



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-80768452-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2019-80768452-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANOFI PASTEUR S.A. solicita la autorización de nuevos rótulos y prospectos para la especialidad medicinal denominada MENACTRA / VACUNA ANTIMENINGOCCICA POLISACÁRIDA CONTRA GRUPOS A, C, Y y W-135 CONJUGADA CON TOXOIDE DIFTÉRICO, forma farmacéutica: Solución inyectable, autorizada por Certificado N° 55.663.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463, Decreto N° 150/92.

Que en IF-2020-04685926-APN-DGA#ANMAT obra el Informe Técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º. - Autorízase a la firma SANOFI PASTEUR S.A. solicita la autorización de nuevos rótulos y

prospectos para la especialidad medicinal denominada MENACTRA / VACUNA ANTIMENINGOCCICA POLISACÁRIDA CONTRA GRUPOS A, C, Y y W-135 CONJUGADA CON TOXOIDE DIFTÉRICO, forma farmacéutica: Solución inyectable, autorizada por Certificado N° 55.663.

ARTÍCULO 2°.- Acéptase el texto de rótulos que consta en el IF-2020-07544432-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- Acéptase el texto de prospecto que consta en el IF-2020-07544259-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4°.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición y Anexos; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-80768452-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.04.08 19:31:44 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2020.04.08 19:31:46 -03:00



INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR
GARDASIL® 9

Vacuna nonavalente recombinante contra el virus del papiloma humano
Suspensión inyectable – Vía intramuscular
VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA

Cada dosis de 0,5 ml contiene: **Proteína L1 de cada tipo del virus del papiloma humano: Proteína L1 Tipo 6 30 µg; Proteína L1 Tipo 11 40 µg; Proteína L1 Tipo 16 60 µg; Proteína L1 Tipo 18 40 µg; Proteína L1 Tipo 31 20 µg; Proteína L1 Tipo 33 20 µg; Proteína L1 Tipo 45 20 µg; Proteína L1 Tipo 52 20 µg; Proteína L1 Tipo 58 20 µg.** Excipientes: Aluminio (como adyuvante sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo) 500 µg; Cloruro de sodio 9,56 mg; L-histidina 0,78 mg; Polisorbato 80 50 µg; Borato de sodio 35 µg; Agua para inyectables c.s.

La vacuna se prepara a partir de cultivos de fermentación de una cepa recombinante de la levadura *Saccharomyces cerevisiae* que contiene los genes de la proteína L1 de cada tipo del virus del papiloma humano (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58).

GARDASIL 9 no contiene ningún conservante ni antibiótico.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

GARDASIL 9 es una vacuna nonavalente y recombinante que protege contra el Virus del Papiloma Humano (HPV).

Según Código ATC – J07BM03 – Vacuna, Vacuna contra Papilomavirus.

INDICACIONES

GARDASIL 9 está indicada para la inmunización activa de individuos a partir de los 9 años frente a las siguientes enfermedades por VPH:

- Lesiones precancerosas y cánceres que afectan al cuello de útero, vulva, vagina y ano causados por los tipos del VPH de la vacuna.
- Verrugas genitales (*Condiloma acuminata*) causados por tipos específicos del VPH.

GARDASIL 9 debe usarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales

Ver secciones Advertencias y precauciones y Propiedades farmacodinámicas para información importante de los datos que avalan estas indicaciones.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de acción

GARDASIL 9 es una vacuna nonavalente recombinante adyuvada no infecciosa. Está preparada a partir de partículas similares al virus (VLPs) altamente purificadas de la proteína L1 de la cápside mayor de los mismos cuatro tipos de VPH (6, 11, 16 y 18) de la vacuna VPHq, GARDASIL o SILGARD y a partir de 5 tipos adicionales de VPH (31, 33, 45, 52, 58). Se utiliza el mismo hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo como adyuvante de la vacuna VPHq. Las VLPs no pueden infectar células, reproducirse ni causar enfermedad. Se cree que la eficacia de las vacunas de VLP L1 está mediada por el desarrollo de una respuesta inmune



humoral. Los genotipos utilizados en la vacuna que se corresponden con los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 de VPH, será referidos como tipos de VPH de la vacuna.

Basándose en estudios epidemiológicos, se prevé que GARDASIL 9 proteja frente a los tipos de VPH que causan aproximadamente: el 90 % de los cánceres cervicales, más del 95% de adenocarcinoma *in situ* (AIS), el 75-85% de las neoplasias cervicales intraepiteliales (CIN 2/3) de alto grado, el 85-90% de los cánceres vulvares relacionados con el VPH, el 90-95% de las neoplasias vulvares intraepiteliales (VIN 2/3) de alto grado relacionadas con el VPH, el 80-85% de cánceres vaginales relacionados con el VPH, el 75-85% de las neoplasias vaginales intraepiteliales (VaIN 2/3) de alto grado relacionadas con el VPH, el 90-95% de cánceres anales relacionadas con el VPH, el 85-90% neoplasias anales intraepiteliales (AIN 2/3) de alto grado relacionadas con el VPH, y el 90% de verrugas genitales.

La indicación de GARDASIL 9 se basa en:

- inmunogenicidad no inferior entre GARDASIL 9 y la vacuna VPHq para los tipos 6, 11, 16 y 18 en niñas de 9 a 15 años, mujeres y hombres de 16 a 26 años; en consecuencia, la eficacia de GARDASIL 9 frente a la infección persistente y enfermedad relacionada con los tipos de VPH 6, 11, 16 o 18 se puede inferir que es comparable a la de la vacuna VPHq.
- demostración de eficacia frente a la infección persistente y enfermedad relacionada con los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 de VPH en niñas y mujeres de 16 a 26 años, y
- demostración de inmunogenicidad no inferior frente a los tipos de VPH de GARDASIL 9 en niños y niñas de 9 a 15 años y hombres de 16 a 26 años, en comparación con las niñas y mujeres de 16 a 26 años.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Individuos de 9 a 14 años (inclusive) en el momento de la primera inyección.

GARDASIL 9 puede administrarse siguiendo una pauta de dos dosis (0, 6-12 meses). La segunda dosis se debe administrar entre los 5 y 13 meses después de la administración de la primera dosis. Si la segunda dosis de la vacuna se administra antes de 5 meses después de la primera dosis, se debe administrar siempre una tercera dosis.

Individuos de 15 años en adelante en el momento de la primera inyección.

GARDASIL 9 se debe administrar siguiendo una pauta de tres dosis (0, 2, 6 meses).

La segunda dosis se debe administrar al menos un mes después de la primera dosis y la tercera dosis se debe administrar al menos tres meses después de la segunda dosis. Las tres dosis se deben administrar dentro del periodo de 1 año.

Individuos que vivan con el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y quienes hayan sido trasplantados (órganos sólidos o células hematopoyéticas)

GARDASIL 9 se debe administrar siguiendo una pauta de tres dosis (0, 2, 6 meses).

La segunda dosis se debe administrar al menos un mes después de la primera dosis y la tercera dosis se debe administrar al menos tres meses después de la segunda dosis. Las tres dosis se deben administrar dentro del periodo de 1 año.

El uso de GARDASIL 9 se debe basar en las recomendaciones oficiales.



Se recomienda a los individuos que recibieron una primera dosis de GARDASIL 9 completen el régimen de vacunación con GARDASIL 9. Ver sección Advertencias y Precauciones. No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo.

No se realizaron estudios utilizando un régimen mixto (intercambiabilidad) de GARDASIL 9 con otras vacunas frente al VPH.

