
Cervarix

Versión GDSv27/IPIv21

Cervarix

Vacuna contra el virus del papiloma humano Tipos 16 y 18 (recombinante con adyuvante AS04)

Composición Cualitativa y Cuantitativa

Suspensión inyectable.

Una dosis (0.5 ml) contiene:

Proteína L1 virus del papiloma humano tipo 16 ¹	20 microgramos
Proteína L1 virus del papiloma humano tipo 18 ¹	20 microgramos
3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A (MPL) ²	50 microgramos
Hidróxido de aluminio hidratado ²	0.5 miligramos Al ³⁺

¹Proteína L1 en la forma de partículas no infecciosas semejantes al virus (VLP) producida mediante tecnología de ADN recombinante usando un sistema de expresión del baculovirus

²El sistema adyuvante AS04, patentado por GlaxoSmithKline, está compuesto de hidróxido de aluminio y 3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A (MPL) (ver *Farmacodinamia*).

Información Clínica

Indicaciones

CERVARIX está indicada desde los 9 años de edad en adelante para la prevención de infección persistente, lesiones anogenitales premalignas (de cérvix, vulvares, vaginales y anales), y casos de cáncer de cérvix, vulvar, vaginal y anal (carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma) causados por Virus del Papiloma Humano (HPV) oncogénicos (ver *Advertencias y precauciones y Farmacodinamia*).

Posología y Administración

El programa de vacunación dependerá de la edad del sujeto.

Edad al momento de la primera inyección	Inmunización y programa
9 hasta 14 años inclusive	Dos dosis de 0.5 ml cada una. La segunda dosis administrada entre 5 y 13 meses después de la primera dosis* o Tres dosis de 0.5 ml cada una a los 0, 1 y 6 meses**
A partir de los 15 años	Tres dosis de 0.5 ml cada una a los 0, 1 y 6 meses**

*Si la segunda dosis de la vacuna se administra antes del 5to mes posterior a la primera dosis, siempre se debe administrar una tercera dosis.
**Si fuese necesario tener flexibilidad en el programa de vacunación, la segunda dosis podría administrarse entre 1 mes y 2.5 meses después de la primera dosis y la tercera dosis entre 5 y 12 meses después de la primera dosis.

Aunque no se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo, se ha observado que se produce una respuesta anamnésica después de la administración de una dosis adicional (ver *Farmacodinamia*).

CERVARIX se aplica como inyección intramuscular, en la región deltoidea (véanse *Advertencias y precauciones e Interacciones*).

Contraindicaciones

CERVARIX no deberá ser administrada a personas con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna (véanse *Composición cualitativa y cuantitativa y Lista de excipientes*).

Advertencias y Precauciones

Es buena práctica clínica que la vacunación sea precedida por una revisión del historial médico (especialmente en cuanto a la vacunación previa y la ocurrencia posible de eventos adversos) y un examen clínico.

Como con todas las vacunas inyectables, deberá contarse con el tratamiento médico y supervisión apropiados, en el raro caso de que ocurra una reacción anafiláctica después de administrarse la vacuna.

Puede presentarse síncope (desmayos) después, o incluso antes, de cualquier vacunación como una respuesta psicogénica a la inyección con aguja. Es importante que se tengan disponibles los debidos procedimientos debidos para evitar lesiones por desmayos.

Como ocurre con otras vacunas, la administración de **CERVARIX** deberá posponerse en las niñas y mujeres que padecen enfermedad febril grave aguda. Sin embargo, la presencia de una infección menor, por ejemplo un resfriado, no debería ser motivo para aplazar la aplicación de la vacuna.

En ningún caso deberá administrarse **CERVARIX** por vía intravascular o intradérmica. No se tienen datos sobre la administración subcutánea de **CERVARIX**.

Como ocurre con otras vacunas administradas por vía intramuscular, **CERVARIX** deberá administrarse con precaución a personas con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, puesto que en estos pacientes puede producirse una hemorragia después de la administración intramuscular.

Como con cualquier vacuna, es posible que no se induzca una respuesta inmunoprotectora en todas las personas vacunadas.

CERVARIX es una vacuna profiláctica. No busca prevenir la progresión de las lesiones debidas al HPV presentes al momento de la vacunación. **CERVARIX** no ofrece protección frente a todos los tipos oncogénicos del HPV (ver *Farmacodinamia*).

La vacunación es una prevención primaria y no es un sustituto de los programas de detección temprana de anomalías del cuello del útero, (prevención secundaria) o de la adopción de precauciones contra la exposición al HPV y las enfermedades de transmisión sexual.

Excepto por los sujetos con infección asintomática por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) de quienes se disponen datos (ver *Farmacodinamia*), no hay información sobre el uso de **CERVARIX** en sujetos con respuesta inmune reducida, como los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor. Es posible que en estos pacientes no se obtenga la respuesta inmune adecuada.

No se ha establecido totalmente la duración de la protección. Se ha observado una eficacia protectora sostenida durante al menos 9.4 años después de la primera dosis. Se están realizando estudios a largo plazo para establecer la duración de la protección (ver *Farmacodinamia*).

Interacciones

Uso con Otras Vacunas

CERVARIX puede administrarse de manera concomitante con cualquiera de las siguientes vacunas: vacuna antigénica reducida antidifterérica-antitetánica-antipertussis acelular (dTpa), vacuna de poliovirus inactivado (VPI) y la vacuna combinada dTpa-VPI; vacuna antimeningocócica conjugada con el toxoide tetánico frente a los serogrupos A, C, W-135, Y (MenACWY-TT); vacuna contra la hepatitis A (inactivada) (HepA), vacuna contra la hepatitis B recombinante (ADNr) (HepB) y la vacuna HepA-HepB combinada.

La administración de **CERVARIX** al mismo tiempo que Twinrix (vacuna HepA-HepB combinada) no ha mostrado ninguna interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos frente a los antígenos de HPV y de hepatitis A. Los títulos medios geométricos de anticuerpos anti-HBs fueron más bajos en el caso de la coadministración, pero la importancia clínica de esta observación se desconoce debido a que los índices de seroprotección no se ven afectados. La proporción de sujetos que alcanzaron niveles de anticuerpos anti-HBs ≥ 10 mIU/ml fue de 98.3% para la vacunación concomitante y de 100% para Twinrix solo.

Si se va administrar **CERVARIX** al mismo tiempo que otras vacunas inyectables, las vacunas deberán administrarse siempre en sitios distintos de inyección.

Uso con Anticonceptivos Hormonales

En estudios de eficacia clínica, aproximadamente 60% de las mujeres vacunadas con **CERVARIX** usaban anticonceptivos hormonales. No se tiene evidencia de que el uso de anticonceptivos hormonales afecte la eficacia de **CERVARIX**.

Uso con Medicamentos Inmunosupresores Sistémicos

Como ocurre con otras vacunas, puede esperarse que, en los pacientes que reciben tratamiento inmunosupresor, no se obtenga una respuesta inmune adecuada.

