados Previamente con GARDASIL®.]*

Persistencia de la Respuesta Inmune a GARDASIL® 9

La La persistencia de la respuesta de anticuerpos después de un esquema completo de vacunación con GARDASIL® 9 se está estudiando en un subgrupo de individuos que serán seguidos durante al menos 10 años después de la vacunación para registrar información de seguridad, inmunogenicidad y efectividad.

En niños y niñas de 9 a 15 años de edad (Protocolo 002), se ha demostrado la persistencia de la respuesta de anticuerpos durante al menos 7 años; dependiendo del tipo de VPH, 91 a 99% de los sujetos fueron seropositivos.

En niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad (Protocolo 001), se ha demostrado la persistencia de la respuesta de anticuerpos durante al menos 5 años; dependiendo del tipo de VPH, 78 a 100% de las mujeres fueron seropositivas. La eficacia se mantuvo en todas las mujeres independientemente del estatus de seropositividad para cualquier tipo de VPH de la vacuna hasta el final del estudio (hasta 67 meses después de la dosis 3; mediana de duración de seguimiento de 43 meses).

Los GMTs para VPH-6, 11, 16 y 18 fueron numéricamente comparables en sujetos que recibieron GARDASIL® o GARDASIL® 9 durante al menos 3.5 años.

Evidencia de Respuesta Anamnésica (Memoria Inmunológica)
Se observó evidencia de una respuesta anamnésica en mujeres vacunadas que fueron seropositivas a los tipos de VPH relevantes antes de la vacunación. Además, mujeres (n=150) que recibieron 3 dosis

de GARDASIL 9 en el Protocolo 001 y una dosis de reto 5 años más tarde, exhibieron una respuesta anamnésica rápida y potente que excedió los GMTs anti-VPH observados 1 mes después de la dosis 3.

Administración de GARDASIL® 9 a Individuos Vacunados Previamente con GARDASIL®

El Protocolo 006 evaluó la inmunogenicidad de GARDASIL® 9 en 921 niñas y mujeres (12 a 26 años de edad) que habían sido vacunados previamente con GARDASIL®. Previo al enrolamiento en el estudio, más del 99% de los sujetos habían recibido 3 inyecciones de GARDASIL® dentro de un periodo de un año. El intervalo de tiempo entre la última inyección de GARDASIL® y la primera inyección de GARDASIL® 9 varió aproximadamente entre 12 y 36 meses.

La seropositividad al VPH tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58 en la población por protocolo varió de 98,3 a 100% para el Mes 7 en individuos que recibieron GARDASIL® 9. Los GMTs al VPH tipos 31, 33, 45, 52, y 58 fueron más bajos en la población que no había recibido previamente GARDASIL® en los Protocolos 001, 002, 005, 007 y 009. No se ha evaluado la eficacia de GARDASIL® 9 en la prevención de infección y enfermedad relacionada con el VPH tipos 31, 33, 45, 52, y 58 en individuos vacunados previamente con GARDASIL®.

Uso Concomitante de GARDASIL® 9 con Otras Vacunas

Menactra [Vacuna de Polisacáridos Meningocócicos (Grupos A, C, Y y W-135), Conjugada con Toxoide Diftérico] y Adacel [Toxoide Tetánico, Toxoide Diftérico Reducido y Vacuna Adsorbida de Tosferina Acelular (Tdap)]

En el Protocolo 005, se evaluaron la seguridad e inmunogenicidad de la administración concomitante de GARDASIL® 9 con Menactra [Vacuna de Polisacáridos Meningocócicos (Grupos A, C, Y y W-135) combinada con Toxoide Diftérico] y Adacel [Vacuna Adsorbida de Toxoide Tetánico, Toxoide Diftérico Reducido y Tosferina Acelular (Tdap)] (misma visita, inyecciones en sitios distintos) en un estudio de 1,237 niños y niñas de 11 a 15 años de edad en el momento del ingreso al estudio.

Un grupo recibió GARDASIL® 9 en una extremidad y ambas, Menactra y Adacel, como inyecciones separadas, en la extremidad opuesta, de manera concomitante el Día 1 (n = 619). El segundo grupo recibió la primera dosis de GARDASIL® 9 el Día 1 en una extremidad y después Menactra y Adacel, como inyecciones separadas, al Mes 1, en la extremidad opuesta (n = 618). Los sujetos en ambos grupos de vacunación recibieron la segunda dosis de GARDASIL® 9 al Mes 2 y la tercera dosis al Mes 6. Se evaluó la inmunogenicidad para todas las vacunas 1 mes después de completar la serie de vacunación (1 dosis para Menactra y Adacel y 3 dosis para GARDASIL® 9).

