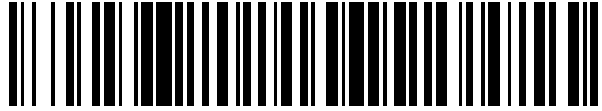


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 519 490**

51 Int. Cl.:

A61K 39/12 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2009 E 09781248 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.08.2014 EP 2318042**

54 Título: **Vacuna contra HPV**

30 Prioridad:

31.07.2008 US 85101 P
08.05.2009 US 176561 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.11.2014

73 Titular/es:

GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS S.A. (100.0%)
rue de l'Institut, 89
1330 Rixensart, BE

72 Inventor/es:

DESCAMPS, DOMINIQUE;
GIANNINI, SANDRA;
LECRENIER, NICOLAS;
STEPHENNE, JEAN y
WETTENDORFF, MARTINE ANNE CECILE

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 519 490 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Vacuna contra HPV

Campo de la invención

La presente invención se refiere a vacunas contra el virus de papiloma humano (HPV).

5 Antecedentes de la invención

10 Gardasil™ (Merck & Co Inc) es una vacuna contra HPV™ que comprende una partícula similar a virus (VLP) de HPV 6 que consiste en una proteína HPV 6 L1, una HPV 11 VLP que consiste en una proteína HPV 11 L1, una HPV 16 VLP que consiste en una proteína HPV 16 L1 y una HPV 18 VLP que consiste en una proteína HPV 18 L1 y un adyuvante de aluminio. Las VLP están presentes en una cantidad de 20 µg, 40 µg, 40 µg y 20 µg, respectivamente, por dosis. La vacuna se administra como un régimen de 3 dosis de conformidad con un programa de 0, 2, 6 meses.

15 Cervarix™ (GlaxoSmithKline) es una vacuna contra HPV que comprende una HPV 16 VLP que consiste en una proteína HPV 16 L1 y una HPV 18 VLP que consiste en una proteína HPV 18 L1 y un adyuvante que contiene hidróxido de aluminio y lípido A de 3-desacil-4'-monofosforilo, también referido como 3D-MPL. Las VLP están presentes en una cantidad de 20 µg cada una por dosis. 3D-MPL está presente en una cantidad de 50 µg por dosis. Esta vacuna también se administra como un régimen de 3 dosis de conformidad con un programa de 0, 1, 6 meses.

Se hace referencia a por ejemplo el Boletín de la Organización Mundial de la Salud, vol. 85, 2007, 719-726.

Sumario de la invención

La presente invención es una vacuna mejorada contra HPV que es efectiva cuando se administra como un régimen de 2 dosis.

20 Por consiguiente, la presente invención se refiere a:

- 25 1. Una composición que comprende partículas similares a virus (VLP) de HPV 16 y HPV 18 junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable, para su uso como una vacuna en la prevención de enfermedad o infección relacionada con papilomavirus humano en un sujeto en el que la vacuna se formula para administración a un sujeto de 14 años de edad o por debajo de esa edad de conformidad con un régimen de dos dosis que consiste en una primera dosis y una segunda dosis.
2. Una composición para su uso de conformidad con el punto 1 en la que la segunda dosis es para administrarse 2 o 3 meses después de la primera dosis.
3. Una composición para su uso de conformidad con el punto 1 en la que la segunda dosis es para administrarse más de dos meses después de la primera dosis.
- 30 4. Una composición para su uso de conformidad con el punto 3 en la que la segunda dosis es para administrarse 6 meses después de la primera dosis.
5. Una composición para su uso de conformidad con cualquiera de los puntos 1 a 4 en la que la vacuna además comprende un adyuvante.
6. Una composición para su uso de conformidad con el punto 5 en la que el adyuvante comprende una sal de aluminio.
- 35 7. Una composición para su uso de conformidad con el punto 6 en la que la sal de aluminio es hidróxido de aluminio.
8. Una composición para su uso de conformidad con cualquiera de los puntos 5 a 7 en la que el adyuvante comprende un derivado de lípido A.
9. Una composición para su uso de conformidad con el punto 8 en la que el adyuvante comprende 3D-MPL e hidróxido de aluminio.
- 40 10. Una composición para su uso de conformidad con cualquier punto precedente en la que cada una de las 2 dosis más de 20 µg de cada una de HPV 16 VLP y HPV 18 VLP o 20 µg o 40 µg de cada una de HPV 16 VLP y HPV 18 VLP.
11. Una composición para su uso de conformidad con cualquier punto precedente en la que las VLP comprenden L1.
12. Una composición para su uso de conformidad con cualquier punto precedente en la que solo las VLP de los tipos 16

y 18 de HPV están presentes en la vacuna.

13. Una composición para su uso de conformidad con cualquier punto precedente en la que la vacuna es para la prevención de enfermedad o infección relacionada con el virus de papiloma humano en mujeres.

5 Se divulga además un procedimiento para la fabricación de una vacuna, comprendiendo el procedimiento a) combinar HPV 16 VLP, HPV 18 VLP y un adyuvante para formar una vacuna y b) llenar recipientes de almacenamiento o suministro con una dosis humana de la vacuna que contiene más de 20 µg de HPV 16 VLP y más de 20 µg de HPV 18 VLP.

10 Se divulga además un procedimiento para la fabricación de una vacuna, comprendiendo el procedimiento a) combinar HPV 16 VLP, HPV 18 VLP y un adyuvante para formar una vacuna y b) llenar recipientes de almacenamiento o suministro con una dosis humana de la vacuna que contiene 30 µg de HPV 16 VLP y 30 µg de HPV 18 VLP.

Se divulga además un procedimiento para la fabricación de una vacuna, comprendiendo el procedimiento a) combinar HPV 16 VLP, HPV 18 VLP y un adyuvante para formar una vacuna y b) llenar recipientes de almacenamiento o suministro con una dosis humana de la vacuna que contiene 40 µg de HPV 16 VLP y 40 µg de HPV 18 VLP.

15 Se divulga además un procedimiento para la fabricación de una vacuna, comprendiendo el procedimiento a) combinar HPV 16 VLP, HPV 18 VLP y un adyuvante para formar una vacuna y b) llenar recipientes de almacenamiento o suministro con una dosis humana de la vacuna que contiene 60 µg de HPV 16 VLP y 60 µg de HPV 18 VLP.

Breve descripción de las figuras

20 La figura 1 muestra la media geométrica de los títulos para títulos de anticuerpo anti-HPV-16 en sujetos que reciben una vacunación de HPV de dos dosis, un mes después de la última dosis de vacuna contra HPV, como se describe en el ejemplo 2.

La figura 2 muestra la media geométrica de los títulos para títulos de anticuerpo anti-HPV-18 en sujetos que reciben una vacunación de HPV de dos dosis, un mes después de la última dosis de vacuna contra HPV, como se describe en el ejemplo 2.

Descripción detallada

25 La invención describe por primera vez una vacuna de dos dosis contra HPV. Se divulga un procedimiento para la prevención de enfermedad o infección relacionada con virus de papiloma humano administrando una vacuna de dos dosis contra HPV. El procedimiento comprende administrar a un individuo que necesita la misma una vacuna que comprende partículas similares a virus (VLP) de HPV 16 y HPV 18 junto con un adyuvante farmacéuticamente aceptable, en el que la vacuna se suministra en dos dosis consecutivas que consisten en una primera dosis y una segunda dosis.

30 El uso de un régimen de dos dosis comparado con un régimen de tres dosis ofrece la posibilidad de mejorar el acatamiento por el paciente y la posibilidad de vacunación de HPV siendo más compatible con otros programas de vacuna en adolescentes. Dos visitas al médico en vez de tres también ofrece beneficios a los sistemas de cuidados de la salud.

35 La vacuna se puede administrar en dos dosis en las que cada dosis de la vacuna comprende HPV 16 VLP y HPV 18 VLP en una concentración de más de 20 µg cada una. Cada dosis de la vacuna puede contener, por ejemplo, 30 µg de cada VLP, o 40 µg de cada VLP, o 60 µg de cada VLP, junto con un adyuvante.

La vacuna se puede administrar en dos dosis en las que cada dosis de la vacuna comprende HPV 16 VLP y HPV 18 VLP en una concentración de 20 µg de cada una.

40 La vacuna se puede administrar en dos dosis en las que cada dosis de la vacuna comprende HPV 16 VLP y HPV 18 VLP en una concentración de 40 µg y 20 µg respectivamente.

45 La administración de la vacuna puede seguir cualquier programa de 2 dosis, por ejemplo un programa de 0, 1 mes, un programa de 0, 2 meses, un programa de 0, 3, un programa de 0, 4 meses, un programa de 0, 5 meses o un programa de 0, 6 meses. Por ejemplo la segunda dosis se administra entre 2 semanas y 8 meses después de la administración de la primera dosis, por ejemplo entre 1 y 6 meses después de la primera dosis o entre 3 y 8 meses después de la primera dosis. Por lo tanto la segunda dosis se puede administrar por ejemplo un mes o dos meses o tres meses o cuatro meses o cinco meses o seis meses después de la primera dosis.

La segunda dosis de vacuna se administra más de dos meses después de la primera dosis, por ejemplo 3 o más meses, o 4 o más meses, o 5 o más meses, o 6 o más meses después de la primera dosis, en la que en cada caso puede haber

un límite superior de 8 meses después de la primera dosis.

5 Se pueden emplear HPV 16 y HPV 18 VLP, cada una en una cantidad mayor que 20 µg por dosis humana, por ejemplo 30 µg por dosis o mayor que 30 µg por dosis, por ejemplo 40 µg por dosis o 60 µg por dosis u 80 µg por dosis. La cantidad de HPV 16 y 18 VLP por dosis puede ser la misma o diferente. La cantidad de HPV 16 y 18 VLP puede estar cada una independientemente en el intervalo de 25 a 85 µg por dosis, 30 a 50 µg por dosis, o adecuadamente 35 a 45 µg por dosis.

10 El término "vacuna", como se usa en el presente documento se refiere a una composición que comprende un componente inmunogénico capaz de provocar una respuesta inmunológica en un individuo, tal como un humano, en el que la composición opcionalmente contiene un adyuvante. Una vacuna para HPV adecuadamente produce una respuesta inmunológica protectora contra infección incidente, o infección persistente, o anormalidad citológica tal como ASCUS, CIN1, CIN2, CIN3, o cáncer cervical causado por uno o más tipos de HPV.

15 Por el término "dosis humana" se entiende una dosis que está en un volumen adecuado para uso humano. Generalmente, este es un líquido entre 0,3 y 1,5 ml en volumen. En una realización, una dosis humana es 0,5 ml. En una realización adicional, una dosis humana es más alta que 0,5 ml, por ejemplo 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 o 1 ml. En una realización adicional, una dosis humana está entre 1 ml y 1,5 ml.

20 Se pueden emplear VLP de tipos de HPV además de HPV 16 y HPV 18. En particular, otros VLP de otros tipos de HPV que se pueden incluir en la vacuna, uso y procedimiento incluyen VLP de uno o más tipos de HPV oncogénicos tales como HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59, 66 y 68. Otros VLP de otros tipos de HPV que se pueden emplear incluyen VLP de tipos de HPV no oncogénicos tales como HPV 6 y HPV 11.

20 Se pueden emplear solo HPV 16 y HPV 18 VLP.

Se pueden emplear HPV 16, HPV 18, HPV 6 y HPV 11 VLP, ya sea solas o en combinación con VLP de uno o más tipos de HPV oncogénicos.

Se pueden usar solo HPV 16, HPV 18, HPV 6 y HPV 11 VLP y cada dosis de la vacuna comprende HPV 16, HPV 18, HPV 6 y HPV 11 VLP en una concentración de 40 µg, 20 µg, 20 µg 40 µg respectivamente.

25 HPV VLP y procedimientos para la producción de VLP se conocen bien en la técnica. VLP típicamente se construyen de la HPV L1 y opcionalmente proteínas estructurales L2 del virus. Véase por ejemplo los documentos WO9420137, US5985610, W09611272, US6599508B1, US6361778B1, EP595935. Cualquier HPV VLP adecuada se puede usar, tal como una L1-solo VLP o una VLP que comprende una proteína L1 y L2.

30 Las VLP pueden estar compuestas únicamente de proteína L1 o fragmentos inmunogénicos de la misma, o de tanto L1 o fragmentos inmunogénicos de la misma como de L2 o fragmentos inmunogénicos de la misma.

En cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, las HPV VLP pueden comprender proteína HPV L1 o un fragmento inmunogénico de la misma. Las VLP además pueden comprender un péptido de otra proteína HPV.

Las VLP pueden ser L1-solo VLP compuestas de L1 o de un fragmento inmunogénico de la misma.

35 Cuando se usa un fragmento inmunogénico de L1, entonces fragmentos inmunogénicos adecuados de HPV L1 incluyen mutantes de truncaciones, deleciones, substitución, o inserción de L1. Dichos fragmentos inmunogénicos pueden ser capaces de producir una respuesta inmunológica, dicha respuesta inmunológica siendo capaz de reconocer una proteína L1 tal como L1 en forma de una partícula de virus o VLP, del tipo HPV del que la proteína L1 se derivó.

40 Los fragmentos inmunogénicos L1 que se pueden usar incluyen proteínas L1 truncadas. En un aspecto la truncación retira una señal de localización nuclear y opcionalmente también retira patrones de unión a ADN en la región C terminal de L1. En otro aspecto la truncación es una truncación C terminal. En un aspecto adicional la truncación C terminal retira menos de 50 aminoácidos, tal como menos de 40 aminoácidos. Donde el L1 es de HPV 16, entonces en otro aspecto la truncación C terminal retira 34 aminoácidos del carboxi terminal de la HPV 16 L1. Donde la L1 es de HPV 18 entonces en un aspecto adicional la truncación C terminal retira 35 aminoácidos del carboxi terminal de la HPV 18 L1. Por lo tanto una proteína L1 truncada puede truncarse en el C terminal comparado con la L1 de tipo silvestre, tal como para retirar la señal de localización nuclear y opcionalmente también patrones de unión a ADN, por ejemplo por retirada de menos de 45 50 o menos de 40 aminoácidos del extremo C terminal de la proteína. Ejemplos de dichas proteínas truncadas para L1 de HPV 16 y 18 se dan más adelante como SEC ID N.^{os}: 1 y 2. Las proteínas L1 truncadas también se describen en los documentos US 6.060.324, US 6.361.778 y US 6.599.508 incorporadas en el presente documento por referencia.

