

Tabla 34
Resumen de los ensayos de liberación para el lote tetraivalente en envase definitivo V501 VAI 037 T003 (estabilidad en viales)

Ensayo	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados		
			Lote de PTAG V501 VAI 025 T003	Lote de PTAG V501 VAI 031 T005	Lote de PTED V501 VAI 037 T003
Esterilidad	PC-9110.001	Sin crecimiento	Sin crecimiento ^a	Sin crecimiento	Sin crecimiento
Endotoxina ^b	PC-9110.878	≤10 EU/ml ^c			<5 UE/ml ^e
Seguridad general	PC-9110.002	Sin pérdida de peso ni muerte			Sin pérdida de peso ni muerte
Volumen recuperable ^b	PC-9110.269	≥0.5 ml			>0.5 ml ^e
PRIV (tipo 6)	PC-9110.769	≥20 unidades/ml			40 unidades/ml
PRIV (tipo 11)	PC-9110.769	≥40 unidades/ml			94 unidades/ml
PRIV (tipo 16)	PC-9110.769	≥40 unidades/ml			91 unidades/ml
PRIV (tipo 18)	PC-9110.769	≥20 unidades/ml			46 unidades/ml
Identidad	PC-9110.769	Pasa	N/A ^d	N/A	Pasa
Grado de adsorción (tipo 6)	PC-9110.769	≥90%			>99%
Grado de adsorción (tipo 11)	PC-9110.769	≥90%			>99%
Grado de adsorción (tipo 16)	PC-9110.769	≥90%			>99%
Grado de adsorción (tipo 18)	PC-9110.769	≥90%			>99%

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Tabla 34 (cont.)
Resumen de los ensayos de liberación para el lote tetraivalente en envase definitivo V501 VAI 037 T003 (estabilidad en viales)

Ensayo	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados	
			Lote de PTAG V501 VAI 025 T003 Frasco 1: 0.42 mg/ml Frasco 2: 0.40 mg/ml Frasco 3: 0.42 mg/ml	Lote de PTAG V501 VAI 031 T005 N/A
Aluminio ^b	PC 9110.699	0.35-0.62 mg/ml		
pH	PEO 224-388	5.7-6.7		6.3
Punto de congelación	PEO 224-384	-1.28 a -0.96 °C	N/A	-1.15 °C
Aspecto físico	CA ^c	Líquido blanco turbio		Líquido blanco turbio
Concentración calculada de proteínas (tipo 6)	Cálculo ^d	32-48 µg/ml	40 µg/ml	40 µg/ml
Concentración calculada de proteínas (tipo 11)		64-96 µg/ml	81 µg/ml	81 µg/ml
Concentración calculada de proteínas (tipo 16)		64-96 µg/ml	80 µg/ml	80 µg/ml
Concentración calculada de proteínas (tipo 18)		32-48 µg/ml	40 µg/ml	40 µg/ml

PTAG: producto tetraivalente adsorbido a granel; PTED: producto tetraivalente en el envase definitivo; PC: procedimiento de control; PEO: procedimiento estándar de operación.

^a Resultados para el producto a granel y los frascos envasados 1, 2 y 3 del lote V501 VAI 037 T003.

^b Las muestras se tomaron al inicio, a la mitad y al final del proceso de llenado para el envase definitivo.

^c UE: unidades de endotoxina

^d N/A: No aplicable

^e Los resultados concuerdan para las muestras analizadas al inicio, a la mitad y al final del llenado.

^f CA se refiere a "color y aspecto".

^g Cálculo: Peso de PMAG (µg) x proteínas del PMAG (µg/ml) / peso de PTAG (µg). PMAG: producto monovalente adsorbido a granel; PTAG: producto tetraivalente adsorbido a granel.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Verone
Apooderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldenti
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Tabla 35

Resumen de los ensayos de liberación para los lotes tetraivalentes en envase definitivo V501 VAS 032 T001 y V501 VAS 032 T002 (estabilidad en jeringas)

Ensayo	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados			
			Lote de PTAG V501 VAI 031 T001	Lote de PTED V501 VAS 032 T001	Lote de PTAG V501 VAI 031 T002	Lote de PTED V501 VAS 032 T002
Esterilidad	PC-9110.001	Sin crecimiento	Sin crecimiento	Sin crecimiento	Sin crecimiento	Sin crecimiento ^a
Endotoxina ^b	PC-9110.678	≤10 EU/ml ^c	≤10 UE/ml	<5 UE/ml ^d	<10 UE/ml	<5 UE/ml ^e
Inyectabilidad	PC-9110.269	Pasa	Pasa	Pasa	Pasa	Pasa
Seguridad general	PC-9110.002	Sin pérdida de peso ni muerte	N/A ^e	Sin pérdida de peso ni muerte	N/A	Sin pérdida de peso ni muerte
Volumen recuperable ^b	PC-9110.269	0.50-0.64 ml		Inicio: 0.53 ml Mitad: 0.53 ml Fin: 0.54 ml	Inicio: 0.54 ml Mitad: 0.54 ml Fin: 0.54 ml	
PRIV (tipo 6)	PA-919.4056	≥20 unidades/ml	41 µg/ml ^f	39 unidades/ml	46 µg/ml	37 unidades/ml
PRIV (tipo 11)	PA-919.4056	≥40 unidades/ml	76 µg/ml ^f	83 unidades/ml	79 µg/ml	68 unidades/ml
PRIV (tipo 16)	PA-919.4056	≥40 unidades/ml	83 µg/ml ^f	77 unidades/ml	87 µg/ml	76 unidades/ml
PRIV (tipo 18)	PA-919.4056	≥20 unidades/ml	40 µg/ml ^f	44 unidades/ml	35 µg/ml	33 unidades/ml
Identidad	PA-919.4056	Pasa	N/A	Pasa	N/A	Pasa
Grado de adsorción (tipo 6)	PA-919.4057	≥90%	>99%	>99%	>99%	>99%
Grado de adsorción (tipo 11)	PA-919.4057	≥90%	>99%	>99%	>99%	>99%
Grado de adsorción (tipo 16)	PA-919.4057	≥90%	>99%	>99%	>99%	>99%
Grado de adsorción (tipo 18)	PA-919.4057	≥90%	>99%	>99%	>99%	>99%

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Berone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Dario Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Tabla 35 (cont.)

Resumen de los ensayos de liberación para los lotes tetraivalentes en envase definitivo V501 VAS 032 T001 y V501 VAS 032 T002 (estabilidad en jeringas)

Ensayo	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados			
			Lote de PTAG V501 VAI 031 T001	Lote de PTED V501 VAS 032 T001	Lote de PTAG V501 VAI 031 T002	Lote de PTED V501 VAS 032 T002
Aluminio ^b	PC 9110.699	0.35-0.62 mg/ml	0.42 mg/ml	Inicio: 0.42 mg/ml Mitad: 0.42 mg/ml Fin: 0.42 mg/ml	0.43 mg/ml	Inicio: 0.39 mg/ml Mitad: 0.39 mg/ml Fin: 0.39 mg/ml
pH	PEO 224-388	5.7-6.7	6.2	6.3	6.3	6.3
Punto de congelación	PEO 224-384X	-1.28 a -0.96 °C	-1.15 °C	-1.14 °C	-1.15 °C	-1.15 °C
Aspecto físico	CA ^e	Líquido blanco turbio.	N/A	Líquido blanco turbio	N/A	Líquido blanco turbio

PTAG: producto tetraivalente adsorbido a granul; PTED: producto tetraivalente en el envase definitivo; PA: procedimiento analítico; PC: procedimiento de control; PEO: procedimiento estándar de operación.

^a Los ensayos de esterilidad se realizaron dos veces por fluctuaciones en el monitoreo ambiental durante el llenado.

^b Las muestras se tomaron al inicio, a la mitad y al final del proceso de llenado para el envase definitivo.

^c UE: unidades de endotoxina

^d Los resultados concuerdan para las muestras analizadas al inicio, a la mitad y al final del llenado.

^e N/A: No aplicable

^f La ensayo se realizó inadvertidamente con el patrón equivocado.

^g CA se refiere a "color y aspecto".

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Merone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 18436

Tabla 36

Resumen de los ensayos de liberación para los lotes tetraivalentes en envase definitivo V501 VAS 032 T003 y V501 VAS 032 T004 (estabilidad en jeringas)

Ensayo	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados			
			Lote de PTAG V501 VAI 025 T003 Sin crecimiento ^a	Lote de PTED V501 VAS 032 T003 Sin crecimiento ^b	Lote de PTAG V501 VAI 031 T003 Sin crecimiento	Lote de PTED V501 VAS 032 T004 Sin crecimiento
Esterilidad	PC 9110.001	Sin crecimiento	<5 UE/ml ^b	<5 UE/ml ^b		
Endotoxina ^c	PC 9110.678	≤10 EU/ml ^d	Pasa	Pasa		
Inyectabilidad	PC 9110.269	Pasa	Pasa	Pasa		
Seguridad general	PC 9110.002	Sin pérdida de peso ni muerte	Sin pérdida de peso ni muerte	Sin pérdida de peso ni muerte		
Volumen recuperable ^e	PC 9110.269	0.50-0.64 ml	Inicio: 0.54 ml Mitad: 0.54 ml Fin: 0.55 ml	Inicio: 0.54 ml Mitad: 0.54 ml Fin: 0.55 ml	Inicio: 0.57 ml Mitad: 0.55 ml Fin: 0.53 ml	
PRIV (tipo 6)	PA 919.4056	≥20 unidades/ml	40 unidades/ml	40 unidades/ml	37 unidades/ml ^b	
PRIV (tipo 11)	PA 919.4056	≥40 unidades/ml	85 unidades/ml	85 unidades/ml	78 unidades/ml ^b	
PRIV (tipo 16)	PA 919.4056	≥40 unidades/ml	89 unidades/ml	89 unidades/ml	71 unidades/ml ^b	
PRIV (tipo 18)	PA 919.4056	≥20 unidades/ml	45 unidades/ml	45 unidades/ml	39 unidades/ml ^b	
Identidad	PA 919.4056	Pasa	Pasa	Pasa	Pasa	
Grado de adsorción (tipo 6)	PA 919.4057	≥90%	>99%	>99%	>99%	
Grado de adsorción (tipo 11)	PA 919.4057	≥90%	>99%	>99%	>99%	
Grado de adsorción (tipo 16)	PA 919.4057	≥90%	>99%	>99%	>99%	
Grado de adsorción (tipo 18)	PA 919.405	≥90%	>99%	>99%	>99%	
			N/A ^e	N/A		

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldental
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436
[Signature]
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Nerone
Apoderado

Tabla 36 (cont.)
Resumen de los ensayos de liberación para los lotes tetraivalentes en envase definitivo V501 VAS 032 T003 y V501 VAS 032 T004 (estabilidad en jeringas)

Ensayo	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados			
			Lote de PTAG V501 VAI 025 T003	Lote de PTED V501 VAS 032 T003	Lote de PTAG V501 VAI 031 T003	Lote de PTED V501 VAS 032 T004
Aluminio ^c	PC 9110.699	0.35-0.62 mg/ml	Frasco 1: 0.42 mg/ml Frasco 2: 0.40 mg/ml Frasco 3: 0.42 mg/ml	Inicio: 0.42 mg/ml Mitad: 0.42 mg/ml Fin: 0.41 mg/ml		Inicio: 0.36 mg/ml Mitad: 0.36 mg/ml Fin: 0.37 mg/ml
pH	PEO 224-388	5.7-6.7		6.2		6.3
Punto de congelación	PEO 224-384X	-1.28 a -0.96 °C		-1.14 °C		-1.14 °C
Aspecto físico	CA ^b	Líquido blanco turbio	N/A	Líquido blanco turbio	N/A	Líquido blanco turbio
Concentración calculada de proteínas (tipo 6)	Cálculo ^f	32-48 µg/ml	40 µg/ml	N/A	40 µg/ml	N/A
Concentración calculada de proteínas (tipo 11)		64-96 µg/ml	81 µg/ml		81 µg/ml	
Concentración calculada de proteínas (tipo 16)		64-96 µg/ml	80 µg/ml		80 µg/ml	
Concentración calculada de proteínas (tipo 18)		32-48 µg/ml	40 µg/ml		40 µg/ml	

PTAG: producto tetraivalente adsorbido a granel; PTED: producto tetraivalente en el envase definitivo; PA: procedimiento analítico; PC: procedimiento de control; PEO: procedimiento estándar de operación.
^a Resultados para el producto a granel y los frascos envasados 1, 2 y 3.
^b Los ensayos de esterilidad se realizaron dos veces por fluctuaciones en el monitoreo ambiental durante el llenado.
^c Las muestras se tomaron al inicio, a la mitad y al final del proceso de llenado para el envase definitivo.
^d UE: unidades de endotoxina
^e N/A: No aplicable
^f Los resultados concuerdan para las muestras analizadas al inicio, a la mitad y al final del llenado.
^g El resultado es un promedio de seis repeticiones.
^h CA se refiere a "color y aspecto".
ⁱ Cálculo: Peso de PMAG (kg) x proteínas del PMAG (µg/ml) y peso de PTAG (kg). PMAG: producto monovalente adsorbido a granel; PTAG: producto tetraivalente adsorbido a granel.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 José Verone
 Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darío Goldental
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