Los sujetos vacunados previamente con un régimen de 3 dosis de los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 de la vacuna tetravalente (GARDASIL o SILGARD), denominada en lo sucesivo vacuna VPHq, pueden recibir 3 dosis de GARDASIL 9.

Población pediátrica (niños <9 años)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de GARDASIL 9 en niños menores de 9 años. No se dispone de datos.

Población de mujeres ≥ 27 años

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de GARDASIL 9 en mujeres de 27 años y mayores.

Forma de administración

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

GARDASIL 9 no debe ser inyectada por vía intravascular, subcutánea o intradérmica. La vacuna no se debe mezclar en la misma jeringa con ninguna otra vacuna o solución.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para instrucciones sobre la manipulación de la vacuna antes de la administración, ver la sección Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

GARDASIL 9 suspensión inyectable:

- Antes de la agitación, GARDASIL 9 puede aparecer como un líquido transparente con un precipitado blanco.
- Agitar bien antes de usar para hacer una suspensión. Después de agitar vigorosamente, es un líquido blanco y turbio.
- Examine la suspensión visualmente para descartar la existencia de partículas y decoloración antes de su administración. Desechar la vacuna si presenta partículas y/o si aparece decoloración.
- Extraer la dosis de 0,5 ml de vacuna del vial de dosis única utilizando una aguja y jeringa estériles.
- Inyectar inmediatamente utilizando la vía intramuscular (IM), preferiblemente en la región deltoidea de la parte superior del brazo o en la zona anterolateral superior del muslo.
- La vacuna debe administrarse tal como se suministra. Se debe utilizar la dosis completa de vacuna recomendada.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

GARDASIL 9 suspensión inyectable en jeringa prellenada:

- Antes de la agitación, GARDASIL 9 puede aparecer como un líquido transparente con un precipitado blanco.
- Agitar bien antes de usar para hacer una suspensión. Después de agitar vigorosamente, es un líquido blanco y turbio.



- Examine la suspensión visualmente para descartar la existencia de partículas y decoloración antes de su administración. Desechar la vacuna si presenta partículas y/o si aparece decoloración.
- Elija una aguja apropiada para asegurar la administración intramuscular (IM) dependiendo de talla y peso de su paciente.
- En el empaque que contiene agujas, se proveen 2 agujas de diferente longitud por jeringa.
- Fije la aguja girando en el sentido de las agujas del reloj hasta que la aguja encaje de forma segura en la jeringa. Administre la dosis completa conforme al protocolo estándar.
- Inyectar inmediatamente utilizando la vía intramuscular (IM), preferiblemente en la región deltoidea de la parte superior del brazo o en la zona anterolateral superior del muslo.
- La vacuna se debe administrar tal como se suministra. Se debe utilizar la dosis completa de vacuna recomendada.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes listados en la sección Fórmula.

Los individuos con hipersensibilidad después de la administración previa de GARDASIL 9 o GARDASIL / SILGARD no deben recibir más dosis de GARDASIL 9.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

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

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

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

Como con cualquier otra vacuna, la vacunación con GARDASIL 9 no siempre asegura la protección completa de todos los vacunados.

La vacuna sólo protege frente a las enfermedades causadas por los tipos específicos de VPH de la vacuna. Por lo tanto, se deben continuar utilizando las precauciones apropiadas frente a las enfermedades de transmisión sexual.

La vacuna está indicada únicamente para uso profiláctico y no tiene efecto sobre las infecciones por VPH activas o sobre la enfermedad clínica ya existente. La vacuna no ha demostrado tener un efecto terapéutico. Por lo tanto, la vacuna no está indicada para el tratamiento del cáncer de cuello de útero, cáncer vulvar,



vaginal o anal, lesiones displásicas de alto grado cervicales, vulvares, vaginales y anales o verrugas genitales. Tampoco está indicada para prevenir la progresión de otras lesiones relacionadas con el VPH existente.

GARDASIL 9 no previene las lesiones causadas por un tipo de VPH incluido en la vacuna en individuos infectados con ese tipo del VPH en el momento de la vacunación.

La vacunación no es un sustituto del cribado rutinario del cuello de útero. Como ninguna vacuna es efectiva al 100% y GARDASIL 9 no proporciona protección frente a todos los tipos existentes del VPH, o frente a infecciones por VPH ya existentes en el momento de la vacunación, la importancia del cribado rutinario sigue siendo crucial y se deben seguir las recomendaciones locales.

No existen datos sobre el uso de GARDASIL 9 en individuos con la respuesta inmune alterada. La seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna VPHq se han evaluado en individuos de edades comprendidas entre los 7 y los 12 años que se sabe que están infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH).

Los individuos con la respuesta inmune alterada, ya sea debido al uso de una terapia inmunosupresora potente, a un defecto genético, infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) o a otras causas, podrían no responder a la vacuna.

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

Actualmente están en marcha estudios de seguimiento a largo plazo para determinar la duración de la protección.

No existen datos de seguridad, inmunogenicidad o eficacia que apoyen la intercambiabilidad de GARDASIL 9 con otras vacunas frente al VPH.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se ha estudiado en los ensayos clínicos la seguridad e inmunogenicidad en individuos que habían recibido inmunoglobulina o productos derivados de sangre durante los 3 meses previos a la primera dosis de la vacuna.

Uso con otras vacunas

GARDASIL 9 se puede administrar de forma concomitante con una vacuna de refuerzo combinada de difteria (d) y tétanos (T) con tos ferina (componente acelular) (ap) y/o poliomielitis (inactivada) (IPV) (vacunas de dTap, dT-IPV, dTap-IPV) sin interferencia significativa con la respuesta de anticuerpos a cualquiera de los componentes de cualquiera de las dos vacunas. Esto se basa en los resultados de un ensayo clínico en el que se administró una vacuna combinada (dT-IPV), de forma concomitante con la primera dosis de GARDASIL 9. Ver sección Reacciones Adversas.

Uso con anticonceptivos hormonales

Durante los ensayos clínicos, el 60,2% de las mujeres de 16 a 26 años que recibieron GARDASIL 9 utilizaban anticonceptivos hormonales durante el periodo de vacunación de los ensayos clínicos. El uso de anticonceptivos hormonales no pareció afectar la respuesta inmune a GARDASIL 9. Ver sección Datos preclínicos sobre seguridad.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Existen gran cantidad de datos en mujeres embarazadas (más de 1.000 embarazos) que indican que GARDASIL 9 no produce malformaciones ni toxicidad fetal/neonatal.

Los estudios realizados en animales no han mostrado indicios de toxicidad reproductiva.

Sin embargo, estos datos son considerados insuficientes para recomendar el uso de GARDASIL 9 durante el embarazo. La vacunación se debe posponer hasta el término del embarazo.

Lactancia

GARDASIL 9 puede ser utilizada durante el período de lactancia.

En los ensayos clínicos de GARDASIL 9, un total de 92 mujeres estuvieron en periodo de lactancia durante el periodo de vacunación. En los estudios la inmunogenicidad de la vacuna fue comparable entre las mujeres en periodo de lactancia y en las que no estaban en periodo de lactancia durante la administración de la vacuna. Además, el perfil de acontecimientos adversos en las mujeres en periodo de lactancia fue comparable al perfil global de seguridad de la población. No hubo acontecimientos adversos graves relacionados con la vacuna notificados en recién nacidos con lactancia materna durante el periodo de vacunación.

