

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cervarix suspensión inyectable en jeringa precargada
Vacuna frente al Virus del Papiloma Humano [Tipos 16, 18] (Recombinante, adyuvada, adsorbida)

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 dosis (0,5 ml) contiene:

Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano ¹ tipo 16 ^{2,3,4}	20 microgramos
Proteína L1 del Virus del Papiloma Humano ¹ tipo 18 ^{2,3,4}	20 microgramos

¹Virus del Papiloma Humano = VPH

²adyuvada con AS04 que contiene:

3- <i>O</i> -desacil-4'-monofosforil lípido A (MPL) ³	50 microgramos
--	----------------

³adsorbida en hidróxido de aluminio, hidratado (Al(OH)₃) en total 0,5 miligramos de Al³⁺

⁴La proteína L1 se presenta en forma de partículas no infecciosas similares al virus (VLPs) producidas por la tecnología del ADN recombinante mediante la utilización de un sistema de expresión en Baculovirus que utiliza células Hi-5 Rix4446 derivadas de *Trichoplusia ni*.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable en jeringa precargada.
Suspensión blanca turbia.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cervarix es una vacuna indicada a partir de los 9 años de edad para la prevención de lesiones genitales premalignas (cervicales, vulvares y vaginales) y cáncer de cérvix causados por determinados tipos oncogénicos del Virus del Papiloma Humano (VPH) (ver secciones 4.4 y 5.1 para información importante acerca de los datos que apoyan esta indicación).

La utilización de Cervarix debe realizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

El esquema de vacunación depende de la edad del sujeto.

Edad en el momento de la primera inyección	Inmunización y esquema
De 9 a 14 años (inclusive)*	Dos dosis, cada una de 0,5 ml. La segunda dosis se administrará entre 5 y 13 meses después de la primera dosis
A partir de 15 años	Tres dosis, cada una de 0,5 ml, a los 0, 1, 6 meses**

*Si la segunda dosis de la vacuna se administra antes de que transcurran 5 meses desde la administración de la primera dosis, se debe administrar siempre una tercera dosis.

**Si se requiere flexibilidad en el esquema de vacunación, la segunda dosis se puede administrar 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.

No se ha establecido la necesidad de una dosis de recuerdo (ver sección 5.1).

Se recomienda que los sujetos que recibieron una primera dosis de Cervarix completen el ciclo de vacunación con Cervarix (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Cervarix no está recomendada para uso en niñas de menos de 9 años de edad debido a la falta de datos de seguridad e inmunogenicidad en este grupo de edad.

Forma de administración

Cervarix se debe inyectar por vía intramuscular en la región deltoidea (ver también secciones 4.4 y 4.5).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Se debe posponer la administración de Cervarix en personas que padezcan enfermedades febriles agudas graves. Sin embargo, la presencia de una infección leve, como un resfriado, no es una contraindicación para la vacunación.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Como con todas las vacunas inyectables, se deberá disponer en todo momento del tratamiento y supervisión médica adecuados, para el caso poco frecuente de aparición de una reacción anafiláctica tras la administración de la vacuna.

Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir, especialmente en adolescentes, un síncope (desfallecimiento) como una reacción psicógena a la inyección de la aguja. Durante la recuperación, éste puede ir acompañado de varios signos neurológicos tales como déficit visual transitorio, parestesia y movimientos tónico clónicos en los miembros. Es importante que se disponga de procedimientos para evitar daños causados por las pérdidas de conocimiento.

Cervarix no debe administrarse por vía intravascular o intradérmica bajo ninguna circunstancia.

No hay datos disponibles sobre la administración subcutánea de Cervarix.

Al igual que otras vacunas administradas intramuscularmente, Cervarix debe administrarse con precaución en personas con trombocitopenia o con trastornos de la coagulación, ya que en estos pacientes puede producirse una hemorragia tras la administración intramuscular.

Como con otras vacunas, puede que no se obtenga una respuesta inmunitaria protectora en todos los vacunados.

Cervarix sólo protegerá frente a las enfermedades causadas por los tipos 16 y 18 de VPH y, en cierta medida, frente a enfermedades causadas por otros tipos oncogénicos de VPH relacionados (ver sección 5.1). Por lo tanto, se deben seguir utilizando las medidas de protección adecuadas frente a enfermedades de transmisión sexual.

Cervarix es sólo para uso profiláctico y no tiene efecto sobre infecciones activas por VPH o sobre enfermedad clínicamente establecida. Cervarix no ha mostrado tener un efecto terapéutico. Por lo tanto, esta vacuna no está indicada para el tratamiento del cáncer de cérvix de la neoplasia cervical intraepitelial (CIN). Tampoco está indicada para prevenir la progresión de otras lesiones relacionadas con VPH ya establecidas o infecciones presentes en el momento de la vacunación por tipos vacunales o no vacunales de VPH (ver sección 5.1. “Eficacia en mujeres con evidencia de infección por VPH-16 o VPH-18 al comienzo del estudio”).

La vacunación no es un sustituto del cribado rutinario del cáncer de cérvix. Dado que ninguna vacuna es 100% efectiva y que Cervarix no proporcionará protección frente a cada tipo de VPH, o frente a infecciones por VPH presentes en el momento de la vacunación, el cribado rutinario del cáncer de cérvix sigue teniendo una importancia crítica y se deberían seguir las recomendaciones locales.

La duración de la protección no ha sido totalmente establecida. No se ha establecido ni el momento ni la necesidad de una(s) dosis de recuerdo.

