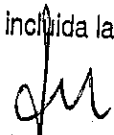


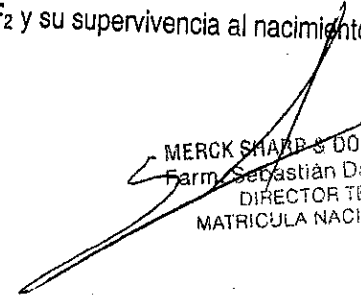
unirse a los epítomos neutralizantes de las partículas parecidas a virus, sensibles a la conformación. Para cada tipo de VPH, la inhibición relativa de la unión de los anticuerpos monoclonales se comparó con un suero estándar de referencia, usando una curva logística de cuatro parámetros. El suero de referencia era suero obtenido de varios monos verdes africanos (inmunizados con partículas parecidas a virus del VPH de los tipos 6, 11, 16 o 18) que se acumuló y al cual se le asignaron valores arbitrarios, expresados en miliunidades Merck (mUM) por mililitro. Los datos, en unidades medianas de intensidad de la fluorescencia, se procesaron mediante el programa de computadora StatLIA y se expresaron en mUM/ml.

No hubo defunciones ni signos físicos relacionados con el tratamiento en las hembras F_0 durante el estudio. No hubo efectos relacionados con el tratamiento sobre el aumento de peso corporal medio o el consumo de alimento de las ratas F_0 durante el periodo previo al apareamiento, la gestación o la lactancia. En la autopsia, no hubo cambios macroscópicos relacionados con el tratamiento.

No hubo efectos relacionados con el tratamiento sobre la supervivencia embrionaria y fetal, evaluada por el porcentaje de pérdida de crías alrededor de la fecha de implantación, pérdida posterior a la implantación, media de implantaciones por hembra gestante y fetos vivos por hembra gestante. No hubo efectos relacionados con el tratamiento en la proporción de crías de cada sexo, la morfología macroscópica de la placenta ni el peso fetal medio. No hubo anomalías fetales externas, viscerales, coronales ni esqueléticas relacionadas con el tratamiento.

No hubo efectos relacionados con el tratamiento sobre la morfología externa de las crías F_1 al nacimiento, ni sobre los signos físicos o la supervivencia en los periodos previo y posterior al destete. No hubo efectos relacionados con el tratamiento sobre el peso corporal de las crías F_1 antes y después del destete. Además, no hubo efectos relacionados con el tratamiento sobre los signos del desarrollo (momento de la abertura vaginal o de la separación del prepucio), la conducta (aprendizaje y memoria de la evitación pasiva, habituación al reflejo de sobresalto auditivo y actividad motora en campo abierto), el desempeño reproductivo o la fertilidad, incluida la morfología externa de las crías F_2 y su supervivencia al nacimiento.


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


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

En general, no hubo una respuesta detectable de anticuerpos contra el VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18 en ningún momento en los grupos de control que recibieron solución salina amortiguada o adyuvante de aluminio como placebo (grupos de control 1 y 2). En los grupos 1 y 2 tratados con la vacuna, no hubo una respuesta detectable de anticuerpos contra el VPH de los tipos 6, 11, 16 o 18 en el suero obtenido antes de las pruebas. Se detectó una respuesta de anticuerpos contra los cuatro tipos de VPH en el suero obtenido el día 1 de cohabitación de las hembras F_0 en el grupo 2 tratado con vacuna. El día 21 de la gestación, se detectó una respuesta anti-VPH contra los cuatro tipos en el suero obtenido de las hembras F_0 de ambos grupos tratados con vacuna. Como era de esperarse, dicha respuesta generalmente fue más vigorosa en las hembras F_0 que recibieron tres dosis de la vacuna (media geométrica en mUM/ml: VPH-6 = 694; VPH-11 = 902, VPH-16 = 4297, VPH-18 = 5219) que en las hembras F_0 que sólo fueron vacunadas el día 6 de la gestación (media geométrica en mUM/ml: VPH-6 = 182; VPH-11 = 128, VPH-16 = 1152, VPH-18 = 618).

Se detectaron anticuerpos contra los cuatro tipos de VPH en el suero fetal obtenido el día 21 de la gestación de los cordones umbilicales de las crías de hembras tratadas con la vacuna. Así pues, los anticuerpos contra el VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18 fueron transferidos de las hembras F_0 a los fetos durante la gestación. La transferencia más elevada fue la relativa a los anticuerpos contra el VPH de los tipos 6 y 11 (media geométrica de la proporción fetos/hembras F_0 = 0.26 a 0.46), y los valores más bajos se observaron para los anticuerpos contra el VPH de los tipos 16 y 18 (media geométrica de la proporción fetos/hembras F_0 = 0.06 a 0.18).

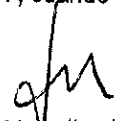
El día posnatal 21 (después de una administración adicional de GARDASIL® el día 7 de la lactancia), se detectó una respuesta de anticuerpos contra los cuatro tipos de VPH en el suero obtenido de hembras F_0 en ambos grupos tratados con vacuna, y se detectaron anticuerpos contra el VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18 en las crías F_1 correspondientes. Los títulos medidos el día posnatal 21 en las crías F_1 del grupo 1 con vacuna fueron notablemente más elevados (media geométrica en mUM/ml: VPH-6 = 1613; VPH-11 = 2445, VPH-16 = 16392, VPH-18 = 8429) que los medidos en los fetos el día 21 de la gestación en el mismo grupo de tratamiento (media geométrica en mUM/ml: VPH-6 = 48; VPH-11 = 40, VPH-16 = 181, VPH-18 = 37). Así


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose Herone Apoderado
MERC SHARP & DOHME ARG INX
Fam. Sebastián Darío Goldentl
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

pues, los anticuerpos contra el VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18 se transfirieron pasivamente durante la lactancia, de las hembras F_0 a las crías F_1 del grupo 1 con vacuna. Los títulos medidos el día posnatal 21 en las crías F_1 del grupo 2 con vacuna fueron similares o ligeramente más bajos (media geométrica en mUM/ml: VPH-6 = 127; VPH-11 = 66, VPH-16 = 209, VPH-18 = 237) que los medidos en los fetos del mismo grupo de tratamiento (media geométrica en mUM/ml: VPH-6 = 275; VPH-11 = 399, VPH-16 = 777, VPH-18 = 309). Al mismo tiempo, la respuesta de anticuerpos contra los cuatro tipos de VPH en el suero obtenido de hembras F_0 del grupo 2 con vacuna también fue más baja el día posnatal 21 que la medida el día 21 de la gestación. Por consiguiente, no está claro si los anticuerpos anti-VPH detectados en las crías F_1 del grupo 2 con vacuna el día 21 posnatal se transfirieron pasivamente por la leche materna, además de la transferencia transplacentaria.

El día posnatal 77, se detectaron anticuerpos contra el VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18 en las crías F_1 de ambos grupos con vacuna. En general, los títulos fueron más bajos o similares a los medidos en las crías F_1 el día posnatal 21. Así pues, los anticuerpos contra los cuatro tipos de VPH transferidos durante la gestación y la lactancia persistieron después del destete, al menos hasta el día posnatal 77.

En conclusión, GARDASIL® se administró por vía intramuscular, en dos o cuatro ocasiones (los días 6° de la gestación y 7° de la lactancia, o bien cinco y dos semanas antes del apareamiento y los días 6° de la gestación y 7° de la lactancia). No hubo efectos relacionados con el tratamiento en las hembras F_0 expuestas antes de la gestación ni en las no expuestas. No se observaron efectos relacionados con el tratamiento en la generación F_1 , la cual concluyó con una evaluación de la fertilidad y un examen externo de las crías F_2 al nacimiento. GARDASIL® indujo una respuesta de anticuerpos específicos contra el VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18 en las ratas hembra F_0 , después de una o varias inyecciones intramusculares. Los anticuerpos contra los cuatro tipos de VPH se transfirieron a la generación F_1 durante la gestación, la lactancia o ambas, quizá a través de la placenta y en la leche materna, respectivamente. Los anticuerpos transferidos de manera pasiva persistieron después del destete hasta el día posnatal 77, cuando se les midió por última vez.


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


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC
Farr. Sebastián Darlo Goldentur
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

6.3 Desarrollo pre y posnatal

El efecto de GARDASIL® sobre el desarrollo pre- y posnatal se evaluó en un estudio descrito en la sección anterior, bajo desarrollo embrionario y fetal (Sec. 2.6.6.6.2).