En un aspecto, la secuencia de aminoácidos de HPV 16 L1 es la secuencia siguiente:

(SEC ID N.º: 1)

| | |
|--|-----|
| MSLWLPSEATVYLPPVPVSKVVSTDEYVARTNIYYHAGTSRLLAVGHPYFPIKKPNNKI | 60 |
| LVPKVSGLQYRVFRIHLPDPNKFQFPDTSFYNPDTQRLVWACVGVVGRGQPLGVGISGH | 120 |
| PLLNKLDDEENASAYAANAGVDNRECISMDYKQTQLCLIGCKPPIGEHWGKSPCTNVAV | 180 |
| NPGDCPPLELINTVIQDGMVDTGFGAMDFTLQANKSEVPLDICTSICKYDPYIKMVSE | 240 |
| PYGDSLFFYLRRQMFVRHLFNRAVGENVPDDLYIKGSGSTANLASSNYFPTPSGSMV | 300 |
| TSDAQIFNKPYWLQRAQGHNNGICWGNQLFVTVVDTTRSTNMSLCAAISTSETTYKNTNF | 360 |
| KEYLRHGEEYDLQFIFQLCKITLTADVMTYIHSMNSTILEDWNFGLQPPPGGTLEDTYRF | 420 |
| VTSQAIACQKHTPPAPKEDPLKKYTFWEVNLKEKFSADLDQFPLGRKFLQ | 471 |

5 La secuencia de HPV 16 L1 también puede ser aquella divulgada en el documento WO94/05792 o US 6.649.167, por ejemplo, adecuadamente truncada. Los truncados adecuados son truncados en una posición equivalente a aquella mostrada anteriormente, como se evalúa por comparación de secuencia y usando los criterios divulgados en el presente documento.

En un aspecto la secuencia de aminoácidos de HPV 18 L1 es la siguiente secuencia:

(SEC ID N.º: 2)

| | |
|---|-----|
| MALWRPSDNTVYLPSPVARVVNTDDYVTRTSIFYHAGSSRLLTVGNPYFRVPAGGGNKQ | 60 |
| DIPKVSAYQYRVFRVQLPDPNKFGLPNSIYNPETQRLVWACVGVVGRGQPLGVGLSGH | 120 |
| PFYKNKLDDESSHAATSNSVEDVRDNVSVDYKQTQLCILGCAPAIGEHWAKGTACKSRPL | 180 |
| SQGDCPPLELKNVTLEDGDMVDTGYGAMDFSTLQDTKCEVPLDICQSICKYDPYQLMSAD | 240 |
| PYGDSMFFCLRREQLFARHFWNRAGTMGDTVPPSLYIKGTGMRASPGSCVYSPSPSGSIV | 300 |
| TSDSQLFNKPYWLHKAQGHNNGVCWHNQLFVTVVDTTRSTNLTICASTQSPVPGQYDATK | 360 |
| FKQYSRHFVEEYDLQFIFQLCTITLTADVMSYIHSMNSSILEDWNFGVPPPPTTSLVDTYR | 420 |
| FVQSVAITCQKDAAPAENKDPYDKLKFVNVDLKEKFSLDLDQYPLGRKFLVQ | 472 |

10 Una secuencia de HPV 18 L1 alternativa se divulga en el documento WO96/29413, que puede ser adecuadamente truncado. Los truncados adecuados están truncados en una posición equivalente a aquella mostrada anteriormente, como se evalúa por comparación de secuencia y usando los criterios descritos en el presente documento.

Otras secuencias de HPV 16 y HPV 18 L1 se conocen bien en la técnica y pueden ser adecuadas para uso en la presente invención.

15 Se puede emplear un antígeno temprano de HPV, por ejemplo un antígeno seleccionado del grupo que consiste en HPV E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7 o E8.

20 La combinación y cantidad de HPV VLP y/o antígenos puede no impactar significativamente la inmunogenicidad de uno cualquiera de HPV VLP o antígeno, en particular la HPV 16 y HPV 18 VLP. Puede no haber interferencia biológicamente relevante entre HPV VLP y antígenos usados en combinación, de tal manera que el uso de una combinación de VLP y antígenos de diferentes tipos de HPV es capaz de inducir una respuesta inmunológica apropiada y ofrece protección efectiva contra infección o enfermedad causada por cada genotipo de HPV representado en la vacuna.

25 La respuesta inmunológica contra un tipo de HPV dado en la combinación puede ser por lo menos el 50% de la respuesta inmunológica del mismo tipo de HPV cuando se mide individualmente, o el 100% o sustancialmente el 100%. Para respuestas a la HPV 16 y HPV 18, la vacuna combinada de la invención preferiblemente estimula una respuesta inmunológica que es por lo menos el 50% de aquella provista por una vacuna HPV 16/HPV 18 combinada. La respuesta inmunológica generada por la vacuna está a un nivel en el que el efecto protector de cada tipo de HPV aún se ve. La respuesta inmunológica se puede medir, por ejemplo, por respuestas de anticuerpo, ya sea en experimentos preclínicos o humanos. Las mediciones de respuesta de anticuerpo son bien conocidas en la técnica y se describen (por ejemplo) en el documento WO03/077942.

Las VLP se pueden hacer en cualquier sustrato de células adecuado tal como células de levadura o células de insecto, por ejemplo usando un sistema de baculovirus en células de insecto y técnicas para la preparación de VLP se conocen bien en la técnica, tales como los documentos WO9913056, US 6416945B1, US 6261765B1 y US6245568 y referencias en los mismos, cuyos contenidos completos se incorporan en el presente documento por referencia.

5 Las VLP se pueden hacer mediante técnicas de desensamble y reensamble. Por ejemplo, McCarthy et al, 1998 "Quantitative Disassembly and Reassembly of Human Papillomavirus Type 11 Virus like Particles in Vitro" J. Virology 72(1): 33-41, describe el desensamble y reensamble de L1 HPV 11 VLP recombinantes purificadas de células de insecto a fin de obtener una preparación homogénea de VLP. Los documentos WO99/13056 y US6245568 también describen procedimientos de desensamble y reensamble para hacer HPV VLP.

10 En una realización, HPV VLP se hacen como se describe en los documentos WO99/13056 o US6245568.

Alternativamente las VLP se pueden hacer expresando la proteína L1 o fragmento inmunogénico, extrayéndola del sistema de producción o sustrato de células y purificando la proteína mientras está predominantemente en forma de monómeros o pentámeros (capsómeros) de L1 y después formando VLP de la proteína purificada. En una realización, la etapa de extracción y/o purificación se lleva a cabo en presencia de un agente reductor tal como β-mercaptoetanol (BME), para evitar la formación de VLP. En una realización, el procedimiento comprende la etapa de retirar el agente reductor tal como BME para permitir que las VLP se formen espontáneamente.

15 La formación de VLP se puede evaluar por técnicas estándares tales como, por ejemplo, microscopia electrónica y dispersión de la luz de láser dinámica.

Opcionalmente, la vacuna también se puede formular o co-administrar con otros antígenos, no de HPV. Adecuadamente, estos antígenos no de HPV pueden proveer protección contra otras enfermedades, tales como enfermedades sexualmente transmitidas tales como virus de herpes simple. Por ejemplo la vacuna puede comprender gD o un truncado del mismo de HSV. De esta forma la vacuna proporciona protección tanto contra HPV como contra HSV.

La vacuna se puede proporcionar en una formulación de vacuna líquida, aunque la vacuna puede ser liofilizada y reconstituida antes de la administración.

25 Un adyuvante o una mezcla de adyuvantes, se puede emplear en combinación con las VLP. Las VLP se pueden usar en combinación con aluminio y pueden adsorberse o adsorberse parcialmente sobre adyuvante de aluminio. Otros adyuvantes que se pueden usar son adyuvantes que estimulan una respuesta de tipo Th1 tal como lipopolisacáridos, por ejemplo un derivado no tóxico de lípido A, tal como lípido A de monofosforilo o más particularmente lípido A de 3-O-desacil-4'-monofosforilo (3D-MPL). Adecuadamente el adyuvante es una sal de aluminio, preferiblemente en combinación con un lipopolisacárido tal como 3D-MPL.

30 En una realización el adyuvante es hidróxido de aluminio, o la combinación de hidróxido de aluminio con 3D-MPL.

Cuando VLP se adsorben en adyuvantes que contienen aluminio, las VLP pueden ser adsorbidas al adyuvante de aluminio antes del mezclado de las VLP para formar el producto de vacuna final.

35 3D-MPL se comercializa con el nombre MPL por GlaxoSmithKline Biologicals N.A. y se refiere a lo largo del documento como MPL o 3D-MPL. Véanse, por ejemplo, patentes US N.º: 4.436.727; 4.877.611; 4.866.034 y 4.912.094. 3D-MPL principalmente promueve respuestas de células CD4+ T con un fenotipo de IFN-g (Th1). 3D-MPL puede ser producida de conformidad con los procedimientos divulgados en los documentos GB 2 220 211 A o US 4.912.094. Químicamente es una mezcla de lípido A de monofosforilo 3-desacilado con 3, 4, 5 o 6 cadenas aciladas. En una realización se usa 3D-MPL de partícula pequeña. 3D-MPL de partícula pequeña tiene un tamaño de partícula tal que puede ser filtrado en forma estéril a través de un filtro de 0,22 μm. Dichas preparaciones se describen en el documento WO 94/21292.

40 La cantidad de 3D-MPL en cada dosis de vacuna es adecuadamente capaz de incrementar una respuesta inmunológica a un antígeno en un ser humano. En particular una cantidad adecuada de 3D-MPL es aquella que mejora el potencial inmunológico de la composición comparada con la composición sin adyuvante, o comparada con la composición con adyuvante con otra cantidad de MPL, mientras que es aceptable a partir de un perfil de reactividad.

45 La cantidad de 3D-MPL en cada dosis de vacuna puede ser por ejemplo entre 1-200 μg, o entre 10-100 μg, o entre 20-80 μg, por ejemplo 25 μg por dosis, o entre 40-60 μg, por ejemplo 50 μg por dosis.

50 Los adyuvantes derivados de lipopolisacárido bacteriano para formularse en las composiciones descritas en el presente documento pueden purificarse y procesarse de fuentes bacterianas, o alternativamente pueden ser sintéticos. Por ejemplo, el lípido A de monofosforilo purificado se describe en Ribi et al 1986 (supra) y el lípido A de monofosforilo o difosforilo 3-O-desacilado derivado de *Salmonella sp.* se describen en los documentos GB 2220211 y US 4912094. Se

han descrito otros lipopolisacáridos purificados y sintéticos (Hilgers *et al.*, 1986, *Int.Arch.Allergy.Immunol.*, 79(4): 392-6; Hilgers *et al.*, 1987, *Immunology*, 60(1):141-6; y documento EP 0 549 074 B1).

La vacuna también puede comprender aluminio o un compuesto de aluminio como un estabilizador.

5 La vacuna descrita en el presente documento se puede administrar por cualquiera de una diversidad de vías tales como oral, tópica, subcutánea, mucosa (típicamente intravaginal), intravenosa, intramuscular, intranasal, sublingual, intradérmica y mediante supositorios. Se prefiere el suministro intramuscular e intradérmico.

La vacuna descrita en el presente documento se puede probar usando técnicas estándares, por ejemplo en modelos preclínicos estándares, para confirmar que la vacuna es inmunogénica.

10 Con respecto a la divulgación hecha, la vacuna se puede usar para la vacunación de chicas adolescentes de 9 años y mayores, por ejemplo 10-15, tales como 10-13 años. Sin embargo, adolescentes mayores de 15 años y mujeres adultas también pueden ser vacunadas. De manera similar, la vacuna se puede administrar a grupos de edad más jóvenes tales como de 2-12 años de edad. Sin embargo, la vacuna también se puede administrar a mujeres después de un examen de Papanicolaou anormal o después de cirugía después de la retirada de una lesión causada por HPV, o que son seronegativas y ADN negativas para tipos de cáncer por HPV.

15 En la divulgación del presente documento, las vacunas y procedimientos se usan en mujeres en uno o más de los siguientes grupos de edad: 9 a 25 años de edad, 10 a 25 años de edad, 9 a 19 años de edad, 10 a 19 años de edad, 9 a 14 años de edad, 10 a 14 años de edad, 15 a 19 años de edad, 20 a 25 años de edad, 14 años de edad o menores, 19 años de edad o menores, 25 años de edad o menores.

Las vacunas y procedimientos descritos en el presente documento se pueden usar en hombres o muchachos.

20 Los siguientes ejemplos se debe entender como ilustrativos de la invención reivindicada, en tanto que los mismos se refieren a la materia objeto reivindicada. Si es que no se refieren a la materia objeto reivindicada, los ejemplos se proporcionan solo para propósitos informativos.

Ejemplos

Ejemplo 1

25 Preparación de HPV 16/18 L1 VLP

La producción de HPV 16, HPV 18, HPV 33 y HPV 58 L1 VLP se llevó a cabo usando protocolos estándar –por ejemplo, véase el documento WO9913056.

30 El gen HPV L1 que codifica cada una de las proteínas L1 fue deletado en su extremo 3' antes de su clonación en un vector de expresión de Baculovirus para retirar los patrones de localización nuclear y patrones de unión a ADN inicialmente presentes en el C-terminal de cada una de las proteínas L1. Las manipulaciones genéticas estándares dieron como resultado la clonación de genes C-terminalmente truncados (deleciones de extremo C-terminal de 34 y 35 aminoácidos, respectivamente para HPV 16 y 18). Secuencias de aminoácidos de los truncados de HPV 16 y 18 L1 como se usa en el presente documento se dan en la descripción (como SEC ID N.ºs: 1 y 2 respectivamente).