Tabla 37

Resumen de los ensayos de liberación para los lotes tetraivalentes en envase definitivo V501 VAS 032 T005 y V501 VAS 032 T006 (estabilidad en jeringas)

Ensayo	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados			
			Lote de PTAG V501 VAI 031 T004	Lote de PTED V501 VAS 032 T005	Lote de PTAG V501 VAI 031 T005	Lote de PTED V501 VAS 032 T006
Esterilidad	PC-9110.001	Sin crecimiento	Sin crecimiento	Sin crecimiento	Sin crecimiento	Sin crecimiento
Endotoxina ^a	PC-9110.678	≤10 EU/ml ^b	<5 UE/ml ^b	<5 UE/ml ^b	<5 UE/ml ^b	<5 UE/ml ^b
Inyectabilidad	PC-9110.269	Pasa	Pasa	Pasa	Pasa	Pasa
Seguridad general	PC-9110.002	Sin pérdida de peso ni muerte	Sin pérdida de peso ni muerte	Sin pérdida de peso ni muerte	Sin pérdida de peso ni muerte	Sin pérdida de peso ni muerte
Volumen recuperable ^a	PC-9110.269	0.50-0.64 ml	Inicio: 0.58 ml Mitad: 0.58 ml Fin: 0.56 ml	Inicio: 0.58 ml Mitad: 0.58 ml Fin: 0.56 ml	Inicio: 0.54 ml Mitad: 0.54 ml Fin: 0.52 ml	Inicio: 0.54 ml Mitad: 0.54 ml Fin: 0.52 ml
PRIV (tipo 6)	PA-919.4056	≥20 unidades/ml	36 unidades/ml ^b	36 unidades/ml ^b	37 unidades/ml ^b	37 unidades/ml ^b
PRIV (tipo 11)	PA-919.4056	≥40 unidades/ml	62 unidades/ml ^b	62 unidades/ml ^b	81 unidades/ml ^b	81 unidades/ml ^b
PRIV (tipo 16)	PA-919.4056	≥40 unidades/ml	81 unidades/ml ^b	81 unidades/ml ^b	84 unidades/ml ^b	84 unidades/ml ^b
PRIV (tipo 18)	PA-919.4056	≥20 unidades/ml	39 unidades/ml ^b	39 unidades/ml ^b	38 unidades/ml ^b	38 unidades/ml ^b
Identidad	PA-919.4056	Pasa	Pasa	Pasa	Pasa	Pasa
Grado de adsorción (tipo 6)	PA-919.4057	≥90%	>99%	>99%	>99%	>99%
Grado de adsorción (tipo 11)	PA-919.4057	≥90%	>99%	>99%	>99%	>99%
Grado de adsorción (tipo 16)	PA-919.4057	≥90%	>99%	>99%	>99%	>99%
Grado de adsorción (tipo 18)	PA-919.4057	≥90%	>99%	>99%	>99%	>99%

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Verone
Apoderado

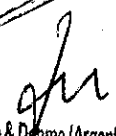
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. Sebastián Darfo Goldentur
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Tabla 37 (cont.): Resumen de los ensayos de liberación para los lotes tetravalentes en envase definitivo V501 VAS 032 T005 y V501 VAS 032 T006 (estabilidad en jeringas)

Ensayo	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados			
			Lote de PTAG V501 VAI 031 T004	Lote de PTED V501 VAS 032 T005	Lote de PTAG 501 VAI 031 T005	Lote de PTED V501 VAS 032 T006
Aluminio ^a	PC 9110.699	0.35-0.62 mg/ml	N/A	Inicio: 0.38 mg/ml Mitad: 0.40 mg/ml Fin: 0.38 mg/ml	N/A	Inicio: 0.37 mg/ml Mitad: 0.36 mg/ml Fin: 0.34 mg/ml, 0.41 mg/ml, 0.56 mg/ml
pH	PEO 224-388	5.7-6.7		6.3		6.3
Punto de congelación	PEO 224-384X	-1.28 a -0.96 °C		-1.14 °C		-1.15 °C
Aspecto físico	CA ^g	Líquido blanco turbio	Líquido blanco turbio			
Concentración calculada de proteínas (tipo 6)	Cálculo ^h	32-48 µg/ml	40 µg/ml	40 µg/ml	40 µg/ml	N/A
Concentración calculada de proteínas (tipo 11)		64-96 µg/ml	81 µg/ml	81 µg/ml	81 µg/ml	
Concentración calculada de proteínas (tipo 16)		64-96 µg/ml	80 µg/ml	80 µg/ml	80 µg/ml	
Concentración calculada de proteínas (tipo 18)		32-48 µg/ml	40 µg/ml	40 µg/ml	40 µg/ml	

PTAG: producto tetravalente adsorbido a granel; PTED: producto tetravalente en el envase definitivo; PA: procedimiento analítico; PC: procedimiento de control; PEO: procedimiento estándar de operación.

- ^a Las muestras se tomaron al inicio, a la mitad y al final del proceso de llenado para el envase definitivo.
- ^b UE: unidades de endotoxina
- ^c N/A: No aplicable
- ^d Los resultados concuerdan para las muestras analizadas al inicio, a la mitad y al final del llenado.
- ^e El resultado es un promedio de seis repeticiones.
- ^f El resultado original estaba fuera de las especificaciones. Se repitió la ensayo dos veces. Se reportan los tres resultados.
- ^g CA se refiere a "color y aspecto".
- ^h Cálculo: Peso de PMAG (µg) x proteínas del PMAG (µg/ml) / peso de PTAG (µg). PMAG: producto monovalente adsorbido a granel; PTAG: producto tetravalente adsorbido a granel.


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 José Berone
 Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Carlo Goldentul
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRÍCULA NACIONAL 18436

Tabla 38

Resumen de los ensayos de liberación para los lotes tetraivalentes en envase definitivo V501 VAS 033 T001 y V501 VAS 033 T002 (estabilidad de las jeringa)

Ensayo	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados			
			Lote de PTAG V501 VAI 031 T001	Lote de PTED V501 VAS 033 T001	Lote de PTAG V501 VAI 031 T002	Lote de PTED V501 VAS 033 T002
Esterilidad	PC 9110.001	Sin crecimiento	Sin crecimiento	Sin crecimiento ^a	Sin crecimiento	Sin crecimiento ^a
Endotoxina ^b	PC 9110.678	≤10 EU/ml ^c	<10 UE/ml	<5 UE/ml ^d	<10 UE/ml	<5 UE/ml ^d
Inyectabilidad	PC 9110.269	Pasa	Pasa	Pasa	Pasa	Pasa
Seguridad general	PC 9110.002	Sin pérdida de peso ni muerte	N/A ^e	Sin pérdida de peso ni muerte	N/A	Sin pérdida de peso ni muerte
Volumen recuperable ^b	PC 9110.269	0.50-0.64 ml		Inicio: 0.54 ml Mitad: 0.57 ml Fin: 0.54 ml	Inicio: 0.54 ml Mitad: 0.54 ml Fin: 0.54 ml	
PRIV (tipo 6)	PA 919.4056	≥20 unidades/ml	41 µg/ml ^f	38 unidades/ml	46 µg/ml	44 unidades/ml
PRIV (tipo 11)	PA 919.4056	≥40 unidades/ml	76 µg/ml ^f	80 unidades/ml	79 µg/ml	78 unidades/ml
PRIV (tipo 16)	PA 919.4056	≥40 unidades/ml	83 µg/ml ^f	82 unidades/ml	87 µg/ml	87 unidades/ml
PRIV (tipo 18)	PA 919.4056	≥20 unidades/ml	40 µg/ml ^f	44 unidades/ml	35 µg/ml	38 unidades/ml
Identidad	PA 919.4056	Pasa	N/A	Pasa	N/A	Pasa
Grado de adsorción (tipo 6)	PA 919.4057	≥90%	>99%	>99%	>99%	>99%
Grado de adsorción (tipo 11)	PA 919.4057	≥90%	>99%	>99%	>99%	>99%
Grado de adsorción (tipo 16)	PA 919.4057	≥90%	>99%	>99%	>99%	>99%
Grado de adsorción (tipo 18)	PA 919.4057	≥90%	>99%	>99%	>99%	>99%

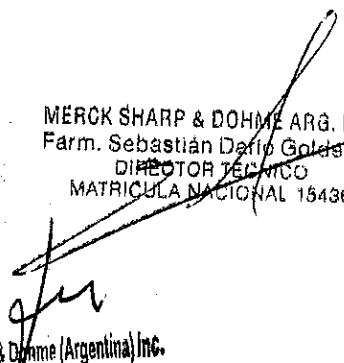

 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 José Berone
 Apoderado
 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastian Defeo Goldantu
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

Tabla 38 (cont.): Resumen de los ensayos de liberación para los lotes tetravalentes en envase definitivo
 V501 VAS 033 T001 y V501 VAS 033 T002 (estabilidad en jeringas)

Ensayo	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados			
			Lote de PTAG V501 VAI 031 T001	Lote de PTED V501 VAS 033 T001	Lote de PTAG V501 VAI 031 T002	Lote de PTED V501 VAS 033 T002
Aluminio ^b	PC 9110.699	0.35-0.62 mg/ml	0.42 mg/ml	Inicio: 0.43 mg/ml Mitad: 0.44 mg/ml Fin: 0.44 mg/ml	0.43 mg/ml	Inicio: 0.42 mg/ml Mitad: 0.42 mg/ml Fin: 0.41 mg/ml
pH	PEO 224-388	5.7-6.7	6.2	6.3	6.3	6.3
Punto de congelación	PEO 224-384X	-1.28 a -0.96 °C	-1.15 °C	-1.14 °C	-1.15 °C	-1.15 °C
Aspecto físico	CA ^g	Líquido blanco turbio	N/A	Líquido blanco turbio	N/A	Líquido blanco turbio

PTAG: producto tetravalente adsorbido a granul; PTED: producto tetravalente en el envase definitivo; PA: procedimiento analítico; PC: procedimiento de control; PEO: procedimiento estándar de operación.

^a Los ensayos de esterilidad se realizaron dos veces por fluctuaciones en el monitoreo ambiental durante el llenado.

^b Las muestras se tomaron al inicio, a la mitad y al final del proceso de llenado para el envase definitivo.

^c UE: unidades de endotoxina

^d Los resultados concuerdan para las muestras analizadas al inicio, a la mitad y al final del llenado.

^e N/A: No aplicable

^f La ensayo se realizó inadvertidamente con el patrón equivocado.

^g CA se refiere a "color y aspecto".

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 Jose Nerone
 Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darío Goldentul
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRÍCULA NACIONAL 15436

Tabla 39: Resumen de los ensayos de liberación para los lotes tetraivalentes en envase definitivo
V501 VAS 033 T003 y V501 VAS 033 T007 (estabilidad en jeringas)

Ensayo	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados			
			Lote de PTAG V501 VAI 025 T003 Sin crecimiento ^a	Lote de PTED 501 VAS 033 T003 Sin crecimiento ^b	Lote de PTAG V501 VAI 031 T003 Sin crecimiento	Lote de PTED V501 VAS 033 T007 Sin crecimiento
Esterilidad	PC 9110.001	Sin crecimiento				
Endotoxinas ^c	PC 9110.678	≤10 EU/ml ^d				
Injectabilidad	PC 9110.269	Pasa	<5 UE/ml ^e			Pasa
Seguridad general	PC 9110.002	Sin pérdida de peso ni muerte	Sin pérdida de peso ni muerte			Sin pérdida de peso ni muerte
Volumen recuperable ^c	PC 9110.269	0.50-0.64 ml	Inicio: 0.55 ml Mitad: 0.54 ml Fin: 0.54 ml			Inicio: 0.56 ml Mitad: 0.56 ml Fin: 0.55 ml
PRIV (tipo 6)	PA 919.4056	≥20 unidades/ml	42 unidades/ml			39 unidades/ml ^e
PRIV (tipo 11)	PA 919.4056	≥40 unidades/ml	83 unidades/ml			79 unidades/ml ^e
PRIV (tipo 16)	PA 919.4056	≥40 unidades/ml	91 unidades/ml			80 unidades/ml ^e
PRIV (tipo 18)	PA 919.4056	≥20 unidades/ml	41 unidades/ml			41 unidades/ml ^e
Identidad	PA 919.4056	Pasa	Pasa	N/A ^a	N/A	Pasa
Grado de adsorción (tipo 6)	PA 919.4057	≥90%	>99%			>99%
Grado de adsorción (tipo 11)	PA 919.4057	≥90%	>99%			>99%
Grado de adsorción (tipo 16)	PA 919.4057	≥90%	>99%			>99%
Grado de adsorción (tipo 18)	PA 919.4057	≥90%	>99%			>99%

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Getdentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

Tabla 39 (cont.): Resumen de los ensayos de liberación para los lotes tetraivalentes en envase definitivo V501 VAS 033 T003 y V501 VAS 033 T007 (estabilidad en jeringas)

Ensayo	Procedimiento	Criterios de aceptación	Resultados			
			Lote de PTAG V501 VAI 025 T003	Lote de PTED V501 VAS 033 T003	Lote de PTAG V501 VAI 031 T003	Lote de PTED V501 VAS 033 T007
Aluminio ^c	PC 9110.699	0.35-0.62 mg/ml	Frasco 1: 0.42 mg/ml Frasco 2: 0.40 mg/ml Frasco 3: 0.42 mg/ml	Inicio: 0.42 mg/ml Mitad: 0.42 mg/ml Fin: 0.41 mg/ml		Inicio: 0.41 mg/ml Mitad: 0.42 mg/ml Fin: 0.42 mg/ml
pH	PEO 224-388	5.7-6.7		6.2		6.3
Punto de congelación	PEO 224-384X	-1.28 a -0.96 °C		-1.14 °C		-1.15 °C
Aspecto físico	CA ^b	Líquido blanco turbio	N/A	Líquido blanco turbio	N/A	Líquido blanco turbio
Concentración calculada de proteínas (tipo 6)		32-48 µg/ml	40 µg/ml		40 µg/ml	
Concentración calculada de proteínas (tipo 11)		64-96 µg/ml	81 µg/ml		80 µg/ml	
Concentración calculada de proteínas (tipo 16)		64-96 µg/ml	80 µg/ml		80 µg/ml	N/A
Concentración calculada de proteínas (tipo 18)		32-48 µg/ml	40 µg/ml		40 µg/ml	

gfu
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Verone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. Sebastián Domingo Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Datos de estabilidad: Viales

En esta sección, los resultados de los estudios de estabilidad desarrollados en tres lotes a escala completa del Producto Cuadrivalente del Envase Final (PCEF) del vial se presentan para garantizar los 36 meses de caducidad.