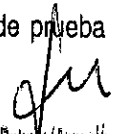
7. Tolerancia local

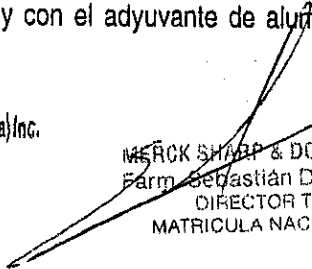
La tolerancia local de GARDASIL® se evaluó en un estudio en condiciones de buenas prácticas de laboratorio (GLP) en conejos blancos de Nueva Zelanda (Sec. 2.6.7.6). Dieciséis conejos (ocho de cada sexo) recibieron, en cinco puntos distintos del músculo dorsal largo, una dosis intramuscular de 0.5 ml de cada una de las siguientes formulaciones:

- 1) Placebo de adyuvante de aluminio para control
- 2) Vacuna tetravalente contra el VPH 6, 11, 16 y 18 (40/80/80/40 µg/ml de PPV de L1)
- 3) Vacuna tetravalente contra el VPH 6, 11, 16 y 18 (80/80/80/80 µg/ml de PPV de L1)
- 4) Vacuna tetravalente contra el VPH 6, 11, 16 y 18 (160/80/160/80 µg/ml de PPV de L1)
- 5) Vacuna tetravalente contra el VPH 6, 11, 16 y 18 (160/160/80/160 µg/ml de PPV de L1)

Con base en el peso corporal, la dosis de vacuna administrada a los conejos tenía un margen de seguridad de hasta 40 veces con respecto a la dosis proyectada para seres humanos. Se observó a los animales diariamente en busca de signos clínicos, con exámenes menos detallados durante los fines de semanas y los días feriados. Se midió el peso corporal antes de la prueba y los días 4, 7 y 14. Los días 4 y 14, ocho conejos (cuatro de cada sexo cada día) fueron anestesiados con pentobarbital sódico, exsanguinados por sección de las arterias braquiales y se extirparon los sitios de inyección. Cada bloque de músculo se colocó en formol amortiguado neutro al 10% y se procesó por métodos histológicos convencionales para examinarlo bajo el microscopio de luz. La autopsia se limitó a los sitios de inyección y los músculos, que fueron examinados macro- y microscópicamente.

Macroscópicamente, en la autopsia del día 4, en alguno de los sitios de inyección (incluidos los sitios donde se inyectó el vehículo como control), había pequeñas zonas pálidas o rojas en el músculo. Estos cambios a simple vista fueron similares en los sitios tratados con las diversas concentraciones del compuesto de prueba y con el adyuvante de aluminio de control usado


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


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

como placebo. Los cambios macroscópicos observados en los sitios de inyección correspondieron a cambios microscópicos consistentes en inflamación subaguda focal, muy ligera o ligera, hemorragia focal y necrosis focal, con o sin regeneración. La calificación global del daño en estos sitios fue de muy ligera a ligera. En los tejidos subcutáneos profundos encima de algunos sitios de inyección, directamente adyacentes a la aponeurosis normal que rodea al músculo dorsal largo, había inflamación focal subaguda muy ligera o ligera. La inflamación en estos tejidos fue similar a la que se presentó en el músculo. La intensidad de los cambios microscópicos y la calificación global del daño en los sitios de inyección de las formulaciones de vacuna con diversas concentraciones fueron similares a los cambios observados en los sitios donde se inyectó el adyuvante de aluminio de control usado como placebo.

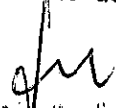
En conclusión, la administración intramuscular de GARDASIL® produjo una irritación mínima en los conejos, y los cambios observados fueron de una intensidad similar a los producidos por la inyección del adyuvante de aluminio usado como placebo. Las formulaciones de la vacuna fueron bien toleradas. No hubo efectos relacionados con el tratamiento sobre mortalidad, signos físicos ni cambios en el peso corporal durante un periodo de observación de 14 días.

8. Otros estudios de toxicidad

8.1 Estudios exploratorios de inmunogenicidad en ratas

Se efectuaron dos estudios exploratorios de la inmunogenicidad en ratas, no sujetos a las buenas prácticas de laboratorio (Sec. 2.6.7.7). El objetivo de dichos estudios fue confirmar que GARDASIL® inducía una respuesta inmune en el modelo en animales empleado para las pruebas de toxicidad reproductiva y del desarrollo. En ambos estudios de exploración, se demostró que la vacuna era inmunogénica en las ratas, y se observó una respuesta de anticuerpos contra el VPH de cada uno de los tipos presentes en la vacuna. Estos resultados demuestran que la rata constituye un modelo animal apropiado para investigar los posibles efectos tóxicos relacionados con la administración de GARDASIL®.

8.1.1 Primer estudio exploratorio de la inmunogenicidad en ratas hembra no gestantes


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


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

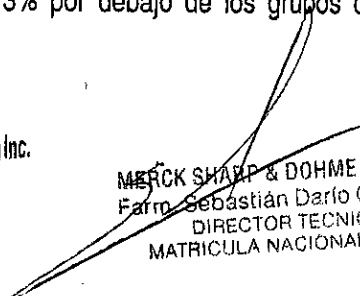
Se realizó un estudio no sujeto a las normas GLP para determinar la inmunogenicidad de GARDASIL® en ratas hembra Sprague-Dawley (TT #02-706-0) (Sec. 2.6.7.7), la especie animal empleada para los estudios de toxicidad reproductiva y del desarrollo. GARDASIL® se administró por inyección intramuscular en dos, tres o cuatro ocasiones en el curso de 25 semanas, seguidas por una evaluación de la inmunogenicidad mediante los títulos de anticuerpos producidos contra cada uno de los cuatro tipos de VPH.

La formulación de la vacuna GARDASIL® contenía 40/80/80/40 µg/ml de partículas parecidas a virus (PPV) de L1 del VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18, respectivamente (Sec. 2.6.7.2). Grupos de cinco ratas recibieron dos dosis (grupo 1), tres dosis (grupo 2) o cuatro dosis (grupo 3) de GARDASIL® en las semanas 1 y 11; 1, 4 y 14; o 1, 4, 7 y 17, respectivamente. Cinco hembras de control recibieron una formulación placebo, la cual contenía todos los componentes de la formulación excepto las PPV del VPH, en las semanas 1, 4, 7 y 17 (grupo de control 1); otras cinco hembras recibieron solución salina amortiguada con fosfato en las semanas 1, 4, 7 y 17 (grupo de control 2). Para cada dosis, se administraron aproximadamente 100 µl del material de prueba o de control en los músculos cuádriceps derecho e izquierdo de cada rata (200 µl por rata por dosis).

Los animales se sometieron a observaciones diarias de mortalidad. Se observaron los signos físicos el día de la administración del material del estudio, desde 1 hasta 5 horas después de la administración, y en los días en que se registró el peso corporal. El peso corporal se midió dos veces por semana. Para los análisis de inmunogenicidad, se obtuvieron muestras de sangre sin ayuno una vez por semana hasta la semana 11, y en las semanas 13, 16, 19, 22 y 25. A fin de evaluar la respuesta de anticuerpos específicos de tipo contra el VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18, se analizaron las muestras de suero usando el inmunoanálisis competitivo cuádruple para VPH con Luminex® (Ref. 4.3: 4).

No hubo muertes ni signos físicos relacionados con el tratamiento durante el estudio. Hubo una ligera reducción relacionada con el tratamiento en el aumento medio de peso corporal en las hembras del grupo 3 (cuatro dosis; 16 y 13% por debajo de los grupos de control 1 y 2, respectivamente).


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


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farró, Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 16436

La vacuna tetravalente contra el VPH fue inmunogénica en las ratas hembra no gestantes, y todos los animales de los tres grupos tratados con la vacuna presentaron respuestas de anticuerpos específicos contra las partículas parecidas a virus de los cuatro tipos de VPH. La respuesta inmune fue congruente con un efecto característico de dosis de sensibilización y refuerzo. Los títulos más altos de anticuerpos específicos de tipo contra el VPH se observaron con un esquema de tres dosis iniciales de la vacuna, con intervalos de tres semanas entre sí, seguidas por una cuarta administración, 10 semanas después de la tercera dosis. Estos resultados demuestran que GARDASIL® es inmunogénico en las ratas.

