

Vacuna Recombinante Tetravalente contra el Virus
del Papiloma Humano (Tipos 6, 11, 16, 18)

Información para Prescribir

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

PARTE I: INFORMACIÓN DE EFICACIA

I. CLASE TERAPÉUTICA

GARDASIL[®] es una vacuna tetravalente recombinante que protege contra el Virus del Papiloma Humano (VPH).

II. INDICACIONES

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

GARDASIL está indicado para prevenir las siguientes enfermedades:

- Cáncer cervical, vulvar, vaginal y anal causado por los tipos 16 y 18 del VPH
- Verrugas genitales (condiloma acuminado) causadas por los tipos 6 y 11 del VPH

E infecciones y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18:

- 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 también brinda protección a niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad contra la NIC (grados 1, 2, 3) o AIS relacionada con el VPH 31, 33, 52 y 58.

GARDASIL está indicado en niños y hombres de 9 a 26 años de edad para la prevención de infecciones y lesiones genitales externas y las siguientes enfermedades causadas por los tipos de VPH incluidos en la vacuna:

- Cáncer anal causado por los tipos de VPH 16 y 18

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

- Verrugas genitales (condiloma acuminado) causado por los tipos de VPH 6 y 11

Y las siguientes lesiones precancerosas o displásicas causadas por los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18:

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

III. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Posología

GARDASIL debe administrarse por vía intramuscular en 3 dosis separadas de 0,5 mL de acuerdo con el siguiente programa:

Primera dosis: en la fecha elegida

Segunda dosis: 2 meses después de la primera dosis

Tercera dosis: 6 meses después la primera dosis

Se alienta a las personas a cumplir con el programa de vacunación de 0, 2 y 6 meses. Sin embargo, en estudios clínicos, se ha demostrado la eficacia en personas que han recibido las 3 dosis en un período de 1 año. La segunda dosis debe administrarse al menos 1 mes después de la primera dosis y la tercera dosis debe administrarse al menos 3 meses después de la segunda dosis. Las tres dosis deben administrarse en un período de 1 año.

Alternativamente, en personas de 9 a 13 años de edad, GARDASIL puede administrarse según un programa de 2 dosis (0, 6 meses o 0, 12 meses).

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

Se recomienda que las personas que reciben una primera dosis de GARDASIL completen el ciclo de vacunación con GARDASIL.

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

Método de administración

GARDASIL debe administrarse por vía intramuscular en la región deltoidea de la parte superior del brazo o en el área anterolateral superior del muslo.

GARDASIL no debe inyectarse por vía intravascular. No se ha estudiado la administración subcutánea ni intradérmica. No se recomiendan estos métodos de administración.

La jeringa precargada es para un solo uso y no debe usarse para más de una persona. Para viales de un solo uso, se debe usar una jeringa y una aguja estériles separadas para cada individuo.

La vacuna debe usarse tal como se suministra; no es necesario diluir ni reconstituir. Se debe utilizar la dosis completa recomendada de la vacuna.

Agitar bien antes de usar

Es necesario agitar bien inmediatamente antes de la administración para mantener la suspensión de la vacuna.

Después de una agitación completa, GARDASIL es un líquido blanco y turbio. Los productos farmacéuticos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración. Deseche el producto si hay partículas presentes o si parece descolorido.

Uso de Vial de Dosis Única

Extraiga la dosis de 0,5 mL de vacuna del vial monodosis con una aguja y jeringa estériles sin conservantes, antisépticos ni detergentes. Una vez que se ha penetrado el vial de dosis única, la vacuna retirada debe usarse de inmediato y el vial debe desecharse.

Uso de Jeringa Prellenada

Injecte todo el contenido de la jeringa.

PARTE II: INFORMACIÓN DE SEGURIDAD

IV. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes de la vacuna.

Las personas que desarrollan síntomas indicativos de hipersensibilidad después de recibir una dosis de GARDASIL no deben recibir más dosis de GARDASIL.

V. PRECAUCIONES

General

Como con cualquier vacuna, la vacunación con GARDASIL puede no resultar en protección en todos los receptores de la vacuna.

Esta vacuna no está destinada para el tratamiento de lesiones genitales externas activas; cánceres cervicales, vulvares, vaginales o anales; NIC, NIV, NIVa o NIA.

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

Al igual que con todas las vacunas inyectables, siempre debe estar disponible el tratamiento médico adecuado en caso de reacciones anafilácticas raras después de la administración de la vacuna.

El síncope (desmayo) puede seguir a cualquier vacunación, especialmente en adolescentes y adultos jóvenes. Se ha producido síncope, a veces asociado con caídas, después de la vacunación con GARDASIL. Por lo tanto, los vacunados deben observarse cuidadosamente durante aproximadamente 15 minutos después de la administración de GARDASIL (ver EFECTOS SECUNDARIOS, *Informes posteriores a la comercialización*).

La decisión de administrar o retrasar la vacunación debido a una enfermedad febril actual o reciente depende en gran medida de la gravedad de los síntomas y su etiología. La fiebre leve en sí misma y la infección leve de las vías respiratorias superiores generalmente no son contraindicaciones para la vacunación.

Las personas con respuesta inmunitaria alterada, ya sea debido al uso de terapia inmunosupresora, un defecto genético, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) u otras causas, pueden tener una respuesta de anticuerpos reducida a la inmunización activa (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

Esta vacuna debe administrarse con precaución a personas con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación porque puede producirse sangrado después de la administración intramuscular en estas personas.

VI. EMBARAZO

Estudios en Ratas Hembras

Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo posnatal. GARDASIL indujo una respuesta de anticuerpos específicos contra los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 en ratas preñadas luego de una o múltiples inyecciones intramusculares. Los anticuerpos contra los 4 tipos de VPH se transfirieron a la descendencia durante la gestación y posiblemente durante la lactancia.

Estudios Clínicos en Humanos

Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta humana, se debe evitar el embarazo durante el régimen de vacunación con GARDASIL.

En estudios clínicos, las mujeres se sometieron a pruebas de embarazo en orina antes de la administración de cada dosis de GARDASIL. Se indicó a las mujeres que estaban embarazadas antes de completar un régimen de 3 dosis de GARDASIL que postergaran la finalización de su régimen de vacunación hasta la resolución del embarazo. Dichos regímenes no estándar dieron como resultado respuestas anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 posteriores a la dosis 3 que fueron comparables a las observadas en mujeres que recibieron una vacunación estándar a los 0, 2 y 6 meses. régimen (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

Durante los ensayos clínicos, 3819 mujeres (vacuna N = 1894 frente a placebo N = 1925) informaron al menos un embarazo. Las proporciones generales de embarazos que dieron lugar a un resultado adverso definido como el número combinado de casos de aborto espontáneo, muerte fetal tardía y anomalías congénitas del número total de resultados de embarazo para los que se conocía un resultado (y excluyendo las interrupciones electivas), fueron 22,6. % (446/1973) en personas que recibieron GARDASIL y 23,1% (460/1994) en personas que recibieron placebo.

Se realizaron subanálisis adicionales para evaluar embarazos con inicio estimado dentro de los 30 días o más de 30 días desde la administración de una dosis de GARDASIL o placebo. Para embarazos con inicio estimado dentro de los 30 días posteriores a la vacunación, se observaron 5 casos de anomalía congénita en el grupo que recibió GARDASIL en comparación con 1 caso de anomalía congénita en el grupo que recibió placebo. Por el contrario, en embarazos que comenzaron más de 30 días después de la vacunación, se observaron 40 casos de anomalías congénitas en el grupo que recibió GARDASIL en comparación con 33 casos de anomalías congénitas en el grupo que recibió placebo. Los tipos de anomalías

observadas fueron consistentes (independientemente de cuándo ocurrió el embarazo en relación con la vacunación) con las observadas generalmente en embarazos en mujeres de 16 a 45 años.

Por lo tanto, no hay evidencia que sugiera que la administración de GARDASIL afecte negativamente la fertilidad, el embarazo o los resultados en los niños.

VII. LACTANCIA

No se sabe si los antígenos de la vacuna o los anticuerpos inducidos por la vacuna se excretan en la leche humana.

GARDASIL puede administrarse a mujeres lactantes.

GARDASIL o placebo se administraron a un total de 1133 mujeres que estaban amamantando en cualquier momento durante los estudios clínicos de Fase III correspondientes. En estos estudios, los índices de eventos adversos en la madre y el lactante fueron comparables entre los grupos de vacunación. Además, la inmunogenicidad de la vacuna fue comparable entre madres lactantes y mujeres que no amamantaron durante la administración de la vacuna.

VIII. USO PEDIÁTRICO

La seguridad y eficacia de GARDASIL no han sido evaluadas en niños menores de 9 años.

IX. USO EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA

La seguridad y eficacia de GARDASIL no han sido evaluadas en adultos mayores de 45 años.

X. USO EN OTRAS POBLACIONES ESPECIALES

La seguridad, inmunogenicidad y eficacia de GARDASIL no han sido completamente evaluadas en individuos infectados por el VIH.

XI. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

Uso con Otras Vacunas

Los resultados de los estudios clínicos indican que GARDASIL puede administrarse concomitantemente (en un sitio de inyección separado) con HB-VAX II® (o inserte el nombre comercial local) [vacuna contra la hepatitis B (recombinante)], Menactra [meningocócica (Grupos A, C, Y y W-135) Vacuna conjugada de toxoide diftérico polisacárido], Adacel [Toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido y tos ferina acelular adsorbida (Tdap)], y Repevax [vacuna contra la difteria, el tétanos, la tos ferina (componente acelular) y la poliomielitis (inactivada), (adsorbido, contenido reducido de antígenos)].

Uso con Medicamentos Comunes

En estudios clínicos para niñas y mujeres (de 16 a 26 años de edad), el 11,9 %, el 9,5 %, el 6,9 % y el 4,3 % de las personas usaron analgésicos, antiinflamatorios, antibióticos y preparados vitamínicos, respectivamente. En un estudio clínico en mujeres (de 24 a 45 años de edad), el

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

30,6 %, 20,2 %, 11,6 % y 7,5 % de las personas utilizaron analgésicos, antiinflamatorios, antibióticos y preparaciones vitamínicas, respectivamente. Por el contrario, en un estudio clínico en niños y hombres (de 16 a 26 años), el 10,3 %, el 7,8 %, el 6,8 %, el 3,4 % y el 2,6 % de los individuos utilizaron analgésicos, antiinflamatorios, antibióticos, antihistamínicos y preparados vitamínicos, respectivamente. La eficacia, la inmunogenicidad y la seguridad de la vacuna no se vieron afectadas por el uso de estos medicamentos.

Uso con Anticonceptivos Hormonales

En estudios clínicos, el 50,2 % de las mujeres (de 16 a 45 años de edad) que recibieron GARDASIL utilizaron anticonceptivos hormonales. El uso de anticonceptivos hormonales no pareció afectar las respuestas inmunitarias a GARDASIL.

Uso con Esteroides

En estudios clínicos para niñas y mujeres (de 16 a 26 años), el 1,7 % (n = 158), el 0,6 % (n = 56) y el 1,0 % (n = 89) de las personas usaron inmunosupresores inhalados, tópicos y parenterales, respectivamente. En un estudio clínico en mujeres (de 24 a 45 años), el 1,4 % (n = 27) usó corticosteroides para uso sistémico. En un estudio clínico en niños y hombres (de 16 a 26 años), el 1,0% (n = 21) usó corticosteroides para uso sistémico. Los corticosteroides para todos los individuos se administraron cerca del momento de la administración de una dosis de GARDASIL. Estos medicamentos no parecieron afectar las respuestas inmunitarias a GARDASIL. Muy pocas personas en los estudios clínicos tomaban esteroides y se presume que la cantidad de inmunosupresión fue baja.

Uso con Medicamentos Inmunosupresores Sistémicos

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

XII. REACCIONES ADVERSAS

Ensayos clínicos

En 7 ensayos clínicos (6 controlados con placebo), se administró GARDASIL o placebo a los individuos el día de la inscripción y aproximadamente 2 y 6 meses después. GARDASIL demostró un perfil de seguridad favorable cuando se comparó con un placebo (con o sin contenido de aluminio). Pocas personas (0,2%) interrumpieron debido a eventos adversos. En todos los ensayos clínicos excepto en uno, la seguridad se evaluó mediante la vigilancia asistida por el boletín de vacunación (VRC) durante 14 días después de cada inyección de GARDASIL o placebo. Los individuos que fueron monitoreados usando vigilancia asistida por VRC incluyeron 10,088 individuos (6,995 niñas y mujeres de 9 a 45 años de edad y 3,093 niños y hombres de 9 a 26 años de edad al momento de la inscripción) que recibieron GARDASIL y 7,995 individuos que recibieron placebo.