35 Las proteínas L1 HPV 16 y 18 truncadas se expresaron en células de *Trichoplusia ni* (High Five™) (a una densidad de ~2000000 células/ml) infectadas con Baculovirus recombinante (MOI de 0,5) que codifica el gen de HPV 16/18 L1 de interés. Las células se cosecharon aproximadamente 72 a 96 horas después de la infección.

Cosecha de células/extracción de antígeno

40 El antígeno (L1-16/18) se extrajo de células Hi5 en un procedimiento de tres etapas de concentración, extracción, clarificación. La etapa de concentración retira hasta el 90% del medio de cultivo y se realizó por centrifugación. La etapa de extracción se realizó con un tampón hipotónico (Tris 20 mM, pH 8,5). Un volumen igual al volumen de cultivo se usó para realizar la extracción. Se usó un tiempo de contacto de un mínimo de media hora en agitación suave. La clarificación se realizó por filtración de flujo tangencial.

Purificación

45 El procedimiento de purificación se llevó a cabo a temperatura ambiente. Se añadió β-mercaptoetanol (BME) (4% p/p) al extracto para evita la formación de VLP.

Todos los tampones usados se filtraron en filtros de 0,22 µm. Antes de cada operación de purificación, las matrices de

gel son sanitizadas y equilibradas con tampón apropiado antes de cargar la muestra.

Los regímenes de purificación se dan para la purificación separada de L1 de HPV 16 y HPV 18. Estos esquemas son ampliamente similares e implican las etapas de:

- 5 Cromatografía de intercambio aniónico (dimetilaminoetilo–DMAE),
Cromatografía de intercambio aniónico (trimetilaminoetilo–TMAE),
Cromatografía en hidroxiapatita,
Filtración nanométrica (Planova),
Ultrafiltración
- 10 Cromatografía de interacción hidrófoba (usando octilsefarosa) para HPV 18 o
Cromatografía de intercambio aniónico (DEAE) para HPV 16; y
Filtración estéril.

Purificación de antígeno de L1-18

Cromatografía de intercambio aniónico DMAE

- 15 El extracto clarificado (proteína a una concentración de ~1 mg/ml, con la proteína L1 a ~150 µg/ml) se amplificó a una columna de intercambio aniónico (dimetilaminoetilo). La elución se realizó con tampón (Tris 20 mM|NaCl 200 mM|β-mercaptoetanol BME al 4%), pH 7,9 ± 0,2 . El antígeno se eluyó en aproximadamente 5 volúmenes de columna y el perfil de elución se monitorizó a 280 nm.

Cromatografía de intercambio aniónico TMAE

- 20 El material eluido de la primera etapa se diluyó con 1 volumen de H₂O/BME al 4%. El material eluido diluido se aplicó después a una segunda columna de intercambio aniónico (trimetilaminoetilo).

La elución se realizó con tampón (20 mM Tris|NaCl 200 mM|BME al 4%), pH 7,9 ± 0,2. El antígeno se eluyó en aproximadamente 4 volúmenes de columna y el perfil de elución se monitorizó a 280 nm.

Cromatografía en hidroxiapatita

- 25 El material eluido de la etapa de TMAE se aplicó a una columna de hidroxiapatita (HA). Después de la aplicación de la muestra, el gel se eluyó con aproximadamente 2,5 volúmenes de columna de tampón (NaH₂PO₄ 100 mM|NaCl 30 mM|BME al 4%), pH 6,0 ± 0,2.

Filtración nanométrica (Planova)

- 30 El material eluido de HA se diluyó para alcanzar las siguientes condiciones: tampón (NaH₂PO₄ 25 mM|NaCl 10 mM|BME al 4%), pH 7,5 ± 0,2.

Después, se filtró sucesivamente en un prefiltro de 0,2 µm y en un filtro Planova 15 N de 0,12 m². La filtración se realizó a presión constante 200 mbar ± 20 mbar.

Ultrafiltración

- 35 La ultrafiltración se realizó con un sistema de ultrafiltración de flujo tangencial equipado con membranas de polietersulfona (casete de Centramate 0,1 m², 100 kD).

El material eluido Planova se trató para alcanzar las siguientes condiciones: (NaH₂PO₄ 100 mM|NaCl 30 mM|BME al 4%), pH 6,0 ± 0,2; después, se cargó en el sistema, se concentró 5 veces y se diafiltró con inyección continua de ~10 volúmenes iniciales de tampón (NaH₂PO₄ 20 mM|NaCl 500 mM), pH 6,0 ± 0,2.

Cromatografía de interacción hidrófoba (octilsefarosa)

- 40 El permeado de ultrafiltración se amplificó a una columna de octilsefarosa.

Esta etapa de cromatografía se realizó en el modo negativo con aproximadamente 5 volúmenes de columna de tampón (Na₃PO₄ 20 mM|NaCl 500 mM), pH 6,0 ± 0,2.

Filtración estéril

La solución de antígeno de L1-18 purificada se esterilizó por filtración en una membrana de 0,22 µm.

Purificación de antígeno de L1-16**Cromatografía de intercambio aniónico DMAE**

El extracto clarificado se amplificó a una columna de intercambio aniónico (dimetilaminoetilo).

5 La elución se realizó con tampón (Tris 20 mM|NaCl 180 mM|BME al 4%), pH $7,9 \pm 0,2$. El antígeno se eluyó en aproximadamente 4 volúmenes de columna y el perfil de elución se monitorizó a 280 nm.

Cromatografía de intercambio aniónico TMAE

El material eluido de la primera etapa se diluyó con 1 volumen de H₂O/BME al 4 %. El material eluido diluido se aplicó después a una segunda columna de intercambio aniónico (trimetilaminoetilo).

10 La elución se realizó con tampón (Tris 20 mM|NaCl 180 mM|BME al 4%), pH $7,9 \pm 0,2$. El antígeno se eluyó en aproximadamente 5 volúmenes de columna y el perfil de elución se monitorizó a 280 nm.

Cromatografía en hidroxiapatita

El material eluido de la etapa de TMAE se aplicó a una columna de hidroxiapatita (HA).

Después de la aplicación de la muestra, el gel se eluyó con aproximadamente 3 volúmenes de columna de tampón (NaH₂PO₄ 100 mM|NaCl 30 mM|BME al 4 %), pH $6,0 \pm 0,2$.

15 Filtración nanométrica (Planova)

El material eluido de HA se diluyó para alcanzar las siguientes condiciones: tampón (NaH₂PO₄ 25 mM|NaCl 10 mM|BME al 4%), pH $7,5 \pm 0,2$.

Después se filtró sucesivamente en un prefiltro de 0,2 µm y en un filtro Planova 15N de 0,12 m². La filtración se realizó a presión constante 200 mbar ± 20 mbar.

20 Ultrafiltración

La ultrafiltración se realizó con un sistema de ultrafiltración de flujo tangencial equipado con membranas de polietersulfona (casete de Centramate 0,1 m², 100 kD).

25 El material eluido Planova se trató para alcanzar las siguientes condiciones: (NaH₂PO₄ 100 mM|NaCl 30 mM|BME al 4%), pH $6,0 \pm 0,2$; después se cargó en el sistema, se concentró 5 veces y se diafiltró con inyección continua de ~10 volúmenes iniciales de tampón (NaH₂PO₄ 20 mM|NaCl 500 mM), pH $6,0 \pm 0,2$.

Cromatografía de intercambio de aniones DEAE

El material eluido de ultrafiltración se ajustó a la conductividad del regulador de pH de equilibrio, (Na₃PO₄ 20 mM|NaCl 250 mM), pH $6,0 \pm 0,2$ y se aplicó sobre una columna de intercambio de aniones (dietilaminoetilo).

30 La elución se realizó con regulador de pH (NaH₂PO₄ 20 mM|NaCl 500 mM), pH $6,0 \pm 0,2$. El antígeno se eluyó en aproximadamente 3 volúmenes de columna y el perfil de elución se monitoreó a 280 nm.

Filtración estéril

La solución de antígeno de L1-16 purificada se esterilizó por filtración en una membrana de 0,22 µm.

35 **Ejemplo 2-Un estudio de intervalo de dosis, de fase I/II, parcialmente ciego, aleatorizado, de multicentros, estratificado en edades, en mujeres sanas de 9-25 años de edad para evaluar la seguridad e inmunogenicidad de vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 administrada por vía intramuscular de conformidad con un programa de 2 dosis (0,2 meses o 0,6 meses) cuando se compara con un programa de 3 dosis estándar de vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 de GlaxoSmithKline Biologicals.**

Objetivos primarios (inmunogenicidad):**Inmunogenicidad**

40 Para evaluar la inmunogenicidad de la vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 un mes después de la última dosis cuando se administra a diferentes dosificaciones (20 o 40 µg de cada antígeno de HPV) y en diferentes programas (0,2- o 0,6-

meses) comparado con la vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 estándar administrada en un programa de 3 dosis (0,1,6-meses).

Objetivos secundarios (inmunogenicidad):

Se evaluaron los siguientes tres objetivos:

5 El primer objetivo secundario para inmunogenicidad fue:

10 Demostrar la no inferioridad de la respuesta de anticuerpo al programa de 2 dosis de la vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 en el estrato de edad de 9-14 años cuando se administra a diferentes dosificaciones (20 o 40 µg de cada antígeno de HPV) y en diferentes programas (0,2- y 0,6-meses) según se compara con el programa de 3 dosis estándar en sujetos de 15-25 años de edad (el grupo de edad en el que se ha demostrado eficacia), un mes después de la última dosis de vacuna.

Criterios a usarse para no inferioridad:

La no inferioridad se demostró si el límite superior del intervalo de confianza del 95% (IC) para la relación de la media geométrica del título (GMT) entre el programa de 3 dosis estándar de vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 en sujetos de 15-25 años de edad sobre el programa de 2 dosis en el estrato de edad de 9-14 años estuvo por debajo de 2.

15 El siguiente objetivo secundario para evaluarse:

10 Demostrar la no inferioridad de la respuesta de anticuerpo al programa de 2 dosis de la vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 en el estrato de edades de 15-19 años cuando se administra a diferentes dosificaciones (20 o 40 µg de cada antígeno de HPV) y en diferentes programas (0,2- y 0,6-meses) según se compara con el programa de 3 dosis estándar en sujetos de 15-25 años de edad, un mes después de la última dosis de vacuna.

20 Criterios a ser usados para no inferioridad:

La no inferioridad se demostró si el límite superior del IC del 95% para la relación de GMT entre el programa de 3 dosis estándar de vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 en sujetos de 15-25 años de edad sobre el programa de 2 dosis en el estrato de edad de 15-19 años estuvo por debajo de 2.

Tercer objetivo secundario para ser evaluado:

25 Demostrar la no inferioridad de la respuesta de anticuerpo al programa de 2 dosis de la vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 en el estrato de edad de 20-25 años cuando se administra a diferentes dosificaciones (20 o 40 µg de cada antígeno de HPV) y en diferentes programas (0,2- y 0,6-meses) según se compara con el programa de 3 dosis estándar en sujetos de 15-25 años de edad, un mes después de la última dosis de vacuna.

Criterios a ser usados para no inferioridad:

30 La no inferioridad se demostró si el límite superior del IC del 95% para la relación de GMT entre el programa de 3 dosis estándar de vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 en sujetos de 15-25 años de edad sobre el programa de 2 dosis en el estrato de edad de 20-25 años estuvo por debajo de 2.

Si cualquiera de los objetivos secundarios anteriores para inmunogenicidad no se demostró, se evaluó el siguiente objetivo:

35 Examinar comparaciones por pares de la respuesta de anticuerpo entre cada grupo de programa de 2 dosis y el programa de 3 dosis estándar, un mes después de la última dosis de vacuna dentro de cada estrato de edades.

Evaluar la respuesta de anticuerpo a todos los programas de dosis y las dosificaciones de la vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 en cada estrato de edad durante el período de seguimiento prolongado (en el mes 12, mes 18 y mes 24).

Diseño de estudio

40 Diseño experimental: un ensayo estratificado en edades de fase I/II, parcialmente ciego, controlado, aleatorizado con cuatro grupos paralelos. Cada grupo fue estratificado en tres estratos de edades: 9-14, 15-19 y 20-25 años de edad.

Grupos de tratamiento: Cuatro grupos recibieron la HPV-16/18 L1 VLP AS04 a diferentes dosificaciones (20 µg o 40 µg de cada antígeno de HPV) y en diferentes programas (programas de 0,2-meses, 0,6-meses o 0,1,6-meses):

Tabla 1

| Grupo | Abreviatura | Dosificaciones de HPV-16/18 ($\mu\text{g}/\mu\text{g}$) | Programas | Estratos de edades (años) |
|--------------|-------------|---|-------------|---------------------------|
| 40/40 M0,2 | V40_02 | 40/40 | 0,2-meses | 9-14 |
| | | | | 15-19 |
| | | | | 20-25 |
| 40/40 M0,6 | V40_06 | 40/40 | 0,6-meses | 9-14 |
| | | | | 15-19 |
| | | | | 20-25 |
| 20/20 M0,6 | V20_06 | 20/20 | 0,6-meses | 9-14 |
| | | | | 15-19 |
| | | | | 20-25 |
| 20/20 M0,1,6 | HPV | 20/20 | 0,1,6-meses | 9-14 |
| | | | | 15-19 |
| | | | | 20-25 |

El ensayo fue ciego al observador dentro de los grupos de programa de 2 dosis (40/40 M0,2; 40/40 M0,6 y 20/20 M0,6) y abierto en el grupo de programa de 3 dosis estándar (20/20 M0,1,6).

Programas de vacunación:

- 5 Grupo 40/40 M0,2: dos dosis de vacuna HPV-16/18 L1 VLP (40 $\mu\text{g}/40 \mu\text{g}$) AS04 administradas en los meses 0 y 2*.

Grupos 40/40 M0,6 y 20/20 M0,6: dos dosis de vacuna HPV-16/18 L1 VLP (40 $\mu\text{g}/40 \mu\text{g}$ o 20 $\mu\text{g}/20 \mu\text{g}$) AS04 administradas en los meses 0 y 6*.

*para estudio ciego dentro de estos grupos, un placebo $[\text{Al}(\text{OH})_3]$ se administró en el mes 6 (Grupo 40/40 M0,2) o en el mes 2 (Grupos 40/40 M0,6 y 20/20 M0,6).