8.1.2 Segundo estudio exploratorio de la Inmunogenicidad en ratas hembra no gestantes

Se realizó un segundo estudio de exploración de la inmunogenicidad, a fin de confirmar la respuesta inmune en las ratas y para obtener un suero de control positivo que pudiera usarse en otros estudios (TT #03-703-6, Sec. 2.6.7.7). El estudio no estuvo sujeto a las condiciones de buenas prácticas de laboratorio. GARDASIL® se administró por inyección intramuscular a un grupo único de cinco ratas hembra en dos ocasiones en el curso de tres semanas, la primera el día 2 y la segunda en la semana 4 (21 días después). Para cada dosis, se administraron aproximadamente 100 µl del material de prueba en los músculos cuádriceps derecho e izquierdo de cada rata (200 µl por rata por dosis). La formulación de la vacuna GARDASIL® contenía 40/80/80/40 µg/ml de partículas parecidas a virus (PPV) de L1 del VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18, respectivamente (Sec. 2.6.7.2).

Los animales se sometieron a observaciones diarias de mortalidad. Se observaron los signos físicos el día de la administración del material del estudio, desde 1 hasta 5 horas después de la administración, y en los días en que se registró el peso corporal. El peso corporal se midió dos veces por semana. Para los análisis de inmunogenicidad, se obtuvieron muestras de sangre sin ayuno una vez antes de la primera dosis (el día 1) y dos semanas después de la última dosis. El suero se analizó en busca de anticuerpos anti-VPH específicos de tipo usando el inmunoanálisis competitivo Luminex® (Ref. 4.3: 4). No hubo muertes, signos físicos ni efectos sobre el aumento de peso corporal durante el estudio. Las muestras de suero fueron positivas

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

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

para los anticuerpos contra el VPH de cada tipo presente en la vacuna y se usaron como controles positivos en otros estudios.

9. Discusión y conclusiones

GARDASIL[®], también conocido como vacuna recombinante contra el virus del papiloma humano (tipos 6, 11, 16, 18), es una vacuna tetravalente preparada a partir de las partículas parecidas a virus (PPV) altamente purificadas, compuestas de la proteína recombinante de la cápside mayor (proteína L1) del VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18. Los estudios no clínicos que respaldan la seguridad de GARDASIL[®] fueron un estudio de toxicidad de dosis únicas en ratones, un estudio de toxicidad de dosis únicas en ratas, un estudio de toxicidad de dosis repetidas en ratones, un estudio de toxicidad reproductiva y del desarrollo en ratas y un estudio de tolerancia local en conejos. Además de estos cinco estudios, en condiciones de buenas prácticas de laboratorio (GLP), se realizaron dos estudios exploratorios de inmunogenicidad, no sujetos a las buenas prácticas de laboratorio. En todos los estudios, la vacuna se administró por vía intramuscular (que es la vía de administración para el uso clínico), y la formulación de la vacuna fue muy similar o idéntica a la empleada en los estudios clínicos.

La toxicidad de las dosis únicas de GARDASIL[®] se evaluó en ratones y en ratas. La vacuna fue bien tolerada y no hubo efectos relacionados con el tratamiento sobre mortalidad, signos físicos ni peso corporal durante un periodo de observación de 14 días. La toxicidad de las dosis repetidas de GARDASIL[®] se evaluó en un estudio de 10 semanas en ratones, en el cual se administraron tres dosis de la vacuna. No hubo hallazgos premórtem relacionados con el tratamiento, y los hallazgos postmórtem relacionados con el mismo, de hiperplasia de los ganglios linfáticos e inflamación muscular, son de esperarse con una vacuna, e indican una respuesta inmune activa. No hubo indicios de toxicidad sistémica inducida por el aluminio (en particular toxicidad sobre el encéfalo o la médula espinal) en los animales del citado estudio (Ref. 4.3: 14). La tolerancia local a GARDASIL[®] se evaluó en conejos. La vacuna fue generalmente bien tolerada, sin efecto alguno relacionado con el tratamiento sobre mortalidad, signos físicos o peso corporal a lo largo de un periodo de observación de 14 días. La intensidad de la reacción histopatológica local fue de muy ligera a ligera, y se asemejó


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



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

estrechamente a la que causó el adyuvante de aluminio usado como placebo en el grupo control.

La toxicidad reproductiva y del desarrollo de GARDASIL® se evaluó en ratas hembra. El estudio fue una parte importante de la evaluación global de seguridad para esta vacuna, ya que su uso está indicado en mujeres en edad reproductiva. En el estudio, no hubo hallazgos premórtem relacionados con el tratamiento, ni se observaron cambios macroscópicos relacionados con el mismo en la autopsia. La vacuna no mostró indicio alguno de toxicidad del desarrollo, evaluada con base en la supervivencia embrionaria y fetal, el peso corporal fetal y la morfología externa, visceral, coronal y esquelética de los fetos. Asimismo, no hubo efecto alguno relacionado con el tratamiento sobre los signos del desarrollo, la conducta, el desempeño reproductivo o la fertilidad de las crías. GARDASIL® indujo una respuesta de anticuerpos específicos contra el VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18 en ratas gestantes, después de una o varias inyecciones intramusculares. Los anticuerpos contra los cuatro tipos de VPH se transfirieron a las crías durante la gestación y, posiblemente, durante la lactancia. Los anticuerpos transferidos de manera pasiva persistieron después del destete hasta el día posnatal 77, cuando se les midió por última vez.

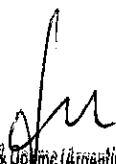
La inmunogenicidad de GARDASIL® se investigó en dos estudios exploratorios de inmunogenicidad en ratas, no sujetos a las buenas prácticas de laboratorio, a fin de confirmar la respuesta inmune esperada en la especie animal empleada para las pruebas de toxicología, en este caso ratas Sprague-Dawley. La vacuna fue inmunogénica en las ratas hembra no gestantes, y la respuesta fue congruente con un efecto característico de sensibilización y refuerzo. Estos resultados demuestran que la rata es un modelo animal apropiado para la evaluación toxicológica de GARDASIL®.

Los estudios referidos ofrecen una evaluación extensiva de la seguridad no clínica de GARDASIL®. En general, la vacuna fue bien tolerada, y los únicos efectos relacionados con el tratamiento fueron indicativos de una respuesta inmune vigorosa contra las partículas parecidas a virus del VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18. No se evaluaron la toxicidad genética y el potencial oncogénico de GARDASIL®, ya que, de conformidad con las directrices de la EMEA y


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


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

de la OMS (Ref. 4.3: 1, 2), no se requiere ese tipo de estudios para las vacunas. En conclusión, los estudios no clínicos que aquí se presentan respaldan la seguridad e inocuidad de la administración de esta vacuna a los seres humanos.


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


MÉRCK SHARP & DOHME ARG. INC.
FARM. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

PARTE D

2.6.3.1 Farmacología

Panorámica (1/1)

Material de prueba: PPV de L1 de VPH

Tipo de estudio	Sistema de prueba	Vía de administración	Instalación de la prueba	Número del estudio	Ubicación M4 Vol. no.
Farmacodinámica primaria					
Inmunogenicidad	Monos rhesus	Intramuscular	NIRC	Ref. 4.2.1.1: PD001	1
Inmunogenicidad	Chimpancés	Intramuscular	NIRC	Ref. 4.2.1.1: PD002	1
Inmunogenicidad	Monos verdes africanos	Intramuscular	NIRC	Ref. 4.2.1.1: PD003	1
Inmunogenicidad	Monos verdes africanos	Intramuscular	NIRC	Ref. 4.2.1.1: PD004	1
Inmunogenicidad	Monos rhesus	Intramuscular	LAR	Ref. 4.3: 18	1

NIRC = New Iberia Research Center, New Iberia, Louisiana, EE.UU.

LAR = Laboratory Animal Resources, Merck Research Laboratories, West Point, Pennsylvania, EE.UU.

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

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

2.6.3.2A Farmacodinámica primaria Título del reporte: Estudio de inmunogenicidad de las PPV de L1 monovalentes de VPH 16 en monos rhesus (1/4) Material de prueba: PPV de L1 de VPH

Especie/cepa: Mono rhesus (<i>Macaca mulatta</i>) Edad al inicio: ~ 2.5 años Fecha de la primera dosis: 14-feb-2000 Número de animales: 6 Peso al inicio: 2.85 a 4.05 kg Esquema de dosificación: Tres dosis, el día 0 y a las 8 y 24 semanas	Duración de la administración: 6 meses Vía de administración: Intramuscular Vehículo/formulación: PPV de L1 de VPH 16 con o sin adyuvante de aluminio de Merck Volumen de la dosis: 0.5 ml por dosis	Estudio no.: Ref. 4.2.1.1: PD001 Ubicación en el dossier: M4, Vol. 1 Cumplió con las condiciones GLP: No
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	PPV de L1 de VPH 16 con adyuvante		PPV de L1 de VPH 16 sin adyuvante	
	Hembras	Machos	Hembras	Machos
# de animales estudiados	1	2	1	2
# de animales muertos/sacrificados	0	0	0	0

Procedimientos efectuados	PPV de L1 de VPH 16 con adyuvante		PPV de L1 de VPH 16 sin adyuvante	
	Sí	No	Sí	No
Exploraciones físicas	✓			
Mediciones de peso corporal	✓			
Consumo de alimento		✓		✓
Consumo de agua		✓		✓
Citología hemática		✓		✓
Química clínica		✓		✓
Análisis de orina		✓		✓
Exploraciones oftalmológicas				✓
Electrocardiograma				✓
Peso de los órganos		✓		✓
Autopsia		✓		✓
Estudios histológicos		✓		✓
Toxicocinética		✓		✓

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

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

2.6.3.2A Farmacodinámica primaria Estudio no.: Ref. 4.2.1.1: PD001 (cont.) (2/4)

PPV de L1 monovalentes de VPH 16 con o sin adyuvante de aluminio de Merck

Vacuna	PPV de L1 de VPH 16 sin adyuvante	PPV de L1 de VPH 16 con adyuvante
Dosis de administración de las PPV	2 µg/0.5 ml	2 µg/0.5 ml

Exámenes adicionales: Ninguno.