Excepto en sujetos asintomáticos infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), para los que se dispone de datos limitados de inmunogenicidad (ver sección 5.1), no hay datos sobre el uso de Cervarix en sujetos con una alteración de la respuesta inmune tales como pacientes que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor. Como con otras vacunas, puede que no se obtenga una respuesta inmune protectora en estos individuos.

No hay datos de seguridad, inmunogenicidad o eficacia que apoyen la intercambiabilidad de Cervarix con otras vacunas de VPH.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En todos los ensayos clínicos se excluyeron los individuos que habían recibido inmunoglobulinas o hemoderivados durante los 3 meses previos a la administración de la primera dosis de vacuna.

Uso con otras vacunas

Cervarix se puede administrar concomitantemente con una vacuna combinada de recuerdo que contenga difteria (d), tétanos (T) y pertussis [acelular] (pa), con o sin poliomielitis inactivada (IPV), (vacunas dTpa, dTpa-IPV), sin producir una interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos a cualquiera de los componentes de cada vacuna. La administración secuencial de la vacuna combinada dTpa-IPV seguida de la administración de Cervarix un mes después, tiende a producir GMT menores frente a VPH-16 y VPH-18 comparadas con las producidas cuando se administra Cervarix sola. Se desconoce la importancia clínica de esta observación.

Cervarix se puede administrar concomitantemente con una vacuna combinada antihepatitis A (inactivada) y antihepatitis B (ADNr) (Twinrix) o con una vacuna antihepatitis B (ADNr) (Engerix-B).

La administración de Cervarix al mismo tiempo que Twinrix ha demostrado que no existe una interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos frente a los antígenos de VPH y hepatitis A. La media geométrica de las concentraciones de anticuerpos anti-HBs fue significativamente más baja con la coadministración, pero no se conoce la importancia clínica de esta observación, puesto que las tasas de seroprotección permanecen inalteradas. La proporción de sujetos que alcanzaron anticuerpos frente a HBs ≥ 10 mUI/ml fue del 98,3% con la vacunación concomitante y del 100% con Twinrix cuando se administra sola. Se observaron resultados similares cuando se administró Cervarix concomitantemente con Engerix-B en comparación con la administración de Engerix-B sola (el 97,9% de sujetos vs el 100% alcanzaron anticuerpos anti-HBs ≥ 10 mUI/ml, respectivamente).

En caso de que se administre Cervarix simultáneamente con otra vacuna inyectable, las vacunas siempre se deben administrar en sitios diferentes de inyección.

Uso con anticonceptivos hormonales

Aproximadamente un 60% de las mujeres que recibieron Cervarix en los ensayos clínicos de eficacia, usaban anticonceptivos hormonales. No hay evidencia de que el uso de anticonceptivos hormonales tenga un impacto en la eficacia de Cervarix.

Uso con medicamentos inmunosupresores sistémicos

Como con otras vacunas, cabe esperar que no se alcance una respuesta adecuada en pacientes que estén recibiendo una terapia inmunosupresora.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se han realizado ensayos clínicos específicos de la vacuna en mujeres embarazadas. Sin embargo, durante el programa de desarrollo clínico, se notificaron un total de 10.476 embarazos incluyendo 5.387 casos en mujeres que habían recibido Cervarix. En general, la proporción de embarazos que presentaron un desenlace específico (p.ej., recién nacido normal, recién nacido con alteraciones incluyendo anomalías congénitas, nacimiento prematuro y aborto espontáneo) fueron similares entre los distintos grupos de tratamiento.

Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre la fertilidad, el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

Estos datos son insuficientes para recomendar el uso de Cervarix durante el embarazo. Por tanto, la vacunación debe posponerse hasta después del término del embarazo.

Lactancia

En los ensayos clínicos no se ha evaluado el efecto que produce en niños lactantes la administración de Cervarix a las madres.

Cervarix sólo debe usarse durante la lactancia cuando las posibles ventajas superen los riesgos potenciales.

Fertilidad

No se dispone de datos de fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En los ensayos clínicos realizados en niñas y mujeres de 10 a 72 años (de las que un 79,2% tenían entre 10 y 25 años en el momento de su inclusión), Cervarix se administró a 16.142 sujetos mientras que 13.811 sujetos recibieron un control. Se realizó un seguimiento de acontecimientos adversos graves en estos sujetos durante todo el periodo del ensayo. En un subgrupo previamente definido de sujetos (Cervarix = 8.130 versus control = 5.786), se registraron los acontecimientos adversos durante los 30 días siguientes a la administración de cada dosis de vacuna.

La reacción adversa observada más frecuentemente después de la administración de la vacuna fue dolor en el lugar de la inyección, que ocurrió después de la administración del 78% de las dosis. La mayoría de estas reacciones fueron de gravedad leve a moderada y no tuvieron una duración prolongada.

Listado de reacciones adversas

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

Las frecuencias se definen como sigue:

Muy Frecuentes ($\geq 1/10$)

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)

Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)

- *Datos de los ensayos clínicos*

Infecciones e infestaciones:

Poco frecuentes: infección del tracto respiratorio superior

Trastornos del sistema nervioso:

Muy Frecuentes: cefalea

Poco frecuentes: mareos

Trastornos gastrointestinales:

Frecuentes: síntomas gastrointestinales incluyendo náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Frecuentes: picor/prurito, erupción, urticaria

Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Muy Frecuentes: mialgia

Frecuentes: artralgia

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración:

Muy Frecuentes: reacciones en el lugar de la inyección incluyendo dolor, enrojecimiento, inflamación, cansancio

Frecuentes: fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)

FTCER jp – 18 (21/11/2014)

Poco frecuentes: otras reacciones en el lugar de la inyección como induración, parestesia local

Se ha observado un perfil de seguridad similar entre sujetos con una infección anterior o actual por el VPH y sujetos negativos para ADN de VPH oncogénico o seronegativos para anticuerpos del VPH-16 y del VPH-18.