Lotes monitoreados

Se encuentran disponibles datos de los tres lotes a escala completa de PCEF de los viales (lotes 0650435, 0653978, 0653735). Cada lote de PCEF fue formulado del Producto Adsorbido del Granel Monovalente (PAGM) elaborado a escala completa por el Proceso de Elaboración Final.

El almacenamiento entre 2-8° representa la condición de almacenamiento a largo plazo. Como tal, los datos obtenidos de esta condición de almacenamiento se usan para establecer la vida útil.

Características monitoreadas

Los métodos utilizados para evaluar la estabilidad del producto fueron seleccionados con la intención de asegurar la calidad del PCEF con respecto a la integridad del cerrado del envase, la adsorción al adyuvante, la potencia.

Resultados

Los resultados del PCEF llenado en viales se muestran de la Tabla 3.2.P.8.3.1-v0501-inyectable:1 a la Tabla 3.2.P.8.3.12-v0501-inyectable:3.

Los datos de estabilidad a largo plazo demuestran una estabilidad aceptable en respaldo a la vida útil del producto de 36 meses. Todos los resultados de apariencia física, pH, completitud de la adsorción, potencia, esterilidad y volumen recuperable para todos los lotes cumplen con las especificaciones y garantizan el período de expiración de 36 meses.

Jur
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

[Signature]
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentou.
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Tabla 3.2.P.8.3.1-v0501-inyectable:1
Resultados de estabilidad para el lote a escala completa 0650435, en viales de vidrio con los tapones Fluotec, entre 2-8 °C

Método de prueba	Criterio de Aceptación	Puntos de Tiempo (meses)											
		Inicial	3	6	9	12	14	18	24	36			
Apariencia física	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco ^a	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco
pH	5.7 - 6.7	6.3	6.1	6.2	6.2	6.3	6.2	6.2	6.3	6.1	NR	6.2	6.3
Complejidad de Adsorción	≥ 90%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%
	Tipo 6	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%
	Tipo 11	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%
	Tipo 16	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%
IVRP (unidades/mL)	Tipo 18	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%
	≥ 21	42	47	45	37	46	40 ^b	40	46	40	40 ^b	29	46
	≥ 45	87	92	86	74	84	87 ^c	82	84	82	87 ^c	71	95
	≥ 45	84	92	85	82	96	85 ^b	80	84	80	85 ^b	82	102
Esterilidad	Tipo 16	43	45	41	35	35	42 ^b	51	35	40	42 ^b	40	40
	≥ 18	43	45	41	35	35	42 ^b	51	35	40	42 ^b	40	40
Esterilidad	No crecimiento	No crecimiento	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	No crecimiento

NR: No requerido por protocolo.

^a Examinado al mes 1.

^b El resultado es el promedio de 8 replicados. Puntos de tiempo y evaluaciones adicionales desarrolladas para el análisis de tasa de pérdida.

^c El resultado es el promedio de 10 replicados. Puntos de tiempo y evaluaciones adicionales desarrolladas para el análisis de tasa de pérdida.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Verone
 Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
 Farm. Sebastián Carlo Galdentú
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRÍCULA NACIONAL 15436

2351

Tabla 3.2.P.8.3.1-v0501-inyectable:2
Resultados de estabilidad para el lote a escala completa 0653978, en los viales de vidrio con los tapones Fluotec, entre 2-8 °C

Método de prueba	Criterio de Aceptación	Inicial					24					36				
		Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco
pH	5.7 - 6.7	6.1	6.3	6.2	6.2	6.2	6.2	6.2	6.2	6.2	6.2	6.2	6.2	6.2	6.2	6.3
Complejidad de Adsorción	≥ 90%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%
	Tipo 6	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%
	Tipo 11	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%
	Tipo 16	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%
IVRP (unidades/mL)	Tipo 18	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%
	≥ 21	43 ^a	44	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42	42	45
	≥ 45	70 ^a	88	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	65	86
	≥ 45	68 ^a	66	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	70	77
Esterilidad	≥ 18	39 ^a	47	34	34	34	34	34	34	34	34	34	34	34	34	47
	No crecimiento	No crecimiento	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	No crecimiento

NR: No requerido por protocolo.

^a El resultado es el promedio de 8 replicados. Evaluaciones adicionales desarrolladas para el análisis de tasa de pérdida.

[Signature]
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 José Nerone
 Apoderado

[Signature]
 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
 Farm. Sebastián Darío Goldentú
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

236

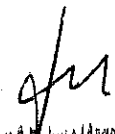
Tabla 3.2.P.8.3.1-v0501-inyectable:3
Resultados de estabilidad para el lote a escala completa 0653735, en viales de vidrio con los tapones Fluotec, entre 2-8 °C

Método de prueba	Criterio de Aceptación	Puntos de Tiempo (meses)							
		Inicial	3	6	9	12	18	24	36
Apariencia física	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco
pH	5.7 - 6.7	6.1	6.2	6.2	6.2	6.3	6.3	6.3	6.3
Complejidad de Adsorción	≥ 90%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%
	Tipo 6	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%
	Tipo 11	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%
	Tipo 16	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%
IVRP (unidades/mL)	Tipo 18	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%	> 99%
	≥ 21	44 ^a	37	41	39	47	46	47	49
	≥ 45	77 ^a	65	70	78	72	90	75	75
	≥ 45	72 ^a	70	75	76	74	74	83	82
Esterilidad	≥ 18	44 ^a	34	30	39	45	47	36	42
	No crecimiento	No crecimiento	NR	NR	NR	NR	NR	NR	No crecimiento

NR: No requerido por protocolo.

^a El resultado es el promedio de 8 replicados. Evaluaciones adicionales desarrolladas para el análisis de tasa de pérdida.

^b El resultado es el promedio de 2 replicados.


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Datos de estabilidad: Jeringas

En esta sección, los resultados de los estudios de estabilidad desarrollados en tres lotes a escala completa del Producto Cuadrivalente del Envase Final (PCEF) de la jeringa se presentan para garantizar los 36 meses de caducidad.

Lotes monitoreados

Se encuentran disponibles datos de los tres lotes a escala completa de PCEF de la jeringa (lotes 0650543, 0653693, 0653650). Cada lote de PCEF fue formulado del Producto Adsorbido del Granel Monovalente (PAGM) elaborado a escala completa por el Proceso de Elaboración Final.

El almacenamiento entre 2-8° representa la condición de almacenamiento a largo plazo. Como tal, los datos obtenidos de esta condición de almacenamiento se usan para establecer la vida útil.

Características monitoreadas

Los métodos utilizados para evaluar la estabilidad del producto fueron seleccionados con la intención de asegurar la calidad del PCEF con respecto a la integridad del cerrado del envase, la adsorción al adyuvante, la potencia.

Resultados

Los resultados del PCEF llenado en jeringas se muestran de la Tabla 3.2.P.8.3.2-v0501-inyectable:1 a la Tabla 3.2.P.8.3.2-v0501-inyectable:3.

Los datos de estabilidad a largo plazo demuestran una estabilidad aceptable en respaldo a la vida útil del producto de 36 meses. Todos los resultados de apariencia física, pH, completitud de la adsorción, potencia, esterilidad y volumen recuperable para todos los lotes cumplen con las especificaciones y garantizan el período de expiración de 36 meses.


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado


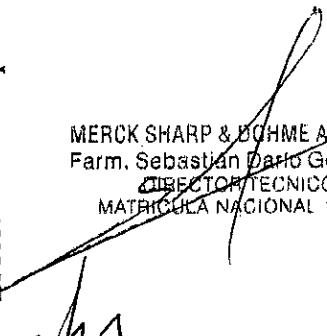

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Tabla 3.2.P.8.3.2-v0501-inyectable:1
Resultados de estabilidad para el lote a escala completa 0650543, en las jeringas Luer-Lok con los tapones Fluofec, entre 2-8 °C

Método de prueba	Criterio de Aceptación	Puntos de Tiempo (meses)											
		Inicial	3	6	9	12	14	18	24	36			
Apariencia física	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco ^a	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco
pH	5.7 - 6.7	6.3	6.3	6.2	6.3	6.2	6.2	6.2	6.2	6.2	6.2	6.2	6.3
Complejidad de Adsorción	≥ 90%	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99
	Tipo 6	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99
	Tipo 11	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99
	Tipo 16	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99
IVRP (unidades/mL)	Tipo 18	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99
	≥ 21	43	42	40	37	35	40 ^c	41	42	42	41	44	44
	Tipo 6	96	93	88	83	79	84 ^c	80	84	84	80	90	95
	≥ 45	82	89	74	80	80	82 ^c	77	77	77	78	78	95
Esterilidad	Tipo 16	49	41	42	40	41	42 ^c	41	41	41	44	44	46
	≥ 18	No crecimiento ^b	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	No crecimiento
	0.500 - 0.662 mL	0.593	0.535 0.606	0.565 0.573	0.603 0.598	0.558 0.585	NR	0.563 0.554	0.571 0.575	0.560 0.550	0.589 0.597	0.585 0.563	0.552 0.560
Volumen recuperable		0.608	0.552 0.540	0.563 0.562	0.593 0.597	0.586 0.584		0.560 0.550	0.589 0.597	0.560 0.550	0.589 0.597	0.585 0.563	0.555 0.574
		0.565	0.581 0.540	0.556 0.583	0.595 0.595	0.594 0.586		0.545 0.551	0.585 0.563	0.545 0.551	0.585 0.563	0.553 0.563	0.553 0.563

NR: No requerido por protocolo.

- ^a Examinado al mes 1.
- ^b Examinado al mes 2.
- ^c El resultado es el promedio de 8 replicados. Puntos de tiempo y evaluaciones adicionales desarrolladas para el análisis de tasa de pérdida.


 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Dario Goldentu
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRÍCULA NACIONAL 15436
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 José Nerone
 Aprobado

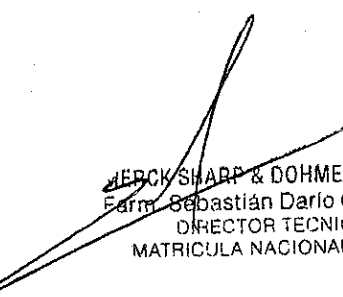
230

Tabla 3.2.P.8.3.2-v0501-inyectable:2
Resultados de estabilidad para el lote a escala completa 0653693, en las jeringas Luer-Lok con los tapones Flurotec, entre 2-8 °C

Método de prueba	Criterio de Aceptación	Puntos de Tiempo (meses)										
		Inicial	3	6	9	12	18	24	36			
Apariencia física	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco
pH	5.7 - 6.7	6.2	6.2	6.2	6.2	6.2	6.2	6.2	6.2	6.2	6.2	6.2
Complejidad de Adsorción	≥ 90%	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99
	Tipo 6	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99
	Tipo 11	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99
	Tipo 16	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99
IVRP (unidades/mL)	≥ 21	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99
	Tipo 6	40 ^a	40	49	42	46	43	43	43	43	43	47
	Tipo 11	77 ^a	75	83	69	72	102	89	89	89	89	90
	Tipo 16	76 ^a	87	66	77	81	78	88	88	88	88	90
Esterilidad	≥ 18	41 ^a	41	33	40	39	52	46	46	46	46	49
	No crecimiento	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	No crecimiento
	0.500 - 0.662 mL	0.589 0.596	0.603 0.594	0.523 0.595	0.597 0.595	0.565 0.563	0.577 0.570	0.579 0.570	0.571 0.571	0.571 0.571	0.571 0.571	0.549 0.539
		0.588 0.590	0.600 0.587	0.598 0.611	0.588 0.604	0.566 0.555	0.571 0.567	0.571 0.571	0.571 0.571	0.571 0.571	0.571 0.571	0.548 0.544
Volumen recuperable		0.588 0.591	0.598 0.599	0.610 0.603	0.580 0.590	0.555 0.553	0.557 0.541	0.581 0.581	0.565 0.545	0.565 0.545	0.545 0.546	

NR: No requerido por protocolo.