Información adicional: Se obtuvieron muestras de sangre cada 2 semanas hasta las 12 semanas y cada 4 semanas hasta las 52 semanas, con una toma adicional a las 26 semanas. Las pruebas de inmunogenicidad se realizaron con radioinmunoanálisis competitivo, para medir las respuestas de anticuerpos contra el VPH específicos por tipo en monos rhesus.

Hallazgos premórtem: Ninguno.

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

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

2.6.3.2A Farmacodinámica primaria Estudio no.: Ref. 4.2.1.1: PD001 (cont.) (3/4)

Hallazgos del inmunoanálisis: Todos los esquemas de administración de vacunas fueron inmunogénicos para la proteína L1 del VPH de tipo 16, como se muestra en el siguiente cuadro.

Títulos de anticuerpos contra el VPH de tipo 16 (media geométrica de los títulos, mUM/ml)

Semana del estudio	Animal #	0*	2	4	8*	10	24*	26	28	52
VPH 16 con adyuvante	132G	6	296	2,119	1,872	87,300	7,644	197,560	162,760	10,804
	98C010	10	100	393	160	43,160	7,822	38,050	28,896	7,766
	98D105	<6	92	243	342	49,800	3,078	113,140	60,170	2,550
VPH 16 sin adyuvante	MGT	8	140	587	468	57,250	5,688	94,745	65,653	5,981
	97X012	8	15	54	76	2,404	177	2,242	1,785	206
	97N132	13	20	124	80	5,815	348	11,956	4,926	1,410
MGT	057G	7	12	77	69	1,712	73	6,600	4,360	539
	MGT	9	15	80	75	2,882	165	5,614	3,372	539

*Indica la semana de la vacunación, administrada después de obtener el suero.

MGT: media geométrica de los títulos

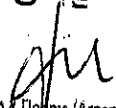
Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 José Verone
 Director Técnico

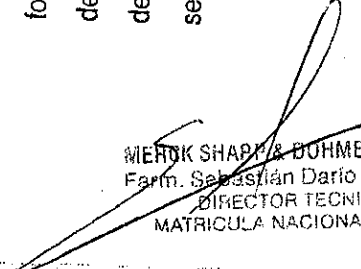
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Fann. Sebastián Darío Goldentul
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15438

2.6.3.2A Farmacodinámica primaria

Estudio no.: Ref. 4.2.1.1: PD001 (cont.) (4/4)

Conclusiones: En conclusión, la inyección intramuscular de tres dosis de partículas parecidas a virus (PPV) de L1 del VPH de tipo 16 en monos rhesus fue generalmente bien tolerada a lo largo de 52 semanas. No hubo muertes ni signos físicos relacionados con el tratamiento. Se examinó la inmunogenicidad de las partículas parecidas a virus de L1 del VPH de tipo 16 con y sin el adyuvante de aluminio de Merck a lo largo de las tres inyecciones intramusculares y durante un período de seguimiento de 6 meses en monos rhesus machos y hembras. La respuesta de anticuerpos neutralizantes específicos contra el VPH de tipo 16 se midió usando un radioinmunoanálisis competitivo. Las partículas parecidas a virus de L1 del VPH de tipo 16 fueron inmunógenas en los monos rhesus, tanto con adyuvante de aluminio como sin este; sin embargo, cuando la formulación incluía el adyuvante, se alcanzaron y se mantuvieron títulos de anticuerpos significativamente más elevados. Dos semanas después de la tercera dosis, los títulos de anticuerpos en el grupo con adyuvante eran 17 veces más altos que en el grupo sin adyuvante. Seis meses después de la tercera dosis, los títulos de anticuerpos en el grupo con adyuvante eran 11 veces más altos que en el grupo sin adyuvante, y seguían siendo más altos que los alcanzados en cualquier momento en el grupo sin adyuvante.


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


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

2.6.3.2B Farmacodinámica primaria **Título del reporte: Estudio de inmunogenicidad de las PPV de L1 monovalentes de VPH 16 en chimpancés (1/4)** **Material de prueba: PPV de L1 de VPH**

Especie/cepa: Chimpancé (<i>Pan troglodytes</i>)	Duración de la administración: 6 meses	Estudio no.: Ref. 4.2.1.1: PD002
Edad al inicio: entre 9 y 11 años	Vía de administración: Intramuscular	Ubicación en el dossier: M4, Vol. 1
Fecha de la primera dosis: 1997	Vehículo/formulación: PPV de L1 de VPH 16 con o sin adyuvante de aluminio de Merck	Cumplió con las condiciones GLP: No
Número de animales: 6	Volumen de la dosis: 0.5 ml por dosis	
Peso al inicio: 40 a 65 kg		
Esquema de dosificación: Tres dosis, el día 0 y a las 8 y 24 semanas		

# de animales estudiados	PPV de L1 de VPH 16 con adyuvante	PPV de L1 de VPH 16 sin adyuvante
# de animales muertos/sacrificados	4	2
	0	0

Procedimientos efectuados	Procedimientos efectuados	
	Sí	No
Exploraciones físicas	✓	
Mediciones de peso corporal	✓	
Consumo de alimento		✓
Consumo de agua		✓
Citología hemática		✓
Química clínica		✓
Análisis de orina		✓
		Exploración oftalmológica
		Electrocardiograma
		Peso de los órganos
		Autopsia
		Estudios histológicos
		Toxicocinética

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Fernando Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 16436

2.6.3.2B Farmacodinámica primaria

Estudio no.: Ref. 4.2.1.1: PD002 (cont.) (2/4)


PPV de L1 monovalentes de VPH 16 con o sin adyuvante de aluminio de Merck

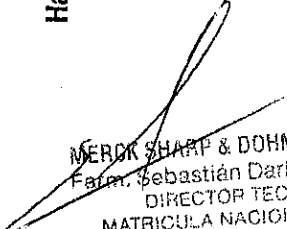
Vacuna	PPV de L1 de VPH 16 sin adyuvante	PPV de L1 de VPH 16 con adyuvante
Dosis de administración de las PPV	10 µg/0.5 ml	10 µg/0.5 ml

Exámenes adicionales: Ninguno.

Información adicional: Se obtuvieron muestras de sangre cada 4 semanas hasta las 52 semanas, con una toma adicional a las 26 semanas. Las pruebas de inmunogenicidad se realizaron por radioinmunoanálisis competitivo, para medir las respuestas de anticuerpos contra el VPH específicos por tipo en suero de chimpancés.

Hallazgos premórtem: Ninguno.


Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
José Gerardo
Anderson


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

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
JOSE TORONE
Aprobado

2.6.3.2B Farmacodinámica primaria

Estudio no.: Ref. 4.2.1.1: PD002 (cont.) (3/4)

Hallazgos del inmunoanálisis: Cinco de los seis animales presentaron una respuesta inmune serológica, como se muestra en el siguiente cuadro. El animal 88A001 no presentó respuesta inmunológica a las partículas parecidas a virus del VPH de tipo 16.

Títulos de anticuerpos contra el VPH de tipo 16 (media geométrica de los títulos, mUM/ml)

Grupo	Semanas	0*	4	8*	12	16	21	24	28	32	36	40	44	48	52
	Animal #														
VPH 16 con adyuvante	86A005	<10	188	170	9,000	3,033	598	408	3,068	2,607	1,332	561	902	1,078	1,161
	88A005	<10	11	<10	1,300	592	353	296	1,784	1,279	1,186	1,016	530	612	471
	88A002	<10	<10	26	640	<10	21	80	399	293	168	158	148	529	96
VPH 16 sin adyuvante	A055B	<10	<10	14	88	284	28	17	201	70	34	30	36	14	9
	87A003	<6	6	14	93	68	32	ND	233	82	120	85	46	48	51
	88A001	<6	<6	ND	<6	<6	<6	ND	<6	<6	6	<6	<6	<6	<6

*Indica la semana de la vacunación, administrada después de obtener el suero.