- 10 Grupo 20/20 M0,1,6: tres dosis de vacuna HPV-16/18 L1 VLP (20 $\mu\text{g}/20 \mu\text{g}$) AS04 administradas en los meses 0, 1 y 6.

Visitas de estudio: dependiendo del grupo al que el sujeto se asignó, hubo 7 (para el grupo de programa de 3 dosis) u 8 (para los grupos de programa de 2 dosis) visitas por sujeto.

Para los grupos de programa de 2 dosis: se extrajeron muestras de sangre en la visita 1 (mes 0), visita 3 (mes 3) y visita 5 (mes 7) y será extraída en la visita 6 (mes 12), visita 7 (mes 18) y visita 8 (mes 24).

- 15 Para el grupo de programa de 3 dosis: se extrajeron muestras de sangre en la visita 1 (mes 0) y visita 4 (mes 7) y será extraída en la visita 5 (mes 12), visita 6 (mes 18) y visita 7 (mes 24).

Control: vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 de GSK Biologicals administrada en el mes 0, mes 1 y mes 6 en sujetos con 15-25 años de edad (acervo de estratos de 15-19 y 20-25 años de edad).

Número de sujetos:

- 20 Planeado: Aproximadamente 960 sujetos: Aproximadamente 240 sujetos por grupo y aproximadamente 80 sujetos por estrato de edades.

Enrolados: 961 sujetos fueron reclutados en el estudio.

Completado 922 sujetos (231, 228, 229 y 234 sujetos en los grupos de 40/40 M0,2, 40/40 M0,6, 20/20 M0,6 y vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 estándar, respectivamente), completaron la fase activa del estudio.

Seguridad: cohorte vacunada total: 960 sujetos (240, 241, 240 y 239 sujetos en los grupos de 40/40 M0,2, 40/40 M0,6, 20/20 M0,6 y vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 estándar, respectivamente).

Inmunogenicidad: cohorte de ATP: 843 sujetos (224, 206, 205 y 208 sujetos en los grupos de 40/40 M0,2, 40/40 M0,6, 20/20 M0,6 y vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 estándar, respectivamente).

5 Diagnóstico y criterios para inclusión:

Sujetos que el investigador creyó que ellos y/o sus padres podrían cumplir y cumplirían con los requerimientos del protocolo.

Un sujeto de sexo femenino entre e incluyendo, 9 y 25 años de edad en el tiempo de la primera vacunación.

Consentimiento/aprobación informados por escrito obtenidos del sujeto antes del reclutamiento.

10 Sujetos sanos como se estableció por historia médica y examen clínico orientado a la historia.

Los sujetos no tenían posibilidad de embarazo.

Vacuna de estudio:

Programa/sitio de vacunación:

Las vacunas se administraron por vía intramuscular (IM)

15 Composición/dosis de vacuna:

Grupo 40/40 M0,2 y M0,6: Cada dosis (0,5 ml) contenía 40 µg de proteína HPV-16 L1, 40 µg de proteína HPV-18 L1, 50 µg de lípido A 3-O-desacil-4'-monofosforilo (MPL), 500 µg de hidróxido de aluminio [Al(OH)₃], 180 mM de NaCl, 8 mM de NaH₂PO₄.2H₂O y cantidad suficiente para hacer 0,5 ml de agua para inyección.

20 Grupos 20/20 M0,6: Cada dosis (0,5 ml) contenía 20 µg de proteína HPV-16 L1, 20 µg de proteína HPV-18 L1, 50 µg de MPL, 500 µg de Al(OH)₃, 150 mM de NaCl, 8 mM de NaH₂PO₄.2H₂O, cantidad suficiente para hacer 0,5 ml de agua para inyección.

Placebo: Cada dosis (0,5 ml) contenía 500 µg de Al(OH)₃, 150 mM de NaCl, 8 mM de NaH₂PO₄.2H₂O, cantidad suficiente para hacer 0,5 ml de agua para inyección.

Vacuna de referencia:

25 Programa/sitio de vacunación:

Grupo 20/20 M0,1,6: tres dosis de vacuna HPV-16/18 L1 VLP (20 µg/20 µg) AS04 administradas en los meses 0, 1 y 6.

Composición/dosis de vacuna:

30 Grupo 20/20 M0,1,6: Cada dosis (0,5 ml) de vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 contenía 20 µg de HPV-16 L1 VLP, 20 µg de HPV-18 L1 VLP, 50 µg de MPL, 500 µg de Al(OH)₃, 4,4 mg de NaCl, 0,624 mg de NaH₂PO₄ 2H₂O y agua para inyección.

Criterios para evaluación:

Puntos finales co-primarios:

35 Inmunogenicidad: títulos de anticuerpo de HPV-16 y HPV-18 (por ELISA) evaluados un mes después de la última dosis de vacuna cuando se administraron a diferentes dosificaciones (20 o 40 µg de cada tipo de HPV) y en diferentes programas (0,2- o 0,6 o 0,1,6-meses).

Seguridad: Ocurrencia, intensidad y relación causal con vacunación de síntomas locales y generales solicitados dentro de 7 días (días 0-6) después de cada y cualquier vacunación.

Puntos finales secundarios:

Inmunogenicidad

40 Títulos de anticuerpo de HPV-16 y HPV-18 (por ELISA) evaluados un mes después de la última dosis de vacuna o

placebo (mes 7) en todos los grupos de estudio y en todos los estratos de edades.

Títulos de anticuerpo de HPV-16 y HPV-18 (por ELISA) evaluados un mes después de la segunda dosis de vacuna o placebo en los grupos de programa de 2 dosis (mes 3).

5 Títulos de anticuerpo de HPV-16 y HPV-18 (por ELISA) y estado de seroconversión evaluados durante el período de seguimiento extendido (en el mes 12, mes 18 y mes 24).

Análisis de inmunogenicidad:

El análisis primario de inmunogenicidad se basó en la cohorte de ATP.

Para cada grupo en cada punto de tiempo que un resultado de muestra de sangre estuvo disponible:

10 Tasas de seropositividad para anti-HPV-16 y anti-HPV-18 (con IC del 95% exacto) se calcularon por estado de pre-vacunación;

GMT anti-HPV-16 y anti-HPV-18 con IC del 95% e intervalo de títulos de anticuerpo se tabularon por estado de pre-vacunación;

15 La distribución de títulos de anticuerpo para anti-HPV-16 y anti-HPV-18 un mes después de la última dosis de vacuna activa se desplegaron usando curvas de distribución acumulativa reversa para la sub-cohorte de sujetos inicialmente seronegativos.

Análisis del objetivo primario:

20 Un modelo de ANOVA de dos vías se aplicó usando títulos en logaritmo 10 como respuesta variable para anti-HPV-16 y anti-HPV-18 por separado. El modelo contenía interacciones de edad, grupo y grupo-por-edad como factores fijos. El término interacción (grupo-por-edad) se probó al 10%. Si el término interacción de grupo-por-edad no era significativo al 10%, se obtuvieron estimaciones adicionales a través de todos los estratos de edades. Se realizaron comparaciones múltiples de Dunnett. Si la interacción fue significativa al 10%, se hicieron comparaciones por pares entre cada grupo de programa de 2 dosis y el grupo de programa estándar de 3 dosis por estratos de edades.

25 Un modelo de ANOVA de una vía se aplicó usando títulos en logaritmo 10 como respuesta variable para anti-HPV-16 y anti-HPV-18 por separado por estratos de edades. El modelo contenía grupo como factores fijos y se realizaron comparaciones múltiples de Dunnett.

Análisis de objetivos secundarios:

Los siguientes objetivos se evaluaron secuencialmente:

30 La no inferioridad de la respuesta de anticuerpo al programa de 2 dosis de la vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 en el estrato de 9-14 años de edad cuando se administró a diferentes dosificaciones (20 o 40 µg de cada antígeno de HPV) y en diferentes programas (0,2- y 0,6-meses) según se compara con el programa de 3 dosis estándar en sujetos de 15-25 años de edad, un mes después de la última dosis de vacuna, se demostró, si el límite superior del IC del 95% para la relación de GMT entre el programa de 3 dosis estándar de vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 en sujetos de 15-25 años de edad sobre el programa de 2 dosis en el estrato de 9-14 años de edad estaba por debajo de 2.

35 El segundo objetivo secundario, es decir la no inferioridad de la respuesta de anticuerpo al programa de 2 dosis de la vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 en el estrato de 15-19 años de edad cuando administró a diferentes dosificaciones (20 o 40 µg de cada antígeno de HPV) y en diferentes programas (0,2- o 0,6-meses) comparado con el programa de 3 dosis estándar en sujetos de 15-25 años de edad, un mes después de la última dosis de vacuna, se demostró, si el límite superior del IC del 95% para la relación de GMT entre el programa de 3 dosis estándar de vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 en sujetos de 15-25 años de edad sobre los programas de 2 dosis en el estrato de 15-19 años de edad estuvo por
40 abajo de 2.

45 El tercer objetivo secundario, es decir la no inferioridad de la respuesta de anticuerpo al programa de 2 dosis de la vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 en el estrato de 20-25 años de edad cuando administró a diferentes dosificaciones (20 o 40 µg de cada antígeno de HPV) y en diferentes programas (0,2- o 0,6-meses) según se compara con el programa de 3 dosis estándar en sujetos de 15-25 años de edad, un mes después de la última dosis de vacuna, se demostró, si el límite superior del IC del 95% para la relación de GMT entre el programa de 3 dosis estándar de vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 en sujetos de 15-25 años de edad sobre el programa de 2 dosis en el estrato de 20-25 años de edad estuvo por debajo de 2.

Si cualquiera de los objetivos secundarios anteriores para inmunogenicidad no se demostró, comparaciones por pares de la respuesta de anticuerpo entre cada grupo de programa de 2 dosis y el programa de 3 dosis estándar, un mes después de la última dosis de vacuna dentro de cada estrato de edades se examinaron usando el procedimiento de Dunnett.

5 **Resultados**

Inmunogenicidad

El análisis primario de inmunogenicidad se realizó en la cohorte de ATP (de conformidad con protocolo). Se realizó un segundo análisis en la cohorte vacunada total para complementar el análisis de ATP.

Análisis de conformidad con el protocolo

10 En general, 730 (86,6%) y 734 (87,1%) sujetos fueron seronegativos en la línea basal para HPV-16 y HPV-18, respectivamente.

15 Tasas de seropositividad y GMT para títulos de anticuerpo anti-HPV-16 por seroestado en la línea basal y por grupo se pueden encontrar en la tabla 2. Los datos estratificados en edades se presentan en la tabla 3. Todos los sujetos en todos los grupos fueron seropositivos un mes después del curso de la vacunación (en el mes 3 [un mes después de la dosis II en el grupo 40/40 M0,2] y el mes 7 [un mes después de la dosis II en los grupos 40/40 M0,6 y 20/20 M0,6 y un mes después de la dosis III en el grupo de vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 estándar]). Todos los sujetos también fueron seropositivos en el mes 3, un mes después de la dosis I en los grupos 40/40 M0,6 y 20/20 M0,6. Títulos más altos se midieron para anti-HPV-16 en sujetos inicialmente seronegativos en el mes 7 y en sujetos inicialmente seropositivos en el mes 3, en los grupos 20/20 M0,6 y 40/40 M0,6.

Tabla 2. Tasas de seropositividad y media geométrica de los títulos (GMT) para títulos de anticuerpos anti-HPV-16 por grupo (cohorte de ATP para inmunogenicidad)

| Anticuerpo | Grupo | Estado de pre-vacuna | Tiempo | N | n | >= 8 ELU/ML | | | GMT | | | | |
|---|--------|----------------------|--------|-----|------|-------------|------|---------|---------|---------|--------|----------|---------|
| | | | | | | % | LI | LS | valor | LI | LS | Mín. | Máx. |
| HPV-16 | V40_02 | Total | PRE | 224 | 23 | 10,3 | 6,6 | 15,0 | 5,1 | 4,6 | 5,6 | <8,0 | 413,0 |
| | | | M3 | 224 | 224 | 100 | 98,4 | 100 | 5844,6 | 5259,6 | 6494,7 | 233,0 | 45534,0 |
| | | | PRE | 204 | 31 | 15,2 | 10,6 | 20,9 | 6,0 | 5,1 | 7,1 | <8,0 | 1006,0 |
| V20_06 | Total | PRE | 204 | 204 | 100 | 98,2 | 100 | 10500,9 | 9356,9 | 11784,8 | 1211,0 | 57135,0 | |
| | | M7 | 204 | 26 | 12,7 | 8,5 | 18,1 | 5,5 | 4,8 | 6,2 | <8,0 | 1259,0 | |
| HPV | Total | PRE | 208 | 30 | 14,4 | 9,9 | 19,9 | 5,6 | 4,9 | 6,4 | <8,0 | 745,0 | |
| | | M7 | 208 | 208 | 100 | 98,2 | 100 | 13045,3 | 11211,4 | 15179,2 | 154,0 | 149951,0 | |
| V40_02 = HPV-16/18(40,40) AS04 0,2 m | | | | | | | | | | | | | |
| V40_06 = HPV-16/18(40,40) AS04 0,6 m | | | | | | | | | | | | | |
| V20_06 = HPV-16/18(20,20) AS04 0,6 m | | | | | | | | | | | | | |
| HPV = HPV-16/18(20,20) AS04 0,1,6 m | | | | | | | | | | | | | |
| GMT = media geométrica del título de anticuerpo calculada en todos los sujetos | | | | | | | | | | | | | |
| N = número de sujetos con resultados de pre-vacunación disponibles | | | | | | | | | | | | | |
| n/% = número/tanto por ciento de sujetos con título dentro del intervalo especificado | | | | | | | | | | | | | |
| IC del 95% = intervalo de confianza del 95%; LI = Límite inferior, LS = Límite superior | | | | | | | | | | | | | |
| Mín/Máx = Mínimo/Máximo | | | | | | | | | | | | | |
| PRE = Pre-vacunación | | | | | | | | | | | | | |