Los eventos adversos relacionadas con la vacuna que se observaron entre los receptores de GARDASIL con una frecuencia de al menos el 1,0 % y también con una frecuencia mayor que la observada entre los receptores del placebo se enumeran según la frecuencia y el sistema de clasificación de órganos.

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

Las clasificaciones de frecuencia son las siguientes:

Muy común ($\geq 1/10$); Común ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Poco común ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$); Muy raro ($< 1/10,000$).

Experiencias Clínicas Adversas Relacionadas con la Vacuna en Niñas y Mujeres Entre 9 a 45 Años de Edad

Trastornos del sistema nervioso

Muy común: *dolor de cabeza*

Común: *mareos*

Trastornos gastrointestinales

Común: *náuseas*

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Común: *dolor en las extremidades*

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy común: *pirexia*

Las siguientes reacciones en el lugar de la inyección ocurrieron con mayor incidencia en el grupo que recibió GARDASIL en comparación con el adyuvante que contiene sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo como adyuvante o el grupo placebo de solución salina: Muy común: *eritema, dolor e hinchazón*. Común: *prurito y hematoma*.

La mayoría de las reacciones en el lugar de la inyección fueron leves a moderadas.

Además, el broncoespasmo fue muy raramente reportado como un evento adverso serio.

Experiencias Clínicas Adversas Relacionadas con la Vacuna en Niños y Hombres de 9 a 26 Años de Edad

Trastornos del sistema nervioso

Común: *dolor de cabeza*

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Común: *pirexia*

Las siguientes reacciones en el lugar de la inyección ocurrieron con mayor incidencia en el grupo que recibió GARDASIL en comparación con el adyuvante que contenía sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo como adyuvante o el grupo placebo de solución salina: Muy común: *eritema, dolor e hinchazón*.

La siguiente reacción en el lugar de la inyección ocurrió con mayor incidencia en el grupo que recibió GARDASIL en comparación con el grupo placebo que contenía adyuvante de sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo: Común: *hematoma*.

La mayoría de las reacciones en el lugar de la inyección fueron leves a moderadas.

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

Administración Concomitante con Otras Vacunas

La seguridad de GARDASIL cuando se administra concomitantemente con otras vacunas se evaluó en estudios clínicos.

La frecuencia de experiencias adversas observadas con la administración concomitante con la vacuna contra la hepatitis B (recombinante) fue similar a la frecuencia cuando se administró GARDASIL solo.

Hubo un aumento de dolor de cabeza e hinchazón en el lugar de la inyección cuando se administró GARDASIL de forma concomitante con la Vacuna contra la Difteria, Tétanos, Tos ferina (componente acelular) y Poliomieltis (inactivada) (contiene antígenos reducidos y adsorbidos).

Hubo un aumento de hinchazón en el lugar de la inyección cuando se administró GARDASIL de forma concomitante con Vacuna conjugada contra el Meningococo (Grupos A, C, Y y W-135) y el Polisacárido del Toxoide de la Difteria y Vacuna Adsorbida contra el Toxoide del Tétanos, Toxoide Reducido de la Difteria y la Tosferina Acelular (Tdap).

La mayoría de estas experiencias adversas observadas con la administración concomitante con otras vacunas se reportaron como leves a moderadas en intensidad.

Reportes de Post-Comercialización

Las siguientes experiencias adversas se informaron espontáneamente durante el uso posterior a la aprobación de GARDASIL. Debido a que estas experiencias fueron reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal de exposición a la vacuna.

Infecciones e infestaciones: celulitis.

Desórdenes en el sistema circulatorio y linfático: púrpura trombocitopénica idiopática, linfadenopatía.

Desórdenes del sistema nervioso: encefalomieltis aguda diseminada, mareos, síndrome de Guillain-Barré, dolor de cabeza, síncope a veces acompañado de movimientos tónico-clónicos.

Desórdenes gastrointestinales: náusea, vómito.

Desórdenes en el tejido musculoesquelético y conectivo: artralgia, mialgia.

Desórdenes generales y alteraciones en el lugar de administración: astenia, escalofríos, fatiga, malestar, nódulo en el sitio de la inyección.

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

XIII. SOBREDOSIS

Ha habido informes de administración de dosis de GARDASIL superiores a las recomendadas.

En general, el perfil de eventos adversos informados con sobredosis fue comparable a las dosis únicas recomendadas de GARDASIL.

XIV. EFECTOS SOBRE LA HABILIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No hay datos que sugieran que GARDASIL afecte la capacidad para conducir o utilizar maquinaria.

PARTE III. INFORMACIÓN CLÍNICA

XV. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Carga de enfermedad

En todo el mundo, se diagnostican anualmente más de 490.000 casos de cáncer de cuello uterino. La prevención del cáncer de cuello uterino se centra en la repetición de las pruebas de detección (p. ej., prueba de Papanicolaou [Pap] y/o prueba del virus del papiloma humano [VPH]) y la intervención temprana. Esta estrategia ha reducido las tasas de cáncer en aproximadamente un 75 % en el mundo desarrollado, pero ha desplazado la carga del manejo del cáncer de cuello uterino al control y tratamiento de una gran cantidad de lesiones premalignas.

El cáncer de cuello uterino es causado por la infección por el virus del papiloma humano (VPH). La infección por VPH es necesaria para el desarrollo del cáncer de cuello uterino de células escamosas (y sus lesiones precursoras, la neoplasia intraepitelial cervical [NIC] 1 y NIC 2/3) y el adenocarcinoma de cuello uterino (y su lesión precursora, el adenocarcinoma *in situ* [AIS]). El VPH también causa un subconjunto de cánceres de vulva y vagina y sus lesiones precursoras Neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) y Neoplasia intraepitelial vaginal (NIVa).

La infección por VPH es muy común. La mayoría de las infecciones por VPH desaparecen sin secuelas, pero algunas progresan hasta convertirse en cáncer de cuello uterino y/u otras enfermedades relacionadas con el VPH. En ausencia de vacunación, más del 50% de las personas sexualmente activas se infectarán con el VPH durante su vida. Los hombres juegan un papel importante en la transmisión del VPH a sus parejas sexuales. Varios estudios prospectivos han mostrado un alto nivel de concordancia del VPH entre parejas que se infectaron recientemente, lo que indica transmisión del VPH entre las parejas (de hombre a mujer y de mujer a hombre). Estos datos respaldan consistentemente la naturaleza de transmisión sexual del VPH y el papel de los hombres en infectar a las mujeres, quienes posteriormente pueden desarrollar verrugas y cánceres anogenitales relacionados con el VPH. Con base en estas diversas líneas de evidencia, se espera que la disminución del riesgo de infección por VPH en los hombres a través de la vacunación disminuya el riesgo de infección en sus parejas sexuales, proporcionando así un beneficio adicional para la salud pública.

La infección con los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 puede causar resultados anormales en la prueba de Papanicolaou y lesiones displásicas de bajo grado (NIC 1, NIC 1 y NIVa 1). Es poco probable que las lesiones relacionadas con el VPH 6 y el VPH 11 progresen a cáncer, pero son clínicamente indistinguibles de las lesiones premalignas causadas por el VPH 16 y el VPH 18.

La infección por VPH 6 y VPH 11 también causa verrugas genitales (condiloma acuminado), que son crecimientos de la mucosa cervicovaginal, vulvar, perianal e intra-anal y de los

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

genitales externos que rara vez progresan a cáncer. Se ha estimado que el riesgo de por vida de adquirir verrugas genitales supera el 10%. La incidencia de esta lesión es generalmente comparable entre hombres y mujeres.

La papilomatosis respiratoria recurrente (PRR), una enfermedad de bebés y adultos, también es causada por el VPH 6 y el VPH 11. La PRR se caracteriza por el crecimiento repetido de verrugas en las vías respiratorias. En los EE. UU., se diagnostican 5.900 casos anualmente. La terapia requiere cirugía repetida.

La infección por VPH está fuertemente asociada con el cáncer anal. La gran mayoría de los cánceres anales son carcinomas de células escamosas (CCS). Los CCS del canal anal son VPH positivos en 80 a 90% de los casos en hombres y mujeres. VPH 16 (73%) y VPH 18 (5%) son los tipos asociados más comunes. Se estima que cada año se producen aproximadamente 100.000 nuevos casos de cáncer anal en todo el mundo y la tasa de casos de cáncer anal ha ido en aumento. No existen pruebas de detección de rutina para este cáncer en personas sanas.

El VPH se acepta como una causa de cáncer de cabeza y cuello, y los datos emergentes muestran un aumento en las últimas décadas en la proporción de cánceres de cabeza y cuello causados por el VPH. La mayoría de los cánceres de cabeza y cuello relacionados con el VPH ocurren en la orofaringe, específicamente en el área amigdalina del Anillo de Waldeyer. De los cánceres de orofaringe, el 60-70% son causados por el VPH y, de estos, aproximadamente el 90% están asociados con el VPH 16. En general, aproximadamente 2/3 de estos casos ocurren en hombres. La infección oral por VPH y la seropositividad para el VPH 16 se han asociado con un riesgo significativamente elevado de desarrollar cáncer de cabeza y cuello.

GARDASIL es una vacuna recombinante con proteínas L1 que se asemejan a los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18. Los tipos de VPH 16 y 18 causan aproximadamente:

- 70% de los casos de cáncer de cuello uterino, AIS y NIC 3;
- 50% de los casos de NIC 2;
- 70 % de los casos de cáncer de vulva y vagina relacionados con el VPH, NIV 2/3 y NIVa 2/3;
- 90% de los cánceres anales relacionados con el VPH;
- 70% de AIN 2/3 relacionadas con VPH; y
- 60% de los cánceres de pene relacionados con el VPH.

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

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

Los tipos de VPH 6 y 11 causan aproximadamente:

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

El VPH tipo 16 causa aproximadamente:

- 90% de los carcinomas de células escamosas orofaríngeas.

Los efectos de GARDASIL también se han estudiado en los tipos de VPH 31, 33, 52, 56, 58 y 59. Estos tipos causan aproximadamente:

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

- 11,6% de los casos de cáncer de cuello uterino;
- 32,2% de los casos de NIC 1;
- 39,3% de los casos de NIC 2; y
- 24,3% de los casos de NIC 3 o AIS.

Mecanismo de acción

GARDASIL contiene VLP L1, que son proteínas que se asemejan a los viriones de tipo salvaje. Debido a que las partículas similares a virus no contienen ADN viral, no pueden infectar células ni reproducirse.

En estudios preclínicos, la inducción de anticuerpos anti-papilomavirus con vacunas L1 VLP resultó en protección contra la infección. La administración de suero de animales vacunados a animales no vacunados resultó en la transferencia de protección contra el VPH a los animales no vacunados. Estos datos sugieren que la eficacia de las vacunas L1 VLP está mediada por el desarrollo de respuestas inmunitarias humorales.

Estudios clínicos

En mujeres, NIC 2/3 y AIS son los precursores inmediatos del carcinoma invasivo de células escamosas y el adenocarcinoma invasivo del cuello uterino, respectivamente. Se ha demostrado que su detección y eliminación previenen el cáncer invasivo (prevención secundaria); por lo tanto, su prevención primaria a través de la vacunación evitará el cáncer invasivo.

El cáncer cervicouterino invasivo no puede utilizarse como criterio de valoración para los estudios de eficacia de las vacunas contra el VPH debido a la importancia de emplear medidas de prevención secundaria. Por lo tanto, los precursores inmediatos, NIC 2 (displasia cervical de grado moderado), NIC 3 (displasia cervical de alto grado que incluye carcinoma *in situ*) y AIS son los criterios de valoración más apropiados para la demostración de la prevención del cáncer de cuello uterino mediante vacunas contra el VPH.