ND = no se determinó

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

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose M. Goldentu
Apod. 2004/414

2.6.3.2B Farmacodinámica primaria

Estudio no.: Ref. 4.2.1.1: PD002 (cont.) (4/4)

Conclusiones: En conclusión, la inyección intramuscular de tres dosis de partículas parecidas a virus (PPV) de L1 del VPH de tipo 16 en chimpancés fue generalmente bien tolerada a lo largo de 52 semanas. No hubo muertes ni signos físicos relacionados con el tratamiento. Se examinó la inmunogenicidad de las partículas parecidas a virus de L1 del VPH de tipo 16 con y sin el adyuvante de aluminio de Merck a lo largo de las tres administraciones intramusculares y durante un periodo de seguimiento de 6 meses en chimpancés. La respuesta de anticuerpos neutralizantes específicos contra el VPH de tipo 16 se midió usando un radioinmunoanálisis competitivo. Un animal del grupo sin adyuvante no presentó respuesta inmune a las partículas parecidas a virus de L1 del VPH de tipo 16. En todos los demás animales, las partículas parecidas a virus de L1 de VPH fueron inmunógenas para los chimpancés, tanto con adyuvante de aluminio como sin este; sin embargo, cuando la formulación incluía el adyuvante, se alcanzaron y se mantuvieron títulos de anticuerpos significativamente más elevados. Cuatro semanas después de la tercera dosis, la media geométrica de los títulos de anticuerpos en el grupo con adyuvante era 3.5 veces más alta que los títulos del único animal que presentó una respuesta inmune en el grupo sin adyuvante. Seis meses después de la tercera dosis, la diferencia en los títulos de anticuerpos seguía siendo 2.9 veces más alta en el grupo con adyuvante.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentu
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 16436

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

2.6.3.2C Farmacodinámica primaria

Título del reporte: Inmunogenicidad del VPH de tipo 18 monovalente en monos verdes africanos (1/3)

Material de prueba: PPV de L1 de VPH

Especie/cepa: Mono verde africano (<i>Cercopithecus</i> sp.) Edad al inicio: 2 años Fecha de la primera dosis: 1999 Número de animales: 4 Peso al inicio: 2.5 a 3 kg Esquema de dosificación: Tres dosis, a los 0, 2 y 6 meses	Duración de la administración: 6 meses Vía de administración: Intramuscular Vehículo/formulación: PPV de L1 de VPH 18 con adyuvante de aluminio de Merck Volumen de la dosis: 0.5 ml por dosis	Estudio no.: Ref. 4.2.1.1: PD003 Ubicación en el dossier: M4, Vol. 1 Cumplió con las condiciones GLP: No
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

# de animales estudiados	4	PPV de L1 de VPH 18 con adyuvante
# de animales muertos/sacrificados	2	sacrificados para exsanguinarlos; se recolectó el suero

Procedimientos efectuados	Sí	No	Procedimientos efectuados	Sí	No
Exploraciones físicas	<input checked="" type="checkbox"/>		Exploración oftalmológica		<input checked="" type="checkbox"/>
Mediciones de peso corporal	<input checked="" type="checkbox"/>		Electrocardiograma		<input checked="" type="checkbox"/>
Consumo de alimento		<input checked="" type="checkbox"/>	Peso de los órganos		<input checked="" type="checkbox"/>
Consumo de agua		<input checked="" type="checkbox"/>	Autopsia		<input checked="" type="checkbox"/>
Citología hemática		<input checked="" type="checkbox"/>	Estudios histológicos		<input checked="" type="checkbox"/>
Química clínica		<input checked="" type="checkbox"/>	Toxicocinética		<input checked="" type="checkbox"/>
Análisis de orina		<input checked="" type="checkbox"/>			

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

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

2.6.3.2C Farmacodinámica primaria

Estudio no.: Ref. 4.2.1.1: PD003 (cont.) (2/3)

PPV de L1 monovalentes de VPH 18 con o sin adyuvante de aluminio de Merck

Vacuna	PPV de L1 de VPH 18 con adyuvante
Dosis de administración de las PPV	2 µg/0.5 ml

Exámenes adicionales: Ninguno.

Información adicional: Se obtuvo suero a las 0, 2, 8, 10, 12, 24 y 26 semanas. Las pruebas de inmunogenicidad se realizaron usando ELISA competitivo, para medir las respuestas de anticuerpos específicos de tipo contra el VPH 18 en monos verdes africanos.

Hallazgos premórtem: Ninguno.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goidentu.
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 15438

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

2.6.3.2C Farmacodinámica primaria Estudio no.: Ref. 4.2.1.t: PD003 (cont.) (3/3)

Hallazgos del inmunoanálisis:

Títulos de anticuerpos contra el VPH de tipo 18 (media geométrica de los títulos, mUM/ml)

Semana del estudio	Animal #	0*	2	8*	10	12	24*	26
VPH 18 con adyuvante	02641	54	3,849	2,116	197,225	73,309	839	292,013
	N8445	22	3,896	49,030	1,469,450	942,115	76,747	323,215
	E97002	66	6,853	20,072	1,804,625	655,555	59,619	1,602,275
	E97007	61	6,340	9,173	2,177,150	384,563	56,598	1,059,430
	MGT	47	5,052	11,756	1,032,995	363,253	21,590	632,668

*Indica la semana de la vacunación, administrada después de obtener el suero.

Conclusiones: En conclusión, la inyección intramuscular de tres dosis de partículas parecidas a virus (PPV) de L1 del VPH de tipo 18 en monos verdes africanos fue generalmente bien tolerada a lo largo de 26 semanas. No hubo muertes ni signos físicos relacionados con el tratamiento. Se examinó la inmunogenicidad de las partículas parecidas a virus de L1 del VPH de tipo 18 formuladas con el adyuvante de aluminio de Merck a lo largo de las tres inyecciones intramusculares. La respuesta de anticuerpos neutralizantes específicos contra el VPH de tipo 18 se midió usando un análisis de ELISA competitivo (EIAC).

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

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

2.6.3.2D Farmacodinámica primaria

Estudio no.: Ref. 4.2.1.1: PD004 (cont.) (2/9)

PPV de L1 del VPH monovalentes vs. PPV de L1 de VPH tetravalentes con adyuvante de aluminio de Merck

Vacuna	VPH 16	VPH 18	VPH 11	VPH 6	VPH tetravalente 6, 11, 16 y 18
Dosis de administración de las PPV	2 µg/0.5 ml	2 µg/0.5 ml	2 µg/0.5 ml	2 µg/0.5 ml	2 µg por cada tipo de VPH = 8 µg/0.5 ml

Exámenes adicionales: Ninguno.

Información adicional: Se obtuvieron muestras de suero a las 0, 8, 10, 24 y 26 semanas; las muestras finales se tomaron a las 52 semanas. Se examinó la inmunogenicidad mediante radioinmunoanálisis competitivo o ELISA, para medir los títulos de anticuerpos neutralizantes específicos por tipo en monos verdes africanos. Las vacunaciones se aplicaron el día 0 y a las 8 y 24 semanas. Dos animales fueron sacrificados a las 28 semanas para exsanguinarlos (grupo con VPH monovalente de tipo 11) y 8 animales, dos de cada grupo con vacuna monovalente, recibieron cuatro vacunaciones a las 52 semanas, seguidas por exsanguinación cuatro semanas después de la 4a. dosis. Tal procedimiento permitió obtener una gran cantidad de suero de estos animales hiperinmunizados, a fin de emplearlo como patrón para los análisis. Un animal murió a las 24 semanas por timpanitis, no asociada con la vacuna.

Hallazgos premórtem: Ninguno.

Hallazgos del inmunoanálisis: Todos los esquemas de formulación de las vacunas fueron inmunogénicos para las partículas parecidas a virus de L1 del VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18, como se muestra en los siguientes cuadros. Los títulos fueron moderadamente más bajos al comparar la vacuna tetravalente con los producidos en respuesta a las vacunas monovalentes.