^a El resultado es el promedio de 8 replicados. Evaluaciones adicionales desarrolladas para el análisis de tasa de pérdida.


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darío Goldental
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

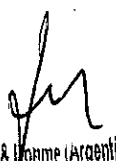

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 José Merone
 Aprobado

Tabla 3.2.P.8.3.2-v0501-inyectable:3
 Resultados de estabilidad para el lote a escala completa 0653650, en las jeringas Luer-Lok con los tapones Flurotec, entre 2-8 °C

Método de prueba	Criterio de Aceptación	Puntos de Tiempo (meses)											
		Inicial	3	6	9	12	18	24	36				
Apariencia física	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	Líquido turbio, blanco	
pH	5.7 - 6.7	6.2	6.2	6.3	6.2	6.2	6.2	6.2	6.2	6.2	6.2	6.3	
Complejidad de Adsorción	≥ 90%	Tipo 6	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99
		Tipo 11	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99 ^b	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99
		Tipo 16	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99
		Tipo 18	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99	> 99
IVRP (unidades/mL)	Tipo 6	44 ^a	42	45	39	43	42	40	40	42	40	48	
	Tipo 11	81 ^a	72	90	70	72	82	86	86	82	86	99	
	Tipo 16	81 ^a	86	82	80	79	84	87	87	84	87	112	
	Tipo 18	49 ^a	43	36	45	42	40	42	42	40	42	63	
Esterilidad	No crecimiento	No crecimiento	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	No crecimiento	
	0.500 - 0.662 mL	0.581	0.593	0.608	0.590	0.581	0.558	0.559	0.550	0.553	0.558	0.555	
Volumen recuperable	0.500 - 0.662 mL	0.582	0.587	0.604	0.592	0.593	0.553	0.553	0.557	0.551	0.553	0.551	
		0.585	0.596	0.600	0.600	0.593	0.551	0.553	0.557	0.551	0.553	0.551	
		0.603	0.599	0.600	0.600	0.591	0.554	0.552	0.558	0.547	0.558	0.545	

NR: No requerido por protocolo.
^a El resultado es el promedio de 8 replicados. Evaluaciones adicionales desarrolladas para el análisis de tasa de pérdida.
^b El resultado es el promedio de 2 replicados.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darío Goldentul
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRÍCULA NACIONAL 15436

[Signature]
 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 José Verone
 Apoderado

3.2 Estudio detallado de fotoestabilidad.

Se realizó un estudio de fotoestabilidad para evaluar la estabilidad del producto tetravalente en el envase definitivo ante la luz blanca fría y la radiación ultravioleta (UV), siguiendo los lineamientos de las guías ICH Q1B. En el Tabla 35 se ofrece un resumen de los métodos analíticos empleados y el nivel de exposición a la luz con el cual se hicieron las pruebas. Se compararon muestras expuestas a luz blanca fría y a radiación UV con muestras de control colocadas en la cámara de fotoestabilidad pero protegidas de la exposición a la luz.

Tabla 35: Protocolo empleado para evaluar la fotoestabilidad

Prueba	Procedimiento	Exposición a la luz de las muestras sometidas a prueba
Aspecto físico	PA 919.8001	≥1.2 × 10 ⁶ horas lux de luz blanca fría ≥200 W·h/m ² de radiación UV
pH	PEO 224-388	
Grado de adsorción ^a	PA 919.4057	
Potencia relativa <i>in vitro</i> (PRIV) ^a	PA 919.4056	

PA: procedimiento analítico; PEO: procedimiento estándar de operación.

^a Se descubrió que las muestras expuestas a la luz blanca fría y a la radiación UV fueron fotolábiles. Por consiguiente, se realizaron pruebas adicionales de potencia relativa *in vitro* en muestras expuestas a 1.2 x 10⁶ horas lux de luz blanca fría exclusivamente

Se muestran los resultados en la Tabla 36. No se han observado cambios en la apariencia física, pH o grado de absorción. El ensayo para la PRIV no ha resultado afectado para los tipos 6,11 y 16. Sin embargo la PRIV para el tipo 18, los resultados mostraron una disminución de más del 50 % para el material expuesto a tanto a luz UV como luz blanca fría. Como consecuencia de esta disminución se realizaron ensayos adicionales, utilizando muestras del lote V501 VAI 025 T003 expuestos solamente a luz blanca fría.

Se muestran los resultados en la Tabla 37. No se detectó ningún cambio respecto dentro de la variabilidad para la valoración en la PRIV para el tipo 18 en las muestras expuestas a luz blanca fría solamente.

Si bien sólo se sometió al ensayo una presentación de envase definitivo, se cree que los resultados obtenidos son representativos de todas las presentaciones en el envase definitivo, tanto jeringas como viales. Los resultados indican que las partículas parecidas a virus del tipo 18 son sensibles a la luz ultravioleta; sin embargo, los resultados de los ensayos de liberación obtenidas con el granel de producto monovalente adsorbido y los lotes de producto tetravalente en el envase definitivo en viales y jeringas fabricados hasta la fecha han sido aceptables y

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Aprobado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. Sebastián Darío Goldentu
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

congruentes con las expectativas, pues indicaron que la exposición a la luz ultravioleta durante los procesos no afecta significativamente la antigenicidad de las muestras. Más aún, no se espera que el producto terminado esté expuesto a niveles significativos de radiación UV durante el almacenamiento normal. Una vez formulado y envasado, todo el producto tetravalente en el envase definitivo se empaca en un recipiente secundario opaco y se le rotulará apropiadamente.

Tabla 36: Resultados de los ensayos de fotoestabilidad para el lote V501 VAI 025 T003 expuesto a luz blanca fría y luz UV.

Test Method	Acceptance Criteria	Stressed Sample		Control Sample
Physical Appearance	White, cloudy liquid	White, cloudy liquid		White, cloudy liquid
pH	5.7-6.7	6.2		6.2
Completeness of Adsorption	≥90%	Type 6	>99%	>99%
		Type 11	>99%	>99%
		Type 16	>99%	>99%
		Type 18	>99%	>99%
IVRP	≤20% difference between stressed and control samples for each HPV type	Type 6	39 units/mL	41 units/mL
		Type 11	85 units/mL	86 units/mL
		Type 16	81 units/mL	85 units/mL
		Type 18	18 units/mL	43 units/mL

Tabla 37: Resultados de los ensayos de fotoestabilidad para el lote V501 VAI 025 T003 expuesto solamente a luz blanca fría.

Test Method	Acceptance Criteria	Stressed Sample	Control Sample
Type 18 IVRP	≤20% difference between stressed and control samples for each HPV type	41 units/mL	43 units/mL

JM
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Merone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Dario Golbertul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

6) MATERIALES DE REFERENCIA


La potencia relativa *in vitro* (PRIV) y el grado de adsorción se analizan usando el Procedimiento de control (PC) 9110.769, enzimo-inmunoanálisis para la determinación de la potencia relativa *in vitro* y el grado de adsorción de las partículas parecidas a virus del virus del papiloma humano de los tipos 6, 11, 16 y 18. El patrón de referencia empleado para los ensayos de rutina es un lote de producto tetravalente en el envase definitivo, al cual se conoce como "patrón de trabajo". Se emplea el mismo patrón tanto para la potencia relativa *in vitro* como para el grado de adsorción. Este es el mismo patrón de referencia empleado para las pruebas de los lotes de principio activo.

7) SISTEMA CONTENEDOR-CIERRE

7.1 Descripción y especificaciones de los empaques

7.1.1 Empaque primario

Se presenta una descripción del empaque primario para los viales de vidrio en la Tabla 40 y para las jeringas de vidrio en la Tabla 41. Para ambas presentaciones, el vidrio cumple con la Sección 3.2.1 de la Farmacopea Europea (Ph. Eur.) y con la Sección <661> de la Farmacopea de Estados Unidos (USP). Para ambas presentaciones, los tapones de goma cumplen con los requisitos de ensayos químicos para tapones de Tipo I, según se describe en la Sección 3.2.9 de la Ph. Eur. También cumplen con los requisitos de ensayos fisicoquímicos contenidos en la Sección <381> de la USP. Se han estudiado muestras de extracción de los tapones mediante ensayos USP de irritación intracutánea, de citotoxicidad por elución y de toxicidad sistémica.


 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 Jose Nelson
 Apoderado

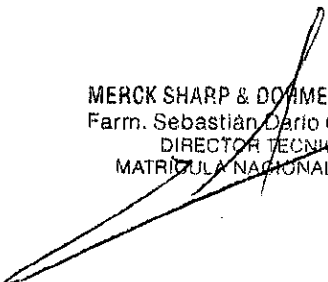

 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darío Goldentul
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRÍCULA NACIONAL 15438

Tabla 40: Cierre de los envases de vacuna contra el VPH: viales

Componente	Descripción	Conformidad con las farmacopeas
Vial	De 3 ml, de cristal de plomo de tipo I para tubos, con terminado de 13 mm, UPS/Ph. Eur.	Ph. Eur./USP
Tapón de goma A para vial ^a	De 13 mm, de clorobutilo gris 4432/50 laminado y recubierto con B2, Fluortec® West	Ph. Eur./USP
Tapón de goma B para vial ^b	De 13 mm, de clorobutilo gris 4432/50 siliconizado, recubierto con Teflón® ^b West	Ph. Eur./USP
Tapa	Sello de aluminio de 13 mm, de una pieza, con tapa desprendible de plástico verde	N/A ^c

^a Puede usarse cualquiera de los dos tapones de goma.

^b El tapón puede estar recubierto ya sea con Teflón o con Teflón 2 (los tapones no recubiertos son idénticos). El Teflón 2 es una forma de Teflón que se fabrica mediante un proceso modificado. La estabilidad del producto es equivalente y satisfactoria para ambos tipos de Teflón.

^c N/A: no aplicable. No tiene contacto con el producto.

Tabla 41: Cierre de los envases de vacuna contra el VPH: jeringas

Componente	Descripción	Conformidad con las farmacopeas
Jeringa	Jeringa de cilindro de vidrio tipo I de 1.5 ml, de borosilicato USP/Ph. Eur., siliconizada, con adaptador Luer Lock® de policarbonato y tapa de bromobutilo gris 7025/65 West	Ph. Eur. Sección 3.2.1 USP Sección <661>
Tapón de goma A para el émbolo de la jeringa ^a	De 1 a 3 ml, de bromobutilo gris 4023/50 recubierto con B2, siliconizado, BD ^b Fluortec® West	Ph. Eur. Sección 3.2.9 USP Sección <381>
Tapón de goma B para el émbolo de la jeringa ^a	De 1 a 3 ml, de clorobutilo gris 4432/50, siliconizado, BD West	Ph. Eur. Sección 3.2.9 USP Sección <381>
Vástago del émbolo	Vástago del émbolo verde	N/A ^c
Dispositivo de seguridad (optativo)	Dispositivo de seguridad pasivo	N/A ^c
Dispositivo de seguridad del vástago del émbolo (optativo)	Vástago del émbolo verde	N/A ^c

^a Puede usarse cualquiera de los dos tapones de goma.

^b Becton, Dickinson Pharmaceutical Systems

^c N/A: no aplicable. No tiene contacto con el producto.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 José Nerone
 Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darío Goldentul
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

7.1.2 Empaque secundario

Se colocan etiquetas a los viales ya llenos y con tapa. Los viales se introducen en cajas de 1 o de 10, junto con un prospecto. Se aplican el número de lote y la fecha de caducidad tanto a las etiquetas como las cajas.

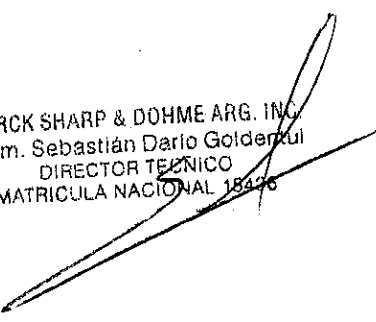
A las jeringas llenas se les coloca el émbolo y se rotulan, y pueden insertarse en dispositivos de seguridad opcionales. La jeringa armada, con o sin dispositivo de seguridad, se empaca en bandejas de material termoformado. Pueden incluirse una o dos agujas estériles, o ninguna, en cada bandeja y la bandeja se cierra con una cubierta de plástico. Las bandejas ya llenas se empacan en cajas de una o varias, junto con un instructivo. Se aplican el número de lote y la fecha de caducidad tanto a las etiquetas como las cajas.

7.2 Validación del cierre de los envases

El objetivo de la validación del cierre de los envases es demostrar la integridad del envase definitivo. Esta sección presenta los resultados de los ensayos efectuadas usando los tapones de goma de los viales recubiertos con Teflón y recubiertos con Flurotec, así como los tapones de goma del émbolo de las jeringas no recubiertos. Los tapones recubiertos con Teflón pueden estar recubiertos ya sea con Teflón o con Teflón 2. El Teflón 2 es una forma de Teflón que se fabrica mediante un proceso modificado. Los tapones de los viales recubiertos con Teflón 2 se consideran validados con base en su equivalencia con los tapones recubiertos con Teflón.