NIC 3 y AIS se clasifican como cánceres de cuello uterino en estadio 0 según la FIGO (Federación Internacional de Obstetricia y Ginecología). NIV 2/3 y NIVa 2/3 son los precursores inmediatos del cáncer de vulva y vagina relacionado con el VPH, respectivamente.

En los hombres, hasta el 84% de la neoplasia intraepitelial del pene/perineal/perianal (PIN) 1 (bajo grado) y más del 90% de la PIN 3 (alto grado) se ha asociado con el VPH. El VPH 16 es el tipo más común detectado. La eritroplasia de Queyrat (EQ), la enfermedad de Bowen (BD) y la papulosis bowenoide (BP) son presentaciones clínicas de PIN de alto grado. Hasta el 33% de BD y EQ se han asociado con cáncer invasivo. BP rara vez progresa a malignidad.

La eficacia de GARDASIL se evaluó en 6 estudios clínicos de fase II y III aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo. El primer estudio de Fase II evaluó el componente VPH 16 de GARDASIL (Protocolo 005, N = 2391 niñas y mujeres) y el segundo evaluó todos los componentes de GARDASIL (Protocolo 007, N = 551 niñas y mujeres). Tres estudios de fase III, denominados FUTURE (Mujeres unidas para reducir unilateralmente la enfermedad endo/ectocervical), evaluaron GARDASIL en 5442 (FUTURE I), 12 157 (FUTURE II) y 3817 (FUTURE III) niñas y mujeres. Un cuarto estudio de Fase III, Protocolo 020, evaluó GARDASIL en 4055 niños y hombres, incluido un subconjunto de 598 (GARDASIL = 299; placebo = 299) hombres que se autoidentificaron como teniendo sexo con hombres (población HSH). En

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

conjunto, estos estudios evaluaron a 24 358 niñas y mujeres de 16 a 45 años de edad y 4055 niños y hombres de 16 a 26 años de edad al momento de la inscripción. La mediana de la duración del seguimiento fue de 4,0, 3,0, 3,0, 3,0, 4,0 y 2,9 años para los estudios de base del Protocolo 005, Protocolo 007, FUTURE I, FUTURE II, FUTURE III y Protocolo 020, respectivamente. Los individuos recibieron la vacuna o el placebo el día de la inscripción y 2 y 6 meses después. La eficacia se analizó para cada estudio individualmente y para todos los estudios realizados en niñas y mujeres combinadas.

Los estudios no tuvieron una fase de tamizaje. Por lo tanto, se incluyeron en los estudios las personas que habían estado expuestas a un tipo de VPH de la vacuna antes de la inscripción. En general, el 73 % de las niñas y mujeres de 16 a 26 años y el 67 % de las mujeres de 24 a 45 años no habían recibido los 4 tipos de VPH vacunales en el momento de la inscripción. En general, el 83 % de los niños y hombres de 16 a 26 años no habían recibido los 4 tipos de VPH de la vacuna en el momento de la inscripción. Los individuos sin tratamiento previo continuaron estando en riesgo de infección y enfermedad causada por los 4 tipos de VPH de la vacuna. Entre las mujeres de 24 a 45 años, solo el 0,4 % había estado expuesta a los 4 tipos de VPH de la vacuna. Entre los niños y hombres de 16 a 26 años, solo el 0,2 % había estado expuesto a los 4 tipos de VPH de la vacuna.

Eficacia profiláctica: tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 en niñas y mujeres de 16 a 26 años

GARDASIL fue muy eficaz para reducir la incidencia de cáncer de cuello uterino, vulva y vagina; NIC (cualquier grado); SIA; cáncer de cuello uterino no invasivo (NIC 3 y AIS); y lesiones genitales externas, incluidos condiloma acuminado, NIV (cualquier grado) y NIVa (cualquier grado) causadas por los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18. Según un análisis preespecificado de lesiones evidentes a partir de los 30 días posteriores a la dosis 1, no hubo evidencia de que la vacuna ya era eficaz durante el curso del régimen de vacunación de 3 dosis.

Los análisis primarios de eficacia, con respecto a los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18, se realizaron en la población de eficacia por protocolo (PPE), que consta de personas que recibieron las 3 vacunas dentro del año de inscripción, no tuvieron desviaciones importantes del protocolo del estudio y no conocían los tipos de VPH relevantes antes de la dosis uno y hasta 1 mes después de la dosis 3 (mes 7). La eficacia se midió a partir de la visita del Mes 7 (Tabla 1).

Tabla 1

Análisis de la eficacia de GARDASIL en la población de EPI de niñas y mujeres de 16 a 26 años

Población	GARDASIL		Placebo		% Eficacia (95% CI)
	n	Número de casos	n	Número de casos	
NIC 2/3 o AIS Relacionado con VPH 16- o 18-					
Protocolo 005*	755	0	750	12	100.0 (65.1, 100.0)
Protocolo 007	231	0	230	1	100.0 (<0.0, 100.0)
FUTURE I	2,201	0	2,222	36	100.0 (89.2, 100.0)
FUTURE II	5,306	2**	5,262	63	96.9 (88.2, 99.6)
Protocolos Combinados***	8,493	2**	8,464	112	98.2 (93.5, 99.8)
NIC 2/3 o AIS relacionado con el VPH 16-					
Protocolos Combinados***	7,402	2	7,205	93	97.9 (92.3, 99.8)
NIC 2/3 o AIS relacionado con el VPH 18-					
Protocolos Combinados***	7,382	0	7,316	29	100.0 (86.6, 100.0)
NIV 2/3 relacionado con VPH 16- o 18-					

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

Protocolo 007	231	0	230	0	No calculado
FUTURE I	2,219	0	2,239	6	100.0 (14.4, 100.0)
FUTURE II	5,322	0	5,275	4	100.0 (<0.0, 100.0)
Protocolos Combinados***	7,772	0	7,744	10	100.0 (55.5, 100.0)
NIVa 2/3 relacionada con VPH 16- o 18-					
Protocolo 007	231	0	230	0	No calculado
FUTURE I	2,219	0	2,239	5	100.0 (<0.0, 100.0)
FUTURE II	5,322	0	5,275	4	100.0 (<0.0, 100.0)
Protocolos Combinados***	7,772	0	7,744	9	100.0 (49.5, 100.0)
NIC relacionada con VPH 6-, 11-, 16- o 18- (NIC 1, NIC 2/3) o AIS					
Protocolo 007	235	0	233	3	100.0 (<0.0, 100.0)
FUTURE I	2,241	0	2,258	77	100.0 (95.1, 100.0)
FUTURE II	5,388	9	5,374	145	93.8 (88.0, 97.2)
Protocolos Combinados***	7,864	9	7,865	225	96.0 (92.3, 98.2)
Lesiones genitales relacionadas con el VPH 6-, 11-, 16- o 18- (verrugas genitales, NIV, NIVa, cáncer de vulva y cáncer de vagina)					
Protocolo 007	235	0	233	3	100.0 (<0.0, 100.0)
FUTURE I	2,261	0	2,279	74	100.0 (94.9, 100.0)
FUTURE II	5,404	2	5,390	150	98.7 (95.2, 99.8)
Protocolos Combinados***	7,900	2	7,902	227	99.1 (96.8, 99.9)
Verrugas genitales relacionadas con el VPH 6- u 11-					
Protocolos Combinados***	6,932	2	6,856	189	99.0 (96.2, 99.9)

*Evaluado solo el componente de la vacuna VPH 16 L1 VLP de GARDASIL

**Hubo dos casos de NIC 3 que ocurrieron en el grupo que recibió GARDASIL. En el primer caso se detectaron VPH 16 y VPH 52. Este individuo estaba crónicamente infectado con el VPH 52 (infección en el día 1 y en los meses 32,5 y 33,6) en 8 de 11 muestras, incluido el tejido que se extirpó durante LEEP (procedimiento de electroescisión en bucle). El VPH 16 se encontró en 1 de 11 muestras en el mes 32,5. No se detectó VPH 16 en el tejido que se extirpó durante LEEP. En el segundo caso se detectaron VPH 16, VPH 51 y VPH 56. Este individuo estaba infectado con VPH 51 (infección detectada por PCR en el día 1) en 2 de 9 muestras. Se detectó VPH 56 (en tejido extirpado durante LEEP) en 3 de 9 muestras en el Mes 52. VPH 16 se detectó en 1 de 9 muestras en una biopsia en el Mes 51. Dado que estos casos ocurrieron en el contexto de una infección mixta, siendo el tipo dominante el tipo de VPH no vacunal, es probable que el tipo de VPH relevante de la vacuna no fuera el tipo de VPH causal. En base a esta evaluación, se puede inferir que la eficacia de la vacuna contra la NIC 2/3 o AIS relacionada con el VPH 16/18 fue del 100 %.

***Los análisis de los ensayos combinados se planificaron prospectivamente e incluyeron el uso de criterios de ingreso al estudio similares.

n = Número de personas con al menos una visita de seguimiento después del mes 7

IC = Intervalo de confianza

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

Nota 2: Los valores P se calcularon para pruebas de hipótesis primarias preespecificadas. Todos los valores de p fueron <0,001, lo que respalda las siguientes conclusiones: la eficacia contra la NIC 2/3 relacionada con el VPH 16/18 es >0 % (FUTURE II); la eficacia contra la NIC 2/3 relacionada con el VPH 16/18 es >25 % (Protocolos combinados); la eficacia contra la NIC relacionada con el VPH 6/11/16/18 es >20 % (FUTURO I); y la eficacia contra las lesiones genitales externas (LEG) relacionadas con el VPH 6/11/16/18 es >20 % (FUTURE I).

En el estudio de extensión a largo plazo de FUTURE II, se siguieron 2536 mujeres de 16 a 23 años durante la vacunación con GARDASIL en el estudio base. En la población PPE, no se observaron casos de enfermedades por VPH (tipos de VPH 6/11/16/18 relacionados con NIC de alto grado) hasta aproximadamente 14 años (mediana de seguimiento de 11,9 años). En este estudio, se demostró estadísticamente una protección duradera a aproximadamente 12 años.

Análisis complementario de la eficacia para los criterios de valoración del cáncer en niñas y mujeres de 16 a 26 años

En un análisis complementario, se evaluó la eficacia de GARDASIL contra el cáncer de cuello uterino en estadio 0 FIGO relacionado con el VPH 16/18 (NIC 3 y AIS) y para los precursores

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

inmediatos del cáncer de vulva y vagina (NIV 2/3 o NIVa 2/3) en la población PPE y una población con intención de tratar modificada 2 (MITT-2). La población MITT-2 consistió en personas que no habían tenido los tipos de VPH relevantes (tipos 6, 11, 16 y 18) antes de la dosis 1, recibieron al menos una dosis de vacuna o placebo y tuvieron al menos un seguimiento visita posterior al día 30. La población MITT-2 se diferencia de la población PPE en que incluye personas con violaciones importantes del protocolo y que se infectaron con un tipo de VPH de la vacuna durante el período de vacunación. La eficacia se midió a partir de los 30 días posteriores a la dosis 1 para la población MITT-2.

GARDASIL fue igualmente eficaz contra NIC 3, AIS, NIV 2/3 y NIVa 2/3 relacionados con VPH 16/18 en las poblaciones de PPE y MITT-2 (Tabla 2).

Tabla 2

Análisis complementarios de los criterios de valoración relacionados con el cáncer: eficacia contra los precursores del cáncer invasivo relacionados con el VPH 16/18 para los Protocolos Combinados en el PPE* y MITT2 Poblaciones de Niñas y Mujeres de 16 a 26 años**

Población	GARDASIL		Placebo		% Eficacia (95% CI)
	n	Número de Casos	n	Número de Casos	
NIC 3 relacionada con el VPH 16- o 18-					
Por-protocolo	8,493	2	8,464	64	96.9 (88.4, 99.6)
MITT-2	9,346	3	9,407	92	96.7 (90.2, 99.3)
AIS relacionado con VPH 16- o 18-					
Por-Protocolo	8,493	0	8,464	7	100.0 (30.6, 100.0)
MITT-2	9,346	0	9,407	11	100.0 (60.0, 100.0)
NIV 2/3 o VaIN 2/3 relacionado con VPH 16- o 18-					
Por-Protocolo	7,772	0	7,744	19	100.0 (78.6, 100.0)
MITT-2	8,642	1	8,673	34	97.0 (82.4, 99.9)

*La población de PPE consistió en personas que recibieron las 3 vacunas dentro del año de la inscripción, no tuvieron desviaciones importantes del protocolo del estudio y no tenían experiencia previa (PCR negativa y seronegativa) para los tipos de VPH relevantes (tipos 6, 11, 16, y 18) antes de la dosis 1 y hasta 1 mes después de la dosis 3 (mes 7).