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

Estudio no.: Ref. 4.2.1.1: PD004 (cont.) (3/9)

2.6.3.2D Farmacodinámica primaria

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

Títulos contra VPH 6 por ELISA (mUM/ml)

Animal #	Vacuna	Semana 0	Semana 8	Semana 10	Semana 24	Semana 26	Semana 52
97M008	Tetravalente	<20	683	85,015	1,231	154,755	ND
96M051	Tetravalente	<20	608	29,785	2,182	213,440	ND
97M054	Tetravalente	<20	509	42,590	ND	160,030	ND
97M029	Tetravalente	<20	242	35,515	ND	82,555	ND
97M028	Tetravalente	<20	1,278	145,120	3,728	635,300	ND
97M035	Tetravalente	<20	191	50,065	1,128	36,385	ND
MGT			482	55,049	1,833	146,992	ND
97M058	VPH 6	<20	1,110	159,395	ND	195,740	ND
97M032	VPH 6	<20	3,147	229,730	5,914	409,220	ND
97M017	VPH 6	<20	3,647	929,050	16,959	2,477,950	ND
96S038	VPH 6	<20	3,440	609,000	15,497	505,800	ND
95M030	VPH 6	<20	2,099	271,710	6,947	594,700	ND
97M060	VPH 6	<20	2,196	330,020	2,223	435,950	ND
96M038	VPH 6	<20	3,784	225,040	3,794	384,390	ND
97M009	VPH 6	<20	673	153,955	1,872	485,600	ND
MGT			2,182	299,282	5,590	513,821	ND
ND = no se determinó							

Merck Sharp & Dohme ARG. IN.
 Farm. Sebastián Dato Goident
 DIRECTOR TÉCNICO
 MATRICULA NACIONAL 15436

Restricted
Confidential
Limited access

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

2.6.3.2D Farmacodinámica primaria Estudio no.: Ref. 4.2.1.1: PD004 (cont.) (4/9)

Títulos contra VPH 11 por radioinmunoanálisis competitivo (mUM/ml)

Animal #	Vacuna	Semana 0	Semana 8	Semana 10	Semana 24	Semana 26	Semana 52
97M008	Tetravalente	<10	270	9,200	480	30,000	720
96M051	Tetravalente	<10	160	4,000	520	24,000	560
97M054	Tetravalente	<10	100	4,000	230	12,300	290
97M029	Tetravalente	<10	ND	4,000	155	12,000	255
97M028	Tetravalente	<10	290	21,200	480	90,000	4,800
97M035	Tetravalente	<10	110	8,400	250	7,100	545
MGT			169	6,867	320	20,199	654
97S047	VPH 11	<10	1,080	168,000	2,240	114,000	3,020
95S057	VPH 11	<10	420	86,000	ND	ND	ND
96S052	VPH 11	<10	495	30,000	425	15,800	350
96M058	VPH 11	<10	1,060	96,000	79	59,000	1,260
96M048	VPH 11	<10	670	82,000	1,840	144,000	12,480
96M059	VPH 11	<10	1,330	102,000	1,680	67,000	9,800
MGT			772	83,869	747	63,412	2,769

ND = no se determinó

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

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

2.6.3.2D Farmacodinámica primaria

Estudio no.: Ref. 4.2.1.1: PD004 (cont.) (5/9)

Títulos contra VPH 16 por radioinmunoanálisis competitivo (mUM/m)

Animal #	Vacuna	Semana 0	Semana 8	Semana 10	Semana 24	Semana 26	Semana 52
97M008	Tetravalente	<6	625	69,890	1,897	112,350	1,580
96M051	Tetravalente	<6	282	12,380	1,861	77,950	1,593
97M054	Tetravalente	<6	227	6,710	1,109	47,370	718
97M029	Tetravalente	<6	119	9,823	1,300	50,050	2,051
97M028	Tetravalente	<6	500	20,760	2,812	83,500	6,462
97M035	Tetravalente	<6	291	62,000	1,127	26,090	2,298
MGT			297	20,462	1,590	41,313	1,950
97S021	VPH 16	<6	163	20,066	827	69,920	2,271
97M068	VPH 16	<6	706	125,820	2,163	64,220	5,970
96M043	VPH 16	<6	1,033	32,000	8,074	345,300	14,220
97S048	VPH 16	<6	2,454	116,200	6,314	264,500	10,042
95M024	VPH 16	<6	416	33,112	1,146	86,520	2,211
96M017	VPH 16	<6	732	218,220	4,641	187,500	8,442
MGT			668	63,862	2,803	137,141	5,750
ND = no se determinó							

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

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 J. M. ...
 ...

2.6.3.2D Farmacodinámica primaria Estudio no.: Ref. 4.2.1.1: PD004 (cont.) (6/9)

Títulos contra VPH 18 por ELISA (mUM/ml)

Animal #	Vacuna	Semana 0	Semana 8	Semana 10	Semana 24	Semana 26	Semana 52
97M008	Tetavalente	10	2,400	ND	1,560	52,900	ND
96M051	Tetavalente	<10	2,812	143,300	2,070	21,900	ND
97M054	Tetavalente	11	3,443	153,500	663	15,100	ND
97M029	Tetavalente	15	ND	108,100	742	56,500	ND
97M028	Tetavalente	<10	1,476	77,900	11,170	197,200	ND
97M035	Tetavalente	<10	20,760	ND	1,274	21,750	ND
MGT			3,720	116,662	1,682	40,230	ND
97M046	VPH 18	<10	2,072	64,600	1,079	119,900	ND
97M004	VPH 18	24	3,602	125,100	3,380	290,600	ND
96M028	VPH 18	<10	2,995	141,000	2,950	347,000	ND
97M059	VPH 18	<10	3,224	99,700	1,621	93,500	ND
97M049	VPH 18	14	2,511	195,300	519	136,900	ND
97M021	VPH 18	<10	3,363	99,300	1,559	102,300	ND
96M033	VPH 18	14	3,046	56,900	1,343	112,400	ND
96M055	VPH 18	<10	2,571	94,750	1,577	129,800	ND
MGT			2,882	102,175	1,529	148,063	ND

ND = no se determinó

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

Restricted
Confidential
R Limited access

Estudio no.: Ref. 4.2.1.1: PD004 (cont.) (7/9)

2.6.3.2D Farmacodinámica primaria

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

Estudio de seudoneutralización del VPH

Suero de animal	% de seudoneutralización	Criterios	Neutralización
VPH 6 alto en suero de control	82%	>50%	Positiva
VPH 6 medio en suero de control	60%	>40%	Positiva
VPH 6 negativo en suero de control	37%	<40%	Negativa
97M017 sem. 14 VPH 6	91%	>40%	Positiva
97M009 sem. 14 VPH 6	76%	>40%	Positiva
96S038 sem. 14 VPH 6	94%	>40%	Positiva
97M052 sem. 14 VPH 6	91%	>40%	Positiva
97M053 sem. 14 VPH 6	70%	>40%	Positiva
VPH 11 alto en suero de control	91%	>55%	Positiva
VPH 11 medio en suero de control	63%	>30%	Positiva
VPH 11 negativo en suero de control	2%	<30%	Negativa
97S047 sem. 14 VPH 11	95%	>40%	Positiva
95S057 sem. 14 VPH 11	100%	>40%	Positiva
96S052 sem. 14 VPH 11	92%	>40%	Positiva
96M058 sem. 14 VPH 11	95%	>40%	Positiva
96M048 sem. 14 VPH 11	97%	>40%	Positiva

(Cont.)

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

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

2.6.3.2D Farmacodinámica primaria

Estudio no.: Ref. 4.2.1.1: PD004 (cont.) (8/9)

Estudio de seudoneutralización del VPH

Suero de animal	% de seudoneutralización	Criterios	Neutralización
VPH 16 alto en suero de control	101%	>80%	Positiva
VPH 16 medio en suero de control	80%	>40%	Positiva
VPH 16 negativo en suero de control	8%	<40%	Negativa
96M017 sem. 14 VPH 16	95%	>40%	Positiva
97M068 sem. 14 VPH 16	90%	>40%	Positiva
96M043 sem. 14 VPH 16	103%	>40%	Positiva
97S048 sem. 14 VPH 16	104%	>40%	Positiva
95M024 sem. 14 VPH 16	94%	>40%	Positiva
VPH 18 alto en suero de control	99%	>65%	Positiva
VPH 18 medio en suero de control	86%	>40%	Positiva
VPH 18 negativo en suero de control	25%	<40%	Negativa
97M004 sem. 14 VPH 18	100%	>40%	Positiva
96M055 sem. 14 VPH 18	100%	>40%	Positiva
96M033 sem. 14 VPH 18	99%	>40%	Positiva
96M028 sem. 14 VPH 18	100%	>40%	Positiva
97M059 sem. 14 VPH 18	99%	>40%	Positiva

(Cont.)