Embarazo y Lactancia

Embarazo

Se ha evaluado en ratas el efecto de **CERVARIX** en la supervivencia y en el desarrollo del embrión - feto, en efectos perinatales y posnatales. Dichos estudios en animales no indican ningún efecto perjudicial directo o indirecto con respecto a la fertilidad, el embarazo, el desarrollo embrionario o fetal, el parto o el desarrollo posnatal.

Los datos de mujeres embarazadas recopilados en ensayos clínicos, registros de embarazos y estudios epidemiológicos no sugieren que la vacunación con **CERVARIX** altera el riesgo de resultados anómalos en recién nacidos, tales como defectos de nacimiento. Los datos son insuficientes para concluir si la vacunación con **CERVARIX** afecta o no el riesgo de aborto espontáneo.

Se les recomienda a las mujeres embarazadas o que estén intentando quedar embarazadas posponer la vacunación hasta después del término del embarazo.

Lactancia

No se ha evaluado, en estudios clínicos, el efecto en los lactantes cuyas madres recibieron **CERVARIX** durante el periodo de lactancia.

CERVARIX podrá emplearse durante el periodo de lactancia únicamente cuando las posibles ventajas superen a los posibles riesgos.

Los datos serológicos sugieren la transferencia de anticuerpos anti-HPV16 y anti-HPV18 a través de la leche durante el periodo de lactancia en ratas. Sin embargo, se desconoce si los anticuerpos inducidos por la vacuna se excretan en la leche materna humana.

Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Máquinas

No se han estudiado los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Reacciones Adversas

Datos de Estudios Clínicos

En estudios clínicos, se administró un total de aproximadamente 45000 dosis de **CERVARIX** a aproximadamente 16000 participantes femeninos de 9-72 años de edad; y se administraron aproximadamente 7800 dosis a aproximadamente 2600 participantes masculinos de 10-18 años de edad. Se realizó un seguimiento de estas participantes para evaluar la seguridad de la vacuna.

La reacción observada con mayor frecuencia después de la administración de la vacuna fue dolor en el sitio de la inyección, que se produjo después del 78% de todas las dosis. La mayoría de estas reacciones fueron de leves a moderadas en severidad, y no fueron de larga duración.

Las reacciones adversas que se consideraron por lo menos posiblemente relacionadas con la vacunación se han clasificado por su frecuencia.

Las frecuencias notificadas son las siguientes:

Muy frecuentes	($\geq 1/10$)
Frecuentes	($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
Infrecuentes	($\geq 1/1000$ a $< 1/100$)
Muy infrecuentes	($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$)

Infecciones e Infestaciones

Infrecuentes infección de las vías respiratorias altas

Trastornos del Sistema Sanguíneo y Linfático

Infrecuente linfadenopatía

Trastornos del Sistema Nervioso

Muy frecuentes cefalea
Infrecuentes mareos

Trastornos Digestivos

Frecuentes gastrointestinales, incluidas las náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal

Trastornos de la Piel y de los Tejidos Blandos

Frecuentes comezón/prurito, erupción, urticaria

Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo

Muy frecuentes	mialgia
Frecuentes	artralgia

Trastornos Generales y Alteraciones en el Lugar de Administración

Muy frecuentes	reacciones en el sitio de la inyección, incluyendo dolor, rubor e inflamación, fatiga.
Frecuentes	fiebre ($\geq 38^\circ\text{C}$)
Infrecuentes	otras reacciones en el sitio de la inyección, como induración, parestesia local

Datos Postcomercialización

Alteraciones en el Sistema Inmune

Muy infrecuentes	reacciones alérgicas (incluyendo reacciones anafilácticas y anafilactoides), angioedema
------------------	---

Alteraciones en el Sistema Nervioso

Muy infrecuentes	síncope o respuestas vasovagales a la inyección, algunas veces acompañados de movimientos tónico-clónicos
------------------	---

Sobredosis

Los datos disponibles son insuficientes.

Propiedades Farmacológicas

Farmacodinamia

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas contra el virus del papiloma, J07BM02

Mecanismo de Acción

Se ha demostrado que la infección persistente con tipos oncogénicos de HPV es responsable de casi todos los casos de cáncer cervicouterino en el mundo.

CERVARIX es una vacuna recombinante no infecciosa preparada usando las partículas similares al virus (VLP) altamente purificadas de la proteína principal L1 de la cápsida de los HPV oncogénicos tipos 16 y 18. Ya que las VLP no contienen ADN viral, no pueden infectar las células, reproducirse u ocasionar enfermedades. En estudios animales se ha demostrado que la eficacia de las vacunas basadas en VLP de L1 está mediada principalmente por el desarrollo de una respuesta inmune humoral y memoria inmune mediada por células.

CERVARIX tiene un adyuvante AS04, el que en estudios clínicos ha demostrado que induce una respuesta inmune superior y de mayor duración que la inducida por los mismos antígenos conteniendo sólo sal de aluminio [Al(OH)₃] como adyuvante.

El cáncer de cérvix invasivo incluye al carcinoma cervical escamoso (84%) y al adenocarcinoma (16%, hasta 20% en los países desarrollados con programas de tamizaje).

El HPV-16 y el HPV-18 son responsables de aproximadamente el 70% de los casos de cáncer de cérvix, el 80% de los casos de cáncer vulvar y vaginal, el 90% de los casos de cáncer anal, el 70% de los casos de neoplasia intraepitelial vulvar (NIV 2/3) y vaginal (NIVA 2/3) y del 78% de los casos de neoplasia intraepitelial (NIA 2/3) anal de grado alto relacionados con el HPV en todas las regiones del mundo. Otros tipos oncogénicos del HPV (HPV-31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68) pueden también causar cánceres anogenitales.

Los 4 tipos más comunes de HPV identificados en el carcinoma cervical escamoso (aproximadamente 76%) y en el adenocarcinoma (aproximadamente 91%) son los HPV-16, -18, -45 y -31.

Evidencia de Respuesta Anamnésica (Memoria Inmune)

La administración de una dosis adicional de la vacuna tras una media de 6.8 años después de la primera vacunación provocó una respuesta inmune anamnésica frente a HPV-16 y

HPV-18 (por ELISA y el ensayo de neutralización basado enseudovirión) en el día 7. Un mes después de esta dosis de exposición, los títulos medios geométricos (GMT, por su sigla en inglés) excedieron los observados un mes después del esquema de vacunación primaria.

Con ELISA, también se observó una respuesta anamnésica para los tipos relacionados- HPV-31 y HPV-45.

Eficacia profiláctica

Eficacia Clínica en Mujeres de 15 a 25 Años

La eficacia de **CERVARIX** se evaluó en 2 estudios clínicos aleatorizados, doble ciego, con grupo de control (HPV-001/007 y HPV-008) que incluyeron a un total de 19.778 mujeres de edades entre 15 y 25 años al momento de la inclusión.

El ensayo clínico HPV-001/007 se realizó en Norteamérica y Latinoamérica. En el estudio HPV-023, se realizó un seguimiento de los sujetos de la cohorte brasilera del estudio 001/007. Los criterios de inclusión al estudio fueron: negativos para ADN de HPV oncogénico (HPV-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66 y -68) en muestras cervicales, seronegativas para anticuerpos contra HPV-16 y HPV-18, y citología normal. Estas características son representativas de una población que se supone no había sido expuesta a infección previa por los tipos oncogénicos del HPV antes de la vacunación.