Tabla 3. Tasas de seropositividad y media geométrica de los títulos (GMT) para títulos de anticuerpos anti-HPV-16 por estrato de edades y por grupo (cohorte de ATP para inmunogenicidad)

| Anticuerpo | Grupo | Sub-grupo | Estado de pre- vacuna | Tiempo | >= 8 ELU/ML | | | | | GMT | | | Min. | Máx. |
|------------|--------|-----------|--------------------------|--------|-------------|------|------|------------|---------|---------|------------|---------|----------|----------|
| | | | | | N | n | % | IC del 95% | | valor | IC del 95% | | | |
| | | | | | | | | LI | LS | | LI | LS | | |
| HPV-16 | V40_02 | 9-14 | Total | PRE | 77 | 2 | 2,6 | 0,3 | 9,1 | 4,2 | 3,9 | 4,4 | <8,0 | 22,0 |
| | | | | M3 | 77 | 77 | 100 | 95,3 | 100 | 7391,6 | 6223,4 | 8779,1 | 966,0 | 45534,0 |
| | | 15-19 | Total | PRE | 73 | 3 | 4,1 | 0,9 | 11,5 | 4,3 | 4,0 | 4,7 | <8,0 | 36,0 |
| | | | | M3 | 73 | 73 | 100 | 95,1 | 100 | 5254,5 | 4358,2 | 6335,1 | 233,0 | 32270,0 |
| | | 20-25 | Total | PRE | 74 | 18 | 24,3 | 15,1 | 35,7 | 7,4 | 5,5 | 9,8 | <8,0 | 413,0 |
| | | | | M3 | 74 | 74 | 100 | 95,1 | 100 | 5084,4 | 4224,7 | 6118,9 | 668,0 | 22930,0 |
| | V40_06 | 9-14 | Total | PRE | 62 | 1 | 1,6 | 0,0 | 8,7 | 4,2 | 3,8 | 4,5 | <8,0 | 47,0 |
| | | | | M7 | 62 | 62 | 100 | 94,2 | 100 | 15028,4 | 12611,3 | 17908,6 | 2713,0 | 57135,0 |
| | | 15-19 | Total | PRE | 74 | 8 | 10,8 | 4,8 | 20,2 | 5,3 | 4,2 | 6,8 | <8,0 | 900,0 |
| | | | | M7 | 74 | 74 | 100 | 95,1 | 100 | 10818,7 | 8979,8 | 13034,2 | 1425,0 | 42798,0 |
| | | 20-25 | Total | PRE | 68 | 22 | 32,4 | 21,5 | 44,8 | 9,6 | 6,6 | 14,0 | <8,0 | 1006,0 |
| | | | | M7 | 68 | 68 | 100 | 94,7 | 100 | 7331,4 | 5965,2 | 9010,4 | 1211,0 | 48115,0 |
| | V20_06 | 9-14 | Total | PRE | 69 | 4 | 5,8 | 1,6 | 14,2 | 4,3 | 4,0 | 4,7 | <8,0 | 33,0 |
| | | | | M7 | 69 | 69 | 100 | 94,8 | 100 | 11058,6 | 9273,8 | 13186,7 | 2687,0 | 45919,0 |
| | | 15-19 | Total | PRE | 70 | 8 | 11,4 | 5,1 | 21,3 | 5,3 | 4,2 | 6,6 | <8,0 | 1259,0 |
| | | | | M7 | 70 | 70 | 100 | 94,9 | 100 | 7869,6 | 6488,9 | 9543,9 | 1290,0 | 47872,0 |
| | | 20-25 | Total | PRE | 65 | 14 | 21,5 | 12,3 | 33,5 | 7,4 | 5,4 | 10,1 | <8,0 | 337,0 |
| | | | | M7 | 65 | 65 | 100 | 94,5 | 100 | 5209,2 | 4166,5 | 6512,7 | 603,0 | 26064,0 |
| | HPV | 9-14 | Total | PRE | 75 | 8 | 10,7 | 4,7 | 19,9 | 4,6 | 4,2 | 5,0 | <8,0 | 26,0 |
| | | | | M7 | 75 | 75 | 100 | 95,2 | 100 | 22066,3 | 18140,7 | 26841,2 | 3932,0 | 149951,0 |
| 15-19 | | Total | PRE | 66 | 6 | 9,1 | 3,4 | 18,7 | 5,1 | 4,1 | 6,3 | <8,0 | 742,0 | |
| | | | M7 | 66 | 66 | 100 | 94,6 | 100 | 12817,4 | 9723,2 | 16896,2 | 423,0 | 148276,0 | |
| 20-25 | | Total | PRE | 67 | 16 | 23,9 | 14,3 | 35,9 | 7,7 | 5,5 | 10,9 | <8,0 | 745,0 | |
| | | | M7 | 67 | 67 | 100 | 94,6 | 100 | 7370,0 | 5673,6 | 9573,6 | 154,0 | 125818,0 | |

(continuación)

V40_02 = HPV-16/18(40,40) AS04 0,2 m

V40_06 = HPV-16/18(40,40) AS04 0,6 m

V20_06 = HPV-16/18(20,20) AS04 0,6 m

HPV = HPV-16/18(20,20) AS04 0,1,6 m

9-14 = 9 a 14 años

15-19 = 15 a 19 años

20-25 = 20 a 25 años

GMT = media geométrica del título de anticuerpo calculada en todos los sujetos

N = número de sujetos con resultados de pre-vacunación disponibles

n/% = número/tanto por ciento de sujetos con título dentro del intervalo especificado

IC del 95% = intervalo de confianza del 95%; LI = Límite inferior, LS = Límite superior

Mín/Máx = Mínimo/Máximo

PRE = Pre-vacunación

Tabla 4. Tasas de seropositividad y media geométrica de los títulos (GMT) para títulos de anticuerpos anti-HPV-18 por grupo (cohorte de ATP para inmunogenicidad)

| | | >= 7 ELU/ML | | | | GMT | | | | | | | |
|---|--------|----------------------|--------|-----|-----|------------|------|------|--------|--------|--------|-------|---------|
| | | IC del 95% | | | | IC del 95% | | | | | | | |
| Anticuerpo | Grupo | Estado de pre-vacuna | Tiempo | N | n | % | LI | LS | valor | LI | LS | Min | Máx |
| HPV-18 | V40_02 | Total | PRE | 223 | 31 | 13,9 | 9,6 | 19,1 | 4,5 | 4,1 | 5,0 | <7,0 | 510,0 |
| | | | M3 | 223 | 223 | 100 | 98,4 | 100 | 3543,2 | 3126,6 | 4015,3 | 122,0 | 33321,0 |
| | V40_06 | Total | PRE | 206 | 22 | 10,7 | 6,8 | 15,7 | 4,3 | 3,9 | 4,8 | <7,0 | 387,0 |
| | | | M7 | 206 | 206 | 100 | 98,2 | 100 | 5997,5 | 5310,9 | 6772,8 | 412,0 | 91976,0 |
| HPV | V20_06 | Total | PRE | 204 | 28 | 13,7 | 9,3 | 19,2 | 4,4 | 4,0 | 4,9 | <7,0 | 141,0 |
| | | | M7 | 204 | 204 | 100 | 98,2 | 100 | 4811,4 | 4282,7 | 5405,3 | 163,0 | 36047,0 |
| | HPV | Total | PRE | 208 | 26 | 12,5 | 8,3 | 17,8 | 4,3 | 4,0 | 4,7 | <7,0 | 161,0 |
| | | | M7 | 208 | 208 | 100 | 98,2 | 100 | 5087,1 | 4460,2 | 5802,1 | 391,0 | 84753,0 |
| V40_02 = HPV-16/18(40,40) AS04 0,2 m | | | | | | | | | | | | | |
| V40_06 = HPV-16/18(40,40) AS04 0,6 m | | | | | | | | | | | | | |
| V20_06 = HPV-16/18(20,20) AS04 0,6 m | | | | | | | | | | | | | |
| HPV = HPV-16/18(20,20) AS04 0,1,6 m | | | | | | | | | | | | | |
| N = número de sujetos con resultados de pre-vacunación disponibles | | | | | | | | | | | | | |
| n/% = número/tanto por ciento de sujetos con título dentro del intervalo especificado | | | | | | | | | | | | | |
| IC del 95% = intervalo de confianza del 95%; LI = Límite inferior, LS = Límite superior | | | | | | | | | | | | | |
| Mín/Máx = Mínimo/Máximo | | | | | | | | | | | | | |
| PRE = Pre-vacunación | | | | | | | | | | | | | |

Tabla 5. Tasas de seropositividad y media geométrica de los títulos (GMT) para títulos de anticuerpos anti-HPV-18 por estrato de edades y por grupo (cohorte de ATP para inmunogenicidad)

| Anticuerpo | Grupo | Sub-grupo | Estado de pre-vacuna | Tiempo | N | n % | IC del 95% | | GMT | | | | | |
|------------|--------|-----------|----------------------|--------|----|------|------------|------|--------|--------|--------|--------|---------|---------|
| | | | | | | | LI | LS | valor | LI | LS | Mín | Máx | |
| HPV-18 | V40_02 | 9-14 | Total | PRE | 77 | 7 | 9,1 | 3,7 | 17,8 | 4,0 | 3,6 | 4,4 | <7,0 | 24,0 |
| | | | | M3 | 77 | 77 | 100 | 95,3 | 100 | 4990,8 | 4187,3 | 5948,6 | 562,0 | 33045,0 |
| | | | | PRE | 73 | 5 | 6,8 | 2,3 | 15,3 | 4,0 | 3,5 | 4,5 | <7,0 | 114,0 |
| | | 15-19 | Total | M3 | 73 | 73 | 100 | 95,1 | 100 | 3188,3 | 2550,3 | 3985,9 | 148,0 | 33321,0 |
| | | | | PRE | 73 | 19 | 26,0 | 16,5 | 37,6 | 5,8 | 4,6 | 7,5 | <7,0 | 510,0 |
| | | | | M3 | 73 | 73 | 100 | 95,1 | 100 | 2743,4 | 2167,5 | 3472,3 | 122,0 | 19057,0 |
| | V40_06 | 9-14 | Total | PRE | 64 | 2 | 3,1 | 0,4 | 10,8 | 3,6 | 3,4 | 3,9 | <7,0 | 22,0 |
| | | | | M7 | 64 | 64 | 100 | 94,4 | 100 | 8085,8 | 6654,5 | 9825,0 | 1073,0 | 60059,0 |
| | | | | PRE | 74 | 5 | 6,8 | 2,2 | 15,1 | 4,0 | 3,5 | 4,7 | <7,0 | 387,0 |
| | | 15-19 | Total | M7 | 74 | 74 | 100 | 95,1 | 100 | 6170,1 | 5046,8 | 7543,5 | 412,0 | 91976,0 |
| | | | | PRE | 68 | 15 | 22,1 | 12,9 | 33,8 | 5,4 | 4,3 | 6,9 | <7,0 | 329,0 |
| | | | | M7 | 68 | 68 | 100 | 94,7 | 100 | 4389,6 | 3525,6 | 5465,4 | 619,0 | 34350,0 |
| V20_06 | 9-14 | Total | PRE | 69 | 5 | 7,2 | 2,4 | 16,1 | 3,8 | 3,5 | 4,1 | <7,0 | 44,0 | |
| | | | M7 | 69 | 69 | 100 | 94,8 | 100 | 5630,7 | 4772,1 | 6643,7 | 1094,0 | 36047,0 | |
| | | | PRE | 69 | 6 | 8,7 | 3,3 | 18,0 | 4,2 | 3,6 | 4,8 | <7,0 | 76,0 | |
| | 15-19 | Total | M7 | 69 | 69 | 100 | 94,8 | 100 | 5039,3 | 4283,4 | 5928,5 | 1406,0 | 34562,0 | |
| | | | PRE | 66 | 17 | 25,8 | 15,8 | 38,0 | 5,5 | 4,4 | 7,0 | <7,0 | 141,0 | |
| | | | M7 | 66 | 66 | 100 | 94,6 | 100 | 3889,2 | 2980,9 | 5074,3 | 163,0 | 24791,0 | |
| HPV | 9-14 | Total | PRE | 75 | 7 | 9,3 | 3,8 | 18,3 | 4,0 | 3,6 | 4,5 | <7,0 | 43,0 | |

(continuación)

| | | >= 7 ELU/ML | | GMT | | | | | | | |
|---|-------|-------------|------------|------------|------------|------|--------|--------|--------|--------|---------|
| | | IC del 95% | IC del 95% | IC del 95% | IC del 95% | | | | | | |
| | M7 | 75 | 75 | 100 | 95,2 | 100 | 7192,9 | 5952,6 | 8691,6 | 1313,0 | 37491,0 |
| 15-19 | PRE | 66 | 5 | 7,6 | 2,5 | 16,8 | 3,8 | 3,5 | 4,2 | <7,0 | 17,0 |
| | Total | 66 | 66 | 100 | 94,6 | 100 | 4907,0 | 3780,8 | 6368,7 | 391,0 | 84753,0 |
| 20-25 | PRE | 67 | 14 | 20,9 | 11,9 | 32,6 | 5,2 | 4,2 | 6,6 | <7,0 | 161,0 |
| | Total | 67 | 67 | 100 | 94,6 | 100 | 3576,8 | 2886,5 | 4432,2 | 709,0 | 48127,0 |
| V40_02 = HPV-16/18(40,40) AS04 0,2 m | | | | | | | | | | | |
| V40_06 = HPV-16/18(40,40) AS04 0,6 m | | | | | | | | | | | |
| V20_06 = HPV-16/18(20,20) AS04 0,6 m | | | | | | | | | | | |
| HPV = HPV-16/18(20,20) AS04 0,1,6 m | | | | | | | | | | | |
| 9-14 = 9 a 14 años | | | | | | | | | | | |
| 15-19 = 15 a 19 años | | | | | | | | | | | |
| 20-25 = 20 a 25 años | | | | | | | | | | | |
| GMT = media geométrica del título de anticuerpo calculada en todos los sujetos | | | | | | | | | | | |
| N = número de sujetos con resultados de pre-vacunación disponibles | | | | | | | | | | | |
| n/% = número/por ciento de sujetos con título dentro del intervalo especificado | | | | | | | | | | | |
| IC del 95% = intervalo de confianza del 95%; LI = Límite inferior, LS = Límite superior | | | | | | | | | | | |
| Min/Máx = Mínimo/Máximo | | | | | | | | | | | |
| PRE = Pre-vacunación | | | | | | | | | | | |

La figura 1 y figura 2 ilustran las GMT para títulos de anticuerpo anti-HPV-16 y anti-HPV 18 un mes después de la última dosis de vacuna contra HPV por estrato de edades y por grupo en sujetos seronegativos en pre-vacunación. Para ambos antígenos, hubo una disminución en GMT como una función de la edad, que fue menos pronunciada para HPV-18 que para HPV-16.