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
FARM. Sebastián Darío Goldentur
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

2.6.3.2D Farmacodinámica primaria

Estudio no.: Ref. 4.2.1.1: PD004 (cont.) (9/9)

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose M. Arone
Aprobado

Conclusiones: En conclusión, la inyección intramuscular de tres a cuatro dosis de vacuna monovalente con partículas parecidas a virus de L1 del VPH de los tipos 6, 11, 16 o 18, o de la vacuna tetravalente de los tipos 6, 11, 16 y 18, fue generalmente bien tolerada a lo largo de todo el estudio. Hubo una muerte por timpanitis (indigestión gaseosa), no asociada con la administración de la vacuna, y no se observaron signos físicos relacionados con el tratamiento. La inmunogenicidad de las cinco vacunas se estudió a lo largo de las aplicaciones intramusculares y del periodo de seguimiento en monos verdes africanos. Las respuestas de anticuerpos neutralizantes específicos por tipo contra el VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18 se midieron usando radioinmunoanálisis o ELISA competitivos. Los títulos generados por las vacunas monovalentes y tetravalente para cada tipo de VPH estuvieron dentro del mismo orden de magnitud; sin embargo, los títulos alcanzados en respuesta a la vacuna tetravalente en general fueron ligeramente más bajos que los generados con las formulaciones monovalentes.

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

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

2.6.3.2E Farmacodinámica primaria

Título del reporte: Inmunogenicidad de una vacuna tetravalente de PPV de L1 del VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18 con y sin adyuvante en monos rhesus (1/27)

Material de prueba: PPV de L1 de VPH

Especie/cepa: Monos rhesus Edad al inicio: 2 a 6 años Fecha de la primera dosis: 13-ene-2003 Número de animales: 10 Peso al inicio: 2.5 a 5 kg Esquema de dosificación: Tres dosis, a los 0, 2 y 6 meses	Duración de la administración: 6 meses Vía de administración: Intramuscular Vehículo/formulación: PPV de L1 de VPH con o sin adyuvante de aluminio de Merck Volumen de la dosis: 0.5 ml por dosis	Estudio no.: Ref. 4.3: 18 Ubicación en el dossier: M4, Vol. 4 Cumplió con las condiciones GLP: No
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	Vacuna tetravalente de PPV de VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18 sin adyuvante	Vacuna tetravalente de PPV de VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18 con adyuvante
# de animales estudiados	5	5
# de animales muertos/sacrificados	0	0

Procedimientos efectuados	Sí	No	Procedimientos efectuados	Sí	No
Exploraciones físicas	✓		Exploración oftalmológica		✓
Mediciones de peso corporal	✓		Electrocardiograma		✓
Consumo de alimento		✓	Peso de los órganos		✓
Consumo de agua		✓	Autopsia		✓
Citología hemática		✓	Estudios histológicos		✓
Química clínica		✓	Toxicocinética		✓
Análisis de orina		✓			

[Signature]
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastian Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

2.6.3.2E Farmacodinámica primaria

Estudio no.: Ref. 4.3: 18 (cont.) (2/27)

PPV de L1 del VPH monovalentes vs. PPV de L1 de VPH tetravalentes con adyuvante de aluminio de Merck

Vacuna	Vacuna tetravalente de PPV de VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18 con adyuvante	Vacuna tetravalente de PPV de VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18 sin adyuvante
Dosis de administración de las PPV	2 µg por cada tipo de VPH = 8 µg/0.5 ml	2 µg por cada tipo de VPH = 8 µg/0.5 ml.

Exámenes adicionales: Ninguno.

Información adicional: Se obtuvieron muestras de suero cada dos a cuatro semanas hasta las 28 semanas y una muestra final a las 52 semanas. La inmunogenicidad se estudió usando el inmunoanálisis competitivo con Luminex® para medir los títulos de anticuerpos neutralizantes contra el VPH específicos por tipo en monos rhesus. Otros análisis en suero examinaron la composición de los anticuerpos del suero, conformados por la IgG total y los isotipos, capaces de unirse con las partículas parecidas a virus del VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18. Las vacunas se administraron el día 0 y a las 8 y 24 semanas.

Hallazgos premórtem: Ninguno.

Hallazgos del inmunoanálisis: Todos los esquemas de formulación de las vacunas fueron inmunogénicos para las partículas parecidas a virus de L1 del VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18, como se muestra en los siguientes cuadros. Se observaron incrementos mensurables en los títulos de anticuerpos con la vacuna con adyuvante en comparación con la vacuna sin adyuvante. El perfil de isotipos para ambas vacunas fue similar; se observaron niveles séricos considerables de IGA, IgG1, IgG4 e IgM.

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

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

2.6.3.2E Farmacodinámica primaria

Estudio no.: Ref. 4.3: 18 (cont.) (3/27)

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

Títulos de anticuerpos contra VPH por inmunoanálisis con Luminex®

VP6

Semanas	0	2	4	8	10	12	16	20	24	26	28	52
Tetavalente con adyuvante												
96R060	29	174	94	62	1,593	1,057	375	169	110	1,467	1,525	103
00R031	<8	274	117	826	2,919	12,436	9,532	1,987	1,963	33,689	26,318	2,500
00R030	9	52	56	95	319	321	3,864	256	1,052	22,815	17,449	232
00R025	11	27	28	48	1,020	646	1,199	282	182	1,838	1,769	385
00R019	34	185	90	113	8,700	8,430	3,022	1,280	135	8,314	10,013	1,018
MGT	18	104	69	121	1,674	1,872	2,187	499	354	7,035	6,587	472
Tetavalente sin adyuvante												
96R058	17	150	128	124	258	878	226	178	470	255	146	391
96R052	19	19	18	19	216	237	32	26	26	708	60	214
96R051	<8	11	9	10	52	40	25	19	25	165	106	19
00R022	23	27	27	25	56	49	47	41	34	99	108	91
00R021	10	42	36	32	814	174	93	57	56	959	957	113
MGT	17	32	29	29	168	148	60	46	57	309	157	110

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

2.6.3.2E Farmacodinámica primaria

Estudio no.: Ref. 4.3.18 (cont.) (4/27)

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

Títulos de anticuerpos contra VPH por inmunoanálisis con Luminex®

VPH 11

Semanas	0	2	4	8	10	12	16	20	24	26	28	52
Tetravalente con adyuvante												
96R060	29	184	102	65	1,327	868	451	173	119	1,415	1,258	87
00R031	<8	321	42	246	10,088	7,177	1,920	1,607	1,518	36,313	27,124	2,600
00R030	<8	51	110	1,474	7,196	7,447	6,063	340	2,307	21,390	24,578	306
00R025	12	30	32	52	879	379	353	270	171	1,553	1,539	353
00R019	37	107	99	118	10,025	9,067	3,228	1,183	177	7,640	9,545	930
MGT	23	99	68	171	3,853	2,757	1,430	497	417	6,654	6,578	469
Tetravalente sin adyuvante												
96R058	19	122	114	124	190	824	217	171	374	275	161	103
96R052	22	22	21	23	194	234	145	78	71	1,041	88	233
96R051	<8	11	11	10	60	40	29	21	25	189	114	18
00R022	25	31	30	28	64	56	54	45	37	116	112	107
00R021	13	50	39	35	832	188	108	64	62	980	1,010	123
MGT	19	34	31	31	164	152	88	60	69	361	179	89

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

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose ... one
Adquirida

2.6.3.2E Farmacodinámica primaria

Estudio no.: Ref. 4.3: 18 (cont.) (5/27)

Títulos de anticuerpos contra VPH por inmunoenálisis con Luminex®

VPH 16

Semanas	0	2	4	8	10	12	16	20	24	26	28	52
Tetravalente con adyuvante												
96R060	<12	180	254	172	12,442	3,703	378	326	339	1,987	6,524	243
00R031	<12	1,736	2,913	1,733	17,998	39,587	9,826	9,164	7,488	66,619	32,718	20,204
00R030	<12	650	216	346	20,210	20,321	17,819	11,426	7,128	34,475	38,129	5,986
00R025	<12	51	214	154	19,405	11,883	2,293	351	1,438	25,525	23,918	1,434
00R019	<12	112	370	1,386	17,308	17,610	33,046	18,375	6,945	15,648	17,888	11,042
MGT	12	259	417	466	17,233	14,419	5,496	2,941	2,827	17,871	20,341	3,416
Tetravalente sin adyuvante												
96R058	<12	119	88	142	11,256	7,142	375	1,546	227	16,460	8,036	1,064
96R052	<12	34	56	40	143	1,863	324	335	248	3,349	394	1,129
96R051	<12	52	34	33	273	113	205	114	107	3,390	2,512	379
00R022	<12	18	15	27	638	328	199	86	83	1,289	653	156
00R021	<12	77	93	105	1,205	1,342	940	222	209	2,885	1,992	626
MGT	12	49	47	56	805	921	342	257	160	3,702	1,596	537