- *Datos postcomercialización*

Estos acontecimientos se notificaron de forma espontánea, por lo que no es posible estimar con certeza su frecuencia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Linfadenopatía

Trastornos del sistema inmunológico

Reacciones alérgicas (incluyendo reacciones anafilácticas y anafilactoides), angioedema

Trastornos del sistema nervioso

Síncope o respuestas vasovagales a la inyección, algunas veces acompañadas por movimientos tónico clónicos (ver sección 4.4)

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: vacunas, vacunas contra el papilomavirus, código ATC: J07BM02

Mecanismo de acción

Cervarix es una vacuna recombinante no infecciosa adyuvada preparada a partir de la proteína principal de la cápsida L1 en forma de partículas similares al virus (VLPs) altamente purificadas de los tipos oncogénicos 16 y 18 del VPH. Puesto que las VLPs no contienen ADN viral, no pueden infectar células, reproducirse o causar enfermedad. Los estudios en animales han mostrado que la eficacia de las vacunas de VLP L1 está mediada fundamentalmente por el desarrollo de una respuesta inmune humoral.

Se estima que VPH-16 y VPH-18 son responsables de aproximadamente el 70% de los casos de cáncer de cérvix y del 70% de los casos de neoplasias vaginales y vulvares intraepiteliales de alto grado relacionados con VPH. Otros tipos oncogénicos de VPH también pueden causar cáncer de cérvix (aproximadamente el 30%). VPH-45, -31 y -33 son los 3 tipos de VPH no vacunales más comunes identificados en el carcinoma de cérvix escamoso (12,1%) y en el adenocarcinoma (8,5%).

El término “lesiones genitales premalignas” que aparece en la sección 4.1 corresponde a la neoplasia cervical intraepitelial de alto grado (CIN2/3), a la neoplasia vulvar intraepitelial de alto grado (VIN2/3) y a la neoplasia vaginal intraepitelial de alto grado (VaIN2/3).

Ensayos clínicos

Eficacia clínica en mujeres de 15 a 25 años de edad

La eficacia de Cervarix fue evaluada en dos ensayos clínicos de fase II y III, aleatorizados, doble ciego, controlados, que incluyeron un total de 19.778 mujeres de 15 a 25 años de edad.

En el ensayo clínico de fase II (estudio HPV-001/007) se incluyeron sólo mujeres que:

- Eran ADN negativas para los tipos oncogénicos de VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68
- Eran seronegativas para VPH-16 y VPH-18 y
- Presentaban citología normal

La variable primaria de eficacia fue la infección transitoria por VPH-16 y/o VPH-18.

Como variable adicional de eficacia se evaluó la infección persistente de doce meses de duración.

En el ensayo clínico de fase III (estudio HPV-008) se incluyeron mujeres no cribadas previamente para la infección por VPH, es decir, sin tener en cuenta la citología basal, el estatus serológico para VPH y el estatus de ADN para VPH.

La variable primaria de eficacia fue CIN2+ asociada a VPH-16 y/o VPH-18 (VPH-16/18).

La neoplasia cervical intraepitelial (CIN) de grado 2 y 3 (CIN2/3) y el adenocarcinoma cervical in situ (AIS) fueron utilizados en los ensayos clínicos como marcadores subrogados para cáncer de cérvix. Las variables secundarias incluían infección persistente a 6 y 12 meses.

La infección persistente con una duración de al menos 6 meses también se ha demostrado que es un marcador subrogado relevante para cáncer de cérvix.

Eficacia profiláctica frente a la infección por VPH-16/18 en una población naïve a tipos oncogénicos de VPH

En las mujeres vacunadas en el estudio HPV-001 (N=1.113) la eficacia fue evaluada hasta el mes 27. En el estudio HPV-007 se realizó el seguimiento de un subgrupo de mujeres vacunadas que provenían del estudio HPV-001 (N=776) de hasta 6,4 años (aproximadamente 77 meses) desde la primera dosis (tiempo medio de seguimiento de 5,9 años). En el grupo control del estudio HPV-001 se produjeron cinco casos de infección persistente a 12 meses por VPH-16/18 (4 por VPH-16 y 1 por VPH-18) y un caso por VPH-16 en el grupo que recibió la vacuna. En el estudio HPV-007 la eficacia de Cervarix frente a la infección persistente a 12 meses por VPH-16/18 fue del 100% (IC 95%: 80,5-100). Se produjeron 16 casos de infección persistente por VPH-16, y 5 casos de infección persistente por VPH-18, todos en el grupo control.

En el estudio HPV-023, se realizó un seguimiento de los sujetos de la cohorte brasileña (N=437) del estudio HPV-001/007 hasta una media de 8,9 años (con una desviación estándar de 0,4 años) después de la primera dosis. Al término del estudio HPV-023, no hubo casos de infección o lesiones histopatológicas asociadas con VPH-16 o VPH-18 en el grupo vacunal. En el grupo placebo, hubo 4 casos de infección persistente a 6 meses y 1 caso de infección persistente a 12 meses. El estudio no tuvo la potencia suficiente para demostrar la diferencia entre el grupo vacunal y el grupo placebo para dichas variables.