El ensayo clínico HPV-008 se realizó en Norteamérica, Latinoamérica, Europa, Asia del Pacífico y Australia. Se obtuvieron muestras prevacunación para pruebas de ADN de HPV oncogénico (HPV-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66 y -68) y para pruebas de anticuerpos séricos contra HPV-16 y al HPV-18. Las mujeres fueron vacunadas independientemente de la citología inicial, del estatus del HPV serológico y del ADN viral. Estas características son representativas de una población que incluye mujeres con evidencia de infección previa y/o actual por el HPV.

Al igual que con cualquier ensayo de eficacia profiláctica, las mujeres inicialmente infectadas por un tipo de HPV en particular no fueron elegibles para la valoración de eficacia correspondiente a ese tipo.

La neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grados 2 y 3 (NIC2+), se usó como un marcador subrogado de cáncer de cérvix en los ensayos clínicos.

Se demostró también que la infección persistente que duraba al menos 6 meses, era un marcador subrogado relevante para el cáncer de cérvix. Aunque la NIC grado 1 no es un marcador subrogado para cáncer de cérvix, estas lesiones requieren seguimiento médico.

1. Eficacia de la Vacuna contra HPV-16/18 en Mujeres sin Exposición Previa a los Tipos Oncogénicos del HPV (Estudios HPV-001/007/023)

En la Tabla 1 se presentan los resultados de eficacia para criterios de valoración histológica asociados con el HPV-16 y/o HPV-18 (HPV-16/18) que se observaron en el estudio HPV-001/007 (Cohorte Total, es decir, mujeres que recibieron al menos una dosis de la vacuna).

Tabla 1: Eficacia de la vacuna contra las lesiones NIC2+ y NIC1+ asociadas con el HPV-16/18

Criterio de valoración de HPV-16/18	ANÁLISIS FINAL DEL ESTUDIO		% Eficacia (IC 95%)
	CERVARIX N = 481	Control (Sal de aluminio) N = 470	
	Número de casos		
NIC2+ ⁽¹⁾	0	9	100% (51.3;100)
NIC1+ ⁽²⁾	0	15	100% (73.4;100)

⁽¹⁾ neoplasia intraepitelial cervical de grado 2 y lesiones de grado superior
⁽²⁾ neoplasia intraepitelial cervical de grado 1 y lesiones de grado superior

La eficacia contra anomalías citológicas por el HPV-16/18 fue de 96.7% (IC 95%: 87.3;99.6).

La eficacia contra la infección persistente por el HPV-16/18 fue de 98.2% (IC 95%: 89.5;100) y de 96.9% (IC 95%: 81.4;99.9) en base a una definición de 6 meses y de 12 meses, respectivamente.

En el estudio HPV-023, se realizó un seguimiento de los sujetos (N=437) hasta 9.4 años (aproximadamente 113 meses) después de la dosis uno. No se presentaron nuevos casos de infección ni lesiones histopatológicas asociadas con el HPV-16/18 en el grupo de la vacuna. En el grupo que recibió placebo, se observaron 4 casos de infección persistente de 6 meses, 1 caso de infección persistente de 12 meses y 1 caso de NIC1+ asociada con el HPV-16/18.

En el análisis combinado descriptivo de los estudios HPV-001/007/023, la eficacia contra la incidencia del HPV-16/18 y la infección persistente de 6 meses fue del 91.0% (IC 95%: 80.3; 96.5) y del 96.8% (IC 95%: 80.4;99.9), respectivamente. A pesar de evidencia de una exposición continua a infecciones por el HPV como se observa en el grupo de control, no hay signos de disminución de la protección en las mujeres vacunadas.

2. Eficacia de la Vacuna en Mujeres con Evidencia de Infección Previa y/o Actual por el HPV (Estudio HPV-008)

2.1 Eficacia Profiláctica contra HPV-16/18 en Mujeres sin Exposición Previa al HPV-16 y/o HPV-18

En el estudio HPV-008, los análisis primarios de eficacia se efectuaron en la cohorte de Acuerdo al Protocolo (cohorte According to Protocol (ATP)): que incluyó a las mujeres que recibieron 3 dosis de la vacuna y que no habían sido expuestas al tipo relevante de HPV en el punto de tiempo del mes 0 y al mes 6) y en la Cohorte Total Vacunada 1 (Total Vaccinated Cohort-1 (TVC-1)): que incluyó a las mujeres que recibieron al menos una dosis de la vacuna y que no habían sido expuestas al tipo relevante del HPV al mes 0. Ambas cohortes incluyeron mujeres con citología normal o de bajo grado al inicio y sólo se excluyeron a mujeres con citología de alto grado (0.5%).

Además, se efectuaron análisis de eficacia en la Cohorte Total Vacunada (TVC) más amplia y en el grupo sin infección previa de la TVC.

En el estudio HPV-008, aproximadamente un 26% de las mujeres tuvieron evidencia de infección actual y/o previa por el HPV-16/18 y menos del 1% de las mujeres, al inicio, eran ADN positivas para ambos tipos de HPV 16 y 18.

El análisis final del estudio HPV-008 fue realizado en función de los eventos, es decir que se realizó cuando se acumularon al menos 36 casos de NIC2+ asociados con el HPV-16/18 en la cohorte ATP. La media de duración del seguimiento fue de aproximadamente 39 meses después de la dosis uno.

El análisis de conclusión del estudio se realizó al final del período de seguimiento de 4-años (es decir, 48 meses después de la dosis uno) e incluyó a todos los sujetos de la Cohorte Total Vacunada (TVC).

En el análisis especificado por el protocolo, la eficacia de la vacuna contra las NIC1+ y NIC2+ asociadas con el HPV-16/18 fue estadísticamente significativa en las cohortes ATP y TVC-1.

Investigaciones posteriores identificaron que varios casos de NIC1+, NIC2+ y de NIC3+ incluían varios tipos oncogénicos del HPV en la lesión. Con el objeto de distinguir el (los) tipo(s) de HPV que más probablemente eran responsables de una lesión, del (de los) tipo(s) sólo temporalmente asociado(s) a la lesión, se aplicó una asignación del tipo de HPV (análisis exploratorio). La asignación del tipo de HPV consideró los tipos de HPV detectados por la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) en al menos una de las dos muestras citológicas precedentes, en adición a los tipos detectados en la lesión. En base a esta asignación del tipo de HPV, el análisis excluyó los casos (en el grupo de la vacuna y en el grupo de control) que no fueron considerados que estuviesen causalmente asociados con las infecciones por el HPV-16 o HPV-18 adquiridas durante el estudio.

En la Tabla 2 se presentan los resultados observados en ambos análisis (es decir, el análisis especificado por el protocolo y el de asignación del tipo de HPV).