**El MITT-2 constaba de personas que no habían tenido los tipos de VPH relevantes (tipos 6, 11, 16 y 18) antes de la dosis 1, recibieron al menos una dosis de vacuna/placebo y tenían al menos una visita de seguimiento después del día 30 (recuento de casos en el día 31).

n = Número de personas con al menos una visita de seguimiento después del día 1

IC = Intervalo de confianza

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

La eficacia profiláctica contra la infección o enfermedad persistente general en una fase de extensión del Protocolo 007, que incluía datos hasta el Mes 60, fue del 95,8 % (IC del 95 %: 83,8 %, 99,5 %). En el grupo que recibió GARDASIL no se observaron casos por disminución de la inmunidad.

GARDASIL fue igualmente eficaz contra la enfermedad por VPH causada por los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18.

Eficacia en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad con infección actual o previa por los tipos de VPH 6, 11, 16 o 18

Las personas que ya estaban infectadas con uno o más tipos de VPH relacionados con la vacuna antes de la vacunación estaban protegidas de la enfermedad clínica causada por los tipos de VPH restantes de la vacuna.

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

Los individuos con evidencia de una infección previa que se había resuelto al inicio de la vacunación estaban protegidos contra la readquisición o recurrencia de la infección que conducía a la enfermedad clínica.

Las personas que recibieron GARDASIL, pero tenían infección por VPH en curso en el momento de la vacunación tuvieron un 21,6 % (IC del 95 %: <0,0 %, 42,1 %) menor incidencia de NIC (NIC 1 o NIC 2/3) o AIS como resultado de esta infección en comparación con el placebo. La infección en curso se definió como la infección con un tipo de VPH de la vacuna en el momento de la inscripción, pero sin evidencia de respuesta inmunitaria.

Eficacia profiláctica en una población generalmente no expuesta al VPH y la población general del estudio: tipos de VPH 31, 33, 45, 52, 56, 58 y 59 en niñas y mujeres de 16 a 26 años

La eficacia de protección cruzada de GARDASIL se evaluó en la base de datos combinada de los ensayos FUTURE I y FUTURE II (N = 17 599). El criterio principal de valoración de este análisis fue la incidencia combinada de NIC (grados 1, 2, 3) o AIS relacionados con el VPH 31 y el VPH 45. El criterio de valoración secundario de este análisis fue la incidencia combinada de NIC (grados 1, 2, 3) o AIS relacionados con el VPH 31, 33, 45, 52 y 58. También se realizaron análisis para evaluar la eficacia con respecto a NIC (grados 1, 2, 3) o AIS causados por tipos de VPH que no pertenecen a la vacuna individualmente. En individuos que no habían recibido los tipos de VPH relevantes de la vacuna en el día 1 (población MITT-2, n = 16 895 para el criterio de valoración compuesto 31/45 y n = 16 969 para el criterio de valoración compuesto 31/33/45/52/58), se observó una tendencia hacia una reducción en la incidencia de NIC (grados 1, 2, 3) o AIS relacionados con VPH 31 y 45 y VPH 31, 33, 45, 52 y 58. La administración de GARDASIL redujo la incidencia de NIC relacionada con el VPH 31 y el VPH 45 (grados 1, 2, 3) en un 37,3 % (IC del 95 %: 17,0 %, 52,8 %) en comparación con el placebo. La administración de GARDASIL redujo la incidencia de NIC (grados 1, 2, 3) o AIS relacionados con el VPH 31, 33, 45, 52 y 58 en un 26,4 % (IC del 95 %: 12,9 %, 37,8 %). en comparación con el placebo. La eficacia se vio impulsada por reducciones en los criterios de valoración relacionados con el VPH 31, 33, 52 y 58. No hubo evidencia clara de eficacia para el VPH 45. En un análisis post-hoc, la administración profiláctica de GARDASIL también redujo la incidencia de NIC (grados 1, 2, 3) o AIS relacionados con el VPH 56 y el VPH 59, en comparación con placebo en esta población.

Análisis post-hoc adicionales consideraron la eficacia en 2 poblaciones clínicamente relevantes: (1) una población sin tratamiento previo con VPH (negativa para 14 tipos comunes de VPH y con una prueba de Papanicolaou negativa para SIL [lesión intraepitelial escamosa] en el día 1), aproximando una población de individuos sexualmente ingenuos más individuos poco después del debut sexual; y (2) la población general de estudio de individuos independientemente del estado inicial de VPH, algunos de los cuales tenían enfermedad relacionada con el VPH al inicio de la vacunación. La administración de GARDASIL a personas sin experiencia previa con el VPH redujo la incidencia de NIC relacionada con el VPH 31, 33, 52 y 58 (grados 1, 2, 3) o NIC relacionada con el VPH 56, AIS y VPH (grados 1, 2, 3). o AIS, y NIC relacionada con VPH 59 (grados 1, 2, 3) o AIS. También se observaron reducciones en las tasas de estas enfermedades en la población general del estudio (que incluía individuos infectados y no expuestos al VPH).

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

Los análisis de eficacia de protección cruzada demuestran que la administración profiláctica de GARDASIL a individuos reduce el riesgo de adquirir NIC 1, NIC 2/3 y AIS causados por los tipos de VPH 31, 33, 52, 56, 58 y 59 (Tabla 3).

Tabla 3
Impacto de GARDASIL en las tasas de NIC (cualquier grado) o AIS para el conjunto combinado de datos de protección cruzada de enfermedades FUTURE I y FUTURE II en niñas y mujeres de 16 a 26 años

Tipos de VPH	Población	% Reducción	95% CI
Relacionado con VPH 31/45 **	Sin tratamiento previo con VPH* (n = 9,296)	43.6	12.9, 64.1
	Población general (incluidas las personas infectadas con VPH***) (n = 17,151)	23.2	5.6, 37.7
Relacionado con VPH 31/33/45/52/58†	Sin tratamiento previo con VPH	29.2	8.3, 45.5
	Población general (incluidas las personas infectadas por el VPH)	19.6	8.2, 29.6
Relacionado con VPH 31/33/52/58	Sin tratamiento previo con VPH	33.8	13.4, 49.6
	Población general (incluidas las personas infectadas por el VPH)	21.2	9.6, 31.3
Relacionado con el VPH 56	Sin tratamiento previo con VPH	27.6	<0.0, 49.3
	Población general (incluidas las personas infectadas por el VPH)	16.8	<0.0, 32.8
Relacionado con el VPH 59	Sin tratamiento previo con VPH	22.3	<0.0, 58.9
	Población general (incluidas las personas infectadas por el VPH)	39.2	8.1, 60.3

*La población sin tratamiento previo con el VPH incluyó personas que, en el día 1, tuvieron una prueba de Papanicolaou negativa para SIL [lesión intraepitelial escamosa] y fueron negativas para todos los siguientes tipos de VPH: VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59; y tuvo seguimiento después del día 30 del estudio. El recuento de casos comenzó el día 30.

**Principal punto final pre especificado del análisis

***La población general incluyó a todos los individuos con seguimiento después del día 30 del estudio. El conteo de casos comenzó el día 30.

†Criterio de valoración secundario pre especificado del análisis

IC = Intervalo de confianza

Protección contra la carga general de enfermedad por VPH cervical, vulvar y vaginal en niñas y mujeres de 16 a 26 años

El impacto de GARDASIL contra el riesgo general de enfermedad por VPH cervical, vulvar y vaginal (es decir, enfermedad causada por cualquier tipo de VPH) se evaluó en un análisis preespecificado de 17 599 personas inscritas en FUTURE I y FUTURE II. Entre las personas que no tenían experiencia previa con al menos uno de los 14 tipos comunes de VPH y/o tenían una prueba de Papanicolaou negativa para SIL [lesión intraepitelial escamosa] en el día 1 (población MITT-2), la administración de GARDASIL redujo la incidencia de NIC 2 /3 o AIS causado por tipos de VPH vacunales o no vacunales en un 33,8 % (IC del 95 %: 20,7 %, 44,8 %).

Se realizaron análisis de eficacia adicionales en 2 poblaciones clínicamente relevantes: (1) una población que nunca había recibido VPH (negativa para 14 tipos comunes de VPH y con una prueba de Papanicolaou negativa para SIL [lesión intraepitelial escamosa] en el día 1), aproximar una población de individuos sexualmente ingenuos más individuos poco después del debut sexual; y (2) la población general de estudio de individuos independientemente del

estado inicial de VPH, algunos de los cuales tenían enfermedad relacionada con el VPH al inicio de la vacunación.

Entre las personas que nunca habían recibido VPH y entre la población general del estudio (incluidas las personas con infección por VPH al inicio de la vacunación), GARDASIL redujo la incidencia general de NIC 2/3 o AIS; de VIN 2/3 o NIVa 2/3; de NIC (cualquier grado) o AIS; y de Verrugas Genitales (Tabla 4). Estas reducciones se debieron principalmente a reducciones en las lesiones causadas por los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH. Entre las personas que nunca habían recibido VPH (Figura 1) y la población general del estudio (Figura 2), el beneficio de la vacuna con respecto a la incidencia general de NIC 2/3 o AIS (causada por cualquier tipo de VPH) se hizo más evidente con el tiempo. Esto se debe a que GARDASIL no afecta el curso de las infecciones que están presentes al inicio de la vacunación. Tales individuos infectados pueden tener ya NIC 2/3 o AIS al inicio de la vacunación y algunos desarrollarán NIC 2/3 o AIS durante el seguimiento. GARDASIL reduce la incidencia de NIC 2/3 o AIS causada por infecciones con los tipos de VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 52, 56, 58 y 59 que ocurren después del inicio de la vacunación.

Tabla 4
Impacto de GARDASIL en la carga general de la enfermedad por VPH en niñas y mujeres de 16 a 26 años de edad que nunca antes habían recibido VPH y que no habían tenido VPH

Criterios de valoración causados por tipos de VPH vacunales o no vacunales	Análisis	GARDASIL		Placebo		% Reducción (95% CI)
		n	Casos	n	Casos	
CIN 2/3 o AIS	Eficacia profiláctica *	4,616	77	4,680	136	42.7 (23.7, 57.3)
	Infectado con VPH en el día 1	--	344	--	380	--
	Impacto en la población general**	8,559	421	8,592	516	18.4 (7.0, 28.4)***
VIN 2/3 y VaIN 2/3	Eficacia profiláctica *	4,688	7	4,735	31	77.1 (47.1, 91.5)
	Infectado con VPH en el día 1	--	23	--	30	--
	Impacto en la población general**	8,688	30	8,701	61	50.7 (22.5, 69.3)***
CIN (cualquier grado) o AIS	Eficacia profiláctica *	4,616	272	4,680	390	29.7 (17.7, 40.0)
	Infectado con VPH en el día 1	--	695	--	799	--
	Impacto en la población general**	8,559	967	8,592	1,189	19.1 (11.9, 25.8)***
Verrugas genitales	Eficacia profiláctica *	4,688	29	4,735	169	82.8 (74.3, 88.8)
	Infectado con VPH en el día 1	--	103	--	181	--
	Impacto en la población general**	8,688	132	8,701	350	62.5 (54.0, 69.5)***

*Incluye a todas las personas que recibieron al menos 1 vacuna y que tuvieron una prueba de Papanicolaou negativa para SIL [lesión intraepitelial escamosa] en el día 1 y no tenían 14 tipos comunes de VPH en el día 1. El recuento de casos comenzó 1 mes después de la dosis 1.

**Incluye a todas las personas que recibieron al menos 1 vacuna (independientemente del estado inicial de VPH o el resultado de la prueba de Papanicolaou en el día 1). El conteo de casos comenzó 1 mes después de la dosis 1.

***El porcentaje de reducción incluye la eficacia profiláctica de GARDASIL así como el impacto de GARDASIL en el curso de las infecciones presentes al inicio de la vacunación.