Eficacia profiláctica frente a VPH-16/18 en mujeres naïve a VPH-16 y/o VPH-18

En el estudio HPV-008, los análisis primarios de eficacia fueron realizados en la cohorte por protocolo (cohorte PP: incluye mujeres que recibieron 3 dosis de vacuna y fueron ADN negativas y seronegativas en el mes 0 y ADN negativas en el mes 6 para el tipo de VPH considerado en el análisis). Esta cohorte incluyó a mujeres con citología normal o de bajo grado basalmente y sólo excluyó a mujeres con citología de alto grado (0,5% del total de la población). El recuento de los casos en la cohorte PP comenzó el día 1 tras la tercera dosis de vacuna.

En total, el 74% de las mujeres reclutadas eran naïve tanto para VPH-16 como para VPH-18 (es decir, ADN negativas y seronegativas al comienzo del estudio).

En el estudio HPV-008 se han realizado dos análisis: un análisis por acumulación de eventos, realizado en el momento en el que se alcanzaron al menos 36 casos CIN2+ asociados con VPH-16/18 en la cohorte PP y un análisis al cierre del estudio.

La eficacia de la vacuna al cierre del estudio para la variable primaria CIN2+ se muestra en la Tabla 1. En un análisis adicional, se evaluó la eficacia de Cervarix frente a CIN3+ relacionadas con VPH-16/18.

Tabla 1: Eficacia de la vacuna frente a lesiones cervicales de alto grado asociadas con VPH-16/18 (cohorte PP)

Variable VPH-16/18	Cohorte PP ⁽¹⁾		
	Análisis al cierre del estudio ⁽³⁾		
	Cervarix (N = 7.338)	Control (N = 7.305)	% Eficacia (IC 95%)
	n ⁽²⁾	n	
CIN2+	5	97	94,9% (87,7;98,4)
CIN3 +	2	24	91,7% (66,6;99,1)

N = número de sujetos incluidos en cada grupo
n = número de casos
⁽¹⁾ PP: incluye a las mujeres que recibieron 3 dosis de la vacuna, fueron ADN negativas y seronegativas en el mes 0 y ADN negativas en el mes 6 para el tipo de VPH correspondiente (VPH-16 o VPH-18)
⁽²⁾ incluye 4 casos de CIN2+ y 2 casos de CIN3+ en los que se identificó otro tipo oncogénico de VPH en la lesión, concomitantemente con VPH-16 o VPH-18. Estos casos están excluidos en el análisis de asignación de tipo de VPH (ver a continuación de la tabla).
⁽³⁾ seguimiento medio de 40 meses post dosis 3

En el análisis por acumulación de eventos, la eficacia fue del 92,9% (IC 96,1%: 79,9;98,3) frente a CIN2+ y del 80% (IC 96,1%: 0,3;98,1) frente a CIN3+. Además, se demostró una eficacia de la vacuna frente a CIN2+ asociada con VPH-16 y VPH-18 que alcanzó significación estadística de forma individual para cada tipo.

La investigación posterior de los casos con múltiples tipos de VPH tuvo en cuenta qué tipos de VPH detectados mediante la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) estaban en al menos una de las dos muestras citológicas precedentes, además de en la lesión, para determinar los tipos de VPH que tenían más probabilidad de producirla (asignación de tipo de VPH). Este análisis *post-hoc* excluyó los casos (en el grupo vacunal y en el grupo control) que no se consideraron asociados causalmente a las infecciones por VPH-16 o VPH-18 adquiridas durante el estudio.

Basado en el análisis *post-hoc* de asignación de tipo de VPH, en el análisis al cierre del estudio, hubo 1 caso CIN 2+ en el grupo vacunal frente a 92 casos en el grupo control (eficacia 98,9% (IC 95%: 93,8; 100)) y ningún caso CIN3+ en el grupo vacunal frente a 22 casos en el grupo control (eficacia 100% (IC 95%: 81,8; 100)).

En el análisis por acumulación de eventos la eficacia de la vacuna frente a CIN1 asociada a VPH-16 y VPH-18 observada en la cohorte PP fue del 94,1% (IC 96,1%: 83,4; 98,5). La eficacia de la vacuna frente a CIN1+ asociada a VPH-16 y VPH-18 observada en la cohorte PP fue del 91,7% (IC 96,1%: 82,4; 96,7). En el análisis al cierre del estudio, la

eficacia de la vacuna, observada en la cohorte PP, frente a CIN1 asociada a VPH-16/18 fue del 92,8% (IC 95%: 87,1;96,4).

En el análisis al cierre del estudio, se observaron 2 casos de VIN2+ o VaIN2+ en el grupo vacunal y 7 casos en el grupo control en la cohorte PP asociados a VPH-16 o VPH-18. El estudio no tuvo la potencia para demostrar una diferencia entre el grupo vacunal y el grupo control para dichas variables.

En la Tabla 2 se presenta la eficacia de la vacuna frente a las variables virológicas (infección persistente a 6 meses y 12 meses) asociadas a VPH-16/18 observadas en la cohorte PP, al cierre del estudio.

Tabla 2: Eficacia de la vacuna frente a las variables virológicas asociadas a VPH-16/18 (cohorte PP)

Variable VPH-16/18	Cohorte PP ⁽¹⁾		
	Análisis al cierre del estudio ⁽²⁾		
	Cervarix (N = 7.338)	Control (N = 7.305)	% Eficacia (IC 95%)
	n/N	n/N	
Infección persistente a 6 meses	35/7.182	588/7.137	94,3% (92,0;96,1)
Infección persistente a 12 meses	26/7.082	354/7.038	92,9% (89,4;95,4)

N = número de sujetos incluidos en cada grupo
n = número de casos
⁽¹⁾ PP: incluye a las mujeres que recibieron 3 dosis de la vacuna, fueron ADN negativas y seronegativas en el mes 0 y ADN negativas en el mes 6 para el tipo de VPH correspondiente (VPH-16 o VPH-18)
⁽²⁾ seguimiento medio de 40 meses post dosis 3

Los resultados de eficacia del análisis por acumulación de eventos fueron del 94,3% (IC 96,1%: 91,5;96,3) frente a la infección persistente a 6 meses y del 91,4% (IC 96,1%: 89,4;95,4) frente a la infección persistente a 12 meses.