5 **Análisis inferencial**

1. **Objetivo de inmunogenicidad primario**

El objetivo primario de este estudio fue evaluar la inmunogenicidad de la vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 un mes después de la última dosis cuando se administra a diferentes dosificaciones (20 o 40 µg de cada antígeno de HPV) y en diferentes programas (0,2- o 0,6-meses) comparado con la vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 estándar administrada en un programa de 3 dosis (0,1,6-meses).

HPV-16

El modelo de ANOVA de dos vías que se aplicó usando títulos (\log_{10}) como respuesta variable reveló que la interacción de grupo-por-edad no fue estadísticamente significativa ($p=0,195$). El efecto de grupo y edad fue significativo ($p<0,0001$).

Se hicieron comparaciones por pares entre cada grupo de programa de 2 dosis y la vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 estándar usando pruebas de Dunnett. La vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 estándar se consideró superior a la formulación/programa de 2 dosis si el límite inferior del IC del 95% fue inferior a 0,5 (diferencia de 2 veces). La vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 estándar se encontró superior a 40/40 M0,2 pero no a 40/40 M0,6 y 20/20 M0,6 (tabla 6).

Las relaciones de la media geométrica entre cada grupo de programa de 2 dosis y el grupo de vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 estándar se pueden encontrar en la tabla 7.

Tabla 6. Comparaciones por pares entre cada grupo del programa de 2 dosis y grupo de programa estándar de 3 dosis para títulos de anticuerpo anti-HPV-16 (cohorte de ATP para inmunogenicidad)

| GRUPO | N | GMT ajustado | LI | LS | GRUPO | N | GMT ajustado | LI | LS | GMR | LI | LS |
|--|-----|--------------|----------|----------|-------|-----|--------------|----------|----------|------|------|------|
| V40_02 | 201 | 5692,17 | 5148,24 | 6293,56 | HPV | 178 | 13164,78 | 11833,99 | 14645,23 | 0,43 | 0,36 | 0,52 |
| V40_06 | 173 | 11203,54 | 10049,40 | 12490,23 | HPV | 178 | 13164,78 | 11833,99 | 14645,23 | 0,85 | 0,70 | 1,03 |
| V20_06 | 178 | 8092,90 | 7275,41 | 9002,25 | HPV | 178 | 13164,78 | 11833,99 | 14645,23 | 0,61 | 0,51 | 0,74 |
| V40_02 = HPV-16/18(40,40) AS04 0,2 m | | | | | | | | | | | | |
| V40_06 = HPV-16/18(40,40) AS04 0,6 m | | | | | | | | | | | | |
| V20_06 = HPV-16/18(20,20) AS04 0,6 m | | | | | | | | | | | | |
| HPV = HPV-16/18(20,20) AS04 0,1,6 m | | | | | | | | | | | | |
| GMR = Relación de la media geométrica | | | | | | | | | | | | |
| LI/LS = Límites inferior y superior del intervalo de confianza del 95% | | | | | | | | | | | | |
| GMT ajustado = GMT ajustado sobre estrato de edades | | | | | | | | | | | | |

Tabla 7. Relación de la media geométrica entre cada grupo de programa de 2 dosis y el grupo de programa estándar de 3 dosis para títulos de anticuerpo anti-HPV-16 (cohorte de ATP para inmunogenicidad)

| GRUPO | Estrato de edades | N | GMT | LI | LS | GRUPO | N | GMT | LI | LS | GMR |
|--|-------------------|----|----------|----------|----------|-------|----|----------|----------|----------|------|
| V40_02 | 9-14 | 75 | 7441,87 | 6425,97 | 8618,37 | HPV | 67 | 22261,26 | 19059,36 | 26001,07 | 0,33 |
| V40_02 | 15-19 | 70 | 5153,28 | 4328,05 | 6135,85 | HPV | 60 | 12857,58 | 10648,67 | 15524,69 | 0,40 |
| V40_02 | 20-25 | 56 | 4809,14 | 3915,82 | 5906,24 | HPV | 51 | 7971,35 | 6427,10 | 9886,64 | 0,60 |
| V40_06 | 9-14 | 61 | 15304,16 | 13005,56 | 18009,02 | HPV | 67 | 22261,26 | 19059,36 | 26001,07 | 0,69 |
| V40_06 | 15-19 | 66 | 11060,88 | 9241,36 | 13238,65 | HPV | 60 | 12857,58 | 10648,67 | 15524,69 | 0,85 |
| V40_06 | 20-25 | 46 | 8307,43 | 6622,15 | 10421,61 | HPV | 51 | 7971,35 | 6427,10 | 9886,64 | 1,05 |
| V20_06 | 9-14 | 65 | 11066,95 | 9452,72 | 12956,84 | HPV | 67 | 22261,26 | 19059,36 | 26001,07 | 0,50 |
| V20_06 | 15-19 | 62 | 8442,27 | 7013,37 | 10162,29 | HPV | 60 | 12857,58 | 10648,67 | 15524,69 | 0,66 |
| V20_06 | 20-25 | 51 | 5673,17 | 4574,13 | 7036,27 | HPV | 51 | 7971,35 | 6427,10 | 9886,64 | 0,71 |
| V40_02 = HPV-16/18(40,40) AS04 0,2 m | | | | | | | | | | | |
| V40_06 = HPV-16/18(40,40) AS04 0,6 m | | | | | | | | | | | |
| V20_06 = HPV-16/18(20,20) AS04 0,6 m | | | | | | | | | | | |
| HPV = HPV-16/18(20,20) AS04 0,1,6 m | | | | | | | | | | | |
| GMR = Relación de la media geométrica | | | | | | | | | | | |
| LI/LS = Límites inferior y superior del intervalo de confianza del 95% | | | | | | | | | | | |

HPV-18

El modelo de ANOVA de dos vías que se aplicó usando títulos (\log_{10}) como respuesta variable reveló que la interacción de grupo-por-edad no fue estadísticamente significativa ($p=0,435$). El efecto de grupo y edad fue significativo ($p<0,0001$).

5 Se hicieron comparaciones por pares entre cada grupo de programa de 2 dosis y la vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 estándar usando pruebas de Dunnett. La vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 estándar se consideró superior a la formulación/programa de 2 dosis si el límite inferior del IC del 95% fue inferior a 0,5 (diferencia de 2 veces). La vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 estándar no se encontró superior a cualquiera de los tres grupos de 2 dosis (tabla 8).

Las relaciones de la media geométrica entre cada grupo de programa de 2 dosis y el grupo de vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 estándar se pueden encontrar en la tabla 9.

Tabla 8. Comparaciones por pares entre cada grupo del programa de 2 dosis y grupo de programa estándar de 3 dosis para títulos de anticuerpo anti-HPV-18 (cohorte de ATP para inmunogenicidad)

| GRUPO N | GMT ajustado | LI | LS | GRUPO N | GMT ajustado | LI | LS | GMR/LI | LS |
|---|--------------|---------|---------|---------|--------------|---------|---------|--------|-----------|
| V40_02 | 192 3468,22 | 3120,68 | 3854,46 | HPV | 182 5088,91 | 4566,64 | 5670,92 | 0,68 | 0,56 0,82 |
| V40_06 | 184 5968,26 | 5358,51 | 6647,39 | HPV | 182 5088,91 | 4566,64 | 5670,92 | 1,17 | 0,97 1,42 |
| V20_06 | 176 4638,79 | 4154,06 | 5180,09 | HPV | 182 5088,91 | 4566,64 | 5670,92 | 0,91 | 0,75 1,11 |
| V40_02 = HPV-16/18(40,40), AS04 0,2 m | | | | | | | | | |
| V40_06 = HPV-16/18(40,40), AS04 0,6 m | | | | | | | | | |
| V20_06 = HPV-16/18(20,20), AS04 0,6 m | | | | | | | | | |
| HPV = HPV-16/18(20,20), AS04 0,1,6 m | | | | | | | | | |
| GMR = Relación de la media geométrica | | | | | | | | | |
| L/LS = Límites inferior y superior del intervalo de confianza del 95% | | | | | | | | | |
| GMT ajustado = GMT ajustado sobre estrato de edades | | | | | | | | | |

Tabla 9. Relación de media geométrica entre cada grupo de programa de 2 dosis y el grupo de programa estándar de 3 dosis para títulos de anticuerpo anti-HPV-18 (cohorte de ATP para inmunogenicidad)

| GRUPO | Estrato de edades | N | GMT | LI | LS | GRUPO | N | GMT | LI | LS | GMR |
|--|-------------------|----|---------|---------|---------|-------|----|---------|---------|---------|------|
| V40_02 | 9-14 | 70 | 5095,39 | 4370,25 | 5940,83 | HPV | 68 | 7398,84 | 6331,69 | 8645,84 | 0,69 |
| V40_02 | 15-19 | 68 | 2986,42 | 2505,14 | 3560,16 | HPV | 61 | 4845,03 | 4024,56 | 5832,77 | 0,62 |
| V40_02 | 20-25 | 54 | 2741,52 | 2187,37 | 3436,04 | HPV | 53 | 3676,34 | 2927,03 | 4617,47 | 0,75 |
| V40_06 | 9-14 | 62 | 8155,44 | 6927,98 | 9600,39 | HPV | 68 | 7398,84 | 6331,69 | 8645,84 | 1,10 |
| V40_06 | 15-19 | 69 | 6161,92 | 5175,50 | 7336,34 | HPV | 61 | 4845,03 | 4024,56 | 5832,77 | 1,27 |
| V40_06 | 20-25 | 53 | 4230,38 | 3368,14 | 5313,34 | HPV | 53 | 3676,34 | 2927,03 | 4617,47 | 1,15 |
| V20_06 | 9-14 | 64 | 5509,83 | 4692,59 | 6469,39 | HPV | 68 | 7398,84 | 6331,69 | 8645,84 | 0,74 |
| V20_06 | 15-19 | 63 | 5141,91 | 4283,86 | 6171,83 | HPV | 61 | 4845,03 | 4024,56 | 5832,77 | 1,06 |
| V20_06 | 20-25 | 49 | 3523,32 | 2779,73 | 4465,83 | HPV | 53 | 3676,34 | 2927,03 | 4617,47 | 0,96 |
| V40_02 = HPV-16/18(40,40) AS04 0,2 m | | | | | | | | | | | |
| V40_06 = HPV-16/18(40,40) AS04 0,6 m | | | | | | | | | | | |
| V20_06 = HPV-16/18(20,20) AS04 0,6 m | | | | | | | | | | | |
| HPV = HPV-16/18(20,20) AS04 0,1,6 m | | | | | | | | | | | |
| GMR = Relación de la media geométrica | | | | | | | | | | | |
| L/L/S = Límites inferior y superior del intervalo de confianza del 95% | | | | | | | | | | | |

2. Objetivos de inmunogenicidad secundarios

HPV-16

5 Para el estrato de 9-14 años, el grupo 40/40 M0,2 fue no inferior a la vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 estándar en sujetos de 15–25 años de edad. No hubo evidencia de no inferioridad para los estratos de 15-19 años y 20-25 años en el grupo 40/40 M0,2 comparado con la vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 estándar en sujetos de 15–25 años de edad.

Para cada estrato de edades, el grupo 40/40 M0,6 fue no inferior a la vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 estándar en sujetos de 15–25 años de edad.

Para cada estrato de edades, salvo para sujetos de 20 a 25 años de edad, 20/20 M0,6 fue no inferior a la vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 estándar en sujetos de 15–25 años de edad (tabla 10 a tabla 12).