Tabla 2: Eficacia de la vacuna contra las NIC1+, NIC2+ y NIC3+ asociadas con los HPV-16/18

Criterio de valoración de HPV-16/18	ANÁLISIS FINAL DEL ESTUDIO						ANÁLISIS DE CONCLUSIÓN DEL ESTUDIO					
	CERVARIX		Control		% Eficacia (IC 96.1%)	CERVARIX		Control		% Eficacia (IC 95%)		
	N	n	N	n		N	n	N	n			
Análisis especificado por el protocolo (ATP y TVC-1)												
NIC3+	ATP ⁽¹⁾	734	2	731	10	80.0% (0.3;98.1)	733	2	730	24	91.7% (66.6;99.1)	
	TVC-1 ⁽²⁾	804	2	808	22	90.9% (60.8;99.1)	806	2	810	40	95.0% (80.7;99.4)	
NIC2+	ATP ⁽¹⁾	734	4	731	56	92.9% (79.9;98.3)	733	5	730	97	94.9% (87.7;98.4)	
	TVC-1 ⁽²⁾	804	5	808	91	94.5% (86.2;98.4)	806	6	810	13	95.6% (90.1;98.4)	
NIC1+	ATP ⁽¹⁾	734	8	731	96	91.7% (82.4;96.7)	733	1	730	16	92.8% (87.1;96.4)	
	TVC-1 ⁽²⁾	804	1	808	13	91.8% (84.5;96.2)	806	1	810	21	92.9% (88.0;96.1)	
Asignación del tipo de HPV (análisis exploratorio) (ATP y TVC-1)												
NIC3+	ATP ⁽¹⁾	734	0	731	8	100% (36.4;100)	733	0	730	22	100% (81.8;100)	
	TVC-1 ⁽²⁾	804	0	808	20	100% (78.1;100)	806	0	810	38	100% (89.8;100)	

Criterio de valoración de HPV-16/18	Análisis final del estudio					Análisis de conclusión del estudio					
	CERVARI		Control		% Eficacia (IC 96.1%)	CERVARI		Control		% Eficacia (IC 95%)	
	X					X					
	N	n	N	n	N	n	N	n			
NIC2+	ATP ⁽¹⁾	734	1	731	53	98.1% (88.4;100)	733	1	730	92	98.9% (93.8;100)
	TVC-1 ⁽²⁾	804	2	808	87	97.7% (91.0;99.8)	806	2	810	12	98.4% (94.3;99.8)
NIC1+	ATP ⁽¹⁾	734	2	731	90	97.8% (91.4;99.8)	733	3	730	15	98.1% (94.3;99.6)
	TVC-1 ⁽²⁾	804	5	808	12	96.1% (90.3;98.8)	806	6	810	19	97.0% (93.3;98.9)

N = número de sujetos incluidos en cada grupo
n = número de casos
⁽¹⁾ 3 dosis de la vacuna, ADN negativas y seronegativas en el mes 0 y ADN negativo en el mes 6, para el tipo relevante de HPV (HPV-16 o HPV-18)
⁽²⁾ al menos una dosis de la vacuna, ADN negativas y seronegativas para el tipo relevante de HPV (HPV-16 o HPV-18) en el mes 0

Además, en el momento del análisis final del estudio, se demostró que la eficacia de la vacuna es estadísticamente significativa contra las NIC2+ asociadas con el HPV-16 y HPV-18, para cada tipo individual, en ambas cohortes correspondientes a cada análisis.

Asimismo se valoró la eficacia de la vacuna contra la infección persistente de 6 meses y de 12 meses, y las anomalías citológicas (≥ASCUS) asociadas con el HPV-16/18. La eficacia observada de la vacuna frente a cada criterio de valoración fue estadísticamente significativa en ambas cohortes:

En el momento del análisis final del estudio:

- Infección persistente de 6 meses: 94.3% (91.5;96.3) en la cohorte ATP y 90.2% (87.3;92.6) en la cohorte TVC-1.
- Infección persistente de 12 meses: 91.4% (86.1;95.0) en la cohorte ATP y 85.3% (79.9;89.4) en la cohorte TVC-1.
- Anomalías citológicas (≥ASCUS): 89.0% (84.9;92.1) en la cohorte ATP y 86.7% (82.8; 89.8) en la cohorte TVC-1.

En análisis de conclusión del estudio:

- Infección persistente de 6 meses: 94.3% (92.0;96.1) en la cohorte ATP y 91.0% (88.5;93.0) en la cohorte TVC-1.
- Infección persistente de 12 meses: 92.9% (89.4;95.4) en la cohorte ATP y 88.2% (84.5%; 91.2%) en la cohorte TVC-1.
- Anomalías citológicas (≥ASCUS): 90.7% (87.8;93.1) en la cohorte ATP y 88.6% (85.6;91.0) en la cohorte TVC-1.

En el momento del análisis final del estudio, se observó igualmente que la eficacia de la vacuna es estadísticamente significativa contra las lesiones NIV1+ (neoplasia intraepitelial vulvar de grado 1 y lesiones de grado superior) o las NIVa1+ (neoplasia intraepitelial vaginal de grado 1 y lesiones de grado superior) asociadas con el HPV-16/18 en ambas cohortes: 80.0% (IC 96.1%: 0.3;98.1) en la cohorte ATP y 83.2% (IC 96.1%: 20.2;98.4) en la cohorte TVC-1. En el análisis de conclusión del estudio, la eficacia de la vacuna contra las NIV1+ o NIVa1+ asociadas con el HPV-16/18 fue del 75.1% (IC 95%: 22.9; 94.0) en la cohorte ATP y del 77.7% (IC 95%: 32.4;94.5) en la cohorte TVC-1. Hubo 2 casos de NIV2+ o NIVa2+ asociados con HPV-16 o HPV-18 en el grupo de la vacuna y 7 casos en el grupo de control en la cohorte ATP. El estudio no se diseñó con la potencia suficiente como para demostrar una diferencia entre la vacuna y el grupo de control para estos criterios de valoración.

No se observó evidencia de protección frente a la enfermedad causada por los tipos de HPV para los que los sujetos eran ADN positivos al inicio del estudio. Sin embargo, los individuos ya infectados antes de la vacunación por uno de los tipos de HPV relacionados con la vacuna se vieron protegidos contra la enfermedad clínica causada por el otro tipo de HPV de la vacuna.

2.2 Impacto Global de la Vacuna en la Carga de la Enfermedad por el HPV

En el estudio HPV-008 se evaluó la eficacia global de la vacuna independientemente del tipo de ADN de HPV en la lesión y estratificada por el estatus de ADN de HPV y sérico iniciales.

En las cohortes TVC y sin infección previa de la cohorte TVC, que incluyeron a todas las mujeres vacunadas, se demostró la eficacia de la vacuna contra las NIC3+, NIC2+ y NIC1+ (Tabla 3). Se demostró asimismo el impacto de CERVARI en la reducción de la terapia cervical local (Procedimiento de Electroexcisión con Asa, Conización, Cuchillo o Láser) en las mismas cohortes (Tabla 3).

El grupo sin infección previa de la cohorte TVC es un subconjunto de la TVC que incluye mujeres con citología normal, y que eran ADN de HPV negativas para 14 tipos oncogénicos del HPV (HPV-16, -18, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68) y seronegativas para el HPV-16 y HPV-18 al inicio del estudio.