IC = Intervalo de confianza

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

Figura 1
Incidencia acumulada de lesiones NIC 2/3 o AIS (causadas por cualquier tipo de VPH) entre una población generalmente sin experiencia en VPH en los ensayos clínicos de fase III (FUTURE I y FUTURE II) en personas de 16 a 26 años Niñas y Mujeres

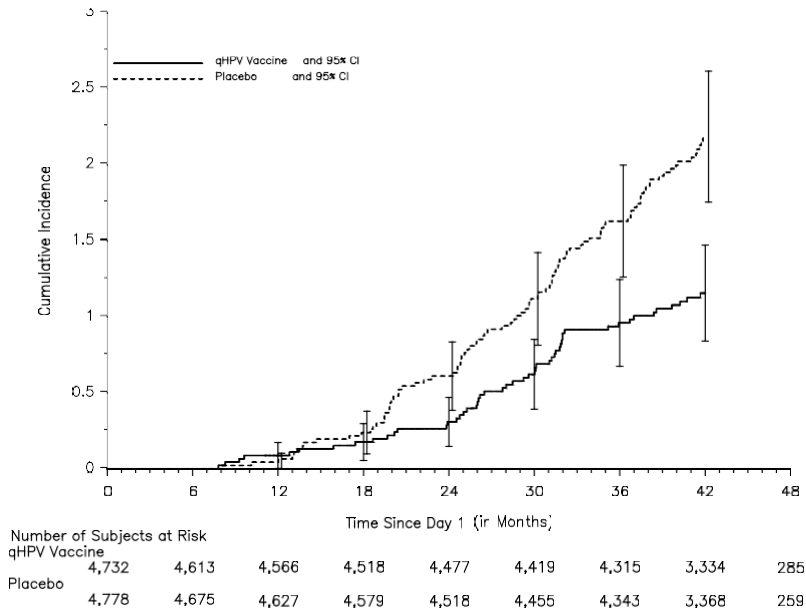
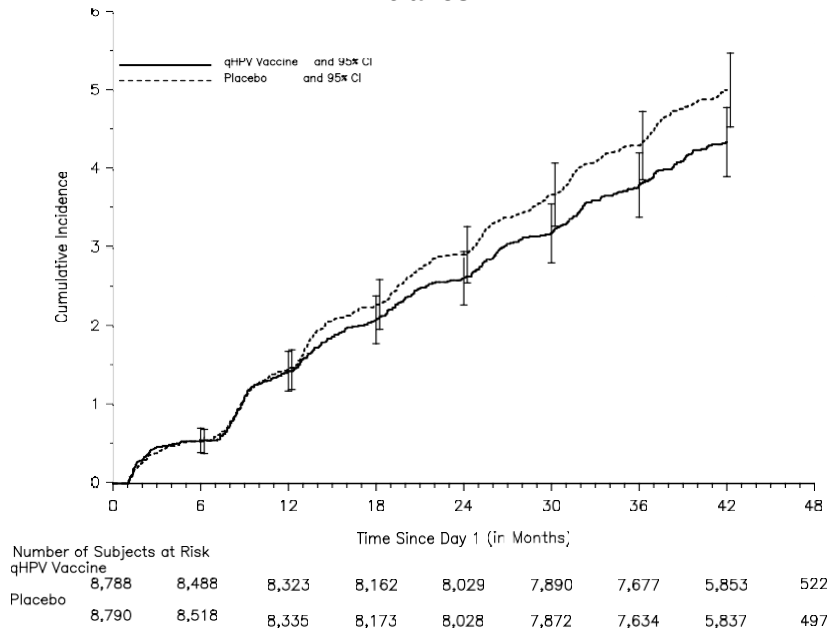


Figura 2
Incidencia acumulada de lesiones CIN 2/3 o AIS (causadas por cualquier tipo de VPH) entre la población general del estudio, incluidas aquellas con infección por VPH y CIN 2/3 al inicio de la vacunación en los ensayos clínicos de fase III (FUTURE I y FUTURE II) en niñas y mujeres de 16 a 26 años



No se ha demostrado que GARDASIL proteja contra las enfermedades causadas por cada tipo de VPH y no tratará enfermedades existentes. La eficacia general de GARDASIL variará con la prevalencia inicial de infección y enfermedad por VPH, la incidencia de infecciones contra las cuales GARDASIL ha mostrado protección y aquellas infecciones contra las cuales GARDASIL no ha demostrado proteger.

Impacto en las tasas de anomalías en las pruebas de Papanicolaou y procedimientos cervicales, vulvares y vaginales en niñas y mujeres de 16 a 26 años

El impacto de GARDASIL en las tasas de anomalías en las pruebas de Papanicolaou y procedimientos cervicales (biopsia colposcópica, terapia definitiva) independientemente de los tipos de VPH causales se evaluó en 18 150 personas inscritas en el Protocolo 007, FUTURE I y FUTURE II. El impacto de GARDASIL en las tasas de procedimientos de escisión genital para tratar lesiones causadas por cualquier tipo de VPH se evaluó en 5442 personas inscritas en FUTURE I. Se consideraron dos poblaciones: (1) una población que nunca había recibido VPH (negativa a 14 tipos comunes de VPH y que tenía una prueba de Papanicolaou que dio negativo para SIL [lesión intraepitelial escamosa] en el día 1), que se aproxima a una población de personas sexualmente ingenuas más personas poco después del debut sexual; y (2) la población general de estudio de individuos independientemente del estado inicial de VPH, algunos de los cuales tenían enfermedad relacionada con el VPH al inicio de la vacunación.

En ambas poblaciones, GARDASIL redujo las proporciones de individuos que experimentaron una anomalía en la prueba de Papanicolaou sugestiva de NIC, una biopsia colposcópica, un procedimiento de terapia cervical definitiva (procedimiento de electroescisión con asa o conización con bisturí frío), un examen vulvar o vaginal biopsia, o un procedimiento de escisión definitiva de la vagina o la vulva (Tabla 5).

Tabla 5

Impacto de GARDASIL en las tasas de anomalías en la prueba de Papanicolaou y procedimientos cervicales, vulvares y vaginales en niñas y mujeres de 16 a 26 años

Población	Punto final	GARDASIL		Placebo		% Reducción (95% CI)
		n	Casos	n	Casos	
VPH sin tratamiento previo (Protocolos 007, FUTURE I, FUTURE II)	ASC-US (Sonda HC2 positiva)	4,870	285	4,758	359	22.7 (9.4, 34.0)
	ASC-H	4,870	59	4,758	89	35.2 (8.9, 54.2)
	LSIL	4,870	864	4,758	1,000	16.1 (8.1, 23.5)
	HSIL	4,870	24	4,758	41	42.7 (2.9, 66.9)
	Colposcopía con Biopsia	4,696	741	4,759	950	21.8 (13.9, 29.1)
	Terapia Cervical Definitiva	4,696	132	4,759	230	41.9 (27.7, 53.5)
Población de estudio general (Protocolos 007, FUTURE I, FUTURE II)	ASC-US (Sonda HC2 positiva)	9,359	884	8,859	980	14.6 (6.4, 22.1)
	ASC-H	9,359	185	8,859	254	30.9 (16.1, 43.1)
	LSIL	9,359	2,255	8,859	2,399	11.7 (6.4, 16.7)
	HSIL	9,359	153	8,859	169	14.0 (<0.0, 31.3)

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

	Colposcopia con Biopsia	8,822	2,222	8,856	2,521	12.7 (7.6, 17.6)
	Terapia Cervical Definitiva	8,822	594	8,856	781	23.9 (15.2, 31.7)
VPH sin tratamiento previo (FUTURE I)	Biopsia genital	1,461	72	1,473	128	43.7 (24.3, 58.4)
	Terapia Genital Definitiva	1,461	43	1,473	85	49.3 (26.0, 65.7)
Población de estudio general (FUTURE I)	Biopsia genital	2,672	213	2,671	292	27.8 (13.6, 39.8)
	Terapia Genital Definitiva	2,672	127	2,671	193	34.7 (17.8, 48.2)

ASC-US = Células escamosas atípicas de importancia indeterminada

Sonda HC2 = Prueba de VPH refleja positiva (Captura híbrida 2, Digene Boxborough, MA, EE. UU.)

ASC-H = Células escamosas atípicas: no se puede descartar HSIL

LSIL = Bajo Lesión intraepitelial escamosa de grado

HSIL = Lesión intraepitelial escamosa de alto grado

IC = Intervalo de confianza

Nota 1: Colposcopia con biopsia indica una colposcopia en la que se tomó al menos una biopsia

Nota 2: Terapia cervical definitiva indica Procedimiento de Electro-Escisión en Asa (LEEP); LASER-LEEP; Conización con bisturí frío

Nota 3: Biopsia genital indica biopsia de la vagina, la vulva o la región genital externa

Nota 4: Terapia genital definitiva indica procedimientos quirúrgicos de escisión definitivos

Nota 5: Las estimaciones puntuales y los intervalos de confianza están ajustados por persona -tiempo de seguimiento

Además, la administración de GARDASIL a una población de personas de 16 a 26 años de edad que generalmente no habían recibido VPH redujo la incidencia de anomalías en el Papanicolaou relacionadas con el VPH 16 y el VPH 18 (ASC-US HR positivo, LSIL o peor) en un 92,4 % (95 % IC: 83,7 %, 97,0 %) y 96,9 % (95 % IC: 81,6 %, 99,9 %) en el estudio FUTURE I.

Eficacia profiláctica: tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 en mujeres de 24 a 45 años

No se ha definido un nivel mínimo de anti-VPH que brinde protección contra la infección y la enfermedad por VPH. Además, las respuestas inmunitarias a las vacunas suelen ser más bajas en las personas mayores en comparación con las personas más jóvenes. Por lo tanto, se realizó un estudio de eficacia (FUTURE III) para confirmar la utilidad de GARDASIL para prevenir los cánceres de cuello uterino, vulva y vagina y enfermedades relacionadas causadas por los tipos a los que se dirige la vacuna en personas de hasta 45 años inclusive.

GARDASIL fue muy eficaz para reducir la incidencia de infección persistente; CIN (cualquier grado); y lesiones genitales externas (LEG) causadas por los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18. GARDASIL también fue muy eficaz para reducir la incidencia de un diagnóstico de ASC-US (Células escamosas atípicas de origen incierto) relacionado con el VPH 16/18. Significación) positivo para VPH de alto riesgo. Los análisis primarios de eficacia, con respecto a los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18, se realizaron en la población PPE. La eficacia se midió a partir de la visita del Mes 7 (Tabla 6).

Sobre la base de estos hallazgos de eficacia, se puede inferir la eficacia de GARDASIL con respecto a la prevención del cáncer cervical, vulvar y vaginal y enfermedades relacionadas en personas de hasta 45 años de edad inclusive.

Tabla 6
Análisis de la eficacia de GARDASIL en la población de mujeres con EPP de 24 a 45 años de edad

Punto final	GARDASIL		Placebo		% Eficacia (95% CI)
	n	Número de Casos	n	Número de Casos	
CIN relacionada con VPH 6, 11, 16 o 18 (cualquier grado), infección persistente o EGL	1,601	10*	1,599	86	88.7 (78.1, 94.8)
CIN relacionada con VPH 16 o 18 (cualquier grado), infección persistente o EGL	1,587	8	1,571	51	84.7 (67.5, 93.7)
CIN relacionada con VPH 6 o 11 (cualquier grado), infección persistente o EGL	1,316	2	1,316	38	94.8 (79.9, 99.4)
Diagnóstico de Papanicolaou relacionado con VPH 16/18 de ASC-US Positivo 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 de PPE. El caso de CIN 2 fue positivo para los tipos de VPH 16 y 51 en una biopsia del Mes 18. Los 9 casos restantes en el grupo de PPE fueron puntos finales de infección persistente.

IC = Intervalo de confianza

ASC-US = Células escamosas atípicas de significado indeterminado

En el estudio de extensión a largo plazo de FUTURE III, se siguieron 685 mujeres de 24 a 45 años durante la vacunación con GARDASIL en el estudio base. En la población PPE, no se observaron casos de enfermedades por VPH (tipos de VPH 6/11/16/18 relacionados con NIC de cualquier grado y verrugas genitales) durante 10,1 años (mediana de seguimiento de 8,7 años).