Eficacia frente a VPH-16/18 en mujeres con evidencia de infección por VPH-16 o VPH-18 al comienzo del estudio

No hubo evidencia de protección frente a la enfermedad causada por los tipos de VPH para los cuales los sujetos eran ADN positivos al comienzo del estudio. Sin embargo, los sujetos ya infectados (ADN positivos para VPH) con uno de los tipos de VPH vacunales antes de la vacunación fueron protegidos frente a la enfermedad clínica producida por el otro tipo de VPH vacunal.

Eficacia frente a los tipos 16 y 18 de VPH en mujeres con o sin infección o enfermedad previa

La cohorte total de vacunación (CTV) incluyó a todos los sujetos que recibieron al menos una dosis de la vacuna, independientemente de su estatus de ADN para VPH, citología y estatus serológico basal. Esta cohorte incluyó mujeres con o sin infección presente en el momento de la vacunación y/o previa por VPH. El recuento de los casos en la CTV comenzó el día 1 tras la primera dosis.

Las estimaciones de eficacia son más bajas en la CTV debido a que esta cohorte incluye mujeres con infecciones/lesiones preexistentes en las que no se espera que Cervarix tenga ningún impacto.

La CTV puede aproximarse a la población general de mujeres en el rango de edad de 15-25 años.

En la Tabla 3 se presenta la eficacia de la vacuna al cierre del estudio frente a lesiones cervicales de alto grado asociadas a VPH-16/18 observadas en la CTV.

Tabla 3: Eficacia de la vacuna frente a lesiones cervicales de alto grado asociadas a VPH-16/18 (CTV)

Variable VPH-16/18	CTV ⁽¹⁾		
	Análisis al cierre del estudio ⁽²⁾		
	Cervarix (N = 8.694)	Control (N = 8.708)	% Eficacia (IC 95%)
	n	n	
CIN2+	90	228	60,7% (49,6;69,5)
CIN3+	51	94	45,7% (22,9;62,2)

N = número de sujetos incluidos en cada grupo
n = número de casos
⁽¹⁾ CTV: incluye a todos los sujetos vacunados (que recibieron al menos una dosis de vacuna) independientemente de su estatus de ADN para VPH, citología y estatus serológico basal. Esta cohorte incluye mujeres con lesiones/infecciones preexistentes
⁽²⁾ seguimiento medio de 44 meses post dosis 1

En la Tabla 4 se presenta la eficacia de la vacuna al cierre del estudio frente a las variables virológicas (infección persistente a 6 meses y 12 meses) asociada a VPH-16/18 en la CTV.

Tabla 4: Eficacia de la vacuna frente a las variables virológicas asociadas a VPH-16/18 (CTV)

Variable VPH-16/18	CTV ⁽¹⁾		
	Análisis al cierre del estudio ⁽²⁾		
	Cervarix	Control	% Eficacia (IC 95%)
	n/N	n/N	
Infección persistente a 6 meses	504/8.863	1.227/8.870	60,9% (56,6;64,8)
Infección persistente a 12 meses	335/8.648	767/8.671	57,5% (51,7;62,8)

N = número de sujetos incluidos en cada grupo
n = número de casos
⁽¹⁾ CTV: incluye a todos los sujetos vacunados (que recibieron al menos una dosis de vacuna) independientemente de su estatus de ADN para VPH, citología y estatus serológico basal. Esta cohorte incluye mujeres con lesiones/infecciones preexistentes
⁽²⁾ seguimiento medio de 44 meses post dosis 1

Impacto global de la vacuna en la carga de enfermedad cervical por VPH.

En el estudio HPV-008 se comparó la incidencia de las lesiones cervicales de alto grado entre el grupo placebo y el grupo vacunal, independientemente del tipo de VPH encontrado en la lesión. En las CTV y CTV-naïve, se demostró la eficacia de la vacuna al cierre del estudio frente a las lesiones cervicales de alto grado (Tabla 5).

La CTV-naïve es un subgrupo de la CTV que incluye mujeres que basalmente tenían citología normal y que fueron ADN negativas para 14 tipos oncogénicos de VPH y seronegativas para VPH-16 y VPH-18.

Tabla 5: Eficacia de la vacuna frente a lesiones cervicales de alto grado independientemente del tipo de VPH encontrado en la lesión

	Análisis al cierre del estudio ⁽³⁾				
	Cervarix		Control		% Eficacia (IC 95%)
	N	Casos	N	Casos	
CIN2+					
CTV-naïve (1)	5.466	61	5.452	172	64,9% (52,7;74,2)
CTV ⁽²⁾	8.694	287	8.708	428	33,1% (22,2;42,6)
CIN3+					
CTV-naïve (1)	5.466	3	5.452	44	93,2% (78,9;98,7)
CTV ⁽²⁾	8.694	86	8.708	158	45,6% (28,8;58,7)
N = número de sujetos incluidos en cada grupo					
⁽¹⁾ CTV naïve: incluye a todos los sujetos vacunados (que recibieron al menos 1 dosis de la vacuna) que básicamente tuvieron citología normal, fueron ADN negativos para 14 tipos oncogénicos del VPH y seronegativos para VPH-16 y VPH-18					
⁽²⁾ CTV: incluye a todos los sujetos vacunados (que recibieron al menos una dosis de la vacuna) independientemente del estatus de ADN de VPH, citología y estatus serológico basal					
⁽³⁾ seguimiento medio de 44 meses post dosis 1					

En el análisis al cierre del estudio, Cervarix redujo los procedimientos terapéuticos definitivos (incluyendo la conización por asa diatérmica [siglas LEEP en inglés], conización con bisturí frío y procedimientos láser) en un 70,2% (IC 95%: 57,8;79,3) en la CTV-naïve y un 33,2% (IC 95%: 20,8;43,7) en la CTV.