Fertilidad

No hay estudios disponibles en humanos sobre el efecto de GARDASIL 9 sobre la fertilidad. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales sobre la fertilidad. Ver sección Datos preclínicos sobre seguridad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

GARDASIL 9 tiene un efecto nulo o insignificante sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Sin embargo, algunos de los efectos mencionados en la sección REACCIONES ADVERSAS, pueden afectar temporalmente la capacidad de conducir o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

A. Resumen del perfil de seguridad

En 7 ensayos clínicos, se administró GARDASIL 9 a individuos el día del reclutamiento y aproximadamente 2 y 6 meses después. Se evaluó la seguridad mediante una tarjeta de registro de vacunación (VRC) durante los 14 días posteriores a cada inyección de GARDASIL 9. Un total de 15.776 individuos recibieron GARDASIL 9 (10.495 individuos de 16 a 26 años y 5.281 adolescentes de 9 a 15 años en el momento del reclutamiento). Pocos individuos (0,1%) interrumpieron la vacunación debido a reacciones adversas.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia con GARDASIL 9 fueron reacciones adversas en el lugar de inyección (84,8% de los vacunados en los 5 días siguientes a cualquier visita de vacunación) y dolor de cabeza (13,2% de los vacunados en los 15 días siguientes a cualquier visita relacionada con la vacunación). Estas reacciones adversas fueron normalmente de intensidad leve o moderada.

B. Tabla resumen de reacciones adversas

Ensayos clínicos

Las reacciones adversas consideradas al menos posiblemente relacionadas con la vacunación se han clasificado por frecuencias:

Las frecuencias son notificadas como:

- Muy frecuentes (>1/10)
- Frecuentes (>1/100 a <1/10)

Tabla 1: Reacciones adversas tras la administración de GARDASIL 9 que se producen con una frecuencia de al menos 1,0% de los ensayos clínicos

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Mareo
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes	Náuseas
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	En el lugar de inyección: eritema, dolor, hinchazón
	Frecuentes	Pirexia, fatiga, En el lugar de inyección: hematomas, prurito

En un ensayo clínico con 1.053 adolescentes sanos de 11 a 15 años se observó que después de la administración concomitante de la primera dosis de GARDASIL 9 con una vacuna de refuerzo combinada de difteria, tétanos, tos ferina (componente acelular) y poliomielitis (inactivada), se notificaron más casos de reacciones en el lugar de inyección (hinchazón y eritema) dolor de cabeza y pirexia. Las diferencias observadas fueron inferiores al 10% y las reacciones adversas fueron notificadas en la mayoría de los individuos como de intensidad leve a moderada. Ver sección interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción.

Experiencia post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas espontáneamente durante el uso tras la aprobación de la vacuna VPHq y puede que también se observen en la experiencia post-comercialización con GARDASIL 9. La experiencia post-comercialización de seguridad con la vacuna VPHq es relevante para GARDASIL 9 ya que las vacunas contienen proteínas L1 de VPH de 4 de los mismos tipos de VPH.

Debido a que estos acontecimientos se notificaron voluntariamente por una población de tamaño indeterminado, no es siempre posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna.

Infecciones e infestaciones: Celulitis en el lugar de inyección.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Púrpura trombocitopénica idiopática, linfadenopatía.

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

Trastornos del sistema nervioso: Encefalomiелitis aguda diseminada, síndrome de Guillain-Barré, síncope acompañado algunas veces de movimientos tónico-clónicos.

Trastornos gastrointestinales: Vómitos.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Artralgia, Mialgia.

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

Ensayos Clínicos para GARDASIL 9

Se evaluó la eficacia y/o inmunogenicidad de GARDASIL 9 en ocho ensayos clínicos. No fue aceptable la utilización de placebo en ensayos clínicos que evaluaron la eficacia de GARDASIL 9 debido a que la vacunación frente al VPH ya está recomendada e implementada en muchos países para la protección frente a la infección y enfermedad por VPH.

Por lo tanto, el ensayo clínico pivotal (Protocolo 001) evaluó la eficacia de GARDASIL 9 utilizando como comparador la vacuna VPHq. Se evaluó la eficacia frente a los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 utilizando principalmente una estrategia puente que demostró una inmunogenicidad comparable (medida por la Media Geométrica de los Títulos [GMT]) de GARDASIL 9 comparado con la vacuna VPHq (Protocolo 001, Protocolo 009/GDS01C y Protocolo 020/GDS07C).

En el ensayo pivotal, Protocolo 001, se evaluó la eficacia de GARDASIL 9 frente a los tipos de VPH 31, 33, 45, 52, y 58 comparado con la vacuna VPHq en mujeres de 16 a 26 años (N = 14.204; 7.099 recibieron GARDASIL 9; 7.105 recibieron la vacuna VPHq).

El Protocolo 002 evaluó la inmunogenicidad de GARDASIL 9 en niñas y niños de 9 a 15 años y mujeres de 16 a 26 años (N = 3.066: 1.932 niñas, 666 niños, y 468 mujeres recibieron GARDASIL 9).

El Protocolo 003 evaluó la inmunogenicidad de GARDASIL 9 en hombres de 16 a 26 años y mujeres de 16 a 26 años (1.103 Hombres Heterosexuales [HH]; 313 Hombres que tienen Sexo con Hombres [HSH], y 1.099 mujeres recibieron GARDASIL 9).

Los Protocolos 005 y 007 evaluaron la administración de forma concomitante de GARDASIL 9 con las vacunas recomendadas rutinariamente en niños y niñas de 11 a 15 años (N = 2.295).

El Protocolo 006 evaluó la administración de GARDASIL 9 en niñas y mujeres de 12 a 26 años vacunadas previamente con la vacuna VPHq (N = 921; 615 recibieron GARDASIL 9 y 306 recibieron placebo). El Protocolo 009/GDS01C evaluó la inmunogenicidad de GARDASIL 9 en niñas de 9 a 15 años (N = 600; 300 recibieron GARDASIL 9 y 300 recibieron la vacuna VPHq).

El Protocolo 020/GDS07C evaluó la inmunogenicidad de GARDASIL 9 en hombres de 16 a 26 años (N = 500; 249 recibieron GARDASIL 9 y 251 recibieron la vacuna VPHq).

El Protocolo 010 evaluó la inmunogenicidad de dos dosis de GARDASIL 9 en niñas y niños de 9 a 14 años y tres dosis de GARDASIL 9 en niñas de 9 a 14 años y mujeres de 16 a 26 años (N= 1.518; 753 niñas; 451 niños y 314 mujeres).

Estudios que avalan la eficacia de GARDASIL 9 frente a los tipos de VPH 6, 11, 16, 18

Eficacia de la vacuna VPHq frente a los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18

La eficacia y la efectividad a largo plazo de la vacuna VPHq frente a las variables de enfermedad relacionadas con los de tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 se han demostrado en ensayos clínicos en la población Por Protocolo

de Eficacia o PPE. La población PPE incluye a individuos que recibieron las 3 dosis de la vacuna con VPHq en el estudio base dentro del primer año desde el reclutamiento sin desviaciones importantes del protocolo, fueron seronegativos a el/los tipo(s) de VPH relevante(s) (tipos 6, 11, 16 y 18) de la vacuna antes de la dosis 1 y en el caso de sujetos a partir de 16 años en el momento del reclutamiento en el estudio base, fueron PCR negativo al/los tipo(s) de VPH relevante(s) antes de la dosis 1, y hasta 1 mes después de la dosis 3 (Mes 7).

En mujeres de 16 a 26 años (N = 20.541), la eficacia frente a CIN 2/3, AIS o cáncer cervical relacionados con los tipos de VPH 16 y 18 fue del 98,2% (IC 95%: 93,5, 99,8) basada en un seguimiento de hasta 4 años (mediana de 3,6 años); la eficacia frente a las enfermedades relacionadas con los tipos de VPH 6, 11, 16 o 18, fue del 96,0% (IC 95%: 92,3, 98,2) para CIN o AIS, 100% (IC 95%: 67,2, 100) para VIN 2/3, 100% (IC 95%: 55,4, 100) para ValN2/3, y 99,0% (IC 95%: 96,2, 99,9) para verrugas genitales.