Tabla 3: Eficacia de la vacuna independientemente del tipo de ADN de HPV en la lesión, y sin tener en cuenta el estatus sérico inicial

	Análisis final del estudio					Análisis de conclusión del estudio					
	CERVARI		Control		% Eficacia (IC 96.1%)	CERVARI		Control		% Eficacia (IC 95%)	
	X					X					
	N	n	N	n	N	n	N	n			
NIC3+	TVC sin infección previa (1)	544	3	543	23	87.0% (54.9;97.7)	546	3	545	44	93.2% (78.9;98.7)
	TVC (2)	866	77	868	11	33.4% (9.1;51.5)	869	86	870	15	45.6% (28.8;58.7)
NIC2+	TVC sin infección previa (1)	544	33	543	11	70.2% (54.7;80.9)	546	61	545	17	64.9% (52.7;74.2)
	TVC (2)	866	22	868	32	30.4% (16.4;42.1)	869	28	870	42	33.1% (22.2;42.6)

		Análisis final del estudio					Análisis de conclusión del estudio				
		CERVARI		Control		% Eficacia (IC 96.1%)	CERVARI		Control		% Eficacia (IC 95%)
		X					X				
		N	n	N	n	N	n	N	n		
NIC1+	TVC sin infección previa (1)	544	10	543	21	50.1% (35.9;61.4)	546	17	545	34	50.3% (40.2;58.8)
	TVC (2)	866	45	868	57	21.7% (10.7;31.4)	869	57	870	79	27.7% (19.5;35.2)
Terapia cervical local	TVC sin infección previa (1)	544	26	543	83	68.8% (50.0;81.2)	546	43	545	14	70.2% (57.8;79.3)
	TVC (2)	866	18	868	24	24.7% (7.4;38.9)	869	23	870	34	33.2% (20.8;43.7)

N = número de sujetos incluidos en cada grupo
n = número de casos
(1) TVC- sin infección previa: incluye todos los sujetos vacunados (que recibieron al menos una dosis de la vacuna) con citología normal, y que eran ADN de HPV negativos para 14 tipos oncogénicos del HPV y seronegativos para el HPV-16 y HPV-18 al inicio
(2) TVC: incluye todos los sujetos vacunados (que recibieron al menos una dosis de la vacuna).

2.3 Eficacia profiláctica Frente a la Infección por Otros Tipos Oncogénicos del HPV Aparte del HPV-16 y del HPV-18

En el estudio HPV-008, se evaluó la eficacia de la vacuna frente a 12 tipos oncogénicos del HPV no vacunales (HPV-31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68) en las cohortes ATP y TVC-1.

n el momento del análisis final del estudio, la eficacia estadísticamente significativa de la vacuna contra las lesiones NIC2+ para todos los tipos combinados del HPV (HPV-31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -56, -58, -59, -66, -68), sin incluir los tipos 16 y 18 del HPV, fue de 54.0% (IC 96.1%: 34.0;68.4) en la cohorte ATP y de 46.0% (IC 96.1%: 27.0;60.3) en la cohorte TVC-1. En el análisis de conclusión del estudio, la eficacia de la vacuna contra las NIC2+ para todos los tipos de HPV combinados, excluidos los tipos 16 y 18 de HPV, fue del 46.8% (IC 95%: 30.7;59.4) en la cohorte ATP y del 40.8% (IC 95%: 25.5;53.1) en la cohorte TVC-1.

En el momento del análisis final del estudio, se ha observado una eficacia estadísticamente significativa de la vacuna frente a la infección persistente de seis meses y frente a las lesiones NIC2+ para los siguientes tipos de HPV individuales:

- infección persistente de 6 meses: tipos 31, 33, 45 en la cohorte ATP; tipos 31, 33, 45, 51 en la cohorte TVC-1.
- NIC2+: tipos 31, 51, 58 en la cohorte ATP; tipos 31, 33, 35, 51 en la cohorte TVC-1.

En el análisis de conclusión del estudio, se acumularon más casos y se observó un límite inferior del IC 95% por encima de cero para los tipos 31, 33, 45 y 51 de HPV, tanto para la infección persistente de 6 meses como para las NIC2+ en las cohortes ATP y TVC-1. Para las NIC2+, también se observó un límite inferior del IC 95% por encima de cero para el tipo 39 de HPV en la cohorte ATP y para el tipo 66 de HPV en la cohorte TVC-1.

Eficacia Clínica en Mujeres de 26 Años o Más

La eficacia de CERVARI se evaluó en un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, de fase III (HPV-015), que incluyó un total de 5778 mujeres de 26 a 72 años (promedio: 37.0 años). El estudio se llevó a cabo en América del Norte, América Latina, Asia del Pacífico y Europa. Se efectuó un análisis final a la conclusión del estudio, 7 años después de la primera dosis de CERVARI.

El criterio de valoración primario era una combinación de un criterio de valoración virológico y uno histopatológico: infección persistente de 6 meses y/o CIN1+ relacionada con el HPV-16/18. Los análisis primarios de eficacia se efectuaron en la cohorte ATP para la eficacia y en la cohorte TVC, que incluyó un subconjunto de hasta el 15% de mujeres con antecedentes de enfermedad o infección asociada al HPV.

En la siguiente tabla, se resume la eficacia de la vacuna a la conclusión del estudio.

Tabla 4: Eficacia de la vacuna a la conclusión del estudio HPV-015

Criterio de valoración	ATP ⁽¹⁾			TVC ⁽²⁾		
	CERVARI	Control	% eficacia (IC 96.2%)	CERVARI	Control	% eficacia (IC 96.2%)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
HPV-16/18						
6M PI y/o NIC1+	7/1852	71/1818	90.5% (78.6; 96.5)	93/2768	209/2778	56.8% (43.8; 67.0)
6M PI	6/1815	67/1786	91.4% (79.4; 97.1)	74/2762	180/2775	60.0% (46.4; 70.4)
ASC-US+	3/1852	47/1818	93.8% (79.9; 98.9)	38/2727	114/2732	67.3% (51.4; 78.5)
Eficacia de protección cruzada						
HPV-31	10/2073	29/2090	65.8% (24.9; 85.8)	51/2762	71/2775	29.0% (<0; 52.5)
HPV-45	9/2106	30/2088	70.7% (34.2; 88.4)	22/2762	60/2775	63.9% (38.6; 79.6)
HPV-31	5/2117	23/2127	78.4% (39.1; 94.1)	34/2727	55/2732	38.7% (2.0; 62.3)
HPV-45	5/2150	23/2125	78.7% (40.1; 94.1)	13/2727	38/2732	66.1% (32.7; 84.1)

N = cantidad de sujetos en cada grupo
n = cantidad de sujetos que informaron al menos un evento en cada grupo
6M PI = infección persistente de 6 meses
IC = intervalo de confianza
ASC-US = células atípicas de significado no determinado (citología anormal)
⁽¹⁾ 3 dosis de la vacuna, ADN negativas y seronegativas en el mes 0 (a menos que se especifique) y ADN negativas en el mes 6 para el tipo relevante de HPV (HPV-16 y/o HPV-18)

⁽²⁾ al menos una dosis de la vacuna, independientemente del ADN de HPV y el estatus sérico (a menos que se especifique) en el mes 0. Incluye el 15% de los sujetos con antecedentes de enfermedad/infección por el HPV

Eficacia Clínica contra Infecciones Anales Prevalentes en Mujeres de 18-25 Años de Edad

El estudio HPV-009 evaluó la eficacia de la vacuna contra infecciones anales prevalentes en la visita del estudio de 4 años. La eficacia de la vacuna contra el HPV-16/18 y contra los tipos de HPV-31/33/45 no vacunales se presenta en la Tabla 5. Se evaluó la infección cervical en las mismas mujeres durante la misma visita para fines de comparación.