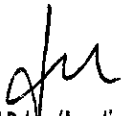
Se realizó una exposición física (el ensayo de ingreso del colorante) para analizar la integridad física del cierre de los envases, tanto los viales como las jeringas. Este ensayo se efectuó en un lote de 300 viales cerrados con tapones recubiertos con Teflón y sellados con aluminio. El ensayo de ingreso del colorante fue realizado por el proveedor de la presentación en jeringas, de conformidad con la Ensayo de fuga de colorante ISO (ISO 8362-2). En ningún caso se detectó ingreso del colorante.



Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Neront
Apoderado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldenfui
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15426

Se realizó un ensayo de ingreso microbiano para valorar la capacidad del sistema de cierre de los envases de impedir el ingreso de bacterias, usando *Pseudomonas aeruginosa* como microorganismo de exposición. El ensayo se efectuó en un lote de 300 viales (con el sello de aluminio) con tapones de Teflón, un lote de 300 viales (con el sello de aluminio) con tapones Flurotec, un lote de 500 jeringas con tapones del émbolo no recubiertos y un lote de 500 jeringas con tapones del émbolo Flurotec. En todos los casos, el medio empleado para la exposición demostró una enumeración aceptable antes y después de la inmersión, y el medio de cultivo contenido en los envases sometidos a la exposición mostró una promoción aceptable de la proliferación. Se cumplió con todos los criterios de aceptación de los ensayos de validación.

Se realizaron ensayos de aerobiología para evaluar la capacidad del sistema de cierre de los envases de impedir el ingreso de bacterias, usando esporas de *Bacillus atrophaeus* como microorganismo de exposición. El ensayo se efectuó en un lote de 300 viales (sin el sello de aluminio) con tapones de Teflón y un lote de 300 viales (sin el sello de aluminio) con tapones Flurotec. El medio empleado para la ensayo demostró una enumeración aceptable antes y después de la exposición, y el medio de cultivo contenido en los envases sometidos a la exposición mostró una promoción aceptable de la proliferación. Se cumplió con todos los criterios de aceptación de los ensayos de validación.


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentui
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436

Descripción del proceso de acondicionamiento, cadena de frío, transporte certificado y protección del producto

Después del llenado de cada vial/ jeringa, estos salen del aislador sale y se inspeccionan en busca de defectos. Luego de la inspección, los viales/ jeringas se colocan en recipientes opacos y se conservan a 2-8°C. Si las operaciones de rotulado y embalaje se realizan fuera de planta, viales/jeringas se rotulan e insertan dentro de estuches opacos junto con un prospecto.

La distribución de los viales y jeringas de VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD provenientes de Merck Sharp & Dohme Corp. , se lleva a cabo bajo el control de Merck Sharp & Dohme Corp., y utiliza prácticas de distribución bien establecidas. En el envío de los viales y jeringas a través de todas las etapas de distribución se utilizan trasportes refrigerados y/o recipientes aislados calificados para garantizar el mantenimiento de la temperatura apropiada y que el producto se encuentre protegido (ver Figura 2). Los estudios de calificación utilizando dichos recipientes demostraron que la vacuna se mantiene a 0 – 25 °C hasta durante cinco días. Para obtener datos sobre los contenedores de tamaño pallet grandes que se pueden utilizar para el envío de los embalajes terminados de las jeringas de VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18 , MSD desde Holanda a la Argentina(ver Figura 2).

Antes de iniciar cualquier procedimiento o ruta de envío, Distribución y Logística a Nivel Mundial de Merck evalúan los modos de transportes disponibles (aéreos, marítimos y terrestres) y las rutas, junto con los proveedores de servicios correspondientes (transportistas, despachantes de aduana, y fletes). La revisión del cumplimiento de los procedimientos y reglamentaciones establecidos la realiza Merck Sharp & Dohme Corp., en forma rutinaria junto con los proveedores del servicio. Como parte de los Procedimientos Operativos Estándar actuales para envíos de VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD en cada envío se incluyen dispositivos electrónicos de monitoreo de la temperatura, a fin de controlar las temperaturas y garantizar que se mantenga la Cadena de Frío. Se llevó a cabo un análisis estadístico de los datos de estabilidad sobre VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18 , MSD provenientes de las partidas granel y de contenedores finales bajo condiciones de largo plazo (2-8°C) y aceleradas (25°C y 27°C), para establecer los límites de Tiempo Fuera de la Refrigeración (TOR, según sus siglas en Inglés).


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

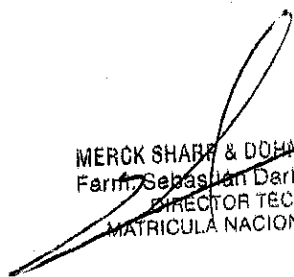
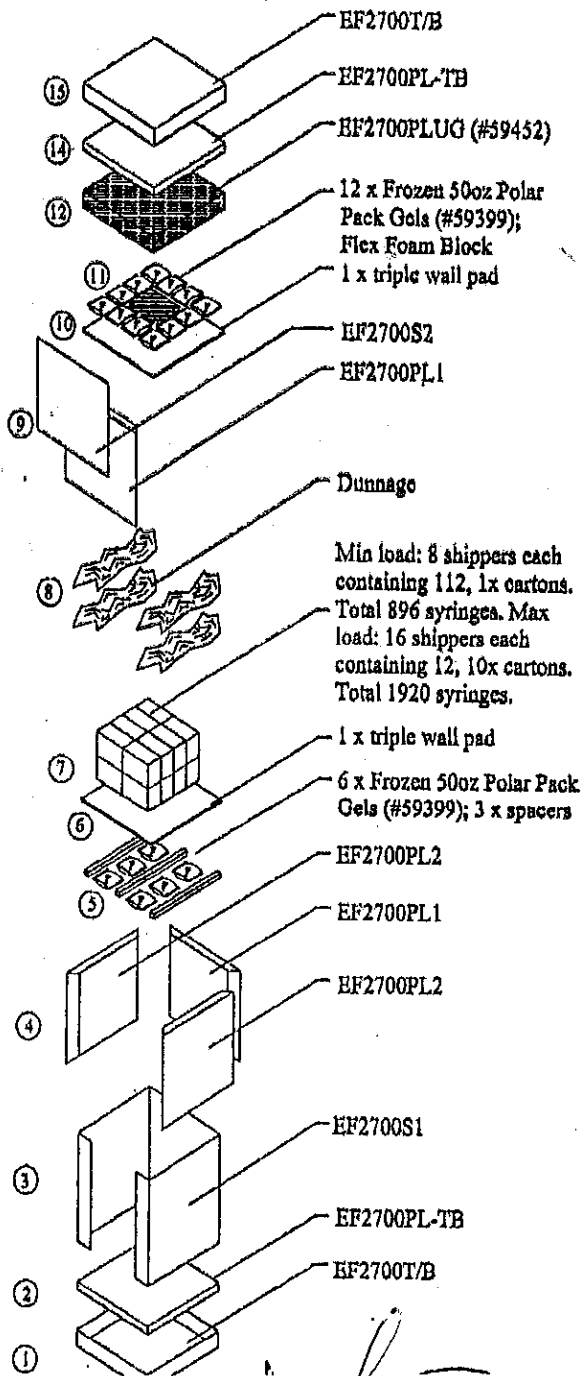

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Firm. Sebastián Darío Goldentú
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Figura 2:
Attachment G (to TB2006-61)
EF-2700 (10-5944/10-59441) Container Packout
Diagram - Normal

1. Place the corrugated tray onto a pallet.
2. Load the bottom panel into the corrugated tray.
3. Position outer corrugated sleeve in the corrugated tray.
4. Set upright three side panels of the container inside the corrugated outer sleeve.
5. Place 12 x frozen 50oz Polar Pack gels as shown in the diagram; place 3 x corrugated spacers beside the gels.
6. Top the bottom layer of gels with a triple wall pad.
7. Load Product into the thermal container in the predetermined packing configuration as shown in the diagram. Min load: 8 shippers each containing 112, 1x cartons. Total 896 syringes. Max load: 16 shippers each containing 12, 10x cartons. Total 1920 syringes.
8. Place dunnage between the container walls and product load as needed.
9. Insert the 4th side panel into the overwrap and slide the protective corrugated sheet into the remaining front space of the box.
10. Top the product load with a triple wall pad.
11. Arrange 12 x frozen 50oz Polar Pack gels onto the corrugated pad as shown in the diagram; place a flex foam block in center of the gel layer.
12. Push the flex foam plug securely against the gels.
13. Secure the container by placing 3 bands around the container; Place one band near the top, in the middle, and near the bottom ensuring all joints meet tightly (not shown in the diagram).
14. Place the top panel on top of the side container panels.
15. Slip the corrugated lid on top, overlapping the side walls of the container overwrap.
16. Securely band the container to the pallet; place 2 bands about the top of the container and pallet (not shown in diagram).



Merk Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Morone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Firm. Sebastián Darío Goldentui
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

PROYECTO DE RÓTULOS: ENVASE SECUNDARIO**VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO,****TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD****Suspensión líquida estéril para inyección intramuscular****Contenido: 1 vial de vacuna monodosis *****0,5 mL****INDUSTRIA NORTEAMERICANA****VENTA BAJO RECETA****FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:**

Cada envase monodosis de 0,5 mL contiene:

Partículas similares a virus de Papiloma Humano (HPV-VLPs):	
Proteína L1 del HPV 6	20 µg
Proteína L1 del HPV 11	40 µg
Proteína L1 del HPV 16	40 µg
Proteína L1 del HPV 18	20 µg
Aluminio (como adyuvante sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo)	225 µg
Cloruro de sodio	9,56 mg
L-histidina	0,78 mg
Polisorbato 80	50 µg
Borato de sodio	35 µg
Agua para inyectables	c.s.

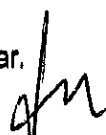
POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN:

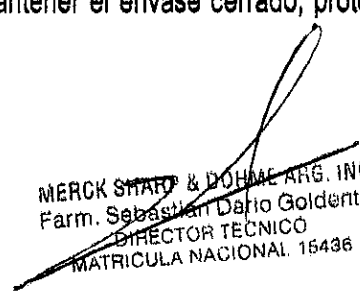
Ver prospecto interno.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura entre 2°C y 8°C. No congelar. Mantener el envase cerrado, protegido de la luz y la humedad.

Agite bien antes de usar.


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Berone
Aprobado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastian Dario Goldentun.
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436

 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.

Importado y Comercializado en Argentina por:

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Av. Del Libertador 1410 – Vicente López – Buenos Aires.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Sebastián Darío Goldentul – Farmacéutico.

Fabricado por:

Merck Sharp & Dohme Corp.

Sumneytown Pike.


West Point, Pensilvania, Estados Unidos, 19486.

Vto.:

Lote N°:

*** Mismo rótulo para envases conteniendo 5, 10 ó 20 viales monodosis, y para envases conteniendo 1, 5, 10 ó 20 jeringas prellenadas.**


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436

PROYECTO DE RÓTULOS: ENVASE PRIMARIO*

VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO,

TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD

Suspensión líquida estéril para inyección intramuscular

0,5 mL

Vto.:

Lote N°:

*** Mismo rótulo para envases conteniendo 1, 5, 10 ó 20 viales monodosis, y para envases conteniendo 1, 5, 10 ó 20 jeringas prellenadas.**


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Verone
Apoderado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

PROYECTO DE PROSPECTO**VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO,****TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD****Suspensión líquida estéril para inyección intramuscular****INDUSTRIA NORTEAMERICANA****VENTA BAJO RECETA****FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA:**

Cada envase monodosis de 0,5 mL contiene:

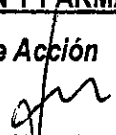
Partículas similares a virus de Papiloma Humano (HPV-VLPs):	
Proteína L1 del HPV 6	20 µg
Proteína L1 del HPV 11	40 µg
Proteína L1 del HPV 16	40 µg
Proteína L1 del HPV 18	20 µg
Aluminio (como adyuvante sulfato hidroxifosfato de aluminio amorfo)	225 µg
Cloruro de sodio	9,56 mg
L-histidina	0,78 mg
Polisorbato 80	50 µg
Borato de sodio	35 µg
Agua para inyectables	c.s.

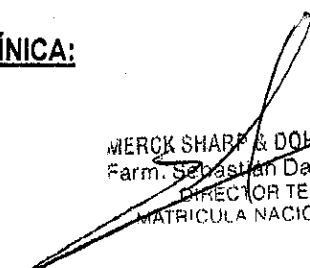
ACCIÓN TERAPÉUTICA:

La VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD es una vacuna cuadrivalente y recombinante que protege contra el Virus del Papiloma Humano (HPV).

Según Código ATC – J07BM01 – Vacuna vírica.

DESCRIPCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA:***Mecanismo de Acción***


 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
 Apoderado


 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darío Goldentul
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

La **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** es una vacuna cuadrivalente recombinante adyuvada no infecciosa preparada a partir de partículas similares al virus (VLPs) altamente purificadas de la proteína L1 de la cápside mayor de los tipos 6, 11, 16 y 18 del HPV. Las VLPs no contienen DNA viral, no pueden infectar células, reproducirse ni causar enfermedad. El HPV sólo infecta a los seres humanos, pero los estudios en animales con análogos del virus del papiloma sugieren que la eficacia de las vacunas de VLPs L1 está mediada por el desarrollo de una respuesta inmune humoral.