En mujeres de 24 a 45 años (N = 3.817), la eficacia frente a la infección persistente, verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cánceres cervicales relacionados con los tipos de VPH 6, 11, 16 ó 18 fue del 88,7% (IC 95%: 78,1, 94,8).

En hombres de 16 a 26 años (N = 4.055), la eficacia frente a enfermedades relacionadas con los tipos de VPH 6, 11, 16 ó 18 fue del 74,9% (IC 95%: 8,8, 95,4) para AIN 2/3 (mediana de duración de seguimiento de 2,15 años), 100,0% (IC 95%: -52,1, 100) para PIN 1/2/3, y 89,3% (IC 95%: 65,3, 97,9) para verrugas genitales (mediana de duración de seguimiento de 4 años).

En la extensión del estudio de registro a largo plazo en mujeres de 16 a 23 años (n = 2.084), no se observaron casos de CIN de alto grado en un plazo aproximado de hasta 12 años. En este estudio, se demostró estadísticamente una protección duradera por un tiempo aproximado de 10 años.

En las extensiones a largo plazo de los ensayos clínicos, no se observaron casos de neoplasia intraepitelial de alto grado ni verrugas genitales:

- durante 10,7 años en niñas (n = 369) y 10,6 años en niños (n = 326), de 9 a 15 años en el momento de la vacunación (mediana del seguimiento de 10,0 años y 9,9 años, respectivamente);
- durante 11,5 años en hombres (n = 917), de 16 a 26 años en el momento de la vacunación (mediana del seguimiento de 9,5 años); y durante 10,1 años en mujeres (n = 685), de 24 a 45 años en el momento de la vacunación (mediana del seguimiento de 8,7 años).

Inmunogenicidad puente de la vacuna VPHq a GARDASIL 9 para los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18

Se llevó a cabo una comparativa entre GARDASIL 9 con la vacuna VPHq con respecto a los tipos 6, 11, 16 y 18 en una población de mujeres de 16 a 26 años del Protocolo 001, niñas de 9 a 15 años del Protocolo 009/GDS01C y hombres de 16 a 26 años del Protocolo 020/GDS07C.

En el mes 7 se realizó un análisis estadístico de no inferioridad comparando las GMTs medidas por cLIA anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 entre individuos a los que se les administró GARDASIL 9 e individuos a los que se les administró VPHq. Las respuestas inmunes, medidas por la GMT, para GARDASIL 9 no fueron inferiores a las respuestas inmunes de VPHq (Tabla 2). En todos los grupos analizados en los ensayos clínicos en el Mes 7 del 98,2% al 100% de los individuos que recibieron GARDASIL 9 fueron seropositivos para anticuerpos frente a los 9 tipos de vacuna. En el Protocolo 001, las GMTs para los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 fueron comparables en individuos que recibieron la vacuna VPHq o GARDASIL 9 durante al menos 3,5 años.

Tabla 2: Comparación de la respuesta inmune (basada en cLIA) entre GARDASIL 9 y vacuna VPHq para los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 en la población PPI (Por protocolo de Inmunogenicidad)* en niñas de 9 a 15 años y mujeres y hombres de 16 a 26 años

POBLACIÓN	GARDASIL 9		Vacuna VPHq		GARDASIL 9 /Vacuna VPHq	
	N (n)	GMT (IC 95%) mMUS/ml	N (n)	GMT (IC 95%) mMUS/ml	Ratio GMT	(IC 95%) [#]
Anti-VPH 6						
Niñas de 9 a 15 años	300 (273)	1679,4 (1518,9; 1856,9)	300 (261)	1565,9 (1412,2; 1736,3)	1,07	(0,93; 1,23)
Mujeres de 16 a 26 años	6792 (3993)	893,1 (871,7; 915,1)	6795 (3975)	875,2 (854,2; 896,8)	1,02	(0,99; 1,06) ^{††}
Hombres de 16 a 26 años	249 (228)	758,3 (665,9; 863,4)	251 (226)	618,4 (554,0; 690,3)	1,23	(1,04; 1,45) ^{††}
Anti-VPH 11						
Niñas de 9 a 15 años	300 (273)	1315,6 (1183,8; 1462,0)	300 (261)	1417,3 (1274,2; 1576,5)	0,93	(0,80; 1,08)
Mujeres de 16 a 26 años	6792 (3995)	666,3 (649,6; 683,4)	6795 (3982)	830,0 (809,2; 851,4)	0,80	(0,77; 0,83) ^{††}
Hombres de 16 a 26 años	249 (228)	681,7 (608,9; 763,4)	251 (226)	769,1 (683,5; 865,3)	0,89	(0,76; 1,04) ^{††}
Anti-VPH 16						
Niñas de 9 a 15 años	300 (276)	6739,5 (6134,5; 7404,1)	300 (270)	6887,4 (6220,8; 7625,5)	0,97	(0,85; 1,11) ^{††}
Mujeres de 16 a 26 años	6792 (4032)	3131,1 (3057,1; 3206,9)	6795 (4062)	3156,6 (3082,3; 3232,7)	0,99	(0,96; 1,03) ^{††}
Hombres de 16 a 26 años	249 (234)	3924,1 (3513,8; 4382,3)	251 (237)	3787,9 (3378,4; 4247,0)	1,04	(0,89; 1,21) ^{††}
Anti-VPH 18						
Niñas de 9 a 15 años	300 (276)	1956,6 (1737,3; 2203,7)	300 (269)	1795,6 (1567,2; 2057,3)	1,08	(0,91; 1,29) ^{††}
Mujeres de 16 a 26 años	6792 (4539)	804,6 (782,7; 827,1)	6795 (4541)	678,7 (660,2; 697,7)	1,19	(1,14; 1,23) ^{††}
Hombres de 16 a 26 años	249 (234)	884,3 (766,4; 1020,4)	251 (236)	790,9 (683,0; 915,7)	1,12	(0,91; 1,37) ^{††}

*La población PPI incluye a individuos que recibieron las 3 vacunaciones dentro de los rangos de días predefinidos, no tuvieron ninguna desviación mayor del protocolo, cumplieron con los criterios predefinidos para los intervalos entre las visitas del Mes 6 y 7, fueron seronegativos al/los tipo(s) del VPH relevante(s) (tipos de VPH 6, 11, 16 y 18) antes de la dosis 1 y entre mujeres de 16 a 26 años, fueron PCR negativos para el/los tipo(s) de VPH relevante(s) antes de la dosis 1 hasta 1 mes después de la dosis 3 (Mes 7).

§mMU=milli-Unidades Merck.

¶p-valor <0,001.

#La demostración de la no inferioridad requería que el límite inferior del IC al 95% del ratio de GMT sea superior a 0,67.

IC=Intervalo de Confianza

GMT=Media Geométrica de los Títulos.

cLIA= Inmunoensayo Competitivo basado en Luminex.

N= Número de individuos aleatorizados al respectivo grupo de vacunación que recibieron al menos una inyección.

n= Número de individuos que contribuyeron al análisis.

Estudios que avalan la eficacia de GARDASIL 9 frente a los tipos de VPH 31, 33, 45, 52, y 58

Se evaluó la eficacia de GARDASIL 9 en mujeres de 16 a 26 años, en un estudio clínico aleatorizado, controlado con un comparador activo, doble ciego, (Protocolo 001), que incluyó un total de 14.204 mujeres (GARDASIL 9 = 7.099; vacuna VPHq = 7.105). Se realizó un seguimiento de los sujetos hasta el mes 67 después de la dosis 3 con una mediana de duración de seguimiento de 43 meses después de la dosis 3.