MERCK SHARP & DOHME ARG INC
Arm. Sebastián Darío Goldent
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

415

2.6.3.2E Farmacodinámica primaria

Estudio no.: Ref. 4.3: 18 (cont.) (6/27)

Títulos de anticuerpos contra VPH por inmunanálisis con Luminex®

VPH 18

Semanas	0	2	4	8	10	12	16	20	24	26	28	52
Tetavalente con adyuvante												
96R060	<8	13	26	18	3,183	878	173	94	74	981	1,254	334
00R031	<8	263	295	1,039	32,165	22,466	6,037	5,905	3,766	20,013	8,046	9,858
00R030	<8	14	100	113	3,997	374	3,884	187	168	17,797	13,321	216
00R025	<8	8	44	83	3,762	363	277	258	195	3,495	2,799	270
00R019	<8	221	91	154	13,941	11,489	375	320	2,057	6,254	7,204	829
MGT	8	39	79	122	7,351	1,984	841	386	452	5,978	4,860	692
Tetavalente sin adyuvante												
96R058	<8	31	25	38	324	1,463	148	23	480	5,358	381	277
96R052	<8	8	8	8	94	278	15	26	14	699	376	8
96R051	<8	8	8	8	31	12	13	8	8	164	32	8
00R022	<8	8	8	8	145	69	59	16	14	770	166	76
00R021	<8	16	8	8	90	41	17	8	8	1,196	257	35
MGT	8	12	16	11	104	107	31	14	23	892	181	34

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
 J. D. ...
 Agente

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

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

2.6.3.2E Farmacodinámica primaria

Estudio no.: Ref. 4.3: 18 (cont.) (7/27)

Títulos en la dilución del punto final: IgG total

VPH 6

Semanas	0	2	4	8	10	12	16	20	24	26	28	52
Tetray. con adyuv.	250	6,250	6,250	1,250	781,250	156,250	31,250	6,250	6,150	156,250	156,250	6,250
	50	6,250	6,250	6,250	781,250	781,250	781,250	31,250	31,250	781,250	781,250	781,250
	10	1,250	6,250	31,250	781,250	781,250	156,250	156,250	156,250	781,250	781,250	781,250
	50	250	250	1,250	31,250	31,250	6,250	1,250	1,250	156,250	156,250	6,250
	250	1,250	1,250	1,250	781,250	781,250	156,250	781,250	31,250	156,250	781,250	156,250
Tetray. sin adyuv.	50	1,250	1,250	1,250	31,250	6,250	1,250	1,250	1,250	156,250	31,250	156,250
	10	50	250	250	6,250	1,250	1,250	1,250	250	6,250	6,250	6,250
	50	50	50	50	250	250	250	50	250	1,250	1,250	250
	50	250	250	250	1,250	250	250	250	250	1,250	1,250	1,250
	50	250	250	250	6,250	1,250	1,250	1,250	1,250	31,250	31,250	6,250
MGT												
Semanas	0	2	4	8	10	12	16	20	24	26	28	52
Tetray. c/ adyuv.	69	1,725	2,380	3,283	410,395	297,446	82,079	31,250	16,363	297,446	410,395	82,079
Tetray. s/ adyuv.	36	181	250	250	3,283	906	657	476	476	8,623	6,250	4,530

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

Merck Sharp & Dohme (Argentina) Inc.
Jose M. Leone
ADOP 801

2.6.3.2E Farmacodinámica primaria

Estudio no.: Ref. 4.3. 18 (cont.) (9/27)

Títulos en la dilución del punto final: IgG total
VPH 16

Semanas	0	2	4	8	10	12	16	20	24	26	28	52
Tetraz. con adyuv.	10	250	1,250	250	31,250	31,250	6,250	6,250	1,250	31,250	31,250	6,250
	50	6,250	31,250	6,250	3,906,250	781,250	781,250	31,250	31,250	3,906,250	3,906,250	781,250
	1	1,250	6,250	31,250	781,250	781,250	781,250	156,250	156,250	781,250	781,250	156,250
	50	50	1,250	1,250	781,250	156,250	31,250	6,250	6,250	781,250	781,250	31,250
	10	1,250	1,250	1,250	781,250	781,250	156,250	781,250	31,250	156,250	781,250	156,250
	50	1,250	1,250	1,250	156,250	31,250	6,250	1,250	6,250	781,250	31,250	6,250
Tetraz. sin adyuv.	10	50	250	250	31,250	31,250	6,250	6,250	6,250	31,250	6,250	6,250
	10	50	250	250	1,250	1,250	250	50	250	31,250	6,250	1,250
	10	250	250	250	1,250	1,250	250	250	250	1,250	1,250	1,250
	10	50	250	250	6,250	1,250	1,250	1,250	1,250	31,250	31,250	6,250
MGT												
Semanas	0	2	4	8	10	12	16	20	24	26	28	52
Tetraz. c/ adyuv.	12	657	3,283	2,380	566,234	297,446	113,247	43,117	16,416	410,395	566,234	82,079
Tetraz. s/ adyuv.	14	131	345	345	8,623	4,530	1,250	657	1,250	31,250	8,623	3,283

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15438

Restricted
Confidential
R Limited access

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

2.6.3.2E Farmacodinámica primaria

Estudio no.: Ref. 4.3: 18 (cont.) (10/27)

Títulos en la dilución del punto final: IgG total
VPH 18

Semanas	0	2	4	8	10	12	16	20	24	26	28	52
Tetrav. con adyuv.	96R060	10	250	1,250	250	31,250	31,250	6,250	1,250	31,250	31,250	6,250
	00R031	50	6,250	31,250	6,250	3,906,250	781,250	156,250	31,250	3,906,250	3,906,250	781,250
	00R030	10	1,250	6,250	31,250	781,250	156,250	31,250	31,250	781,250	781,250	781,250
	00R025	10	250	250	1,250	156,250	31,250	1,250	1,250	156,250	156,250	31,250
	00R019	10	1,250	1,250	1,250	781,250	156,250	31,250	6,250	31,250	156,250	156,250
Tetrav. sin adyuv.	96R058	10	250	250	250	31,250	6,250	1,250	1,250	156,250	31,250	31,250
	96R052	10	50	250	50	6,250	6,250	1,250	250	6,250	1,250	1,250
	96R051	50	50	250	50	1,250	250	50	250	1,250	1,250	250
	00R022	50	250	250	250	1,250	1,250	250	250	1,250	1,250	1,250
	00R021	10	50	50	50	1,250	250	50	50	1,250	1,250	250
MGT												
Semanas	0	2	4	8	10	12	16	20	24	26	28	52
Tetrav. c/ adyuv.	14	906	2,380	2,380	410,395	113,247	59,489	16,416	6,250	215,583	297,446	113,247
Tetrav. s/ adyuv.	19	95	181	95	3,283	2,380	906	250	250	4,530	2,380	1,250

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastián Darío Goldentul
DIRECTOR TÉCNICO
MATRICULA NACIONAL 16436

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

2.5.3.2E Farmacodinámica primaria

Estudio no.: Ref. 4.3: 18 (cont.) (1/1/27)

Títulos en la dilución del punto final: IgG1

VPH 6

Semanas	0	2	4	8	10	12	16	20	24	26	28	52
Tetravalente con adyuvante												
96R060	1	10	10	1	250	50	50	10	10	50	50	10
00R031	1	50	250	50	6,250	1,250	1,250	250	250	6,250	6,250	6,250
00R030	1	10	50	50	250	250	250	250	50	1,250	1,250	6,250
00R025	1	1	1	10	50	50	50	10	10	250	250	50
00R019	1	1	10	10	1,250	250	250	50	50	250	1,250	250
Tetravalente sin adyuvante												
96R058	1	50	50	10	250	50	10	10	10	250	50	50
96R052	1	1	1	1	50	10	10	10	1	50	10	10
96R051	1	1	1	1	10	1	1	1	1	10	10	1
00R022	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10	1	1
00R021	1	1	1	1	10	10	10	1	1	50	50	50
MGT												
Semanas	0	2	4	8	10	12	16	20	24	26	28	52
Tetrav. c/ adyuv.	1	5	17	12	476	181	181	50	36	476	657	345
Tetrav. s/ adyuv.	1	2	2	2	17	5	4	3	2	36	12	8

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Sebastian Darío Goldentul
DIRECTOR TECNICO
MATRICULA NACIONAL 15436