La administración concomitante de GARDASIL® 9 con Menactra y Adacel no interfirió con la respuesta de anticuerpos a ninguno de los antígenos de la vacuna, cuando GARDASIL® 9 se administró de manera conjunta con Menactra y Adacel o por separado.

Repevax [Vacuna contra Difteria, Tétanos, Tosferina (componente acelular) y Poliomielitis (inactivada), (adsorbida, contenido de antígeno(s), reducido) (dTap-IPV)]

En el Protocolo 007, se evaluaron la seguridad e inmunogenicidad de la administración concomitante de GARDASIL® 9 con Repevax [Vacuna contra Difteria, Tétanos, Tosferina (componente, acelular) y Poliomielitis (inactivada), (adsorbida, contenido reducido de antígeno(s)) (dTap-IPV)] (misma visita, inyecciones en sitios distintos) en un estudio de 1,053 niños y niñas de 11 a 15 años de edad en el momento del ingreso al estudio.

Un grupo recibió GARDASIL® 9 en una extremidad y Repevax en la extremidad opuesta, de forma concomitante el Día 1 (n = 525). El segundo grupo recibió la primera dosis de GARDASIL® 9 el Día 1 en una extremidad y entonces Repevax en el Mes 1 en la extremidad opuesta (n = 528). Los sujetos en 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 para todas las vacunas 1 mes después de completar la serie de vacunación (1 dosis para Repevax y 3 dosis para GARDASIL® 9).

La administración concomitante de GARDASIL® 9 con Repevax no interfirió con la respuesta de anticuerpos a ninguno de los antígenos de las vacunas cuando GARDASIL® 9 se administró de forma concomitante o de manera separada con Repevax.

Eventos Adversos Graves en Estudios Clínicos de GARDASIL® 9

Se recolectaron los eventos adversos graves a lo largo del periodo completo de estudio para los siete estudios clínicos integrados para GARDASIL® 9. De los 15,778 individuos a los que se administró GARDASIL® 9 y tuvieron seguimiento de seguridad, 356 reportaron un evento adverso grave, lo que representa el 2.3% de la población. Cuatro individuos a los que se administró GARDASIL® 9 reportaron al menos un evento adverso grave que fue determinado como relacionado con la vacuna. Cuatro eventos adversos graves relacionados con la vacuna que ocurrieron durante el periodo del estudio fueron pirexia, alergia a la vacuna, crisis asmática y cefalea.

11. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

11.1 Clase Terapéutica

GARDASIL® 9 es una vacuna recombinante que protege frente a 9 genotipos del Virus Papiloma Humano (VPH).

11.2 Mecanismo de Acción

El VPH solamente infecta a los seres humanos. Estudios en animales con papilomavirus animales análogos sugieren que la eficacia de las vacunas VLP L1 puede involucrar el desarrollo de respuestas inmunes humorales. Los seres humanos desarrollan una respuesta inmune humoral a la vacuna, aunque se desconoce el mecanismo de protección exacto.

PARTE IV: INFORMACIÓN PRECLÍNICA

12. TOXICOLOGÍA ANIMAL

12.1 Carcinogénesis

GARDASIL® 9 no ha sido evaluada para el potencial de causar carcinogenicidad.

12.2 Mutagénesis

GARDASIL® 9 no ha sido evaluada para el potencial de causar genotoxicidad.

12.3 Reproducción

GARDASIL® 9 administrada a ratas hembra en una dosis aproximadamente 240 veces la dosis humana (en una base de mg/kg) no tuvo efectos en el desempeño del apareamiento, fertilidad, o supervivencia embrionaria/fetal.

12.4 Desarrollo

GARDASIL® 9 administrada a ratas hembra en una dosis aproximadamente 160 veces la dosis humana (en una base de mg/kg) no tuvo efectos en el desarrollo, comportamiento, desempeño reproductivo o fertilidad de las crías. Los anticuerpos frente a todos los 9 tipos de VPH se transfirieron a la cría durante el periodo de gestación y la lactancia.