GARDASIL 9 fue eficaz en la prevención de infección persistente y enfermedad relacionada con los tipos VPH 31, 33, 45, 52 y 58 (Tabla 3). GARDASIL 9 también redujo la incidencia de anomalías en el test de Papanicolaou, procedimientos genitales y cervicales externos (es decir, biopsias), y los procedimientos de terapia cervical definitiva (Tabla 3) relacionados con los tipos VPH 31, 33, 45, 52 y 58.

Tabla 3: Análisis de la eficacia de GARDASIL 9 frente a los tipos de VPH 31, 33, 45, 52 y 58 en la Población PPE[‡] en mujeres de 16 a 26 años

Variables de Enfermedad	GARDASIL 9 N=7099		Vacuna VPHq N=7105		%Eficacia* *(IC 95%)
	n	Número de casos*	N	Número de casos*	
CIN 2/3, AIS, Cáncer Cervical, VIN 2/3, VaIN 2/3, Cáncer Vulvar y Cáncer Vaginal ^α relacionados con VPH 31, 33, 45, 52, 58	6016	1	6017	38	97,4 (85,0; 99,9)
CIN 2/3 o AIS ^α relacionados con VPH 31, 33, 45, 52, 58	5949	1	5943	35	97,1 (83,5; 99,9)
CIN2 relacionados con VPH 31, 33, 45, 52, 58	5949	1	5943	32	96,9 (81,5; 99,8)
CIN3 relacionados con VPH 31, 33, 45, 52, 58	5949	0	5943	7	100 (39,4; 100)
VIN 2/3, VaIN 2/3 relacionados con VPH 31, 33, 45, 52, 58	6009	0	6012	3	100,0 (-71,5; 100,0)

Infección Persistente ≥ 6 Meses[§] relacionados con VPH 31, 33, 45, 52, 58	5941	41	5955	946	96,0 (94,6; 97,1)
Infección Persistente ≥ 12 Meses[¶] relacionados con VPH 31, 33, 45, 52, 58	5941	23	5955	657	96,7 (95,1; 97,9)
ASC-US VPH-AR Positivo o peor anormalidad Pap[#] para los tipos de VPH 31, 33, 45, 52, 58	5883	37	5882	506	92,9 (90,2; 95,1)
Procedimiento de terapia cervical definitiva[†] relacionados con VPH 31, 33, 45, 52, 58	6013	4	6014	41	90,2 (75,0; 96,8)

‡La población PPE incluye a individuos que recibieron las 3 vacunaciones en 1 año desde el reclutamiento, no tuvieron ninguna desviación mayor del protocolo fueron naïve (PCR negativos y seronegativos) al/los tipo(s) de VPH relevante(s) (tipos 31, 33, 45, 52 y 58) antes de la dosis 1 y permanecieron PCR negativos para el/los tipos de VPH relevante(s) 1 mes después de la dosis 3 (Mes 7).

N= Número de individuos aleatorizados al grupo de vacunación respectivo, que recibieron al menos una inyección.

n= Número de individuos que contribuyeron al análisis.

§Infección persistente detectada en muestras de dos o más visitas consecutivas con 6 meses de diferencia (± 1 mes de ventana entre las visitas).

¶Infección persistente detectada en muestras de tres o más visitas consecutivas con 6 meses de diferencia (± 1 mes de ventana entre las visitas).

#Test de Papanicolaou.

IC=Intervalo de Confianza.

ASC-US=Células escamosas atípicas de significado incierto.

AR=Alto Riesgo.

*Número de individuos con al menos una visita de control después del Mes 7.

** Individuos observados durante un máximo de 67 meses después de la dosis 3 (mediana de 43 meses después de la dosis 3).

α no se diagnosticaron casos de cáncer de cuello uterino, VIN2/3, cáncer vulvar y vaginal en la población PPE

†Procedimiento de escisión electroquirúrgica (LEEP) o conización.

Evaluación adicional de la eficacia de GARDASIL 9 frente a los tipos de VPH de la vacuna

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

Evaluación de la eficacia de GARDASIL 9 frente a enfermedades cervicales de alto grado relacionadas con los tipos de VPH de la vacuna en la PPE

La eficacia de GARDASIL 9 frente a lesiones CIN 2 y peores relacionadas con los tipos de VPH de la vacuna comparada con la vacuna VPHq fue de 94,4% (IC del 95% 78,8, 99,0) con 2/5.952 frente a 36/5.947 casos. La eficacia de GARDASIL 9 frente a CIN 3 relacionada con los tipos de VPH de la vacuna comparado con la vacuna VPHq fue del 100% (IC 95% 46,3, 100,0) con 0/5952 frente 8/ 5.947 casos.

Impacto de GARDASIL 9 frente a la biopsia cervical y terapia definitiva relacionada con los tipos de VPH de la vacuna en la PPE

La eficacia de GARDASIL 9 frente a la biopsia cervical relacionada con los tipos de VPH de la vacuna comparada con la vacuna VPHq fue del 95,9% (IC 95% 92,7, 97,9) con 11/6.016 frente a 262/6.018 casos. La eficacia de GARDASIL 9 frente a la terapia definitiva cervical (incluido el Procedimiento de Escisión por Asa Diatérmica [LEEP] o conización) relacionadas con los tipos de VPH de la vacuna comparados con la vacuna VPHq fue del 90,7% (IC 95% 76,3, 97,0) con 4/6.016 frente a 43/6.018 casos.

Estudios de efectividad a largo plazo

A un subgrupo de individuos de 10 a 14 años se les está realizando un seguimiento después de la vacunación con GARDASIL 9, para evaluar la seguridad, inmunogenicidad y efectividad contra enfermedades clínicas relacionadas con los tipos de VPH de la vacuna.

En las extensiones a largo plazo de los estudios clínicos Protocolos 001 y 002, se observó la efectividad en la población PPE. La población PPE incluye a individuos que:

- recibieron las 3 dosis de la vacuna dentro del primer año desde el reclutamiento sin desviaciones importantes del protocolo del estudio,
- fueron seronegativos a el/los tipo(s) del VPH relevante(s) de la vacuna antes de la dosis 1 y en mujeres de 16 a 26 años, PCR negativo a el/los tipo(s) del VPH relevante(s) antes de la dosis 1 durante un mes después de la dosis 3 (Mes 7).

En el estudio de registro, Protocolo 001, no se observaron casos de CIN de alto grado relacionados con los tipos de VPH de la vacuna durante 7,6 años después de la dosis 3 (mediana de seguimiento de 4,4 años) en mujeres (n = 1.782) con edades comprendidas entre 16 y 26 años en el momento de la vacunación con Gardasil 9.

En el estudio de extensión, Protocolo 002, no se observaron casos de neoplasia intraepitelial de alto grado o verrugas genitales durante 6,4 años después de la dosis 3 (mediana de seguimiento de 5,9 años) en niñas (n = 753) o niños (n = 227) que tenían entre 9 y 15 años en el momento de la vacunación con GARDASIL 9.

Inmunogenicidad

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

Se emplearon inmunoensayos con estándares de tipo específico para evaluar la inmunogenicidad a cada tipo de VPH de la vacuna. Estos ensayos midieron los anticuerpos frente a epítomos neutralizantes para cada tipo de VPH. Las escalas para estos ensayos son únicas para cada tipo de VPH; por lo tanto, las comparaciones entre tipos y con otros ensayos no son apropiadas.