10 **Tabla 10. No inferioridad de la respuesta de los títulos de anti-HPV-16 al programa de 2 dosis de la vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 en los 9-14 años de estrato de edades cuando se administra a diferentes dosificaciones y en diferentes programas comparado con el programa de 3 dosis estándar en sujetos de 15–25 años de edad, un mes después de la última dosis de vacuna activa (cohorte de ATP para inmunogenicidad)**

| | | | | Relación de GMT (HPV/V40_02) | | |
|---|---------|--------|---------|---------------------------------|------------|------|
| HPV | | V40_02 | | | IC del 95% | |
| N | GMT | N | GMT | Valor | LI | LS |
| 111 | 10322,0 | 75 | 7441,9 | 1,39 | 1,03 | 1,87 |
| | | | | Relación de GMT (HPV/V40_06) | | |
| HPV | | V40_06 | | | IC del 95% | |
| N | GMT | N | GMT | Valor | LI | LS |
| 111 | 10322,0 | 61 | 15304,2 | 0,67 | 0,49 | 0,92 |
| | | | | Relación de GMT (HPV/V20_06) | | |
| HPV | | V20_06 | | | IC del 95% | |
| N | GMT | N | GMT | Valor | LI | LS |
| 111 | 10322,0 | 65 | 11066,9 | 0,93 | 0,68 | 1,28 |
| V40_02 = HPV-16/18(40,40) AS04 0,2 m V40_06 = HPV-16/18(40,40) AS04 0,6 m V20_06 = HPV-16/18(20,20) AS04 0,6 m HPV = HPV-16/18(20,20) AS04 0,1,6 m GMT = media geométrica del título de anticuerpo N = Número de sujetos con resultados de pre-vacunación disponibles IC del 95% = intervalo de confianza del 95% para la relación de GMT (modelo de ANOVA – varianza de acervo); LI = límite inferior, LS = límite superior | | | | | | |

Tabla 11. No-inferioridad de la respuesta de los títulos anti-HPV-16 al programa de 2 dosis de la vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 en los 15-19 años de estrato de edades cuando se administra a diferentes dosificaciones y en diferentes programas en comparación con el programa de 3 dosis estándar en sujetos de 15–25 años, un mes después de la última dosis de vacuna activa (cohorte de ATP para inmunogenicidad)

| HPV | | V40_02 | | Relación de GMT (HPV/V40_02) | | |
|--|---------|--------|---------|------------------------------|------------|------|
| N | GMT | N | GMT | Valor | IC del 95% | |
| | | | | | LI | LS |
| 111 | 10322,0 | 70 | 5153,3 | 2,00 | 1,47 | 2,73 |
| HPV | | V40_06 | | Relación de GMT (HPV/V40_06) | | |
| N | GMT | N | GMT | Valor | IC del 95% | |
| | | | | | LI | LS |
| 111 | 10322,0 | 66 | 11060,9 | 0,93 | 0,68 | 1,28 |
| HPV | | V20_06 | | Relación de GMT (HPV/V20_06) | | |
| N | GMT | N | GMT | Valor | IC del 95% | |
| | | | | | LI | LS |
| 111 | 10322,0 | 62 | 8442,3 | 1,22 | 0,89 | 1,69 |
| V40_02 = HPV-16/18(40,40) AS04 0,2 m V40_06 = HPV-16/18(40,40) AS04 0,6 m V20_06 = HPV-16/18(20,20) AS04 0,6 m HPV = HPV-16/18(20,20) AS04 0,1,6 m GMT = media geométrica del título de anticuerpo N = Número de sujetos con resultados de pre-vacunación disponibles IC del 95% = intervalo de confianza del 95% para la relación de GMT (modelo de ANOVA–varianza de acervo) LI = límite inferior, LS = límite superior | | | | | | |

5 **Tabla 12. No-inferioridad de la respuesta de los títulos anti-HPV-16 al programa de 2 dosis de la vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 en los 20-25 años de estrato de edades cuando se administra a diferentes dosificaciones y en diferentes programas en comparación con el programa de 3 dosis estándar en sujetos de 15–25 años, un mes después de la última dosis de vacuna activa (cohorte de ATP para inmunogenicidad)**

| HPV | | V40_02 | | Relación de GMT (HPV/V40_02) | | |
|-----|---------|--------|--------|------------------------------|------------|------|
| N | GMT | N | GMT | Valor | IC del 95% | |
| | | | | | LI | LS |
| 111 | 10322,0 | 56 | 4809,1 | 2,15 | 1,53 | 3,00 |

(continuación)

| HPV | | V40_06 | | Relación de GMT (HPV/V40_06) | | |
|--|---------|--------|--------|---------------------------------|------------|------|
| N | GMT | N | GMT | Valor | IC del 95% | |
| 111 | 10322,0 | 46 | 8307,4 | 1,24 | 0,86 | 1,79 |
| HPV | | V20_06 | | Relación de GMT (HPV/V20_06) | | |
| N | GMT | N | GMT | Valor | IC del 95% | |
| 111 | 10322,0 | 51 | 5673,2 | 1,82 | 1,27 | 2,61 |
| V40_02 = HPV-16/18(40,40) AS04 0,2 m V40_06 = HPV-16/18(40,40) AS04 0,6 m V20_06 = HPV-16/18(20,20) AS04 0,6 m HPV = HPV-16/18(20,20) AS04 0,1,6 m GMT = media geométrica del título de anticuerpo N = Número de sujetos con resultados de pre-vacunación disponibles IC del 95% = intervalo de confianza del 95% para la relación de GMT (modelo de ANOVA-varianza de acervo) LI = límite inferior, LS = límite superior | | | | | | |

HPV-18

5 Para cada estrato de edades, cada grupo de formulación/programa de 2-dosis fue no inferior a vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 estándar en sujetos de 15–25 años de edad, salvo por el grupo 40/40 M0,2 en sujetos de 20–25 años de edad para el que no hubo evidencia de no inferioridad (tabla 13 a la tabla 15).

Tabla 13. No-inferioridad de la respuesta de los títulos anti-HPV-18 al programa de 2 dosis de la vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 en los 9-14 años de estrato de edades cuando se administra a diferentes dosificaciones y en diferentes programas en comparación con el programa de 3 dosis estándar en sujetos de 15–25 años, un mes después de la última dosis de vacuna activa (cohorte de ATP para inmunogenicidad)

| HPV | | V40_02 | | Relación de GMT (HPV/V40_02) | | |
|-----|--------|--------|--------|---------------------------------|------------|------|
| N | GMT | N | GMT | Valor | IC del 95% | |
| 114 | 4261,5 | 70 | 5095,4 | 0,84 | 0,64 | 1,09 |

(continuación)

| HPV | | V40_06 | | Relación de GMT (HPV/V40_06) | | |
|--|--------|--------|--------|---------------------------------|------------|------|
| N | GMT | N | GMT | Valor | IC del 95% | |
| 114 | 4261,5 | 62 | 8155,4 | 0,52 | 0,40 | 0,69 |
| HPV | | V20_06 | | Relación de GMT (HPV/V20_06) | | |
| N | GMT | N | GMT | Valor | IC del 95% | |
| 114 | 4261,5 | 64 | 5509,8 | 0,77 | 0,59 | 1,01 |
| V40_02 = HPV-16/18(40,40) AS04 0,2 m V40_06 = HPV-16/18(40,40) AS04 0,6 m V20_06 = HPV-16/18(20,20) AS04 0,6 m HPV = HPV-16/18(20,20) AS04 0,1,6 m GMT = media geométrica del título de anticuerpo N = Número de sujetos con resultados de pre-vacunación disponibles IC del 95% = intervalo de confianza del 95% para la relación de GMT (modelo de ANOVA - varianza de acervo) LI = límite inferior, LS = límite superior | | | | | | |

Tabla 14. No-inferioridad de la respuesta de los títulos anti-HPV-18 al programa de 2 dosis de la vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 en los 15-19 años de estrato de edades cuando se administra a diferentes dosificaciones y en diferentes programas en comparación con el programa de 3 dosis estándar en sujetos de 15-25 años, un mes después de la última dosis de vacuna activa (cohorte de ATP para inmunogenicidad)

5

| HPV | | V40_02 | | Relación de GMT (HPV/V40_02) | | |
|-----|--------|--------|--------|---------------------------------|------------|------|
| N | GMT | N | GMT | Valor | IC del 95% | |
| 114 | 4261,5 | 68 | 2986,4 | 1,43 | 1,07 | 1,90 |
| HPV | | V40_06 | | Relación de GMT (HPV/V40_06) | | |
| N | GMT | N | GMT | Valor | IC del 95% | |
| 114 | 4261,5 | 69 | 6161,9 | 0,69 | 0,52 | 0,91 |

(continuación)

| | | | | Relación de GMT (HPV/V20_06) | | |
|--|--------|--------|--------|---------------------------------|------------|------|
| HPV | | V20_06 | | Valor | IC del 95% | |
| N | GMT | N | GMT | | LI | LS |
| 114 | 4261,5 | 63 | 5141,9 | 0,83 | 0,64 | 1,08 |
| V40_02 = HPV-16/18(40,40) AS04 0,2 m V40_06 = HPV-16/18(40,40) AS04 0,6 m V20_06 = HPV-16/18(20,20) AS04 0,6 m HPV = HPV-16/18(20,20) AS04 0,1,6 m GMT = media geométrica del título de anticuerpo N = Número de sujetos con resultados de pre-vacunación disponibles IC del 95% = intervalo de confianza del 95% para la relación de GMT (modelo de ANOVA-varianza de acervo) LI = límite inferior, LS = límite superior | | | | | | |

Tabla 15. No-inferioridad de la respuesta de los títulos anti-HPV-18 al programa de 2 dosis de la vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 en los 20-25 años de estrato de edades cuando se administra a diferentes dosificaciones y en diferentes programas en comparación con el programa de 3 dosis estándar en sujetos de 15–25 años, un mes después de la última dosis de vacuna activa (cohorte de ATP para inmunogenicidad)

| | | | | Relación de GMT (HPV/V40_02) | | |
|-----|--------|--------|--------|---------------------------------|------------|------|
| HPV | | V40_02 | | Valor | IC del 95% | |
| N | GMT | N | GMT | | LI | LS |
| 114 | 4261,5 | 54 | 2741,5 | 1,55 | 1,12 | 2,15 |
| | | | | Relación de GMT (HPV/V40_06) | | |
| HPV | | V40_06 | | Valor | IC del 95% | |
| N | GMT | N | GMT | | LI | LS |
| 114 | 4261,5 | 53 | 4230,4 | 1,01 | 0,74 | 1,36 |
| | | | | Relación de GMT (HPV/V20_06) | | |
| HPV | | V20_06 | | Valor | IC del 95% | |
| N | GMT | N | GMT | | LI | LS |
| 114 | 4261,5 | 49 | 3523,3 | 1,21 | 0,86 | 1,71 |

(continuación)

| |
|--|
| V40_02 = HPV-16/18(40,40) AS04 0,2 m |
| V40_06 = HPV-16/18(40,40) AS04 0,6 m |
| V20_06 = HPV-16/18(20,20) AS04 0,6 m |
| HPV = HPV-16/18(20,20) AS04 0,1,6 m |
| GMT = media geométrica del título de anticuerpo |
| N = Número de sujetos con resultados de pre-vacunación disponibles |
| IC del 95% = intervalo de confianza del 95% para la relación de GMT (modelo de ANOVA - varianza de acervo) |
| LI = límite inferior, LS = límite superior |

Conclusiones generales:

5 Un total de 960 sujetos fueron vacunados en este estudio (240 sujetos en el grupo 40/40 M0,2, 241 sujetos en el grupo 40/40 M0,6, 240 sujetos en el grupo 20/20 M0,6 y 239 sujetos en el grupo HPV-16/18 L1 VLP AS04 estándar). Tenían 17,2 ± 4,3 años de edad (media ± D.E.) en promedio. La mayoría de ellos eran caucásicos blancos/de ascendencia europea (96,7%).

Todos los sujetos en todos los grupos fueron seropositivos un mes después del curso de vacunación completo (en el mes 3 [un mes después de la dosis II en el grupo 40/40 M0,2] y el mes 7 [un mes después de la dosis II en los grupos 40/40 M0,6 y 20/20 M0,6 y un mes después de la dosis III en el grupo HPV]). Todos los sujetos fueron también seropositivos en el mes 3, un mes después de la dosis I en los grupos 40/40 M0,6 y 20/20 M0,6.

10 Para ambos antígenos, la interacción de edad-grupo no fue estadísticamente significativa en la cohorte de ATP. Para HPV-16, la vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 estándar fue superior a la 40/40 M0,2 pero no a la 40/40 M0,6 y 20/20 M0,6. Para HPV-18, la vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 estándar no fue superior a ninguno de los tres grupos de dos dosis.

Con respecto a la respuesta de HPV-16:

15 Para cada estrato de edad, el grupo 40/40 M0,6 fue no inferior a la vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 estándar en los sujetos de 15–25 años de edad.

Para cada estrato de edades, el grupo 20/20 M0,6 fue no inferior a la vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 estándar en los sujetos de 15–25 años de edad, salvo por los sujetos de 20 a 25 años de edad.

20 El grupo 40/40 M0,2 fue no inferior a la vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 estándar en sujetos de 15–25 años de edad para el estrato de 9-14 años únicamente; no hubo evidencia de no inferioridad para estratos de 15-19 y 20-25 años en el grupo 40/40 M0,2, comparado con la vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 estándar en los sujetos de 15–25 años de edad.

Con respecto a la respuesta de HPV-18: para cada estrato de edades, cada grupo de programa de 2 dosis fue no inferior a la vacuna HPV-16/18 L1 VLP AS04 estándar en los sujetos de 15–25 años de edad, salvo por el grupo 40/40 M0,2 en sujetos de 20–25 años de edad para los que no hubo evidencia de no inferioridad.

25 **Ejemplo 3-Comparación de la inmunogenicidad de Cervarix™ (marca comercial del grupo de compañías GlaxoSmithKline) y Gardasil (marca comercial registrada de Merck & Co Inc)**

30 Dos vacunas contra HPV profilácticas han sido autorizadas recientemente en muchos países. Ambas usan partículas similares a virus (VLP) de proteínas de cápside L1 recombinantes de los tipos de HPV individuales para evitar lesiones precancerosas y cánceres cervicales por HPV-16 y -18. Cervarix™ contiene HPV-16 y -18 VLP producidas en sustrato de células de *Trichoplusia ni* Rix4446 usando un sistema de expresión de baculovirus y formuladas con el sistema de adyuvante inmunoestimulador propio 04 (AS04; compuesto de lípido A de 3-O-desacil-4'-monofosforilo [MPL] y sal de hidróxido de aluminio). Gardasil® contiene HPV-16 y -18 VLP producidas en la levadura *Saccharomyces cerevisiae* y formuladas con sal de sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo. Además, Gardasil® contiene VLP de tipos no oncogénicos HPV-6 y -11, que están implicados en 75–90% de verrugas genitales. Para ambas vacunas, la protección

35 contra infección con tipos oncogénicos HPV-16 y HPV-18 y lesiones precancerosas asociadas se ha demostrado en

ensayos clínicos aleatorizados. La protección se ha demostrado para por lo menos post-vacunación de 6,4 años para Cervarix™ y por lo menos 5 años para Gardasil®.

Este estudio ciego al observador, aleatorizado, comparó las dos vacunas en una sola población, bien definida de mujeres sanas de 18–45 años de edad, usando metodología idéntica para evaluar inmunogenicidad y seguridad. Cervarix™ y Gardasil® se administraron de conformidad con los programas de vacunación de tres dosis recomendadas (meses 0,1, 6 y meses 0, 2, 6, respectivamente). El intervalo de edades de 18–45 años se escogió para permitir caracterización completa de la respuesta inmunológica a la vacunación. Este intervalo de edad también provee condiciones astringentes para comparación de las dos vacunas, a medida que la respuesta inmunológica a la vacunación disminuye al aumentar la edad. Los niveles de anticuerpos neutralizantes inducidos por las dos vacunas se evaluaron usando una prueba de neutralización basada en pseudovirus (PBNA) (véase Harper et al. Lancet 2004; 364(9447):1757–65 y Harper et al. Lancet 2006; 367(9518):1247–55) a fin de comparar objetivamente las respuestas inmunológicas funcionales usando una prueba no desviada.