12.5 Toxicidad de dosis repetida y tolerancia local

Se realizó un estudio de toxicidad de dosis repetida en ratas en una dosis aproximadamente 250 veces la dosis humana (en una base de mg/kg) y no se identificaron riesgos especiales para los humanos.

PARTE V. INFORMACIÓN DE CMC (QUÍMICA, MANUFACTURA Y CONTROLES)

13. NOMBRE DEL FÁRMACO

Vacuna 9-valente contra el Virus del Papiloma Humano, Recombinante

14. FORMA FARMACÉUTICA

GARDASIL 9 es una suspensión para administración intramuscular disponible en viales de dosis única de 0.5 mL y jeringas prellenadas.

15. CARACTERÍSTICAS FARMACÉUTICAS

15.1 Química

GARDASIL 9, Vacuna 9-valente contra el Virus del Papiloma Humano, Recombinante, es una vacuna 9-valente no infecciosa recombinante preparada a partir de partículas parecidas al virus (VLPs, por las siglas en inglés para *virus-like particles*), de la proteína de la cápside principal (L1) de los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58 de VPH. Las proteínas L1 se producen mediante fermentaciones por separado utilizando *Saccharomyces cerevisiae* recombinante y auto-ensambladas en VLPs. El proceso de fermentación involucra el crecimiento de *S. cerevisiae* en un medio de fermentación definido químicamente que incluye vitaminas, aminoácidos, sales minerales y carbohidratos. Las VLPs son liberadas de células de levadura mediante ruptura celular y purificadas mediante una serie de métodos químicos y físicos. Las VLPs purificadas son adsorbidas en un adyuvante preformado que contiene aluminio (Sulfato Hidroxifosfato de Aluminio Amorfo, o AAHS [por el nombre en inglés, *Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate*). La vacuna 9-valente de VLP de VPH es una suspensión líquida estéril que se prepara al combinar las VLPs adsorbidas de cada tipo de VPH y cantidades adicionales de la formulación de adyuvante que contiene aluminio y el amortiguador de purificación final.

15.2 Composición

Ingrediente Activo
GARDASIL 9 es una preparación estéril para administración intramuscular. Cada dosis de 0.5 mL contiene aproximadamente 30 mcg de proteína L1 de VPH 6, 40 mcg de proteína L1 de VPH 11, 60 mcg de proteína L1 de VPH 16, 40 mcg de proteína L1 de VPH 18, 20 mcg de proteína L1 de VPH 31, 20 mcg de proteína L1 de VPH 33, 20 mcg de proteína L1 de VPH 45, 20 mcg de proteína L1 de VPH 52, y 20 mcg de proteína L1 de VPH 58.

Ingredientes Inactivos (Lista de excipientes)

Cada dosis de 0.5 mL de la vacuna contiene aproximadamente 500 mcg de aluminio (como Adyuvante de Sulfato Hidroxifosfato de Aluminio Amorfo), 9.56 mg de cloruro de sodio, 0.78 mg de L-histidina, 50 mcg de polisorbato 80, 35 mcg de borato de sodio, y agua inyectable. El producto no contiene un conservador o antibióticos.

Antes de agitar, GARDASIL 9 puede aparecer como un líquido claro con un precipitado blanco. Después de una agitación completa, GARDASIL 9 es un líquido blanco, turbio.

15.3 Almacenamiento

Precauciones Especiales para el Almacenamiento
Guardar refrigerada entre 2 y 8°C (36 a 46°F). No congelar. Proteger de la luz.

GARDASIL 9 debe administrarse tan pronto como sea posible después de ser sacada de refrigeración. Se puede administrar GARDASIL 9 siempre y cuando el tiempo total (excursiones múltiples acumuladas) fuera del refrigerador (a temperaturas entre 8°C y 25°C) no exceda de 72 horas. También se permiten excursiones múltiples acumuladas entre 0°C y 2°C siempre y cuando el tiempo total entre 0°C y 2°C no exceda de 72 horas. Sin embargo, estas no son recomendaciones para el almacenamiento.

Deseche el producto si está congelado, hay presencia de partículas, o si aparece decoloración.

GARDASIL® 9 Vacuna Recombinante Nonavalente contra el Virus de Papiloma Humano
Reg. Sanitario No. INVIMA 2017M-0017725.

Este documento fue actualizado por última vez en Junio 2021

MSD