Eficacia profiláctica: tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 en niños y hombres de 16 a 26 años

En estudios clínicos en niños y hombres, la eficacia se evaluó utilizando los siguientes criterios de valoración: verrugas genitales externas; neoplasia intraepitelial (PIN) de pene/perineal/perianal grados 1/2/3 o cáncer de pene/perineal/perianal; e infección persistente. El PIN de alto grado está asociado con ciertos tipos de cánceres de pene/perineal/perianal. La infección persistente es un predictor de enfermedad clínica.

Los análisis primarios de eficacia se realizaron en la población de PPE. Esta población constaba de personas que recibieron las 3 vacunas en el plazo de 1 año desde la inscripción, no tuvieron desviaciones importantes del protocolo del estudio y no tenían experiencia (PCR negativa y seronegativa) para los tipos de VPH relevantes (tipos 6, 11, 16 y 18), antes de la dosis 1 y durante 1 mes después de la dosis 3 (mes 7). La eficacia se midió a partir de la visita del mes 7.

GARDASIL fue eficaz para reducir la incidencia de lesiones genitales externas (condiloma y PIN grados 1/2/3) y la infección persistente relacionada con los tipos 6, 11, 16 o 18 del VPH de la vacuna en aquellos que fueron PCR negativos y seronegativos al inicio (Tabla 7).

Tabla 7

Análisis de la eficacia de GARDASIL en la población de EPP de niños y hombres de 16 a 26 años de edad para los tipos de VPH de la vacuna

Punto final	GARDASIL		Control AAHS		% Eficacia (95% CI)
	N	Número de Casos	N	Número de Casos	
Lesiones genitales externas relacionadas con el VPH 6, 11, 16 o 18					
Lesiones genitales externas	1,394	3	1,404	32	90.6 (70.1, 98.2)
Condiloma	1,394	3	1,404	28	89.3 (65.3, 97.9)
PIN 1/2/3	1,394	0	1,404	4	100.0 (<0.0, 100.0)
Infección persistente					
Relacionado con VPH 6, 11, 16 o 18	1,390	21	1,402	140	85.5 (77.0, 91.3)
Relacionado con el VPH 6	1,238	5	1,242	50	90.1 (75.3, 96.9)
Relacionado con el VPH 11	1,238	1	1,242	18	94.4 (64.7, 99.9)
Relacionado con el VPH 16	1,288	13	1,268	61	79.3 (61.9, 89.6)
Relacionado con el VPH 18	1,327	2	1,350	33	93.9 (76.3, 99.3)

N = Número de individuos con al menos 1 visita de seguimiento después del mes 7

IC = Intervalo de confianza

Control AAHS = Sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo

Eficacia profiláctica: enfermedad anal causada por los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 en niños y hombres de 16 a 26 años de edad en el sub estudio MSM

Un sub-estudio del Protocolo 020 evaluó la eficacia de GARDASIL contra la enfermedad anal (neoplasia intraepitelial anal y cáncer anal) en una población de 598 HSH. En este sub-estudio, los casos de AIN 2/3 fueron los criterios de valoración de eficacia utilizados para evaluar la prevención del cáncer anal relacionado con el VPH. Los análisis primarios de eficacia se realizaron en la población de EPP del Protocolo 020.

GARDASIL fue eficaz para reducir la incidencia de neoplasia intraepitelial anal (AIN) grados 1 (condiloma y no acuminado), 2 y 3 relacionados con vacuna contra los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 en aquellos niños y hombres que fueron PCR negativos y seronegativos al inicio del estudio (Tabla 8).

Tabla 8

Análisis de la eficacia de GARDASIL para la enfermedad anal en la población PPE de niños y hombres de 16 a 26 años de edad en el subestudio HSH para tipos de VPH de la vacuna

Punto final relacionado con VPH 6, 11, 16 o 18	GARDASIL		AAHS Control		% Eficacia (95% CI)
	N	Número de Casos	N	Número de Casos	
AIN 1/2/3	194	5	208	24	77.5 (39.6, 93.3)
AIN 2/3	194	3	208	13	74.9 (8.8, 95.4)
AIN 1	194	4	208	16	73.0 (16.3, 93.4)

N = Número de individuos con al menos 1 visita de seguimiento después del mes 7

IC = Intervalo de confianza

Control AAHS = Sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo

Actualmente se desconoce la duración de la protección contra el cáncer anal. En el estudio de extensión a largo plazo del Protocolo 020, se siguieron 917 hombres de 16 a 26 años durante la vacunación con GARDASIL en el estudio base. En la población PPE, no se observaron casos de verrugas genitales relacionadas con los tipos de VPH 6/11, lesiones genitales externas relacionadas con el VPH 6/11/16/18 o NIA de alto grado relacionadas con el VPH 6/11/16/18 en HSH durante 11,5 años (mediana de seguimiento de 9,5 años).

Inmunogenicidad

Ensayos para medir la respuesta inmunitaria

Se usaron ensayos específicos de tipo con estándares específicos de tipo para evaluar la inmunogenicidad para cada tipo de vacuna contra el VPH. Estos inmunoensayos Luminex competitivos multiplexados (cLIA) midieron anticuerpos contra epítomos neutralizantes para cada tipo de VPH, en lugar de los anticuerpos totales dirigidos a las VLP en la vacuna. 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 significativas. Se demostró que los ensayos utilizados para medir las respuestas inmunitarias a GARDASIL se correlacionan con la capacidad de neutralizar los viriones vivos del VPH.

Debido a la muy alta eficacia de GARDASIL en ensayos clínicos, no ha sido posible establecer niveles mínimos de anticuerpos anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 que protejan contra enfermedad del VPH.

La inmunogenicidad de GARDASIL se evaluó en 23 951 niñas y mujeres de 9 a 45 años (GARDASIL N = 12 634; placebo N = 11 317) y 5417 niños y hombres de 9 a 26 años (GARDASIL N = 3109; placebo N = 2308).

Los análisis de inmunogenicidad primaria se realizaron en una población de inmunogenicidad por protocolo (PPI). Esta población constaba de personas que eran seronegativas y negativas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para los tipos de VPH relevantes en el momento de la inscripción, permanecieron negativas en la PCR del VPH para los tipos de VPH relevantes hasta 1 mes después de la dosis 3 (mes 7), recibieron las 3 vacunas y no se desviaron del protocolo del estudio de manera que pueda interferir con los efectos de la vacuna.

La inmunogenicidad se midió mediante (1) el porcentaje de individuos que eran seropositivos para anticuerpos contra el tipo de VPH de la vacuna relevante y (2) el título medio geométrico (GMT).

Respuesta inmunitaria a GARDASIL en el Mes 7 en niñas y mujeres de 9 a 45 años (Punto de tiempo que se aproxima al pico de inmunogenicidad)

En la población PPI de 9 a 45 años, seropositividad en el Mes 7 varió del 96,4 % al 99,9 % en los 4 tipos de vacunas y en las poblaciones definidas por rango de edad. Los GMT anti-VPH para todos los tipos disminuyeron con la edad (Tabla 9). Se esperaba este hallazgo, ya que las respuestas inmunitarias a las vacunas generalmente disminuyen con la edad en el momento de la vacunación. La eficacia de GARDASIL se mantuvo alta a pesar de la disminución observada relacionada con la edad en las GMT anti-VPH.

Tabla 9
Resumen del porcentaje de seroconversión y GMT cLIA anti-VPH en el mes 7 en la
población PPI* de niñas y mujeres de 9 a 45 años de edad

Población	N**	n***	% Seropositivo (95% CI)	GMT (95% CI) mMU†/mL
Anti-VPH 6				
Niñas de 9 a 15 años	1,122	917	99.9 (99.4, 100.0)	929.2 (874.6, 987.3)
Niñas y mujeres de 16 a 26 años	9,859	3,329	99.8 (99.6, 99.9)	545.0 (530.1, 560.4)
Mujeres de 27 a 34 años	667	439	98.4 (96.7, 99.4)	435.6 (393.4, 482.4)
Mujeres de 35 a 45 años	957	644	98.1 (96.8, 99.0)	397.3 (365.2, 432.2)
Anti-VPH 11				
Niñas de 9 a 15 años	1,122	917	99.9 (99.4, 100.0)	1,304.6 (1,224.7, 1,389.7)
Niñas y mujeres de 16 a 26 años	9,859	3,353	99.8 (99.5, 99.9)	748.9 (726.0, 772.6)
Mujeres de 27 a 34 años	667	439	98.2 (96.4, 99.2)	577.9 (523.8, 637.5)
Mujeres de 35 a 45 años	957	644	97.7 (96.2, 98.7)	512.8 (472.9, 556.1)
Anti-VPH 16				
Niñas de 9 a 15 años	1,122	915	99.9 (99.4, 100.0)	4,918.5 (4,556.6, 5,309.1)
Niñas y mujeres de 16 a 26 años	9,859	3,249	99.8 (99.6, 100.0)	2,409.2 (2,309.0, 2,513.8)
Mujeres de 27 a 34 años	667	435	99.3 (98.0, 99.9)	2,342.5 (2,119.1, 2,589.6)
Mujeres de 35 a 45 años	957	657	98.2 (96.8, 99.1)	2,129.5 (1,962.7, 2,310.5)
Anti-VPH 18				
Niñas de 9 a 15 años	1,122	922	99.8 (99.2, 100.0)	1,042.6 (967.6, 1,123.3)
Niñas y mujeres de 16 a 26 años	9,859	3,566	99.4 (99.1, 99.7)	475.2 (458.8, 492.1)
Mujeres de 27 a 34 años	667	501	98.0 (96.4, 99.0)	385.8 (347.6, 428.1)
Mujeres de 35 a 45 años	957	722	96.4 (94.8, 97.6)	324.6 (297.6, 354.0)

*La población de PPI consistía en personas que recibieron las 3 vacunas dentro de los rangos de días predefinidos, no tuvieron desviaciones importantes del protocolo del estudio, cumplieron con los criterios predefinidos para el intervalo entre la visita del Mes 6 y el Mes 7, y no eran ingenuos (PCR negativo). y seronegativo) a los tipos de VPH pertinentes (tipos 6, 11, 16 y 18) antes de la dosis 1 y hasta 1 mes después de la dosis 3 (mes 7).

**Número de individuos aleatorizados al respectivo grupo de vacunación que recibieron al menos 1 inyección

***Número de individuos que contribuyeron al análisis

†mMU = unidades mili-Merck

IC = Intervalo de confianza

*Respuesta inmunitaria a GARDASIL en el Mes 7 en niños y hombres de 9 a 26 años de edad
(Punto de tiempo que se aproxima al pico de inmunogenicidad)*

En la población PPI de 9 a 26 años de edad, la seropositividad en el Mes 7 osciló entre 97,4 % al 99,9 % en los 4 tipos de vacunas y en las poblaciones definidas por rango de edad. Los GMT anti-VPH para todos los tipos disminuyeron con la edad (Tabla 10). Se esperaba este hallazgo, ya que las respuestas inmunitarias a las vacunas generalmente disminuyen con la edad en el momento de la vacunación. La eficacia de GARDASIL se mantuvo alta a pesar de la disminución observada relacionada con la edad en las GMT anti-VPH.

Tabla 10
Resumen del porcentaje de seroconversión y GMT cLIA anti-VPH en el mes 7 en la población PPI* de niños y hombres de 9 a 26 años de edad

Población	N**	n***	% Seropositivo (95% CI)	GMT (95% CI) mMU†/mL
Anti-VPH 6				
Niños de 9 a 15 años	1,072	884	99.9 (99.4, 100.0)	1,037.5 (963.5, 1,117.3)
Niños y hombres de 16 a 26 años	2,026	1,093	98.9 (98.1, 99.4)	447.8 (418.9, 478.6)
Anti-VPH 11				
Niños de 9 a 15 años	1,072	885	99.9 (99.4, 100.0)	1,386.8 (1,298.5, 1,481.0)
Niños y hombres de 16 a 26 años	2,026	1,093	99.2 (98.4, 99.6)	624.3 (588.4, 662.3)
Anti-VPH 16				
Niños de 9 a 15 años	1,072	882	99.8 (99.2, 100.0)	6,056.5 (5,601.3, 6,548.7)
Niños y hombres de 16 a 26 años	2,026	1,136	98.8 (97.9, 99.3)	2,403.3 (2,243.4, 2,574.6)
Anti-VPH 18				
Niños de 9 a 15 años	1,072	887	99.8 (99.2, 100)	1,357.4 (1,249.4, 1,474.7)
Niños y hombres de 16 a 26 años	2,026	1,175	97.4 (96.3, 98.2)	402.6 (374.6, 432.7)

*La población de PPI consistía en personas que recibieron las 3 vacunas dentro de los rangos de días predefinidos, no tuvieron desviaciones importantes del protocolo del estudio, cumplieron con los criterios predefinidos para el intervalo entre la visita del Mes 6 y el Mes 7, y no eran ingenuos (PCR negativo), y seronegativo) a los tipos de VPH pertinentes (tipos 6, 11, 16 y 18) antes de la dosis 1 y hasta 1 mes después de la dosis 3 (mes 7).