Respuesta inmune a GARDASIL 9 en el Mes 7

La inmunogenicidad se mide por (1) el porcentaje de individuos que fueron seropositivos para anticuerpos frente a los tipos de VPH incluidos en la vacuna, y (2) la Media Geométrica de los Títulos (GMT).

GARDASIL 9 indujo una respuesta robusta 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 medida en el mes 7, en los Protocolos 001, 002, 005, 007 y Protocolo 009/GDS01C. En todos los grupos analizados en los ensayos clínicos, 99,6% al 100% de los individuos que recibieron GARDASIL 9 fueron seropositivos para los anticuerpos frente a los 9 tipos vacunales en el mes 7. Las GMTs fueron mayores en niñas y niños que en mujeres de 16 a 26 años y mayores en niños que en niñas y mujeres.

En la base de datos combinada de los estudios de inmunogenicidad para GARDASIL 9, las respuestas anti-VPH en el Mes 7 entre niñas/niños de 9 a 15 años fueron comparables a las respuestas anti-VPH en mujeres de 16 a 26 años.

En base a esta inmunogenicidad puente, se infiere la eficacia de GARDASIL 9 en niñas y niños de entre 9 y 15 años.

En el Protocolo 003, las GMTs de anticuerpos anti-VPH en el Mes 7 entre niños y hombres (HH (Hombres Heterosexuales) de entre 16 a 26 años fueron comparables a las GMTs de anticuerpos anti-VPH entre las niñas y mujeres de 16 a 26 años para los tipos de VPH de la vacuna. También se observó alta inmunogenicidad entre HSH de 16 a 26 años, aunque menor que en HH, similar a la vacuna VPHq. En el Protocolo 020/GDS07C, las GMTs de anticuerpos anti-VPH en el Mes 7 entre niños y hombres (HH (Hombres Heterosexuales) de entre 16 a 26 años fueron comparables a las GMTs de anticuerpos anti-VPH entre niños y hombres (HH (Hombres Heterosexuales) de entre 16 a 26 años a los que se administró la vacuna VPHq para VPH 6, 11, 16 y 18. Estos resultados apoyan la eficacia de GARDASIL 9 en la población masculina.

No se han llevado a cabo estudios en mujeres mayores de 26 años. En las mujeres de 27 a 45 años, se espera que la eficacia de GARDASIL 9 para los 4 tipos originales; en base a (1) una alta eficacia de la vacuna VPHq en mujeres de 16 a 45 años, y (2) la inmunogenicidad comparable de GARDASIL 9 y la vacuna VPHq en niñas y mujeres de entre 9 y 26 años.

Persistencia de la respuesta inmune a GARDASIL 9

En las extensiones a largo plazo de los ensayos clínicos de los Protocolos 001 y 002, se observó la persistencia de la respuesta de anticuerpos:

- durante al menos 5 años en mujeres de 16 a 26 años en el momento de la vacunación con GARDASIL 9, dependiendo del tipo de VPH, del 78 a 100 % de individuos fueron seropositivos; sin embargo, la eficacia se mantuvo en todos los individuos, independientemente del estatus de seropositividad para cualquier tipo de VPH incluido en la vacuna hasta el final del estudio (hasta 67 meses después de la dosis 3, mediana de duración del seguimiento de 43 meses después de la dosis 3),
- durante al menos 5 años en niñas y niños de 9 a 15 años en el momento de la vacunación con GARDASIL 9, dependiendo del tipo de VPH, del 90 a 99 % de individuos fueron seropositivos.

Evidencia de respuesta anamnésica (memoria inmune)

Se observó la evidencia de una respuesta anamnésica en mujeres vacunadas que eran seropositivas a tipos de VPH relevantes antes de la vacunación. Además, las mujeres (n = 150) que recibieron 3 dosis de GARDASIL 9 en el Protocolo 001 y una dosis de provocación 5 años después, exhibieron una respuesta anamnésica rápida y fuerte que excedió las GMTs del VPH observadas 1 mes después de la dosis 3.

Administración de GARDASIL 9 en individuos previamente vacunados con la vacuna VPHq

El Protocolo 006 evaluó la inmunogenicidad de GARDASIL 9 en 921 niñas y mujeres (12 a 26 años) que previamente habían sido vacunadas con vacuna VPHq. Para los individuos que recibieron GARDASIL 9 después de recibir 3 dosis de la vacuna VPHq, hubo un intervalo de al menos 12 meses entre la finalización de la vacunación con la vacuna VPHq y el inicio de la vacunación con GARDASIL 9 con un régimen de 3 dosis (el intervalo de tiempo osciló aproximadamente de 12 a 36 meses).

La seropositividad a los tipos de VPH de la vacuna en la población por protocolo varió desde 98,3 hasta 100% en el Mes 7 en los individuos que recibieron GARDASIL 9. Los GMT para los tipos de VPH 6, 11, 16, 18 eran más altas que en la población que no habían recibido previamente vacuna VPHq en otros estudios, mientras que las GMTs de los tipos de VPH 31, 33, 45, 52 y 58 eran más bajas. No se conoce la importancia clínica de esta observación.

Inmunogenicidad en individuos infectados por el VIH

No se han realizado ensayos clínicos con GARDASIL 9 en individuos infectados por el VIH.

Se ha llevado a cabo un estudio que documenta la seguridad e inmunogenicidad de VPHq en 126 individuos infectados por el VIH de edades comprendidas entre 7 y 12 años con CD4%basal ≥ 15 y con al menos 3 meses de tratamiento con terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) para los individuos con un CD4% < 25 (96 de los cuales recibieron la vacuna VPHq). Se produjo seroconversión a los cuatro antígenos en más del 96% de los individuos. Las GMTs fueron algo más bajas que las notificadas en individuos no infectados por el VIH de la misma edad en otros ensayos.

Se desconoce la relevancia clínica de esta respuesta más baja. El perfil de seguridad fue similar al de los individuos no infectados por el VIH en otros ensayos. El porcentaje de CD4 o el ARN del VIH en plasma no se vieron afectados por la vacunación.

Respuestas inmunes a GARDASIL 9 siguiendo una pauta de 2 dosis en individuos de 9 a 14 años

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

Un mes después de la última dosis del régimen asignado, entre el 97,9% y el 100% de los individuos en todos los grupos seroconvirtieron frente a los 9 tipos de VPH de la vacuna. Las GMT fueron mayores en niños y niñas que recibieron 2 dosis de GARDASIL 9 (ya sea a los 0, 6 o 12 meses) que en niñas y mujeres de 16 a 26 años 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. De acuerdo a esta inmunogenicidad puente, se infiere la eficacia del régimen de 2 dosis de GARDASIL 9 en niñas y niños de edad de 9 a 14 años.

En el mismo estudio, en niñas y niños de 9 a 14 años, las GMTs un mes después de la última dosis de la vacuna fueron numéricamente más bajas para algunos tipos de vacunas tras una pauta de 2 dosis que tras una pauta de 3 dosis (es decir, los tipos de VPH 18, 31, 45 y 52 después de 0, 6 meses y el tipo de VPH 45 después de 0, 12 meses). Se desconoce la relevancia clínica de estas conclusiones.

En niñas y niños que recibieron 2 dosis en intervalos de 6 o 12 meses (+/- 1 mes), se demostró la persistencia de la respuesta de anticuerpos hasta el mes 36; según el tipo de VPH, del 81% al 99% de niñas y niños que recibieron 2 dosis en el intervalo de 6 meses y del 88% al 100% de niñas y niños que recibieron 2 dosis en el intervalo de 12 meses fueron seropositivos. En el mes 36, las GMTs en niñas y niños de 9 a 14 años que recibieron 2 dosis en un intervalo de 6 meses (+/- 1 mes) no fueron inferiores a las GMTs en mujeres de 16 a 26 años que recibieron 3 dosis de Gardasil 9.