Eficacia protectora cruzada

En el ensayo HPV-008 se evaluó la eficacia protectora cruzada de Cervarix frente a las variables histopatológicas y virológicas (infección persistente) frente a 12 tipos oncogénicos no vacunales de VPH. El ensayo no tuvo la potencia suficiente para evaluar la eficacia frente a la enfermedad causada por tipos individuales de VPH. El análisis de la variable primaria quedó distorsionado por las coinfecciones múltiples encontradas en las lesiones CIN2+. A diferencia de las variables histopatológicas, con las variables virológicas disminuye la posibilidad de confusión debida a las infecciones múltiples que pueden encontrarse en la lesión.

Se demostró protección cruzada consistente frente al VPH-31, 33 y 45 para las variables infección persistente a 6 meses y CIN2+ en todas las cohortes del estudio.

La eficacia de la vacuna al cierre del estudio frente a la infección persistente a 6 meses y frente a CIN2+ asociadas a tipos oncogénicos individuales no vacunales de VPH se presenta en la Tabla 6 (cohorte PP).

Tabla 6: Eficacia de la vacuna frente a tipos oncogénicos no vacunales de VPH

PP ⁽¹⁾						
Tipo VPH	Infección persistente a 6 meses			CIN2+		
	Cervarix	Control	% Eficacia (IC 95%)	Cervari x	Control	% Eficacia (IC 95%)
	n	n		n	n	
Tipos relacionados con VPH-16 (especies A9)						
VPH-31	58	247	76,8% (69,0;82,9)	5	40	87,5% (68,3;96,1)
VPH-33	65	117	44,8% (24,6;59,9)	13	41	68,3% (39,7;84,4)
VPH-35	67	56	-19,8% (<0;17,2)	3	8	62,5% (<0;93,6)
VPH-52	346	374	8,3% (<0;21,0)	24	33	27,6% (<0;59,1)
VPH-58	144	122	-18,3% (<0;7,7)	15	21	28,5% (<0;65,7)
Tipos relacionados con VPH-18 (especies A7)						
VPH-39	175	184	4,8% (<0;23,1)	4	16	74,9% (22,3;93,9)
VPH-45	24	90	73,6% (58,1;83,9)	2	11	81,9% (17,0;98,1)
VPH-59	73	68	-7,5% (<0;23,8)	1	5	80,0% (<0;99,6)
VPH-68	165	169	2,6% (<0;21,9)	11	15	26,8% (<0;69,6)
Otros tipos						
VPH-51	349	416	16,6% (3,6;27,9)	21	46	54,4% (22,0;74,2)
VPH-56	226	215	-5,3% (<0;13,1)	7	13	46,1% (<0;81,8)
VPH-66	211	215	2,3% (<0;19,6)	7	16	56,4% (<0;84,8)
n= número de casos						
⁽¹⁾ PP: incluye mujeres que recibieron 3 dosis de la vacuna, fueron ADN negativas en el mes 0 y en el mes 6 para el tipo de VPH considerado.						
Se calcularon los límites del intervalo de confianza de la eficacia de la vacuna. Cuando se incluye el valor cero, es decir, cuando el límite inferior del IC es <0, la eficacia no se considera estadísticamente significativa.						
Sólo se demostró eficacia frente a CIN3 para VPH-31 y no hubo evidencia de protección frente a AIS para ninguno de los tipos VPH.						

Eficacia clínica en mujeres a partir de 26 años de edad

La eficacia de Cervarix fue evaluada en un ensayo clínico de fase III, aleatorizado, doble ciego (estudio HPV-015), que incluyó un total de 5.777 mujeres a partir de 26 años de edad. El estudio se llevó a cabo en América del Norte, América Latina, Asia-Pacífico y Europa, y permitió el reclutamiento de mujeres con historia previa de enfermedad/infección por VPH. Se realizó un análisis intermedio una vez que todos los sujetos completaron la visita correspondiente al mes 48 del estudio. Los análisis primarios de eficacia se efectuaron en la cohorte PP para eficacia y en la CTV.

En la siguiente tabla se resume la eficacia de la vacuna frente a la infección persistente a 6 meses asociada a VPH-16/18 (marcador subrogado relevante para cáncer de cérvix):

Tabla 7: Eficacia de la vacuna frente a IP a 6M asociada a VPH-16/18 en las cohortes PP y CTV

Variable VPH- 16/18	Cohorte PP ⁽¹⁾			CTV ⁽²⁾		
	Cervarix	Control	% Eficacia (IC 97,7%)	Cervarix	Control	% Eficacia (IC 97,7%)
	n/N	n/N		n/N	n/N	
IP a 6M	6/1.859	34/1.822	82,9% (53,8; 95,1)	71/2.767	132/2.776	47% (25,4; 62,7)

N= número de sujetos incluidos en cada grupo
n= número de sujetos que notificaron al menos un acontecimiento en cada grupo
IP a 6M = infección persistente a 6 meses
IC = Intervalo de Confianza
⁽¹⁾ PP: incluye a las mujeres que recibieron 3 dosis de la vacuna, fueron ADN negativas y seronegativas en el mes 0 y ADN negativas en el mes 6 para el tipo de VPH correspondiente (VPH-16 y/o VPH-18)
⁽²⁾ CTV: incluye a todos los sujetos vacunados (que recibieron al menos una dosis de vacuna) independientemente de su estatus de ADN para VPH y estatus serológico en el mes 0. Esta cohorte incluye el 15% de mujeres con historia previa de enfermedad/infección por VPH

La eficacia de la vacuna frente a la infección persistente a 6 meses fue del 79,1% (IC 97,7% [27,6; 95,9]) para el VPH-31 y del 76,9% (IC 97,7% [18,5; 95,6]) para el VPH-45 en la cohorte PP (3 dosis de la vacuna, ADN negativas en los meses 0 y 6 para el tipo de VPH correspondiente).