Se estima que el HPV 16 y el HPV 18 son responsables de aproximadamente el 70% de los cánceres cervicales; 80% del adenocarcinoma in situ (AIS); del 45-70% de la neoplasia intraepitelial cervical de alto grado (CIN 2/3); del 25% de la neoplasia intraepitelial cervical de bajo grado (CIN 1); aproximadamente el 70% de la neoplasia intraepitelial vaginal (VaIN 2/3) y vulvar (VIN 2/3) de alto grado relacionados al HPV. El HPV 6 y 11 son responsables de aproximadamente el 90% de las verrugas genitales y el 10% de la neoplasia intraepitelial cervical de bajo grado (CIN 1). La CIN 3 y el AIS han sido aceptados como precursores inmediatos del cáncer cervical invasivo.

El término "lesiones genitales premalignas" en **INDICACIONES TERAPÉUTICAS** corresponde a la neoplasia intraepitelial cervical de alto grado (CIN 2/3), neoplasia intraepitelial vulvar de alto grado (VIN 2/3) y neoplasia intraepitelial vaginal de alto grado (VaIN 2/3).

La indicación está basada en la demostración de la eficacia de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** en mujeres de 16 a 45 años de edad y en hombres de 16 a 26 años de edad y en la demostración de la inmunogenicidad de La **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** en niños/niñas y adolescentes de 9 a 15 años de edad.

Ensayos Clínicos

Eficacia en mujeres de 16 a 26 años

La eficacia de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** en mujeres de 16 a 26 años fue evaluada en 4 estudios clínicos de Fase II y III, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo que incluyeron un

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Berone
Aprobado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436

total de 20.541 mujeres que fueron reclutadas y vacunadas sin cribado previo de presencia de infección por HPV.

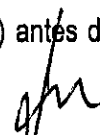
Las variables primarias de eficacia incluyeron lesiones vulvares y vaginales relacionadas con HPV 6, 11, 16 ó 18 (verrugas genitales, VIN, VaIN), CIN de cualquier grado y cánceres cervicales (Protocolo 013, FUTURE I), CIN 2/3, AIS y cánceres cervicales relacionados con HPV 16 o 18 (Protocolo 015, FUTURE II), infección persistente y enfermedad relacionada con HPV 6, 11, 16 ó 18 (Protocolo 007) e infección persistente relacionada con HPV 16 (Protocolo 005).

Los resultados de eficacia fueron presentados para los análisis combinados de protocolos de estudio. La eficacia frente a CIN 2/3 o AIS relacionados con HPV 16/18 está basada en datos obtenidos de los protocolos 005 (sólo variables de eficacia relacionadas con el tipo 16), 007, 013, y 015. La eficacia para todas las demás variables de eficacia está basada en los protocolos 007, 013 y 015. La duración media del seguimiento para estos estudios fue 4.0, 3.0, 3.0 y 3.0 años para el protocolo 005, protocolo 007, protocolo 013 y protocolo 015, respectivamente. La duración media del seguimiento para los protocolos combinados (005, 007, 013 y 015) fue de 3.6 años. Los resultados de los estudios individuales respaldan los resultados obtenidos de los análisis combinados. La **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** fue eficaz contra las enfermedades causadas por cada uno de los cuatro tipos de vacuna de HPV. Al final del estudio, a los sujetos enrolados en dos estudios de fase III (protocolo 013 y protocolo 015), se les continuó haciendo seguimiento por hasta 4 años (media 3.7 años).

La Neoplasia Cervical Intraepitelial (CIN) Grado 2/3 (displasia de grado moderado a alto) y el adenocarcinoma in situ (AIS) fueron utilizados en los ensayos clínicos como un marcador clínico subrogado del cáncer cervical.

Eficacia en mujeres naïve al/los tipo(s) relevante(s) del VPH de la vacuna

Los análisis primarios de eficacia, con respecto a los tipos del HPV de la vacuna (HPV 6, 11, 16 y 18), fueron llevados a cabo en la población por protocolo de eficacia (PPE) (n = las 3 vacunaciones en 1 año desde el reclutamiento, ninguna desviación mayor del protocolo y naïve al/los tipo(s) de HPV relevante(s) antes de la dosis 1 y durante 1 mes después de la dosis 3 (Mes 7)). La eficacia fue medida


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado


MERCK SHARP & BOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15436

comenzando después de la visita del Mes 7. Globalmente, el 73% de los sujetos fueron naïve (PCR negativos y seronegativos) a los 4 tipos del HPV en el momento del reclutamiento.

Los resultados de eficacia para las variables relevantes analizados 2 años luego del reclutamiento y al final del estudio (duración media de seguimiento = 3.6 años) en la población por protocolo se presentan en la Tabla 1.

En un análisis suplemental, la eficacia de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** fue evaluada contra la CIN 3 y el AIS relacionados al HPV 16/18.

Tabla 1: Análisis de eficacia de la VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD contra las lesiones cervicales de alto grado en la población PPE

	Vacuna	Placebo	% de Eficacia a los 2 años (IC 95%)	Vacuna	Placebo	% de Eficacia*** al final del ensayo (IC 95%)
	Número de casos Número de sujetos *	Número de casos Número de sujetos *		Número de casos Número de sujetos *	Número de casos Número de sujetos *	
CIN 2/3 o AIS relacionados al HPV 16/18	0	53	100	2**	112	98.2
	8487	8460	(92.9, 100.0)	8493	8464	(93.5, 99.8)
CIN 3 relacionado al HPV 16/18	0	29	100	2**	64	96.9
	8487	8460	(86.5, 100.0)	8493	8464	(88.4, 99.6)
AIS relacionado al HPV 16/18	0	6	100	0	7	100
	8487	8460	(14.8, 100.0)	8493	8464	(30.6, 100.0)

* Número de sujetos con al menos una visita de seguimiento luego del mes 7.

** Basado en evidencia virológica, este caso de CIN 3 en un paciente infectado crónicamente con HPV 52 es probable que esté causalmente relacionado al HPV 52. En sólo 1 de 11 muestras, el HPV 16 fue encontrado (en el mes 32.5) y no fue detectado en tejido extraído durante el Procedimiento LEEP (Procedimiento de Escisión por Asa Diatérmica). En el segundo caso observado de CIN 3 en una paciente infectada con HPV 51 en el día 1 (en 2 de 9 muestras), el HPV 16 fue detectado en biopsia en el mes 51 (en 1 de 9 muestras) y el HPV 56 fue detectado en 3 de 9 muestras el mes 52 en los tejidos extraídos durante el procedimiento LEEP.

*** A los pacientes se les hizo seguimiento hasta por 4 años (media 3.6 años).

Nota: Los cálculos y los intervalos de confianza están ajustados por persona y tiempo de seguimiento.

Al final del estudio y en protocolos combinados,

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Nerone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

La eficacia de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** contra la CIN 1 relacionada al HPV 6, 11, 16 y 18 fue del 95.9% (IC 95%: 91.4, 98.4).

La eficacia de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** contra la CIN (1, 2, 3) o AIS relacionados al HPV 6, 11, 16 y 18 fue del 96.0% (IC 95%: 92.3, 98.2).

La eficacia de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** contra la VIN 2/3 y la VaIN 2/3 relacionadas al HPV 6, 11, 16 y 18 fue del 100% (IC 95%: 67.2, 100) y 100% (IC 95%: 55.4, 100), respectivamente.

La eficacia de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** contra las verrugas genitales relacionadas al HPV 6, 11, 16 y 18 fue del 99.0% (IC 95%: 96.2, 99.9).

En el protocolo 012, la eficacia de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** contra la infección persistente en su definición a los 6 meses [muestras positivas en dos o más visitas consecutivas en un intervalo de 6 meses (± 1 mes) o mayor] relacionada al HPV 16 fue de 98.7% (IC 95%: 95.1, 99.8) y 100% (IC 95%: 93.2, 100.0) para el HPV 18 respectivamente, luego de un seguimiento de hasta 4 años (promedio de 3.6 años). Para la definición a los 12 meses de infección persistente, la eficacia contra el HPV 16 fue del 100,0% (IC 95%: 93.9, 100.0) y de 100% (IC 95%: 79.9, 100.0) para el HPV 18, respectivamente.

Eficacia en mujeres con evidencia de infección o enfermedad por HPV 6, 11, 16 ó 18, en el Día 1

No hubo ninguna evidencia de protección frente a la enfermedad causada por los tipos del HPV de la vacuna para los cuales las mujeres fueron PCR positivas en el Día 1. Las mujeres que ya estaban infectadas por uno o más de los tipos de HPV de la vacuna antes de la vacunación estuvieron protegidas de la enfermedad clínica causada por los restantes tipos de HPV de la vacuna.

Eficacia en mujeres con y sin infección o enfermedad previa debido a HPV 6, 11, 16 ó 18

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 José M. Arone
 Apoderado

MERCK SHARP & DOHME/ABO, INC.
 Farm. Sebastián Delfino Goldentui
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRÍCULA NACIONAL 15436

 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**

La población por intención de tratar (ITT) modificada incluía mujeres independientemente de su estado basal de HPV en el día 1, que recibieron al menos una dosis de vacuna y en las cuales el recuento comenzó al mes 1 luego de la dosis 1. Esta población se aproxima a la población general de mujeres en lo que respecta la prevalencia de la infección y la enfermedad por HPV en el momento del reclutamiento. Los resultados son resumidos en la tabla 2.


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
**Jose Nerone
Apderado**

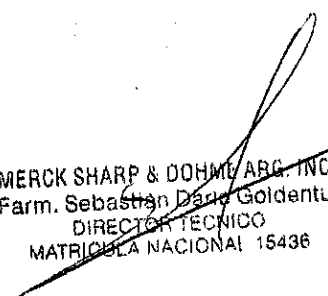

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. Sebastian Dario Goldentu
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Tabla 2: Eficacia de la VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD en lesiones cervicales de alto grado en la población ITT modificada incluyendo mujeres independientemente de su estado basal de HPV.

	Vacuna	Placebo	% de Eficacia ** a los 2 años (IC 95%)	Vacuna	Placebo	% de Eficacia al final del ensayo (IC 95%)
	Número de casos Número de sujetos *	Número de casos Número de sujetos *		Número de casos Número de sujetos *	Número de casos Número de sujetos *	
CIN 2/3 o AIS relacionados al HPV 16/18	122 9831	201 9896	39,0 (23.3, 51.7)	146 9836	303 9904	51.8 (41.1, 60.7)
CIN 3 relacionado al HPV 16/18	83 9831	127 9896	34.3 (12.7, 50.8)	103 9836	191 9904	46.0 (31.0, 57.9)
AIS relacionado al HPV 16/18	5 9831	11 9896	54.3 (<0, 87.6)	6 9836	15 9904	60.0 (<0, 87.3)

* Número de sujetos con al menos una visita de seguimiento luego de 30 días después del Día 1.

** El porcentaje de eficacia es calculado de los protocolos combinados. La eficacia para el CIN 2/3 o AIS relacionados al HPV 16/18, está basada en los datos obtenidos de los protocolos 005 (sólo variables relacionadas con el tipo 16), 007, 013 y 015. Se le siguió haciendo seguimiento a los pacientes por hasta 4 años (media 3.6 años).

Nota: Los cálculos y los intervalos de confianza están ajustados por persona y tiempo de seguimiento.

La eficacia contra la VIN 2/3 relacionada al HPV 6, 11, 16 y 18 fue del 73.7% (IC 95%: 40.3, 89.4), contra la VaIN 2/3 relacionada al HPV 6, 11, 16 y 18 fue del 85.7% (IC 95%: 37.6, 98.4), y contra las verrugas genitales relacionadas al HPV 6, 11, 16 y 18 fue del 80.3% (IC 95%: 73.9, 85.3) en los protocolos combinados al final del estudio.

En general, el 12% de la población del estudio combinado tuvo un test de Papanicolaou anormal indicativo de CIN en el Día 1. Entre los sujetos con un test de Papanicolaou anormal en el Día 1 que fueron naïve a los tipos relevantes del HPV de la vacuna en el Día 1, la eficacia de la vacuna se mantuvo alta. Entre las mujeres con un test de Papanicolaou anormal en el Día 1 que ya estaban infectadas por los tipos relevantes del HPV de la vacuna en el Día 1, no se observó eficacia de la vacuna.

Protección frente a la carga total de enfermedad cervical por el HPV en mujeres de 16 a 26 años

El impacto de la VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD contra el riesgo total de enfermedades cervicales provocadas por el HPV (por ejemplo, enfermedades causadas por cualquier tipo de HPV) fue evaluado

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Maerone
Aprobado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentú
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

comenzando 30 días después de la primera dosis, en 17599 sujetos reclutados en dos ensayos de eficacia de fase III (protocolos 013 y 015). Entre los sujetos que eran naïve a 14 tipos comunes de HPV y tuvieron un resultado negativo de Pap al día 1, la administración de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** redujo la incidencia de CIN 2/3 o AIS causado por los tipos de HPV incluidos o no en la vacuna, en un 42.7% (IC 95%: 23.7, 57.3), y la de verrugas genitales en un 82.8% (IC 95%: 74.3, 88.8%) al final del estudio.

