

327

## MÓDULO SIII EXPOSICIÓN EN ESTUDIOS CLÍNICOS

Sustancias activas: vacuna cuadrivalente (recombinante, adsorbida) contra los tipos 6, 11, 16, y 18 del HPV

Productos alcanzados: Gardasil/ Silgard

Nombre del titular de la autorización de comercialización/  
solicitante de la autorización de comercialización: Sanofi Pasteur MSD/ Merck Sharp & Dohme Ltd.

Punto de cierre de los datos para este módulo: 31 de diciembre de 2013

Número de la versión del PMR cuando se actualizó este módulo por última vez: 8

INAME  
925

### SIII.1 Breve reseña del desarrollo

La vacuna cuadrivalente contra el HPV y sus precursores monovalentes han sido evaluados previamente en más de 10 estudios clínicos randomizados y controlados, y en más de 30.000 sujetos. Dichos estudios fueron llevados a cabo colectivamente en participantes femeninas de 9 a 45 años al momento de la incorporación, y de participantes masculinos de 9 a 26 años al momento de la incorporación. Los resultados de los estudios finalizados a la fecha indican que la vacuna es generalmente bien tolerada, eficaz y/o inmunógena en niños y hombres de 9 a 26 años, y en niñas y mujeres de 9 a 45 años.

Varios de los estudios clínicos se extendieron adicionalmente para evaluar la efectividad, la inmunogenicidad, y la seguridad a largo plazo de la vacuna qHPV, entre ellos: V501-018-11 (niños y niñas adolescentes), V501-015-21 (mujeres adultas jóvenes), V501-019-21 (mujeres adultas de mediana edad), y V501-020-21 (hombres adultos jóvenes). No se proporcionó vacunación adicional en las extensiones del seguimiento a largo plazo. Las extensiones del seguimiento a largo plazo se encuentran en curso y se dispone de datos preliminares.

Como una extensión del programa de desarrollo clínico, se ha presentado ante algunas autoridades de reglamentación un estudio de la seguridad e inmunogenicidad de dos dosis de la vacuna qHPV con el fin de avalar la actualización del etiquetado del producto (es decir, las aseveraciones de la posología de 2 dosis). El Resumen de las Características del Producto se ha actualizado a fin de incluir un régimen de dos dosis para individuos de 9 a 13 años. Este estudio, que se encuentra en curso (al cual se hace referencia como al V501-167), no fue patrocinado por el titular de la autorización de comercialización, y los datos de seguridad recopilados se limitaron a reacciones adversas serias relacionadas con la vacuna, y a una historia clínica nueva. Por ello, no se programa actualizar los resúmenes de los estudios clínicos con los datos provenientes de este estudio.

### SIII.2 Exposición en estudios clínicos

El grado de exposición a la vacuna qHPV o al placebo en los estudios base se muestra en la Tabla 6. Se vacunó a un total de 31.235 participantes en 11 estudios clínicos. Los Protocolos 011 y 012 son subestudios del Protocolo 013. En los totales los participantes se contaron sólo una vez. Fueron randomizados 17.610 participantes en total, quienes recibieron al menos 1 dosis de la vacuna qHPV. Fueron randomizados 13.625 participantes en total, quienes recibieron al menos 1 dosis de placebo.

La Tabla 7 ilustra sobre la exposición en estudios clínicos por grupo de edad y sexo. Los estudios incorporaron participantes de 9 a 46 años.

040KCI

Confidencial

MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Aprobado

MSD ARGENTINA S.R.L.  
Farm. Alejandro H. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO



928

La Tabla 8 muestra la exposición en estudios clínicos por dosis (Dosis 1, Dosis 2, y Dosis 3).  
La Tabla 9 muestra la exposición en estudios clínicos por origen étnico.  
La Tabla 10 muestra la exposición en estudios clínicos por país. Se incorporaron  
participantes en 35 países.