En un ensayo clínico, se ha demostrado la persistencia de la respuesta de anticuerpos durante al menos 5 años en niñas de 9 a 13 años que recibieron 2 dosis de vacuna VPHq.

No se ha establecido la duración de la protección de la pauta de 2 dosis de GARDASIL 9.

Embarazo

No se han realizado estudios específicos de GARDASIL 9 en mujeres embarazadas. La vacuna VPHq se utilizó como un control activo durante el programa de desarrollo clínico de GARDASIL 9.

Durante el programa de desarrollo clínico de GARDASIL 9; 2.586 mujeres (1.347 en el grupo de GARDASIL 9 frente 1.239 en el grupo de la vacuna VPHq) informaron de al menos un embarazo. Los tipos de anomalías o la proporción de embarazos con un resultado adverso entre las mujeres que recibieron GARDASIL 9 y las que recibieron VPHq fueron similares y comparables con la población general.

Datos preclínicos sobre seguridad

Un estudio de toxicidad a dosis repetidas en ratas, que incluyó una evaluación de toxicidad a dosis única y tolerancia local, no reveló ningún riesgo especial en humanos.

GARDASIL 9 administrada a ratas hembras no tuvo efectos sobre el apareamiento, la fertilidad o el desarrollo embrionario/fetal.

GARDASIL 9 administrada a ratas hembras no tuvo efectos sobre el desarrollo, comportamiento, rendimiento reproductivo o la fertilidad de la descendencia. Los anticuerpos frente a los nueve tipos del VPH fueron transmitidos a las crías durante la gestación y la lactancia.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

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

GARDASIL 9 se debe administrar tan pronto como sea posible luego de sacarla de la heladera.

GARDASIL 9 se puede administrar siempre y cuando el tiempo (diferencias de temperatura múltiples acumuladas) fuera de la heladera (a temperaturas entre 8°C y 25°C) no exceda las 72 horas. También se autorizan diferencias de temperatura múltiples acumuladas entre 0°C y 2°C, siempre y cuando el tiempo total entre 0°C y 2°C no exceda las 72 horas. Estas no son, sin embargo, recomendaciones de conservación.

PRESENTACIONES

GARDASIL 9 se presenta en envases conteniendo un frasco ampolla monodosis por 0,5 ml o una jeringa prellenada.

GARDASIL 9 cuenta con un Plan de Gestión de Riesgos (conjunto de actividades de Farmacovigilancia) cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los vacunados cuando se utiliza de acuerdo a las condiciones de uso recomendadas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.858

Fabricado por: **Merck Sharp & Dohme Corp.**, 770 Sumneytown Pike, P.O. Box 4, West Point, Pennsylvania 19486-0004, Estados Unidos. INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO EX-2019-68134060

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 16 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.03 17:13:16 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.03 17:12:52 -03:00



Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.**, Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar
Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

Última revisión ANMAT:

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
GARDASIL® 9

Vacuna nonavalente recombinante contra el virus del papiloma humano

Suspensión inyectable – Vía intramuscular

VENTA BAJO RECETA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que usted o su hijo/a sea vacunado, porque contiene información importante para usted o para su hijo/a.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es GARDASIL 9 y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que usted o su hijo reciban GARDASIL 9
3. Cómo se administra GARDASIL 9
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de GARDASIL 9
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es GARDASIL 9 y para qué se utiliza

GARDASIL 9 es una vacuna que está indicada para niños/as y adolescentes a partir de los 9 años y adultos. Se administra para proteger frente a enfermedades causadas por los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, y 58 del Virus del Papiloma Humano (VPH).

Estas enfermedades incluyen lesiones precancerosas y cánceres de los genitales femeninos (cuello de útero, vulva y vagina); lesiones precancerosas y cánceres de ano y verrugas genitales en hombres y mujeres.

GARDASIL 9 ha sido estudiada en hombres y mujeres de 9 a 26 años.

GARDASIL 9 protege frente a los tipos de VPH que causan la mayoría de los casos de estas enfermedades.

GARDASIL 9 está indicada para prevenir estas enfermedades. La vacuna no se utiliza para tratar las enfermedades relacionadas con el VPH. GARDASIL 9 no tiene ningún efecto en individuos que ya tienen una infección persistente o enfermedad asociada a cualquiera de los tipos del VPH de la vacuna. Sin embargo, en individuos que ya están infectados con uno o más de los tipos del VPH de la vacuna, GARDASIL 9 puede proteger todavía frente a las enfermedades asociadas a los otros tipos del VPH de la vacuna.

GARDASIL 9 no puede causar enfermedades relacionadas con el VPH.

Cuando un individuo es vacunado con GARDASIL 9, el sistema inmunológico (sistema de defensa natural del cuerpo) estimula la producción de anticuerpos contra los 9 tipos de VPH que contiene la vacuna, para ayudar a proteger contra las enfermedades causadas por estos virus.



Se recomienda que si usted o su hijo recibieron una primera dosis de GARDASIL 9 completen el régimen de vacunación con GARDASIL 9.

Si usted o su hijo ya han recibido la vacuna frente al VPH, pregunte a su médico si GARDASIL 9 es adecuado para usted.

GARDASIL 9 debe utilizarse de acuerdo a las recomendaciones oficiales.

2. Qué necesita saber antes de recibir GARDASIL 9

Usted o su hijo no deben recibir GARDASIL 9 si:

- es alérgico a cualquiera de los principios activos o de los demás componentes de esta vacuna. Listados en la sección 6.
- desarrolló una reacción alérgica después de recibir una dosis de GARDASIL (tipos de VPH 6, 11, 16 y 18) o GARDASIL 9.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o enfermero si usted o su hijo/a:

- tiene un trastorno de la coagulación (una enfermedad que haga sangrar más de lo normal), por ejemplo, hemofilia.
- tiene el sistema inmune debilitado, por ejemplo, debido a una alteración genética, infección por VIH o medicamentos que afecten al sistema inmunológico.
- usted o su hijo/a padece una enfermedad con fiebre alta. Sin embargo, fiebre moderada o infección de las vías respiratorias altas (por ejemplo, un resfriado) no justifica el retraso en la vacunación.

Después de cualquier inyección con aguja puede producirse, principalmente en adolescentes, desfallecimiento, algunas veces acompañado de caída. Por lo tanto, informe a su médico o enfermero/a si ha sufrido desfallecimiento con alguna inyección previa.

Como con cualquier vacuna, GARDASIL 9 no asegura una protección completa de los vacunados.

GARDASIL 9 no protege frente a todos los tipos del Virus del Papiloma Humano. Por lo tanto, se deben continuar utilizando las medidas adecuadas para prevenir las enfermedades de transmisión sexual.

La vacunación no es un sustituto de la exploración rutinaria de cuello de útero. Si usted es una mujer **debería seguir los consejos de su médico acerca de la prueba Papanicolau/citologías de cuello de útero y otras medidas preventivas y protectoras.**

Qué otra información importante debe conocer usted o su hijo/a sobre GARDASIL 9

Actualmente se desconoce la duración de la protección. Están en marcha estudios de seguimiento a largo plazo para determinar si sería necesaria una dosis de recuerdo.

Uso de GARDASIL 9 con otros medicamentos o vacunas

Informe a su médico o farmacéutico si usted o su hijo/a está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

GARDASIL 9 puede administrarse con una vacuna de refuerzo combinada de difteria (d) y tétanos (T) con tos ferina (componente acelular) (ap) y/o poliomielitis (inactivada) (IPV) (vacunas de dTap, dT-IPV, dTap-IPV)



durante la misma visita, en distinto lugar de inyección (otra parte del cuerpo, por ejemplo, el otro brazo o pierna).