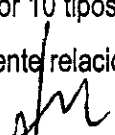
En la población ITT modificada, el beneficio de la vacuna con respecto a la incidencia total de CIN 2/3 o AIS (causado por cualquier tipo de HPV) y de las verrugas genitales, fue mucho menor, con una reducción del 18.4% (IC 95%: 7.0, 28.4) y de 62.5% (IC 95%: 54.0, 69.9), respectivamente, ya que la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** no tiene impacto en el curso de infecciones o enfermedades que están presentes al comienzo de la vacunación.

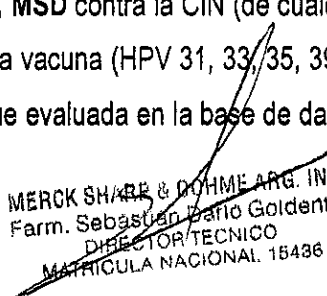
Impacto sobre los procedimientos definitivos de tratamiento de lesiones cervicales

El impacto de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** sobre las tasas de los procedimientos definitivos de tratamiento de lesiones cervicales, independientemente de los tipos de HPV causales, fue evaluado en 18150 sujetos reclutados en el Protocolo 007, 013 y 015. En la población naïve al HPV (naïve a 14 tipos frecuentes de HPV y con un PAP negativo al día 1), la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** redujo la proporción de mujeres que experimentaron un procedimiento definitivo de tratamiento cervical (Procedimiento de Escisión por Asa Diatérmica o Conización) en un 41.9% (IC 95%: 27.7%, 53.5%) al final del estudio. En la población ITT, la reducción correspondiente fue de 23.9% (IC 95%: 15.2, 31.7).

Eficacia de protección cruzada

La eficacia de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** contra la CIN (de cualquier grado) y CIN 2/3 o AIS causado por 10 tipos de HPV no incluidos en la vacuna (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) estructuralmente relacionados al HPV 16 o 18, fue evaluada en la base de datos de eficacia de la Fase III


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose ...
Addo-


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. Sebastián Darío Goldentú
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

combinada (n=17599) luego de un seguimiento medio de 3.7 años (al final del estudio). La eficacia contra las variables de la enfermedad causadas por las combinaciones pre-específicas de los tipos de HPV no incluidos en la vacuna fue medida. Los estudios no tuvieron el poder estadístico suficiente para evaluar la eficacia frente a la enfermedad causada por los tipos individuales del HPV.

Los análisis primarios fueron realizados en poblaciones tipo específicas que requerían que las mujeres sean negativas al tipo analizado, pero que podrían ser positivas para otros tipos de HPV (96% de la población general). El primer análisis luego de 3 años no alcanzó algún significado estadístico para todas las variables pre-especificadas. Los resultados finales al término del estudio para la incidencia combinada de CIN 2/3 o AIS en esta población luego de un seguimiento medio de 3.7 años se muestran en la tabla 3. Para las variables de eficacia compuesta, la eficacia estadísticamente significativa contra la enfermedad fue demostrada contra los tipos de HPV filogenéticamente relacionados al HPV 16 (principalmente HPV 31) mientras que no se observó eficacia estadísticamente significativa para los tipos de HPV filogenéticamente relacionados al HPV 18 (incluyendo el HPV 45). Para los 10 tipos individuales de HPV, la importancia estadística solamente fue alcanzada por el HPV 31.

Tabla 3: Resultados para CIN 2/3 o AIS en Sujetos naïve a tipos específicos del HPV± (resultados al término del estudio)

Naïves a ≥ 1 tipo de HPV				
Variable de eficacia compuesta	Vacuna	Placebo	% Eficacia	IC 95%
	casos	casos		
(HPV 31/45)†	34	60	43.2%	12.1, 63.9
(HPV 31/33/45/52/58)§	111	150	25.8%	4.6, 42.5
10 tipos de HPV no incluidos en la vacuna ‡	162	211	23.0%	5.1, 37.7
Tipos relacionados a HPV 16 (especies A9)	111	157	29.1%	9.1, 44.9
HPV 31	23	52	55.6%	26.2, 74.1 ±
HPV 33	29	36	19.1%	<0, 52.1 ±
HPV 35	13	15	13.0%	<0, 61.9 ±
HPV 52	44	52	14.7%	<0, 44.2 ±
HPV 58	24	35	31.5%	<0, 61.0 ±
Tipos relacionados a HPV 18 (especies A7)	34	46	25.9%	<0, 53.9
HPV 39	15	24	37.5%	<0, 69.5 ±
HPV 45	11	11	0.0%	<0, 60.7 ±
HPV 59	9	15	39.9%	<0, 76.8 ±
Especies A5 (HPV 51)	34	41	16.3%	<0, 48.5 ±
Especies A6 (HPV 56)	34	30	-13.7%	<0, 32.5 ±

± Los estudios no tuvieron el poder estadístico suficiente para evaluar la eficacia frente a la enfermedad causada por los tipos individuales del HPV.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 José Néstor Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
 Farm. Sebastián Darío Goidentu
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

† La eficacia fue basada en reducciones de CIN 2/3 y AIS relacionadas al HPV 31.

§ La eficacia fue basada en reducciones de CIN 2/3 o AIS relacionadas al HPV 31, 33, 52 y 58.

‡ Incluye ensayos de identificación con tipos de HPV no incluidos en la vacuna (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59).

Eficacia en mujeres de 24 a 45 años

La eficacia de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** en mujeres de 24 a 45 años fue evaluada en 1 ensayo clínico de Fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (Protocolo 019, FUTURE III) que incluyó a un total de 3.817 mujeres que fueron reclutadas y vacunadas sin cribado previo de presencia de infección por VPH.


La variable primaria de eficacia incluyó la incidencia combinada de infección persistente (definición a 6 meses), verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cánceres cervicales, relacionados con VPH 6, 11, 16 ó 18 y la incidencia combinada relacionada con VPH 16 ó 18. La duración media del seguimiento para este estudio fue de 4.0 años.

Eficacia en mujeres naïve al/los tipo(s) relevante(s) del VPH de la vacuna

Los análisis primarios de eficacia fueron llevados a cabo en la población por protocolo de eficacia (PPE) (n = las 3 vacunaciones en 1 año desde el reclutamiento, ninguna desviación mayor del protocolo y naïve al/los tipo(s) del VPH relevante(s) antes de la dosis 1 y hasta 1 mes después de la dosis 3 (Mes 7)). La eficacia se midió a partir de la visita del Mes 7. Globalmente, el 67% de las mujeres fueron naïve (PCR negativas y seronegativas) a los 4 tipos del VPH en el momento del reclutamiento.

La eficacia de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** frente a la incidencia combinada de infección persistente, verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cánceres cervicales relacionados con VPH 6, 11, 16 ó 18 fue del 88.7% (IC 95%: 78.1; 94.8).

La eficacia de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** frente a la incidencia combinada de infección persistente, verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cánceres cervicales relacionados con VPH 16 ó 18 fue del 84.7 % (IC 95%: 67.5; 93.7).


 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Berone
 Apoderado


 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darío Goldentú
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

Eficacia en mujeres con y sin infección o enfermedad previa debida a VPH 6, 11, 16 ó 18

La población de análisis completa (también denominada población ITT) incluyó a mujeres independientemente de su estado basal de VPH en el Día 1, que recibieron al menos una dosis de la vacuna y en las cuales el recuento de casos comenzó en el Día 1. Esta población se aproxima a la población general de mujeres en lo que respecta a la prevalencia de la infección o la enfermedad por VPH en el momento del reclutamiento.

La eficacia de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** frente a la incidencia combinada de infección persistente, verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cánceres cervicales relacionados con VPH 6, 11, 16 ó 18 fue del 47.2% (IC 95%: 33.5; 58.2).

La eficacia de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** frente a la incidencia combinada de infección persistente, verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cánceres cervicales relacionados con VPH 16 ó 18 fue del 41,6% (IC 95%: 24,3; 55,2).

Eficacia en mujeres (16 a 45 años) con evidencia de infección previa con un tipo del VPH incluido en la vacuna (seropositivas) que no fue detectable al comienzo de la vacunación (PCR negativas)

En los análisis post-hoc de individuos que recibieron al menos una dosis de la vacuna con evidencia de infección previa con un tipo del VPH incluido en la vacuna (seropositivos) no detectable al comienzo de la vacunación (PCR negativos), la eficacia de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** para prevenir enfermedades debido a la recurrencia del mismo tipo del VPH fue del 100% (IC 95%: 62,8; 100,0; 0 casos frente a 12 [n=2.572 del conjunto de estudios en mujeres jóvenes]) frente a CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3 y verrugas genitales relacionados con VPH 6, 11, 16 y 18 en mujeres de 16 a 26 años. La eficacia fue del 68,2% (IC 95%: 17,9; 89,5; 6 casos frente a 20 [n=832 de los estudios combinados en mujeres jóvenes y adultas]) frente a infección persistente relacionada con VPH 16 y 18 en mujeres de 16 a 45 años.

Eficacia en hombres de 16 a 26 años

Se evaluó la eficacia frente a las verrugas genitales externas, neoplasia peneana/perineal/perianal intraepitelial (PIN) de grados 1/2/3 e infección persistente relacionadas con VPH 6, 11, 16 y 18.

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 José Verone
 Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darío Goldentú
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 45436

La eficacia de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** en hombres de 16 a 26 años fue evaluada en 1 ensayo clínico de Fase III (Protocolo 020), aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que incluyó a un total de 4.055 hombres que fueron reclutados y vacunados sin cribado previo de presencia de infección por VPH. La duración media del seguimiento fue de 2,9 años.

La eficacia frente a la neoplasia anal intraepitelial (AIN grados 1/2/3) y el cáncer anal y la infección intra-anal persistente se evaluó en un subgrupo de 598 hombres (vacuna = 299; placebo=299) en el Protocolo 020 que declararon mantener relaciones sexuales con hombres (población HSH).

La población HSH tiene un mayor riesgo de infección anal por VPH en comparación con la población general; se espera que el beneficio absoluto de la vacunación en términos de prevención del cáncer anal en la población general sea muy bajo.

La infección por VIH fue un criterio de exclusión (ver Advertencias y Precauciones especiales de Uso).

Eficacia profiláctica – Enfermedad anal causada por los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH en niños y hombres de 16 a 26 años de edad en el Subestudio HSH

La **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** fue eficaz para disminuir la incidencia de neoplasias intraepiteliales anales (NIA) grados 1 (tanto el condiloma como el no acuminado), 2 y 3 relacionados con los tipos 6, 11, 16 y 18 de la vacuna del VPH en aquellos chicos y hombres seronegativos y con una PCR negativa en la línea basal (Tabla 4).

Tabla 4

Análisis de eficacia de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** para la enfermedad anal en la población PPE* de chicos y hombres de 16 a 26 años de edad en el Subestudio HSH para los tipos de la vacuna del VPH

Criterio de valoración relacionado con los VPH 6, 11, 16 o 18	VACUNA		Control SHAA		% de Eficacia (IC 95%)
	N**	Número de casos	N	Número de casos	
AIN 1/2/3	194	5	208	24	77,5 (39,6; 93,3)
AIN 2/3	194	3	208	13	74,9 (8,8; 95,4)

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Neroni
 Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darío Goldentul
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

AIN 1	194	4	208	16	73,0 (16,3; 93,4)
Condiloma acuminado	194	0	208	6	100,0 (8,2; 100,0)
No acuminado	194	4	208	11	60,4 (-33,5; 90,8)

* La población PPE consistió en individuos que habían recibido las 3 vacunaciones dentro de 1 año del enrolamiento, no habían tenido desvíos importantes del protocolo del estudio y no estaban infectados (seronegativos y con pcr negativa) con los tipos relevantes del VPH (Tipos 6, 11, 16 y 18) antes de la dosis 1 y hasta 1 mes después de la dosis 3 (mes 7).

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

IC = Intervalo de confianza

Control SHAA = Sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo

La infección anal por el VPH, la AIN y el cáncer anal no fueron criterios de valoración en los estudios llevados a cabo en mujeres. La similitud de la enfermedad anal relacionada con el VPH en hombres y mujeres respalda la conexión de la indicación de prevención de la AIN y el cáncer anal en las mujeres.

Eficacia en hombres naïve a los tipos relevantes del VPH de la vacuna

Los análisis primarios de eficacia, con respecto a los tipos del VPH de la vacuna (VPH 6, 11, 16 y 18), fueron llevados a cabo en la población por protocolo de eficacia (PPE) (las 3 vacunaciones en 1 año desde el reclutamiento, ninguna desviación mayor del protocolo y naïve al/los tipo(s) del VPH relevante(s) antes de la dosis 1 y durante 1 mes después de la dosis 3 (Mes 7)). La eficacia se midió a partir de la visita del Mes 7. Globalmente, el 83% de los hombres (87% de individuos heterosexuales y el 61% de individuos HSH) fueron naïve (PCR negativos y seronegativos) a los 4 tipos del VPH en el momento del reclutamiento.

La Neoplasia Anal Intraepitelial (AIN) Grado 2/3 (displasia de grado moderado a alto) fue utilizada en los ensayos clínicos como un marcador clínico subrogado del cáncer anal.

Los resultados de eficacia para las variables relevantes analizadas al final del ensayo (duración media del seguimiento = 2,4 años) en la población por protocolo se presentan en la Tabla 5. La eficacia frente a PIN de grados 1/2/3 no fue demostrada.


 Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Berone
 Apoderado

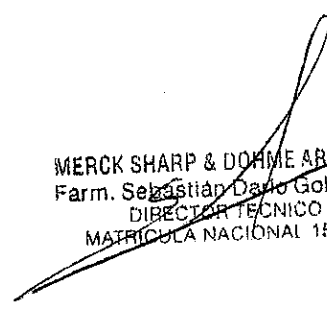

 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Dario Goldentul
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRÍCULA NACIONAL 15436

Tabla 5: Eficacia de la VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD frente a las lesiones genitales externas en la población PPE* de hombres de 16 a 26 años de edad

Variable de eficacia	Vacuna		Placebo		% Eficacia (IC 95%)
	N	Número de casos	N	Número de casos	
Lesiones genitales externas relacionadas con VPH 6/11/16/18					
Lesiones genitales externas	1.394	3	1.404	32	90,6 (70,1; 98,2)
Verrugas genitales	1.394	3	1.404	28	89,3 (65,3; 97,9)
PIN 1/2/3	1.394	0	1.404	4	100,0 (-52,1; 100,0)

* Los individuos de la población PPE recibieron las 3 vacunaciones en 1 año desde el reclutamiento, no tuvieron desviaciones mayores del protocolo y eran naïve al/los tipo(s) del VPH relevante(s) antes de la dosis 1 y durante 1 mes después de la dosis 3 (Mes 7).

En los análisis al final del estudio para las lesiones anales en la población HSH (duración media del seguimiento = 2,15 años) el efecto preventivo frente a AIN 2/3 relacionada con VPH 6, 11, 16 ó 18 fue del 74,9% (IC 95%: 8,8; 95,4); 3/194 frente a 13/208) y frente a AIN 2/3 relacionada con VPH 16 ó 18 fue del 86,6% (IC 95%: 0,0; 99,7; 1/194 frente a 8/208).

Eficacia en hombres con o sin infección o enfermedad previa debida a VPH 6, 11, 16 ó 18

La población de análisis completa incluyó a hombres independientemente de su estado basal de VPH 13 en el Día 1, que recibieron al menos una dosis de la vacuna y en los cuales el recuento de casos comenzó en el Día 1. Esta población se aproxima a la población general de hombres en lo que respecta a la prevalencia de la infección o la enfermedad por VPH en el momento del reclutamiento.

La eficacia de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** frente a las verrugas genitales externas relacionadas con VPH 6, 11, 16 ó 18 fue del 68,1% (IC 95%: 48,8; 79,3).

La eficacia de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** frente a AIN 2/3 relacionada con VPH 6, 11, 16 ó

[Signature]
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Marone
Apodado

[Signature]
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRÍCULA NACIONAL 15438

18 y AIN 2/3 relacionada con VPH 16 ó 18 en el subestudio HSH fue del 54,2% (IC 95%: 18,0; 75,3; 18/275 frente a 39/276) y del 57,5% (IC 95%: -1,8; 83,9; 8/275 frente a 19/276 casos), respectivamente.

Protección frente a la carga total de enfermedad por VPH en hombres de entre 16 y 26 años

El impacto de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** frente al riesgo total de lesiones genitales externas se evaluó después de la primera dosis en 2.545 individuos reclutados en el ensayo de eficacia de Fase III (Protocolo 020). En los hombres naïve a los 14 tipos comunes del VPH, la administración de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** redujo la incidencia de lesiones genitales externas causadas por los tipos del VPH vacunales o no vacunales en un 81,5% (IC 95%: 58,0%; 93,0%). En la población de análisis completa (FAS), el beneficio de la vacuna con respecto a la incidencia global de LGE fue menor, con una reducción del 59,3% (IC 95%: 40,0; 72,9), ya que la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** no tiene impacto en el curso de las infecciones o de la enfermedad que están presentes al comienzo de la vacunación.

Impacto sobre la biopsia y los procedimientos terapéuticos definitivos

El impacto de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** sobre las tasas de biopsia y tratamiento de LGE independientemente de los tipos del VPH causales se evaluó en 2.545 individuos reclutados en el Protocolo 020. En la población naïve al VPH (naïve a los 14 tipos frecuentes del VPH), la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** redujo la proporción de hombres que se sometieron a una biopsia en un 54,2% (IC 95%: 28,3; 71,4) y que fueron tratados en un 47,7% (IC 95%: 18,4; 67,1) al final del estudio. En la población FAS la reducción correspondiente fue del 45,7% (IC 95%: 29,0; 58,7) y del 38,1% (IC 95%: 19,4; 52,6).

Inmunogenicidad

Ensayos para Medir la Respuesta Inmune

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 José Welton
 Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastián Darío Goldentul
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**


No se ha identificado el nivel mínimo de anticuerpos asociado con la protección para las vacunas del HPV.

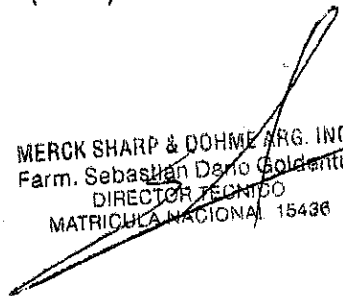
La inmunogenicidad de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** fue evaluada en 20.132 chicas y mujeres de 9 a 26 años de edad (Vacuna n=10.723; placebo n=9.409), en 5.417 chicos y hombres de 9 a 26 años de edad (Vacuna n=3.109; placebo n=2.308) y en 3.819 mujeres de 24 a 45 años de edad (Vacuna n=1.911, placebo n=1.908).

Se emplearon inmunoensayos específicos de tipo, inmunoanálisis competitivo basado en Luminex (cLIA), con estándares específicos de tipo, para evaluar la inmunogenicidad de cada tipo de la vacuna. Este ensayo mide los anticuerpos frente a un único epítipo neutralizante para cada tipo individual del HPV.

Respuestas inmunes a la VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD un mes después de la tercera dosis

En los estudios clínicos, en mujeres de 16 a 26 años, en el 99,8%, 99,8%, 99,8% y 99,5% de los individuos que recibieron la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** seroconvirtieron anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16 y anti-HPV 18 respectivamente, en 1 mes después de la dosis 3. En el ensayo clínico en mujeres de 24 a 45 años, en el 98,4%, 98,1%, 98,8% y 97,4% de los individuos que recibieron la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** se produjo seroconversión anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18, respectivamente, 1 mes después de la administración de la tercera dosis. En el ensayo clínico en hombres de 16 a 26 años, en el 98,9%, 99,2%, 98,8% y 97,4% de los individuos que recibieron la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** se produjo seroconversión anti-VPH 6, anti-VPH 11, anti-VPH 16 y anti-VPH 18, respectivamente, en 1 mes después de la administración de la tercera dosis. La **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** indujo una media geométrica de los títulos (GMTs) de anti-HPV alta 1 mes después de la dosis 3 en todos los grupos de edad estudiados.


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose
Aprobado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Dario Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

Tal y como se esperaba, los títulos de anticuerpos observados en mujeres de 24 a 45 años (Protocolo 019) fueron menores que los observados en mujeres de 16 a 26 años.

Los niveles anti-HPV en los sujetos que recibieron placebo que habían superado una infección por HPV (seropositivos y PCR negativos) fueron sustancialmente menores que aquellos inducidos por la vacuna. Además, los niveles de anticuerpos anti-HPV (GMTs) en los sujetos vacunados se mantuvieron al nivel o por encima del umbral de seropositividad durante el seguimiento a largo plazo de los estudios de fase III (ver más adelante el apartado sobre *Persistencia de la Respuesta Inmune de la VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD en los Ensayos Clínicos*).

Eficacia puente de la Vacuna CUADRIVALENTE RECOMBINANTE contra el VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 y 18, MSD de Mujeres a chicas

Un estudio clínico (Protocolo 016) comparó la inmunogenicidad de la VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD en chicas de 10 a 15 años de edad con la de mujeres de 16 a 23 años de edad. En el grupo de la vacuna, del 99,1 al 100% seroconvirtieron para todos los serotipos de la vacuna 1 mes después de la dosis 3. La tabla 6 compara las GMTs anti HPV 6, 11, 16 y 18 transcurrido 1 mes después de la dosis 3 en chicas de 9 a 15 años de edad con los de mujeres de 16 a 26 años de edad.

Tabla 6: Inmunogenicidad puente entre chicas de 9 a 15 años de edad y mujeres de 16 a 26 años de edad (población por protocolo) basada en la titulación de anticuerpos medidos con cLIA.

	Chicas de 9 a 15 años (Protocolos 016 y 018)		Mujeres de 16 a 26 años (Protocolos 013 y 015)	
	n	GMT (IC 95%)	n	GMT (IC 95%)
HPV 6	915	929 (874, 987)	2631	543 (526, 560)
HPV 11	915	1303 (1223, 1388)	2655	762 (735, 789)
HPV 16	913	4909 (4548, 5300)	2570	2294 (2185, 2408)
HPV 18	920	1040 (965, 1120)	2796	462 (444, 480)

GMT - Media geométrica de los títulos en mUM/mL (mUM = mili-unidades Merck)

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Nerone
 Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Sebastian Dario Goldentui
 DIRECTOR TECNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

Las respuestas anti-HPV en el Mes 7 entre las chicas de 9 a 15 años de edad no fueron inferiores a las respuestas anti-HPV en mujeres de 16 a 26 años de edad para las que la eficacia se estableció en los estudios de fase III. La inmunogenicidad estuvo relacionada con la edad y los niveles de anti-HPV en el Mes 7 fueron estadísticamente más altos en los individuos jóvenes menores de 12 años que en los que estaban por encima de esta edad.

En base a esta inmunogenicidad puente, se deduce la eficacia de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** en chicas de 9 a 15 años de edad.

Eficacia puente de la Vacuna CUADRIVALENTE RECOMBINANTE contra el VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 y 18, MSD de hombres a chicos

Se utilizaron tres ensayos clínicos (Protocolos 016, 018 y 020) para comparar la inmunogenicidad de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** en chicos de 9 a 15 años y en hombres de 16 a 26 años. En el grupo de la vacuna, entre el 97,4% y el 99,9% seroconvirtieron a todos los serotipos de la vacuna en 1 mes después de la dosis 3.

La Tabla 7 compara las GMTs anti-VPH 6, 11, 16 y 18 transcurrido 1 mes después de la dosis 3 en chicos de 9 a 15 años de edad con las de hombres de 16 a 26 años de edad.

Tabla 7: Inmunogenicidad puente entre chicos de 9 a 15 años de edad y hombres de 16 a 26 años de edad (población por protocolo) basada en los títulos medidos por cLIA

	Chicos de 9 a 15 años		Hombres de 16 a 26 años	
	n	GMT (IC 95%)	n	GMT (IC 95%)
HPV 6	884	1.038 (964, 1.117)	1.093	448 (419, 479)
HPV 11	885	1.387 (1.299, 1.481)	1.093	624 (588, 662)
HPV 16	882	6.057 (5.601, 6.549)	1.136	2.403 (2.243, 2.575)
HPV 18	887	1.357 (1.249, 1.475)	1.175	403 (375, 433)

GMT- Media geométrica de los títulos en mUM/ml (mUM= mili-unidades Merck)

Las respuestas anti-VPH en el Mes 7 entre los chicos de 9 a 15 años de edad no fueron inferiores a las respuestas anti-VPH en hombres de 16 a 26 años de edad para los que la eficacia se estableció en los

[Signature]
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Merone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farm. Sebastian Darlo Goldentui
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

estudios de Fase III. La inmunogenicidad estuvo relacionada con la edad y los niveles de anti-VPV en el Mes 7 fueron significativamente más altos en los individuos más jóvenes.

En base a esta inmunogenicidad puente, se infiere la eficacia de la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** en chicos de 9 a 15 años de edad.


Persistencia de la Respuesta Inmune de la Vacuna CUADRIVALENTE RECOMBINANTE contra el VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 y 18, MSD en los Ensayos Clínicos

El seguimiento más largo de la inmunogenicidad en mujeres de 16 a 26 años se llevó a cabo en el Protocolo 007 donde se observaron picos de las GMT's anti-HPV 6, 11, 16, 18 en el mes 7. Las GMTs disminuyeron durante el Mes 24 y después se estabilizaron hasta al menos el Mes 60. No se ha establecido la duración exacta de la inmunidad después de una pauta de 3 dosis.

En los ensayos de Fase III en mujeres de 16 a 26 años, el 90%, 95%, 98% y 60% de los individuos que recibieron la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** en la población por protocolo de inmunogenicidad fueron seropositivos en el cLIA frente a VPH 6, 11, 16 y 18, respectivamente, al final del ensayo.

En el ensayo de Fase III en mujeres de 24 a 45 años, después de un seguimiento medio de 4.0 años, el 91.5%, 92.0%, 97.4% y 47.9% de los individuos que recibieron la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** en la población por protocolo de inmunogenicidad fueron seropositivos en el cLIA frente a VPH 6, 11, 16 y 18, respectivamente.

En el ensayo de Fase III en hombres de 16 a 26 años, después de un seguimiento medio de 2,9 años, el 88,9%, 94,0%, 97,9% y 57,1% de los individuos que recibieron la **VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, TIPOS 6, 11, 16 Y 18, MSD** en la población por protocolo de inmunogenicidad fueron seropositivos en el cLIA frente a VPH 6, 11, 16 y 18, respectivamente.


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Verone
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastian Dario Goldentur
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