Tabla 5: Eficacia contra infecciones prevalentes anales y cervicales relacionadas con el HPV-16/18 y el HPV-31/33/45 en el estudio HPV-009

	Número de mujeres	Número de infecciones HPV-16/18	Eficacia de vacuna a HPV 16/18 (IC 95%)	Número de mujeres	Número de infecciones HPV-31/33/45	Eficacia de vacuna HPV-31/33/45 (IC 95%)	
Cohorte completa *	Ano						
	Grupo de HPV	2103	47	62.0% (47.1; 73.1)	Grupo de HPV	2103	49.4% (30.3; 63.6)
	Grupo de control	2107	124		Grupo de control	2107	
	Cérvix						
	Grupo de HPV	2103	40	76.4% (67.0; 83.5)	Grupo de HPV	2103	45.2% (27.7; 58.7)
	Grupo de control	2107	170		Grupo de control	2107	
	Cohorte restringida **	Ano					
		Grupo de HPV	1003	8	83.6% (66.7; 92.8)	Grupo de HPV	1629
Grupo de control		986	48	Grupo de control		1684	84
Cérvix							
Grupo de HPV		1003	10	87.9% (77.4; 94.0)	Grupo de HPV	1629	51.3% (31.9; 65.5)
Grupo de control		986	81		Grupo de control	1684	
Grupo de HPV: grupo de tratamiento vacunado con vacuna CERVARIX . Grupo de control: grupo de tratamiento vacunado con vacuna Havrix modificada (vacuna contra la Hepatitis A). *Cohorte completa incluyó a todas las mujeres con especímenes anales disponibles. **Cohorte restringida para comprobar la eficacia contra la infección HPV16/18 incluyó a participantes de la cohorte completa sin evidencia de infección de HPV 16 y HPV 18 cervical prevalente o de anticuerpos de HPV 16 y HPV 18 antes de la vacunación, que recibieron tres dosis de vacunas contra el HPV o de las vacunas de control. La cohorte restringida para comprobar la eficacia contra la infección de HPV-31/33/45 incluyó a mujeres de la cohorte completa sin evidencia de infecciones por HPV 31, 33 o 45 cervicales prevalentes antes de la vacunación, y que recibieron tres dosis de vacuna contra el HPV o de la vacuna de control.							

Inmunogenicidad Inducida por la Vacuna

La respuesta de anticuerpos a HPV-16 y HPV-18 se determinó usando un ELISA de tipo específico que se ha demostrado está correlacionado estrechamente con los análisis de neutralización (incluyendo el ensayo de neutralización basado en pseudovirión desarrollado por el Instituto Nacional de Cáncer de los EE.UU.). En estudios clínicos se ha demostrado la transducción de anticuerpos del suero a la mucosa del cérvix del útero.

Se ha evaluado la inmunogenicidad inducida por las tres dosis de **CERVARIX** en más de 5000 mujeres entre los 9 y 55 años y de más de 800 varones entre los 10 y 18 años.

En estudios clínicos, más del 99% de las participantes inicialmente seronegativas habían seroconvertido a los HPV tipo 16 y 18 un mes después de la tercera dosis. Los títulos medios geométricos de IgG inducidos por la vacuna (GMT) están muy por encima de los títulos observados en mujeres infectadas previamente, pero que habían depurado la infección con HPV (infección natural). Las mujeres que eran inicialmente seropositivas y las seronegativas alcanzaron títulos similares después de la vacunación.

Inmunogenicidad en Mujeres Entre 15 y 25 Años

En el estudio HPV-001/007, se evaluó la respuesta inmune contra HPV-16 y HPV-18 hasta 76 meses después de la primera dosis en mujeres de 15 a 25 años al momento de ser vacunadas. En el estudio HPV-023, esta respuesta inmune continuó siendo evaluada hasta 9.4 años después de la dosis uno, en un subconjunto de la población del estudio HPV-001/007. En el estudio HPV-023, 100% de las mujeres vacunadas fueron seropositivas tanto para HPV-16 como HPV-18 por el método de ELISA o por el ensayo de neutralización basado en pseudovirión (PBNA, por su sigla en inglés) hasta 9.4 años después de la primera dosis de la vacuna.

Los títulos medios geométricos (GMT, por su sigla en inglés) de IgG inducidos por la vacuna para HPV-16 y HPV-18 llegaron al máximo al mes 7 y entonces disminuyeron hasta llegar a un nivel estable a partir del mes 18, sin observarse ninguna disminución sustancial adicional hasta el final del período de seguimiento (mes 113). En el mes 113, los GMT para HPV-16 y HPV-18 continúan siendo al menos 10 veces más altos que los títulos observados en mujeres infectadas previamente, pero que habían depurado la infección con HPV (infección natural) y el 100% de las mujeres resultaron seropositivas para ambos antígenos.

En el estudio HPV-008, la inmunogenicidad hasta el mes 48 fue similar a la respuesta observada en el estudio HPV-001/007. Se observó un perfil cinético similar con los anticuerpos neutralizantes.

Se extiende la Demostración de la Eficacia de **CERVARIX** en Mujeres de 15 a 25 Años a Otros Grupos de Edad

En un análisis combinado (HPV-029, -030 y -048), el 99.7% y el 100% de las niñas de 9 años de edad presentaron seroconversión a los tipos 16 y 18 del HPV, respectivamente, después de la tercera dosis (al mes 7) con GMT al menos 1.4 veces y 2.4 veces más altos que los de las mujeres entre los 10 y 14 años y entre los 15 y 25 años, respectivamente.

En dos estudios clínicos (HPV-012 y -013) hechos con niñas de entre 10 y 14 años, todas las participantes se seroconvirtieron a HPV tipos 16 y 18 después de la tercera dosis (al mes 7) con GMT al menos 2 veces más altos que los de mujeres entre los 15 y 25 años.

En un estudio clínico en curso (HPV-070) que se lleva a cabo en niñas de 9 a 14 años que reciben un programa de vacunación de 2 dosis (0, 6 meses o 0, 12 meses), todas las participantes se seroconvirtieron a ambos tipos de HPV 16 y 18 un mes después de la segunda dosis. Se demostró que la respuesta inmunitaria después de 2 dosis en mujeres de 9 a 14 años no era inferior a la respuesta inmunitaria después de 3 dosis en mujeres de 15 a 25 años.

La eficacia de **CERVARIX** se infiere sobre la base de los datos de inmunogenicidad observados en las niñas de 9 a 14 años de edad que fueron vacunadas.