GARDASIL 9 puede no tener un efecto óptimo si se utiliza con medicamentos que suprimen el sistema inmune.

Los anticonceptivos hormonales (por ejemplo, la píldora) no redujeron la protección obtenida con GARDASIL 9.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

GARDASIL 9 se puede administrar a mujeres en periodo de lactancia o que vayan a estarlo.

Conducción y uso de máquinas

GARDASIL 9 puede afectar leve y temporalmente la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Ver sección 4.

GARDASIL 9 contiene cloruro de sodio.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo se administra GARDASIL 9

Su médico le administrará GARDASIL 9 mediante una inyección.

GARDASIL 9 está indicada en adolescentes y adultos a partir de los 9 años en adelante.

Si tiene de 9 a 14 años (inclusive) en el momento de la primera inyección

GARDASIL 9 se puede administrar siguiendo una pauta de 2 dosis:

- Primera inyección: en una fecha determinada.
- Segunda inyección: administrada entre los 5 y los 13 meses después de la primera inyección.

Si la segunda dosis se administra antes de los 5 meses tras la primera dosis, se debe administrar una tercera dosis.

Las tres dosis se deben administrar dentro de un periodo de 1 año. Consulte a su médico para más información.

Si tiene 15 años o más en el momento de la primera inyección

GARDASIL 9 se debe administrar siguiendo una pauta de 3 dosis:

- Primera inyección: en una fecha determinada.
- Segunda inyección: 2 meses después de la primera inyección (no antes de un mes tras la primera dosis)
- Tercera inyección: 6 meses después de la primera inyección (no antes de tres meses tras la segunda dosis)

Las tres dosis se deben administrar dentro de un periodo de 1 año. Consulte a su médico para más información.

**Si tiene el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) o ha recibido un trasplante**

GARDASIL 9 se debe administrar siguiendo una pauta de tres dosis:

- Primera inyección: en una fecha determinada.
- Segunda inyección: 2 meses después de la primera inyección (no antes de un mes tras la primera dosis)
- Tercera inyección: 6 meses después de la primera inyección (no antes de tres meses tras la segunda dosis)

Las tres dosis se deben administrar dentro del periodo de 1 año

Se recomienda a los individuos que recibieron una primera dosis de GARDASIL 9 completen el ciclo de vacunación con GARDASIL 9.

GARDASIL 9 se administrará como una inyección intramuscular (a través de la piel en el músculo, preferiblemente en el músculo de la parte superior del brazo o muslo).

Si olvidó una dosis de GARDASIL 9

Si olvidó una inyección programada, su médico decidirá cuándo administrarle la dosis olvidada.

Es importante que siga las instrucciones de su médico o enfermero/a con respecto a las visitas para la administración de las siguientes dosis. Si las olvida o no puede acudir a su médico en el momento programado, consulte a su médico. Si la primera dosis de vacuna que recibe es de GARDASIL 9, la finalización del régimen de vacunación debe realizarse con GARDASIL 9 y no con otra vacuna frente al VPH.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todas las vacunas y medicamentos, esta vacuna puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los siguientes efectos adversos pueden aparecer después del uso de GARDASIL 9:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas), efectos adversos localizados en el sitio de inyección: (dolor, hinchazón y enrojecimiento) y dolor de cabeza.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas), efectos adversos localizados en el sitio de inyección: (moretones y picazón), fiebre, cansancio, mareo y náuseas.

Cuando GARDASIL 9 se administra con una vacuna combinada de refuerzo que contiene difteria, tétanos, tos ferina (componente acelular) y poliomielitis (inactivada), en la misma visita, se han observado más casos de hinchazón en el lugar de inyección.

Los siguientes efectos adversos han sido comunicados con GARDASIL o SILGARD y se pueden también observar después de recibir GARDASIL 9:

Desfallecimiento, algunas veces acompañado de temblores o rigidez. Aunque los episodios de desmayos son poco frecuentes, se debe observar a los pacientes durante 15 minutos después de que reciban la vacuna frente a VPH.

Reacciones alérgicas, que pueden incluir dificultad para respirar, silbidos al respirar (broncoespasmo), urticaria y sarpullido. Algunas de estas reacciones han sido graves.

Al igual que con otras vacunas, los efectos adversos que han sido comunicados durante el uso general incluyen: ganglios hinchados (cuello, axila o ingle), debilidad muscular, sensaciones anormales, cosquilleo en los brazos, piernas y parte superior del cuerpo, o confusión (síndrome de Guillain-Barré, encefalomielit



aguda diseminada); vómitos, dolor en las articulaciones, dolor en los músculos, cansancio o debilidad inusual, escalofríos, malestar general, sangrado o aparición de moretones más fácilmente de lo normal e infección de la piel en el lugar de inyección.

5. Conservación de GARDASIL 9

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

GARDASIL 9 se debe administrar tan pronto como sea posible luego de sacarla de la heladera.

GARDASIL 9 se puede administrar siempre y cuando el tiempo (diferencias de temperatura múltiples acumuladas) fuera de la heladera (a temperaturas entre 8°C y 25°C) no exceda las 72 horas. También se autorizan diferencias de temperatura múltiples acumuladas entre 0°C y 2°C, siempre y cuando el tiempo total entre 0°C y 2°C no exceda las 72 horas. Estas no son, sin embargo, recomendaciones de conservación.

¿Cuánto durará mi medicamento?

No utilice este medicamento después de la fecha que figura en el envase

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Gardasil 9

Los principios activos son: proteína no infecciosa altamente purificada para cada tipo del Virus del Papiloma Humano (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58).

1 dosis (0,5 ml) contiene aproximadamente:

Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano¹ Tipo 6^{2,3} 30 microgramos
Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano¹ Tipo 11^{2,3} 40 microgramos
Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano¹ Tipo 16^{2,3} 60 microgramos
Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano¹ Tipo 18^{2,3} 40 microgramos
Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano¹ Tipo 31^{2,3} 20 microgramos
Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano¹ Tipo 33^{2,3} 20 microgramos
Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano¹ Tipo 45^{2,3} 20 microgramos
Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano¹ Tipo 52^{2,3} 20 microgramos
Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano¹ Tipo 58^{2,3} 20 microgramos

¹ Virus del Papiloma Humano = VPH

² Proteína L1 en forma de partículas similares al virus producidas en células de levadura (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Cepa 1895)) por tecnología del ADN recombinante.

³ adsorbida en hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo como adyuvante (0,5 miligramos de Al).

Se incluye hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo a la vacuna como un adyuvante. Los adyuvantes se incluyen para mejorar la respuesta inmune de las vacunas.

Los demás componentes de la vacuna en suspensión son: cloruro de sodio, L-histidina, polisorbato 80, borato sódico y agua para inyectables.

Aspecto del producto y contenido del envase

1 dosis de GARDASIL 9 suspensión inyectable contiene 0,5 ml.



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

GARDASIL 9 se presenta en envases conteniendo un frasco ampolla monodosis por 0,5 ml o una jeringa prellenada.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.858

Fabricado por: **Merck Sharp & Dohme Corp.**, 770 Sumneytown Pike, P.O. Box 4, West Point, Pennsylvania 19486-0004, Estados Unidos.

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

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

Directora Técnica: Cristina B. Wiege, Farmacéutica.

¿Cuándo se revisó este prospecto por última vez?

Este prospecto se revisó por última vez:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INF. PACIENTE EX-2019-68134060

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.03 17:12:49 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.03 17:12:50 -03:00