La eficacia de la vacuna frente a la infección persistente a 6 meses fue del 23,2% (IC 97,7% [-23,3; 52,5]) para el VPH-31 y del 67,7% (IC 97,7% [35,9; 84,9]) para el VPH-45 en la CTV.

Inmunogenicidad

Respuesta inmune a Cervarix tras la primovacuna

Para las vacunas de VPH no se ha identificado un nivel de anticuerpos mínimo asociado a la protección frente a CIN 2 ó 3 o frente a infección persistente asociada a los tipos de VPH de la vacuna.

La respuesta de anticuerpos frente al VPH-16 y al VPH-18 fue determinada utilizando un ELISA tipo directo específico (versión 2, metodología MedImmune, modificada por GSK) que mostró una correlación con ensayos de neutralización de pseudovirión (PBNA).

La inmunogenicidad inducida por tres dosis de Cervarix ha sido evaluada en 5.465 mujeres de 9 a 55 años de edad.

En los ensayos clínicos, más del 99% de los sujetos inicialmente seronegativos habían seroconvertido a ambos tipos de VPH 16 y 18 un mes después de la tercera dosis. La vacuna inducía una Media Geométrica de los Títulos de IgG (GMT) que estaba muy por encima de los títulos observados en mujeres previamente infectadas pero que ya habían aclarado una infección por VPH (infección natural). Los sujetos inicialmente seropositivos y seronegativos alcanzaron títulos similares tras la vacunación.

Persistencia de la respuesta inmune a Cervarix

En el estudio HPV-001/007, que incluía mujeres de 15 a 25 años de edad en el momento de la vacunación, se evaluó la respuesta inmune frente al VPH-16 y al VPH-18 hasta 76 meses después de la administración de la primera dosis de vacuna. En el estudio HPV-023 (un subgrupo del estudio HPV-001/007), se continuó evaluando la respuesta inmune hasta el mes 113. En el grupo vacunal, se obtuvieron datos de inmunogenicidad en 92 sujetos en el intervalo [M107-M113] después de la primera dosis de vacuna, con una mediana de seguimiento de 8,9 años. De estos sujetos, el 100% (IC 95%: 96,1;100) siguieron siendo seropositivos para VPH-16 y VPH-18 en el ensayo ELISA. La GMT de IgG inducida por la vacuna tanto para VPH-16 como para VPH-18 alcanzó un máximo en el mes 7 y después disminuyó hasta una meseta desde el mes 18 hasta el intervalo [M107-M113] con una GMT medida por ELISA para VPH-16 y VPH-18 que permanecía al menos 10 veces

mayor que la GMT medida por ELISA observada en mujeres que ya habían aclarado una infección natural por VPH.

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

En otro ensayo clínico (estudio HPV-014) realizado en mujeres de 15 a 55 años de edad, todos los sujetos fueron seropositivos para ambos tipos de VPH 16 y 18 después de la tercera dosis (en el mes 7). No obstante, la GMT fue menor en mujeres mayores de 25 años. Sin embargo, todos los sujetos permanecieron seropositivos para ambos tipos durante toda la fase de seguimiento (hasta el mes 18) manteniéndose los niveles de anticuerpos en un orden de magnitud mayor de los encontrados tras la infección natural.

Evidencia de respuesta anamnésica (memoria inmune)

En el estudio HPV-024 (un subgrupo del estudio HPV-001/007) se administró una dosis de exposición de Cervarix a 65 sujetos con un intervalo medio de 6,8 años después de la administración de la primera dosis de vacuna. Una semana y un mes después de la dosis de exposición se observó una respuesta inmune anamnésica a VPH-16 y VPH-18 (mediante ELISA). Un mes después de la dosis de exposición, la GMT superó a la observada un mes después de las 3 dosis de primovacunación.

Extrapolación de la eficacia de Cervarix en mujeres adultas jóvenes a adolescentes

En un análisis combinado (estudios HPV-029, HPV-030 y HPV-048), el 99,7% y el 100% de las mujeres de 9 años de edad seroconvirtieron para los tipos de VPH 16 y 18, respectivamente, después de la tercera dosis (en el mes 7), con una GMT al menos 1,4 y 2,4 veces más elevada en comparación con mujeres de 10 a 14 años y de 15 a 25 años, respectivamente.

En dos ensayos clínicos (estudios HPV-012 y HPV-013) realizados en niñas de 10 a 14 años de edad, todos los sujetos seroconvirtieron para ambos tipos de VPH 16 y 18, después de la tercera dosis (en el mes 7), con una GMT al menos 2 veces más elevada en comparación con mujeres de 15 a 25 años.