Duración de la Respuesta Inmune en Mujeres de 26 Años o Más

En el estudio de fase III (HPV-015) realizado en mujeres de 26 años o más, todas las participantes se seroconvirtieron un mes después de la tercera dosis. En el momento de evaluación a los 84 meses, es decir, 78 meses después de completar todo el ciclo de vacunación, el 99.3% y el 95.9% de las mujeres inicialmente seronegativas continuaron siendo seropositivas para los anticuerpos anti-HPV-16 y anti-HPV-18, respectivamente.

Los títulos de anticuerpos tuvieron su valor máximo en el mes 7, disminuyeron gradualmente hasta el mes 18 y se estabilizaron hasta alcanzar una meseta al mes 84.

En otro estudio clínico (HPV-014) realizado en mujeres de entre 15 y 55 años (229 de entre 15 y 25 años, 226 de entre 26 y 45 años y 211 de entre 46 y 55 años), todas las mujeres fueron seropositivas para los tipos de HPV 16 y 18 después de la tercera dosis (en el mes 7). Sin embargo, las GMT fueron menores en la población de mujeres de entre 26 y 55 años, en comparación con las mujeres de 15 a 25 años. A las participantes (142 de entre 15 y 25 años, 172 de entre 26 y 45 años y 156 de entre 46 y 55 años) que completaron el estudio HPV-014 y recibieron el programa de 3 dosis se les hizo un seguimiento de hasta 10 años en el estudio complementario HPV-060. Diez años después de la administración de la primera dosis, el 100% de las participantes del grupo de entre 15 y 25 años, el 99.2% del grupo de entre 26 y 45 años y el 96.3% del grupo de entre 46 y 55 años seguían siendo seropositivas para HPV-16, y el 99.2%, el 93.7% y el 83.8% para HPV-18, respectivamente. En todos los grupos etáreos, las GMT siguieron siendo de 5 a 32 veces para HPV-16 de 3 a 14 veces para HPV-18 por encima de las inducidas en mujeres que depuraron una infección natural.

Comparación de la Inmunogenicidad de **CERVARIX** y Gardasil

En Niñas de 9 a 14 Años de Edad

En un estudio de comparación con Gardasil (estudio HPV-071) realizado en niñas de 9 a 14 años, la superioridad de la respuesta inmunitaria inducida por **CERVARIX** administrada según el programa de vacunación de 2 dosis, 0, 6 meses comparado con el de Gardasil, que se administró según los programas de 2 dosis, 0, 6 meses y el estándar de 3 dosis, 0, 2, 6 meses, quedó demostrado para el HPV-16 y el HPV-18 por ELISA (Tabla 6).

Tabla 6: Evaluación de la superioridad de la respuesta inmunitaria del anti-HPV-16 y anti-HPV-18 para **CERVARIX (programa de 2 dosis, 0, 6 meses) sobre Gardasil (programa de 2 dosis, 0, 6 meses u programa de 3 dosis, 0, 2, 6 meses) un mes y seis meses después de la última dosis (Cohorte Total Vacunada)**

	Anticuerpo	N	GMT	N	GMT	Tasa GMT (CERVARIX / Gardasil) IC 95% (LL; UL)
Mes 7			CERVARIX 0, 6 meses	Gardasil 0, 6 meses		
	Anti-HPV-16	357	8256	353	4886	1.7 (1.5; 1.9)
	Anti-HPV-18	357	5268	353	1166	4.5 (4.0; 5.1)
			CERVARIX 0, 6 meses	Gardasil 0, 2, 6 meses		
	Anti-HPV-16	357	8256	351	4789	1.7 (1.5; 1.9)
	Anti-HPV-18	357	5268	351	1636	3.2 (2.8; 3.7)
Mes 12			CERVARIX 0, 6 meses	Gardasil 0, 6 meses		
	Anti-HPV-16	355	2217	347	1260	1.8 (1.5; 2.0)
	Anti-HPV-18	355	1296	347	261	5.0 (4.3; 5.7)
			CERVARIX 0, 6 meses	Gardasil 0, 2, 6 meses		
	Anti-HPV-16	355	2217	348	1567	1.4 (1.2; 1.6)
	Anti-HPV-18	355	1296	348	469	2.8 (2.4; 3.2)
GMT = título medio geométrico de anticuerpos por ELISA N = cantidad de sujetos con resultado disponible posterior a la vacunación IC 95% = Intervalo de confianza del 95% para la tasa GMT (modelo Anova - variación combinada); LL = límite inferior, UL = límite superior; valor p = 0.0001 La relación entre los niveles de anticuerpo y la eficacia clínica no se entiende completamente						

En Mujeres de 18 a 45 Años de Edad

En un estudio comparativo de no inferioridad con Gardasil (estudio HPV-010) en mujeres de 18-45 años se demostró la no inferioridad de la respuesta inmunitaria provocada por **CERVARIX** para los anticuerpos neutralizantes contra el HPV-16 y el HPV-18 en todas las cohortes etarias hasta tres años después de la primera vacunación (Tabla 7).

Tabla 7: Evaluación de no inferioridad* en términos de los títulos de anticuerpos neutralizantes entre **CERVARIX y Gardasil para el HPV-16 y el HPV-18 en el mes 7 y en el mes 60 (ATP) en el estudio HPV-010**

	Edad (años)	CERVARIX		Gardasil		Tasa GMT CERVARIX /Gardasil IC 97.6% en el mes 7 IC 95% en el mes 60	
		N	GMT (ED50)	N	GMT (ED50)		
Mes 7	HPV-16	18-26	104	36792	103	10053	3.7 (2.6; 5.2)
		27-35	90	23908	85	4958	4.8 (3.3; 7.1)
		36-45	96	17301	83	7634	2.3 (1.5; 3.4)
	HPV-18	18-26	118	16487	131	2258	7.3 (5.1; 10.4)
		27-35	102	9502	101	1043	9.1 (6.0; 13.9)
		36-45	110	9845	91	1439	6.8 (4.6; 10.2)
HPV-16	18-26	35	4118	40	530	7.8 (4.3; 14.0)	

	Edad (años)	CERVARIX		Gardasil		Tasa GMT CERVARIX/Gardasil IC 97.6% en el mes 7 IC 95% en el mes 60	
		N	GMT (ED50)	N	GMT (ED50)		
		Mes 60	27-35	43	1925		29
36-45	46		1784	47	765	2.3 (1.3; 4.3)	
HPV-18	18-26		39	1523	52	126	12.1 (6.6; 22.1)
	27-35		54	967	36	74	13.0 (7.6; 22.2)
	36-45		55	817	51	105	7.8 (4.5; 13.3)

ED₅₀ = dosis estimada = dilución sérica que da una reducción del 50% de la señal en comparación con un control sin GMT sérica = media geométrica del título de anticuerpos
N = cantidad de sujetos con resultado disponible posterior a la vacunación
Se demostró no inferioridad cuando el límite inferior del IC del 97.6% o del IC del 95% era mayor que 0.5
*También se demostró la superioridad de la respuesta inmunitaria inducida por CERVARIX hasta el mes 60 para los anticuerpos neutralizantes contra el HPV-16 y el HPV-18 en todas las cohortes etarias. La relación entre los niveles de anticuerpo y la eficacia clínica no se entiende completamente.