**Número de individuos aleatorizados al respectivo grupo de vacunación que recibieron al menos 1 inyección

***Número de individuos que contribuyeron al análisis

†mMU = unidades mili-Merck

IC = Intervalo de confianza

Extrapolando la eficacia de GARDASIL en adultos a adolescentes

Un estudio clínico comparó las respuestas anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en niñas adolescentes de 10 a 15 años con respuestas en Niñas y mujeres de 16 a 23 años. Entre las niñas y mujeres que recibieron GARDASIL, entre el 99,1 % y el 100 % se volvieron seropositivas para los anticuerpos anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 1 mes después de la dosis 3. Respuestas anti-VPH en 10 a Las adolescentes de 15 años fueron significativamente superiores a las observadas en niñas y mujeres de 16 a 23 años.

Se observaron resultados similares en una comparación de las respuestas anti-VPH 1 mes después de la dosis 3 entre niñas adolescentes de 9 a 15 años con respuestas anti-VPH en niñas y mujeres de 16 a 26 años en la base de datos combinada de estudios de inmunogenicidad para GARDASIL.

Se compararon las respuestas anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 (TGP) entre varones adolescentes de 9 a 15 años y adolescentes de 16 a 26 años. muchachos y hombres. Entre las personas que recibieron GARDASIL, entre el 97,4 % y el 99,9 % se volvieron seropositivos para los anticuerpos anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 1 mes después de la dosis 3. Respuestas anti-VPH en 9 a 15 años Los adolescentes varones de 16 a 26 años fueron significativamente superiores a los observados en niños y hombres de 16 a 26 años.

Sobre la base de este puente de inmunogenicidad, la eficacia de GARDASIL en niñas adolescentes de 9 a 15 años es comparable a la eficacia de GARDASIL observada en niñas y mujeres de 16 a 26 años. Además, la eficacia de GARDASIL en niños adolescentes de 9 a 15 años es comparable a la eficacia de GARDASIL observada en estudios en niños y hombres de 16 a 26 años.

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

En el estudio de extensión a largo plazo del Protocolo 018, se siguieron 369 niñas y 326 niños de 9 a 15 años durante la vacunación con GARDASIL en el estudio base. En la población PPE:

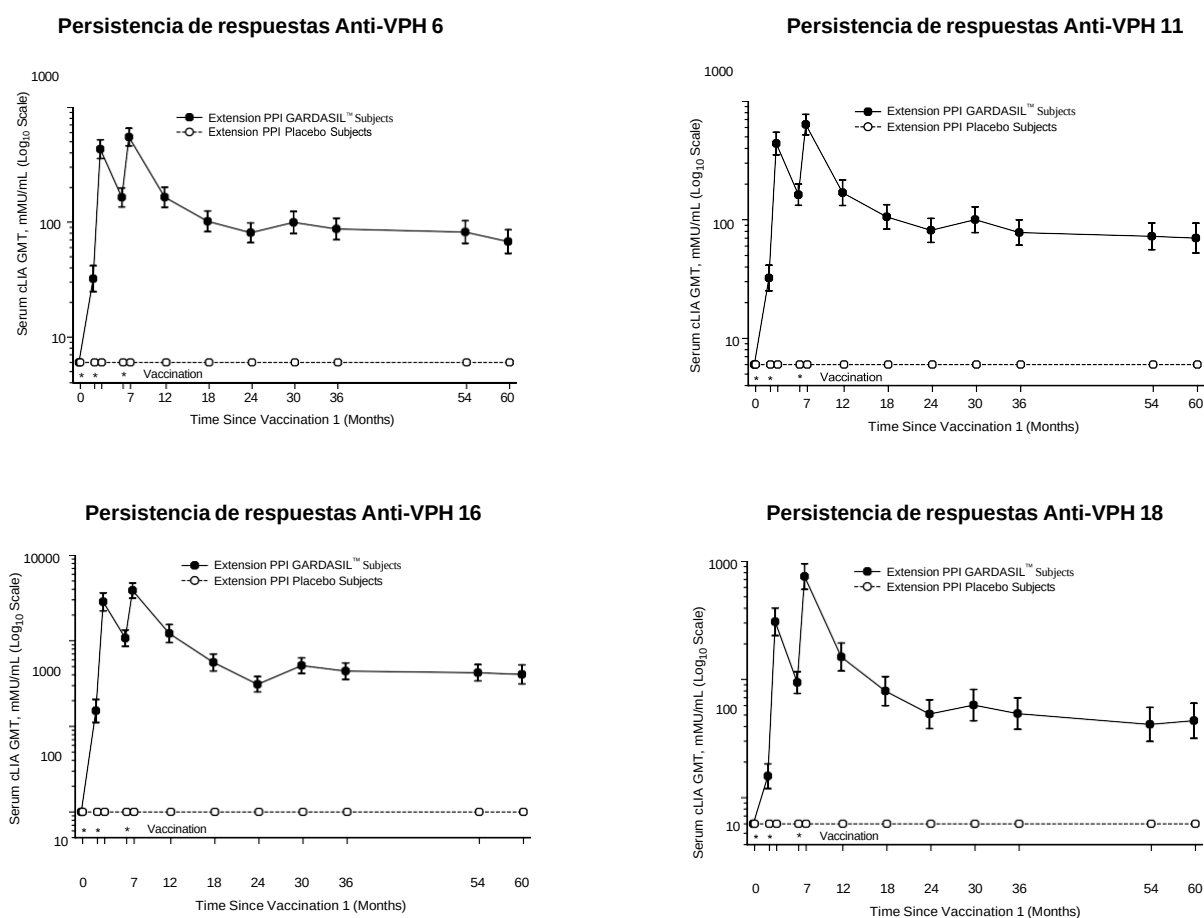
- en niñas, no se observaron casos de enfermedades por VPH (tipos de VPH 6/11/16/18 relacionados con NIC de cualquier grado y verrugas genitales) durante 10,7 años (mediana de seguimiento de 10,0 años).
- en los niños, no se observaron casos de enfermedades por VPH (tipos de VPH 6/11/16/18 lesiones genitales externas relacionadas) durante 10,6 años (mediana de seguimiento de 9,9 años).

Persistencia de la respuesta inmune a GARDASIL

No se ha establecido la duración de la inmunidad luego de un programa completo de inmunización con GARDASIL.

En el Protocolo 007, se observaron picos de GMT de anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en el Mes 7. Los GMT disminuyeron hasta el Mes 24 y luego, en general, se estabilizaron hasta al menos el Mes 60 (ver Figura 3).

Figura 3
Persistencia de las respuestas anti-VPH después de un régimen de 3 dosis de GARDASIL



Un subconjunto de personas inscritas en los estudios de Fase III fue objeto de un seguimiento a largo plazo para determinar la seguridad, la inmunogenicidad y la eficacia. Se utilizó el

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

inmunoensayo Total IgG Luminex (IgG LIA) para evaluar la persistencia de la respuesta inmunitaria además de cLIA.

En todas las poblaciones (mujeres de 9 a 45 años, hombres de 9 a 26 años), se observaron picos de GMT cLIA anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en el Mes 7. Posteriormente, los GMT disminuyeron durante los meses 24 a 48 y luego, en general, se estabilizaron. La duración de la inmunidad después de una serie de 3 dosis se ha observado hasta 14 años después de la vacunación.

Niñas y niños vacunados con GARDASIL a los 9-15 años de edad en el estudio base del Protocolo 018 fueron seguidos en un estudio de extensión. Según el tipo de VPH, el 60-96% y el 78-98% de los sujetos fueron seropositivos para cLIA e IgG LIA, respectivamente, 10 años después de la vacunación (consulte la Tabla 11).

Tabla 11

Datos de inmunogenicidad a largo plazo (población por protocolo) basados en el porcentaje de sujetos seropositivos medidos por cLIA e IgG LIA (Protocolo 018) a los 10 años, en niñas y niños de 9 a 15 años de edad

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

Las mujeres vacunadas con GARDASIL entre los 16 y los 23 años de edad en el estudio base FUTURE II fueron seguidas en un estudio de extensión. Catorce años después de la vacunación, el 91 %, 91 %, 98 % y 52 % eran seropositivos anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en el cLIA, respectivamente, y el 98 %, 98 %, El 100% y el 94% fueron seropositivos anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en el IgG LIA, respectivamente.

Las mujeres vacunadas con GARDASIL a los 24-45 años de edad en el estudio base FUTURE III fueron seguidas en un estudio de extensión. Diez años después de la vacunación, el 79 %, 85 %, 94 % y 36 % eran seropositivos anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en el cLIA, respectivamente, y el 86 %, 79 %, El 100% y el 83% fueron seropositivos anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 en el IgG LIA, respectivamente.

Los hombres vacunados con GARDASIL a los 16-26 años de edad en el estudio base del Protocolo 020 fueron seguidos en un estudio de extensión. Diez años después de la vacunación, el 79 %, 80 %, 95 % y 40 % eran anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 seropositivos en el cLIA, respectivamente, y el 92 %, 92 %, El 100% y el 92% fueron anti- VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 seropositivos en el IgG LIA, respectivamente.

En estos estudios, las personas que eran seronegativas para anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti- VPH 16 y anti-VPH 18 en cLIA todavía estaban protegidas contra la enfermedad clínica después de un seguimiento de 14 años para mujeres de 16 a 23 años, 10 años para mujeres de 24 a 45 años y 10 años para hombres de 16 a 26 años.

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

Evidencia de respuesta anamnésica (memoria inmunitaria)

Se observó evidencia de una respuesta anamnésica en individuos vacunados que eran seropositivos a tipos de VPH relevantes antes de la vacunación.

En un estudio para evaluar la capacidad de inducir la memoria inmunológica, a las personas que recibieron una serie primaria de vacunas de 3 dosis se les administró una dosis de desafío de GARDASIL 5 años después del inicio de la vacunación. Estos individuos exhibieron una respuesta anamnésica rápida y fuerte que superó los GMT anti-VPH observados 1 mes después de la dosis 3 (mes 7). Las GMT 1 semana después de la dosis de desafío fueron 0,9, 2,2, 1,2 y 1,4 veces más altas que las GMT posteriores a la 3 dosis para los tipos 6, 11, 16 y 18, respectivamente (Tabla 11). Las GMT 1 mes después de la dosis de desafío fueron 1,3, 4,2, 1,5 y 1,7 veces más altas que las GMT posteriores a la dosis 3 para los tipos 6, 11, 16 y 18 respectivamente (Tabla 12). Una semana después de la dosis de desafío, el 87,2 %, el 94,9 %, el 86,4 % y el 95,2 % de las personas tenían GMT de anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18 superiores a las detectadas en el mes 60

Además, un subconjunto de personas que recibieron una serie primaria de vacunas de 3 dosis se volvieron nominalmente seronegativas contra el VPH 18 en el mes 60. Aunque estas personas eran nominalmente seronegativas contra el VPH 18, no hubo casos de VPH 18- enfermedades relacionadas fueron detectadas entre estos individuos. También mostraron memoria inmunológica: cuando a estas personas se les administró una dosis de desafío de GARDASIL (en el Mes 60), el 93 % y el 97 % se volvieron seropositivos contra el VPH 18 1 semana y 1 mes después del desafío, respectivamente; El 73 % tenía niveles de anti-VPH 18 1 mes después del desafío que eran más altos que su nivel de anti-VPH 18 del Mes 7 (1 mes después de la dosis 3).