Un total de 1106 mujeres fueron reclutadas y vacunadas; 553 en cada grupo. Las vacunas y los programas de administración se muestran en la tabla 17.

Las tasas de seropositividad y las medias geométricas de los títulos (GMT) para anticuerpos HPV-16 y HPV-18, medidas por PBNA para inmunogenicidad en mujeres que eran seronegativas y ácido desoxirribonucleico (ADN) negativas antes de la vacunación para el antígeno HPV sometido a análisis, se muestran por estratificación de edades en la tabla 16. U mes después de completarse el curso de vacunación de tres dosis (mes 7), todas las mujeres en ambos grupos de vacuna habían seroconvertido para HPV-16 y HPV-18, salvo por dos mujeres de 27–35 años de edad en el grupo de Gardasil® que no seroconvirtieron para HPV-18. La tabla 16 también muestra resultados en el mes 6, es decir, después de la segunda dosis de vacuna.

Para todos los grupos combinados, GMT de anticuerpos neutralizantes medidas por PBNA en mujeres en la cohorte vacunada total que tuvieron infección natural aclarada (es decir, seropositivas y ADN negativas en el mes 0 para el antígeno HPV sometido a análisis) fueron 180,1 DE₅₀ (dosis efectiva que producía 50% de respuesta) [intervalo de confianza del 95% (IC): 153,3, 211,4] para HPV-16 y 137,3 DE₅₀ [IC del 95%: 112,2, 168,0] para HPV-18. Para ambas vacunas, las GMT de anticuerpos neutralizantes en el mes 7 en mujeres en la cohorte de ATP para inmunogenicidad que fueron seronegativas y ADN negativas antes de la vacunación para el antígeno HPV sometido a análisis (tabla 16) estuvieron muy por arriba de aquellas asociadas con infección natural. La no inferioridad de respuestas inmunológicas de HPV-16 y -18 de Cervarix™ frente a Gardasil® se mostró en todos los tres grupos de edades para HPV-16 y HPV-18 (tabla 16). GMT de anticuerpo neutralizante anti-HPV-16 y -18 en el mes 7 fueron 3,7 y 7,3 veces más altas, respectivamente, en el grupo Cervarix™ que en el grupo Gardasil® en mujeres de 18–26 años de edad (tabla 16). Comparado con Gardasil®, anti-HPV-16 y -18 GMT con Cervarix™ fueron 4,8 y 9,1 veces más altas en mujeres de 27–35 años de edad y 2,3 y 6,8 veces más altas en mujeres de 36–45 años de edad, respectivamente (tabla 16). No se vieron diferencias en anti-HPV-16 GMT entre los dos grupos de vacuna antes de la dosis tres (tabla 16). El análisis de la cinética de anticuerpos antes de tres dosis (mes 6) mostró que los niveles de anticuerpo anti-HPV-18 ya fueron superiores en el grupo Cervarix™ que en el grupo Gardasil® después de dos dosis de vacuna; el límite inferior del CI al 97,6% de doble lado para la relación de GMT fue > 1 en todos los grupos (tabla 16).

La prueba de superioridad realizada en la cohorte vacunada total (independientemente del seroestado de HPV y del estado de ADN de HPV antes de la vacunación) confirmó que los niveles de anticuerpo neutralizantes inducidos por Cervarix™ fueron más altos que los inducidos por Gardasil® para cada antígeno en todos los grupo de edades (p<0,0001).

TABLA 16. Tasa de seropositividad, GMT y relaciones de GMT para anticuerpos neutralizantes del suero HPV-16 y HPV-18 medidos por prueba de neutralización basada en pseudovirión en los meses 6 y 7 (seronegativo y ADN negativo antes de la vacunación)

(a) 18–26 años

| Antígeno | Mes | Cervarix™ | | | | Gardasil® | | | | Relación de GMT | 97,6% de IC |
|----------|-----|-----------|-----------------|----|----------------------|-----------|------------------|----|---------------------|-----------------|-------------|
| | | N | % [IC del 95%] | SP | GMT [IC del 95%] | N | % [IC del 95%] | SP | GMT [IC del 95%] | | |
| HPV-16 | 6 | 104 | 100 [96,5, 100] | | 1628 [1304, 2032] | 102 | 99,0 [94,7, 100] | | 1592 [1204, 2106] | 1,0 | 0,7, 1,5 |
| | 7 | 104 | 100 [96,5, 100] | | 36792 [29266, 46254] | 103 | 100 [96,5, 100] | | 10053 [8136, 12422] | 3,7 | 2,6, 5,2 |

(continuación)

| Antígeno | Mes | Cervarix™ | | | | Gardasil® | | | | Relación de GMT | 97,6 % de IC |
|----------|-----|-----------|------------------|--------|----------------------|-----------|-------------------|----|-------------------|-----------------|--------------|
| | | N | % [IC 95%] | SP del | GMT [IC del 95%] | N | % [IC del 95%] | SP | GMT [IC del 95%] | | |
| HPV-18 | 6 | 118 | 99,2 [95,4, 100] | | 686 [549, 858] | 130 | 93,1 [87,3, 96,8] | | 234 [187, 294] | 2,9 | 2,0, 4,2 |
| | 7 | 118 | 100 [96,9, 100] | | 16487 [13384, 20310] | 131 | 100 [97,2, 100] | | 2258 [1809, 2818] | 7,3 | 5,1, 10,4 |

(b) 27–35 años

| Antígeno | Mes | Cervarix™ | | | | Gardasil® | | | | Relación de GMT | 97,6 % de IC |
|----------|-----|-----------|-------------------|--------|----------------------|-----------|-------------------|----|-------------------|-----------------|--------------|
| | | N | % [IC 95%] | SP del | GMT [IC del 95%] | N | % [IC del 95%] | SP | GMT [IC del 95%] | | |
| HPV-16 | 6 | 90 | 100 [96,0, 100] | | 1263 [893, 1787] | 84 | 98,8 [93,5, 100] | | 1014 [738, 1394] | 1,2 | 0,7, 2,1 |
| | 7 | 90 | 100 [96,05, 100] | | 23908 [18913, 30222] | 85 | 100 [95,8, 100] | | 4958 [3896, 6311] | 4,8 | 3,3, 7,1 |
| HPV-18 | 6 | 102 | 97,1 [91,6, 99,4] | | 429 [326, 564] | 100 | 84,0 [75,3, 90,6] | | 176 [133, 233] | 2,4 | 1,6, 3,8 |
| | 7 | 102 | 100 [96,4, 100] | | 9502 [7519, 12008] | 101 | 98,0 [93,0, 99,8] | | 1043 [790, 1378] | 9,1 | 6,0, 13,8 |

(c) 36–45 años

| Antígeno | Mes | Cervarix™ | | | | Gardasil® | | | | Relación de GMT | 97,6 % de IC |
|----------|-----|-----------|-------------------|--------|----------------------|-----------|-------------------|----|-------------------|-----------------|--------------|
| | | N | % [IC 95%] | SP del | GMT [IC del 95%] | N | % [IC del 95%] | SP | GMT [IC del 95%] | | |
| HPV-16 | 6 | 96 | 99,9 [94,3, 100] | | 1730 [1215, 2463] | 81 | 100 [95,5, 100] | | 1917 [1361, 2698] | 0,9 | 0,5, 1,6 |
| | 7 | 96 | 100 [96,2, 100] | | 17302 [13605, 22002] | 83 | 100 [95,7, 100] | | 7634 [5916, 9853] | 2,3 | 1,5, 3,4 |
| HPV-18 | 6 | 110 | 97,3 [92,2, 99,4] | | 619 [447, 857] | 89 | 87,6 [79,0, 93,7] | | 169 [127, 224] | 3,7 | 2,2, 6,1 |
| | 7 | 110 | 100 [96,7, 100] | | 9846 [7835, 12372] | 91 | 100 [96,0, 100] | | 1439 [1105, 1873] | 6,8 | 4,6, 10,2 |

(continuación)

GMT, media geométrica del título de anticuerpo; SP = seropositividad (definida como título de anticuerpo neutralizante \geq 40 DE₅₀)

Relación de GMT = GMT de *Cervarix*TM dividida por GMT de *Gardasil*[®] en el mes 6 y el mes 7 calculada usando un modelo de ANOVA en la transformación de log₁₀ de los títulos en cada cohorte de edad

Tabla 17. Composición de las vacunas de estudio y programas de administración

| | <i>Cervarix</i>TM | <i>Gardasil</i>[®] |
|-----------------------------------|---|---|
| Antígenos | 20 µg HPV-16 VLP 20 µg HPV-18 VLP | 40 µg HPV-16 VLP 20 µg HPV-18 VLP 20 µg HPV-6 VLP 40 µg HPV-11 VLP |
| Sistema de expresión | Sistema de vector de expresión de Baculovirus en sustrato de células <i>Trichoplusia ni</i> Rix4446 | Levadura <i>Saccharomyces cerevisiae</i> |
| Adyuvante | AS04 [50 µg MPL y 500 µg Al(OH) ₃] | 225 µg de hidroxifosfato-sulfato de aluminio amorfo |
| Programa de administración | | |
| Mes 0 | <i>Cervarix</i> TM | <i>Gardasil</i> [®] |
| Mes 1 | <i>Cervarix</i> TM | Placebo [500 µg Al(OH) ₃] |
| Mes 2 | Placebo [500 µg Al(OH) ₃] | <i>Gardasil</i> [®] |
| Mes 6 | <i>Cervarix</i> TM | <i>Gardasil</i> [®] |

MPL, lípido A 3-O-desacil-4'-monofosforilo

REVINDICACIONES

- 5 1.- Una composición que comprende partículas similares a virus (VLP) de HPV 16 y HPV 18 junto con un excipiente farmacéuticamente aceptable, para su uso como una vacuna en la prevención de enfermedad o infección relacionada con papilomavirus humano en un sujeto en el que la vacuna se formula para administración a un sujeto de 14 años de edad o por debajo de esa edad de conformidad con un régimen de dos dosis que consiste en una primera dosis y una segunda dosis.
- 2.- Una composición para usar de conformidad con la reivindicación 1 en la que la segunda dosis es para administrarse 2 o 3 meses después de la primera dosis.
- 10 3.- Una composición para usar de conformidad con la reivindicación 1 en la que la segunda dosis es para administrarse más de dos meses después de la primera dosis.
- 4.- Una composición para usar de conformidad con la reivindicación 3 en la que la segunda dosis es para administrarse 6 meses después de la primera dosis.
- 5.- Una composición para usar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en la que la vacuna además comprende un adyuvante.
- 15 6.- Una composición para usar de conformidad con la reivindicación 5 en la que el adyuvante comprende una sal de aluminio.
- 7.- Una composición para usar de conformidad con la reivindicación 6 en la que la sal de aluminio es hidróxido de aluminio.
- 20 8.- Una composición para usar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7 en la que el adyuvante comprende un derivado de lípido A.
- 9.- Una composición su uso usar de conformidad con la reivindicación 8 en la que el adyuvante comprende 3D-MPL e hidróxido de aluminio.
- 25 10.- Una composición para su uso de conformidad con cualquier reivindicación precedente en la que cada una de las 2 dosis comprende más de 20 µg de cada una de HPV 16 VLP y HPV 18 VLP o 20 µg o 40 µg de cada una de HPV 16 VLP y HPV 18 VLP.
- 11.- Una composición para usar de conformidad con cualquier reivindicación precedente en la que las VLP comprenden L1.
- 12.- Una composición para usar de conformidad con cualquier reivindicación precedente en la que solo las VLP de los tipos 16 y 18 de HPV están presentes en la vacuna.
- 30 13.- Una composición para usar de conformidad con cualquier reivindicación precedente en la que la vacuna es para la prevención de enfermedad o infección relacionada con el virus de papiloma humano en mujeres.

Figura 1

GMT para títulos de anticuerpo anti-HPV-16 por estrato de edades y por grupo en sujetos seronegativos en pre-vacunación, un mes después de la última dosis de vacuna de HPV (cohorte de ATP para inmunogenicidad)

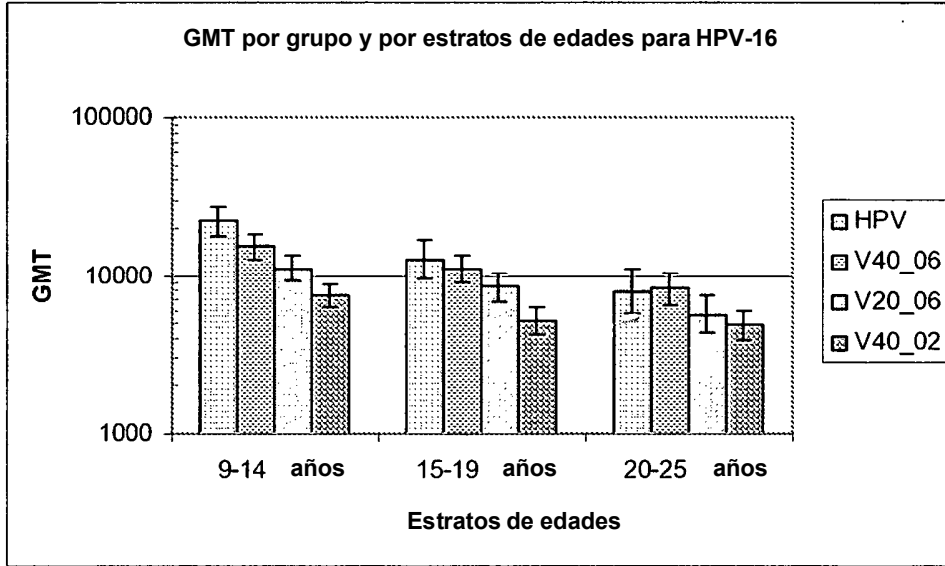


Figura 2

GMT para títulos de anticuerpo anti-HPV-18 por estrato de edades y por grupo en sujetos seronegativos en pre-vacunación, un mes después de la última dosis de vacuna de HPV (cohorte de ATP para inmunogenicidad)