Inmunogenicidad en Mujeres Infechadas por el VIH

Dos estudios clínicos evaluaron la seguridad y la inmunogenicidad de Cervarix:

1. Estudio realizado en 120 mujeres asintomáticas infectadas con VIH de 18 a 25 años de edad (61 sujetos recibieron Cervarix) en Sudáfrica (HPV-020)
2. Estudio comparativo entre Cervarix y Gardasil realizado en 257 mujeres asintomáticas infectadas con VIH de 15 a 25 años (129 sujetos recibieron Cervarix) en Brasil, Estonia, India y Tailandia (HPV-019).

En ambos estudios, la seroconversión en el Mes 7, en sujetos infectados con VIH que recibieron Cervarix fue del 100% para ambos antígenos. En HPV-019, la tasa de seropositividad en el Mes 24 después de la aplicación de la vacuna Cervarix fue del 100% para los anticuerpos VPH-16 y >96% para los anticuerpos VPH-18 con un nivel de Concentración Media Geométrica (CMG) más de 12 veces mayor que la respuesta a la inmunización basal por VPH. En ambos estudios, el anticuerpo CMG en sujetos infectados con VIH parecieron ser más bajos en los sujetos VIH negativos. Se desconoce la importancia clínica de esta observación. En HPV-019, se demostró la superioridad de las respuestas inmunes (anticuerpos neutralizantes) tanto para los antígenos VPH-16 (porcentaje GMT = 2.74 [95% CI 1.83; 4.11]) y VPH-18 (porcentaje GMT = 7.44 [95% CI 4.79; 11.54]) con Cervarix en comparación con Gardasil, en el Mes 7 en los sujetos infectados con VIH.

El perfil de reactogenicidad y seguridad observado de Cervarix en mujeres infectadas con VIH estaba en concordancia con el conocido perfil de seguridad en sujetos sanos (ver *Reacciones Adversas*).

La vacuna no afectó el recuento de linfocitos CD4+, la carga viral de VIH ni el estadio clínico de la infección por el VIH.

Inmunogenicidad en Participantes Masculinos de 10 a 18 Años de Edad

La inmunogenicidad en participantes masculinos se evaluó en dos ensayos clínicos, HPV-011 (N=173) y HPV-040 (N=556). Los datos mostraron inmunogenicidad comparable en mujeres y varones. En el estudio HPV-011, todos los sujetos habían seroconvertido a HPV-16 y 18, y los niveles de GMT no fueron inferiores a los observados en los participantes femeninos de 15 a 25 años de edad del estudio HPV-012.

Farmacocinéticas

No se requiere la evaluación de las propiedades farmacocinéticas de las vacunas.

Estudios Clínicos

Ver la sección "Farmacodinamia".

Datos de Seguridad Preclínica

Los datos no clínicos revelan la ausencia de peligros especiales para los seres humanos, basados en estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad con dosis agudas y repetidas, tolerabilidad local, fertilidad, toxicidad embrio-fetal y posnatal (hasta el final del período de lactancia).

Características Farmacéuticas

Lista de Excipientes

Cloruro de sodio, fosfato de sodio dihidrogenado dihidratado, agua para inyectables.

Período de Caducidad

La fecha de caducidad de la vacuna está indicada en la etiqueta y en el envase.

Precauciones Especiales de Conservación

Conservar en refrigeración (de 2 °C a 8 °C). No congelar.

Conservar en el envase original a fin de proteger el producto de la luz.

CERVARIX deberá administrarse tan pronto como sea posible una vez retirado del refrigerador.

Sin embargo, los datos de estabilidad generados indican que **CERVARIX** presentado en envases monodosis o multidosis se mantiene estable y puede administrarse, en caso de que se haya almacenado fuera del refrigerador, hasta tres días entre 8 °C y 25 °C o hasta un día a temperaturas entre 25 °C y 37 °C.

Una vez abierto el vial multidosis, se recomienda su uso inmediato. Si no se usa inmediatamente, la vacuna debe almacenarse en un refrigerador (entre +2 °C y +8 °C). Si no se usa en el plazo de 6 horas, debe desecharse.

Naturaleza y Contenido del Envase

0.5 ml de suspensión en una jeringa prellenada (vidrio tipo 1), con un tope de émbolo (goma de butilo), con o sin agujas.

0.5 ml de suspensión en vial (vidrio tipo 1), con un tope (goma de butilo)

1 ml de suspensión en vial (vidrio tipo 1), con un tope (goma de butilo) para 2 dosis. **CERVARIX** se presenta como una suspensión blanca turbia que al estar almacenada, se puede observar un depósito blanco y fino, con un sobrenadante claro e incoloro.

No todas las presentaciones están disponibles en todos los países.

Incompatibilidades

A falta de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

Instrucciones para el Empleo/Manejo

Con el almacenamiento de la jeringa o vial, puede observarse un depósito blanco y fino, con un sobrenadante claro e incoloro. Esto no constituye un signo de deterioro.

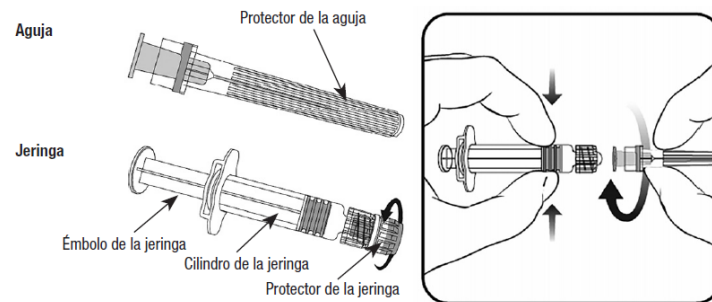
El contenido de la jeringa o vial deberá inspeccionarse visualmente, tanto antes como después de agitarse, para comprobar si existe presencia de material particulado externo o un aspecto físico anormal antes de la administración.

En caso de observar alguno de éstos, elimínese la vacuna.

La vacuna deberá agitarse bien antes de su uso.

Cuando se use un vial multidosis, se debe extraer cada 0.5 ml dosis usando una aguja y una jeringa estériles; se debe tomar precauciones para evitar la contaminación del contenido.

Instrucciones para la administración de la vacuna presentada en jeringa prellenada



3. Sujetando el **cilindro** de la jeringa con una mano (evite sujetar el émbolo de la jeringa), desenrosque el protector de la jeringa girándolo en sentido contrario de las manecillas del reloj.
4. Para acoplar la aguja a la jeringa, gire la aguja en el sentido de las manecillas del reloj en la jeringa hasta que la sienta bloqueada (véase la ilustración).
5. Retire el protector de la aguja, que en ocasiones puede estar un poco apretado.
6. Administre la vacuna.

Todo producto no utilizado o los materiales de desecho deberán eliminarse de acuerdo a los requerimientos locales.

Gardasil es una marca comercial propiedad de MSD. El grupo de empresas GSK posee la propiedad o la licencia del resto de las marcas comerciales.

Versión	GDSv27/IPiv21
Date of issue	14 octubre 2019
©[year] GSK group of companies or its licensor	
Manufacturer: GlaxoSmithKline Biologicals s.a. 89, rue de l'Institut - 1330 Rixensart Belgium Tel: (32) 2 656 81 11 Fax: (32) 2 656 80 00	