Tabla 12

Comparación de respuestas de anticuerpos contra el VPH en el mes 7, mes 60, 1 semana después de la dosis de desafío y 1 mes después de la dosis de desafío para GARDASIL en la población por protocolo de extensión*

Tiempo Posdosis	n	GMT** (mMU/mL)	95% Intervalo de confianza	Cambio de pliegue Del mes 7
VPH 6				
Mes 7	80	549.2	(460.6, 654.7)	-
Mes 60 (Pre-reto)	79	67.7	(53.5, 85.7)	-
Mes 60 + 1 semana Post-reto	79	503.3	(344.2, 736.1)	0.9
Mes 61 (Post-reto)	80	693.2	(451.9, 1,063.3)	1.3
VPH 11				
Mes 7	80	635.5	(521.3, 774.9)	-
Mes 60 (Pre-reto)	79	70.1	(52.5, 93.7)	-
Mes 60 + 1 semana Post-reto	79	1,417.5	(1,009.0, 1,991.4)	2.2
Mes 61 (Post-reto)	80	2,652.4	(1,956.7, 3,595.3)	4.2
VPH 16				
Mes 7	82	3,870.0	(3,157.0, 4,744.0)	-
Mes 60 (Pre-reto)	82	404.2	(312.9, 522.1)	-
Mes 60 + 1 semana Post-reto	81	4,466.4	(3,095.2, 6,445.0)	1.2
Mes 61 (Post-reto)	81	5,714.0	(3,829.7, 8,525.4)	1.5
VPH 18				
Mes 7	86	741.2	(576.8, 952.4)	-
Mes 60 (Pre-reto)	85	44.7	(31.8, 62.8)	-
Mes 60 + 1 semana Post-reto	84	1,033.2	(753.9, 1,415.8)	1.4
Mes 61 (Post-reto)	86	1,230.0	(904.5, 1,672.5)	1.7

*La población de extensión por protocolo incluye a todos los individuos de extensión que recibieron 3 inyecciones primarias de

GARDASIL y desafío de antígeno de GARDASIL en el mes 60, fueron seronegativos y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) negativa en el día 1 para los tipos de VPH de la vacuna respectiva, PCR negativa hasta el mes 60 a los respectivos tipos de VPH de la vacuna, y tenía datos de serología válidos 4 semanas después del desafío.

**GMT=Título medio geométrico en mMU/mL (mMU = unidades mili-Merck)

Flexibilidad del esquema

Todos los individuos evaluados en las poblaciones de PPE de los estudios de Fase II y III recibieron el régimen de 3 dosis de GARDASIL dentro de un período de 1 año, independientemente del intervalo entre dosis. Un análisis de los datos de la respuesta inmunitaria sugiere que la flexibilidad de ± 1 mes para la dosis 2 (es decir, del mes 1 al mes 3 en el régimen de vacunación) y la flexibilidad de ± 2 meses para la dosis 3 (es decir, del mes 4 al mes 8 en el régimen de vacunación) no afectan sustancialmente las respuestas inmunitarias a GARDASIL (ver DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

Respuestas inmunitarias a GARDASIL utilizando un programa de 2 dosis

Un ensayo clínico mostró que, en el Mes 7, la respuesta inmunitaria en niñas de 9 a 13 años (n=259) que recibieron 2 dosis de GARDASIL (en 0, 6 meses) fue no inferior a la respuesta inmune en mujeres de 16 a 26 años (n=310) que recibieron 3 dosis de GARDASIL (a los 0, 2, 6 meses).

A los 36 meses de seguimiento, el GMT en niñas (2 dosis) fue no inferior al GMT en mujeres (3 dosis) para los 4 tipos de VPH.

La duración de la inmunidad después de un programa de 2 dosis se ha observado hasta 10 años después de la vacunación. A los 120 meses de seguimiento, el GMT en niñas (2 dosis, n = 35) no fue inferior al GMT en mujeres (3 dosis, n = 30) para los 4 tipos de VPH. Entre las niñas que recibieron 2 dosis de la vacuna, las tasas de seropositividad fueron >95 % para VPH6, 11 y 16, y >80 % para VPH 18, en cLIA.

Estudios con otras vacunas

HB-VAX II [vacuna contra la hepatitis B (recombinante)]

La seguridad e inmunogenicidad de la coadministración de GARDASIL con HB-VAX II [vacuna contra la hepatitis B (recombinante)] (misma visita, inyecciones en sitios separados) se evaluaron en un estudio aleatorizado de 1871 mujeres de 16 a 24 años de edad en el momento de la inscripción. La respuesta inmunitaria y el perfil de seguridad de HB-VAX II [vacuna contra la hepatitis B (recombinante)] y GARDASIL fueron similares, ya sea que se administraran en la misma visita o en una visita diferente.

Repevax [Vacuna contra la difteria, el tétanos, la tos ferina (componente acelular) y la poliomielitis (inactivada), (adsorbida, contenido reducido de antígenos)]

La seguridad e inmunogenicidad de la coadministración de GARDASIL con Repevax [Difteria, tétanos, Vacuna contra la tos ferina (componente acelular) y la vacuna contra la poliomielitis (inactivada), (adsorbida, contenido reducido de antígenos)] (misma visita, inyecciones en sitios separados) se evaluaron en un estudio aleatorizado de 843 niños y niñas de 11 a 17 años de edad en el momento de la inscripción. La administración concomitante de GARDASIL con Repevax [vacuna contra la difteria, el tétanos, la tos ferina (componente acelular) y la poliomielitis (inactivada) (contenido reducido de antígenos adsorbido)] no interfiere con la respuesta de anticuerpos a ninguno de los componentes de ninguna de las vacunas. Además, el perfil de seguridad fue generalmente similar (ver REACCIONES ADVERSAS, Administración concomitante con otras vacunas).

Menactra [vacuna antimeningocócica (grupos A, C, Y y W-135) polisacárida con toxoide diftérico conjugado] y Adacel [vacuna adsorbida con toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido y tos ferina acelular (Tdap)]

La seguridad y la inmunogenicidad de administración conjunta de GARDASIL con Menactra [vacuna conjugada de toxoide diftérico polisacárido meningocócico (grupos A, C, Y y W-135)] y Adacel [vacuna adsorbida con toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido y tos ferina acelular (Tdap)] (misma visita, inyecciones en sitios separados) se evaluaron en un estudio aleatorizado de 1040 niños y niñas de 11 a 17 años de edad en el momento de la inscripción. La administración concomitante de GARDASIL con Menactra [vacuna antimeningocócica (grupos A, C, Y y W-135) conjugada con toxoide diftérico polisacárido] y Adacel [vacuna adsorbida con toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido y tos ferina acelular (Tdap)] no interfiere con el anticuerpo respuesta a cualquiera de los componentes de cualquiera de las vacunas. Además, el perfil de seguridad fue generalmente similar (ver REACCIONES ADVERSAS, *Administración concomitante con otras vacunas*).

PARTE IV. INFORMACIÓN NO CLÍNICA

XVI. TOXICOLOGÍA ANIMAL

XVIa. Toxicidad aguda y subaguda

Los estudios de toxicidad de dosis única (aguda) en ratones y ratas no mostraron evidencia de toxicidad. Las dosis administradas fueron de 56 mcg de proteína total para ratones, lo que corresponde a aproximadamente 1200 veces la dosis humana proyectada, y de 112 mcg de proteína total para ratas, lo que corresponde a aproximadamente 300 veces la dosis humana proyectada.

Un estudio de toxicidad de 3 dosis (subaguda) en ratones mostró una respuesta inflamatoria mixta en el lugar de la inyección e hiperplasia en los ganglios linfáticos que drenan, pero no hubo cambios significativos en los tejidos evaluados mediante exámenes histomorfológicos. La dosis administrada a los ratones fue de 56 mcg de proteína total, lo que corresponde a un exceso de aproximadamente 1450 veces en relación con la dosis humana proyectada.

XVIb. Tolerancia local

Un estudio de irritación intramuscular (tolerancia local) en conejos mostró que la vacuna causó una irritación muy leve a moderada en el lugar de la inyección. La irritación fue similar o ligeramente mayor que la del control de placebo con adyuvante de aluminio según lo evaluado mediante exámenes histomorfológicos. La dosis administrada para conejos osciló entre 120 y 280 mcg de proteína total, lo que corresponde a un exceso de aproximadamente 20 a 40 veces en relación con la dosis humana proyectada.

XVIc. Carcinogénesis y mutagénesis

No se ha evaluado el potencial de GARDASIL para causar carcinogenicidad o genotoxicidad.

XVId. Toxicología Reproductiva

GARDASIL administrado a ratas hembra en una dosis de 120 mcg de proteína total, que corresponde a un exceso de aproximadamente 300 veces en relación con la dosis humana proyectada, no tuvo efectos sobre el apareamiento, la fertilidad o la supervivencia embrionaria/fetal.

GARDASIL administrado a ratas macho en una dosis de 120 mcg de proteína total, que corresponde a un exceso de aproximadamente 200 veces en relación con la dosis humana proyectada, no tuvo efectos sobre el rendimiento reproductivo, incluida la fertilidad, el conteo de espermatozoides y la motilidad de los espermatozoides, y no hubo cambios macroscópicos o histomorfológicos relacionados con la vacuna en los testículos ni efectos en el peso de los testículos.

XVle. Toxicología del desarrollo

GARDASIL administrado a ratas hembra en una dosis de 120 mcg de proteína total, que corresponde a un exceso de aproximadamente 300 veces en relación con la dosis humana proyectada, no mostró evidencia de toxicidad en el desarrollo según lo evaluado por la supervivencia embrionaria/fetal, el peso corporal fetal y el estado externo del feto. Morfología visceral, coronal o esquelética. Además, no hubo efectos relacionados con el tratamiento sobre los signos de desarrollo, el comportamiento, el rendimiento reproductivo o la fertilidad de las crías.

Los anticuerpos contra los 4 tipos de VPH se transfirieron a la descendencia durante la gestación y posiblemente durante la lactancia. Los anticuerpos transferidos pasivamente permanecieron hasta el día 77 posnatal, cuando se midieron por última vez.

PARTE V. INFORMACIÓN DE CMC**XVII. QUÍMICA**

La vacuna tetravalente de partículas similares al virus del papiloma humano (vacuna VPH VLP) es una suspensión líquida estéril preparada a partir de partículas similares a virus (VLP) altamente purificadas de la proteína de la cápside principal recombinante (L1) de los tipos 6, 11, 16 y 18 de VPH. Las proteínas L1 se producen mediante fermentaciones separadas en *Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Cepa 1895) recombinante y se autoensamblan en VLP. Las VLP para cada tipo se purifican y se adsorben en un adyuvante que contiene aluminio (sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo). La vacuna tetravalente de VLP contra el VPH se prepara combinando las VLP adsorbidas de cada tipo de VPH, la formulación adyuvante que contiene aluminio y un tampón.

XVIII. COMPOSICIÓN**XVIIIa. Ingredientes activos**

GARDASIL es una preparación estéril para administración intramuscular. Cada dosis de 0,5 mL contiene aproximadamente 20 mcg de proteína L1 tipo 6, 40 mcg de proteína L1 tipo 11, 40 mcg de proteína L1 Tipo 16 y 20 mcg de proteína L1 tipo 18.

XVIIIb. Ingredientes inactivos

Cada dosis de 0.5 mL de la vacuna contiene aproximadamente 225 mcg de aluminio (sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo como adyuvante), 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 conservantes ni antibióticos.

XIX. ALMACENAMIENTO

Almacenar refrigerado de 2 a 8°C (36 a 46°F). No congelar. Proteger de la luz.

GARDASIL debe administrarse lo antes posible después de sacarlo de la refrigeración. GARDASIL puede estar fuera de refrigeración (a temperaturas de 25 °C/77 °F o menos), por un tiempo total de no más de 72 horas.

Vida útil

36 meses.

XX. DISPONIBILIDAD

GARDASIL está disponible:

Caja x 1 vial x 0.5 mL + prospecto

Caja x 10 viales x 0.5 mL + prospecto

Caja x 1 blíster pack (1 jeringa prellenada x 0.5 mL + aguja + émbolo) + prospecto

Caja x 10 blísteres packs (1 jeringa prellenada x 0.5 mL + aguja + émbolo) + prospecto

No todas las presentaciones comerciales están disponibles en el mercado.

Su venta requiere receta médica.