En los ensayos clínicos (estudios HPV-070 y HPV-048) realizados en niñas de 9 a 14 años que reciben una pauta de 2 dosis (0, 6 meses o 0, 12 meses) y en mujeres adultas jóvenes de 15 a 25 años que reciben Cervarix según la pauta estándar de 0, 1, 6 meses, todos los sujetos seroconvirtieron para ambos tipos de VPH 16 y 18 un mes después de la segunda dosis. La respuesta inmune tras la administración de 2 dosis en niñas de 9 a 14 años fue no inferior a la respuesta tras la administración de 3 dosis en mujeres de 15 a 25 años.

En base a estos datos de inmunogenicidad, se infiere la eficacia de Cervarix en niñas de 9 a 14 años de edad.

Inmunogenicidad en mujeres a partir de 26 años de edad

En el ensayo clínico de fase III (estudio HPV-015) realizado en mujeres a partir de 26 años de edad, en el mes 48, es decir, 42 meses después de completar el esquema vacunal, el 100% y el 99,4% de las mujeres inicialmente seronegativas continuaron siendo seropositivas para los anticuerpos anti-VPH-16 y anti-VPH-18 respectivamente. Todas las mujeres inicialmente seropositivas continuaron siendo seropositivas para los anticuerpos anti-VPH-16 y anti-VPH-18. Los títulos de anticuerpos alcanzaron su valor máximo en el mes 7 y, a partir de ese momento, disminuyeron gradualmente hasta el mes 18, siendo el momento en el que se estabilizan y alcanzan una meseta que se prolonga hasta el mes 48.

Inmunogenicidad en mujeres infectadas por el VIH

En el estudio HPV-020, realizado en Sudáfrica, se administró Cervarix a 22 sujetos no infectados por el VIH y a 42 sujetos infectados por el VIH (estadio clínico 1 de la OMS; cohorte PP para inmunogenicidad). Todos los sujetos fueron seropositivos para VPH-16 y VPH-18 mediante ELISA un mes después de la tercera dosis (al mes 7) y la seropositividad para VPH-16 y VPH-18 se mantuvo hasta el mes 12. Las GMTs fueron menores en el grupo infectado por el VIH (sin solapamiento del intervalo de confianza al 95%). Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. No se realizó la determinación de anticuerpos funcionales. No se dispone de información acerca de la protección frente a la infección persistente ni frente a las lesiones precancerosas en mujeres infectadas por el VIH.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No aplica.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad aguda y a dosis repetidas, tolerancia local, fertilidad, toxicidad embrio-fetal y postnatal (hasta el final del periodo de lactancia).

Los resultados serológicos sugieren una transferencia de anticuerpos anti-VPH-16 y anti-VPH-18 a través de la leche durante el periodo de lactancia en ratas. Sin embargo, se desconoce si los anticuerpos inducidos por la vacunación se excretan en la leche humana.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio (NaCl)
Dihidrógeno fosfato de sodio dihidrato ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$)
Agua para preparaciones inyectables

Para adyuvantes, ver sección 2.

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

4 años.

Una vez fuera de la nevera, Cervarix debe administrarse lo antes posible.

Sin embargo se ha demostrado que, cuando los envases monodosis se almacenan fuera de la nevera, son estables hasta 3 días a una temperatura de entre 8°C y 25°C o hasta 1 día a una temperatura de entre 25°C y 37°C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).

No congelar.

Conservar en el embalaje original para protegerla de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

0,5 ml de suspensión en una jeringa precargada (vidrio de tipo I) con un tapón (goma de butilo) con o sin agujas.

Tamaños de envase de 1 y 10 jeringas precargadas con o sin agujas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

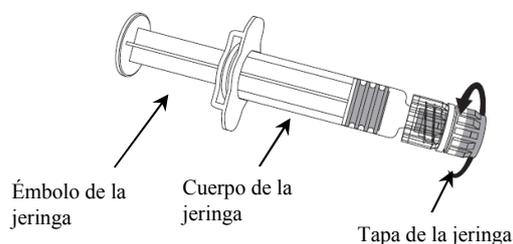
Tras el almacenamiento de la jeringa, puede observarse un depósito blanco y un sobrenadante transparente. Esto no es signo de deterioro.

Se debe examinar visualmente el contenido de la jeringa antes y después de agitar para observar si existe alguna partícula extraña y/o variación del aspecto físico antes de la administración. En caso de apreciarse alguna de estas circunstancias, desechar la vacuna.

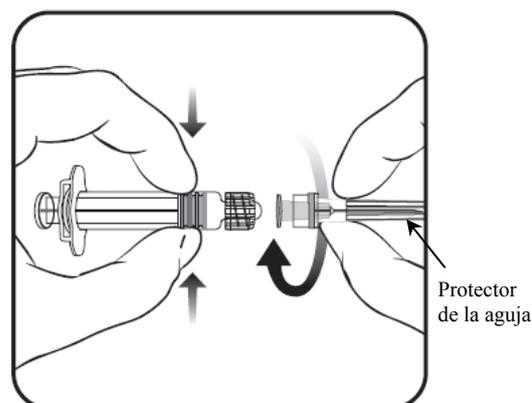
La vacuna debe agitarse bien antes de su uso.

Instrucciones para la administración de la vacuna en jeringa precargada

1. Desenrosque la tapa de la jeringa girándola en sentido antihorario sujetando el **cuerpo** de la jeringa con una mano (evite sostener el émbolo de la jeringa).



2. Inserte la aguja en la jeringa y a continuación, gírela en sentido horario hasta que se bloquee.
3. Quite el protector de la aguja; en algunas ocasiones puede resultar un poco difícil.



4. Administrar la vacuna.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/419/004
EU/1/07/419/005
EU/1/07/419/006
EU/1/07/419/007
EU/1/07/419/008
EU/1/07/419/009

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20 Septiembre 2007
Fecha de la última renovación: 17 Septiembre 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

21/11/2014

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.