MANEJ  
926

**Tabla 6 Grado general de exposición en estudios clínicos de la vacuna qHPV  
(Protocolos 007, 011, 012, 013, 015, 016, 018, 019, 020, 024, y 025)**

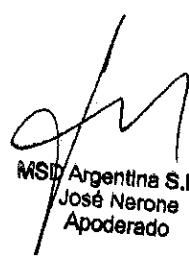
Protocolo	Rango de edades de los participantes establecido en el protocolo (Años)	Vacuna (nivel de dosis)	Cantidad de participantes que recibieron la vacuna qHPV	Cantidad de participantes que recibieron placebo
007	16 a 23	vacuna qHPV (20/40/40/20 µg/0,5 ml)	289	292
011	16 a 23	vacuna qHPV (20/40/40/20 µg/0,5 ml)	934	937
012	16 a 23	vacuna qHPV (20/40/40/20 µg/0,5 ml)	1783	1788
013	16 a 23	vacuna qHPV (20/40/40/20 µg/0,5 ml)	2717†	2725‡
015	16 a 26	vacuna qHPV (20/40/40/20 µg/0,5 ml)	6082	6075
016	10 a 23	vacuna qHPV (20/40/40/20 µg/0,5 ml)	1525	0
018	9 a 15	vacuna qHPV (20/40/40/20 µg/0,5 ml)	1179	596
019	24 a 45	vacuna qHPV (20/40/40/20 µg/0,5 ml)	1910	1907
020	16 a 26	vacuna qHPV (20/40/40/20 µg/0,5 ml)	2025	2030
024	10 a 17	vacuna qHPV (20/40/40/20 µg/0,5 ml)	843	0
025	10 a 17	vacuna qHPV (20/40/40/20 µg/0,5 ml)	1040	0

† La cantidad de participantes (2717) es la suma de 934 sujetos del Protocolo 011, y 1783 sujetos del Protocolo 012.


‡ La cantidad de participantes (2725) es la suma de 937 sujetos del Protocolo 011 y 1.788 sujetos del Protocolo 012.

Abreviaturas: qHPV= vacuna cuadrivalente contra el virus del papiloma humano

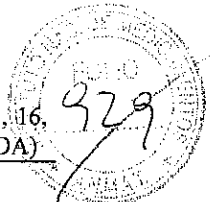
040KCJ

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

Confidencial

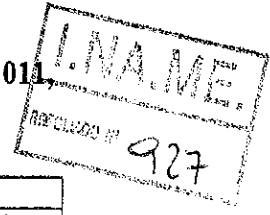
  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
Farm. Alejandro H. Salinas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO





**Exposición en estudios clínicos por grupo de edades y sexo**

**Tabla 7 Exposición en estudios clínicos por grupo de edad y sexo (Protocolos 007, 011, 012, 013, 015, 016, 018, 019, 020, 024, y 025)**



Edad (años)	Vacuna qHPV			Placebo		
	Varones (n= 3752)	Mujeres (n= 13858)	Total (N= 17610)	Varones (n= 2305)	Mujeres (n= 11320)	Total (N= 13625)
8 y menos	0	0	0	0	0	0
9 a 17	1816	3578	5394	373	1379	1852
18 a 26	1936	8656	10592	1931	8211	10142
27 a 34	0	667	667	1	681	682
35 a 45	0	957	957	0	948	948
Más de 45	0	0	0	0	1	1

Abreviaturas: qHPV= vacuna cuadrivalente contra el virus del papiloma humano; N= cantidad de participantes randomizados en el grupo de vacunación; n= cantidad de participantes randomizados en el grupo de vacunación

**Exposición en estudios clínicos por dosis**

**Tabla 8 Exposición en estudios clínicos por dosis (Dosis 1, dosis 2, y dosis 3) (Protocolos 007, 011, 012, 013, 015, 016, 018, 019, 020, 024, y 025)**

	Vacuna qHPV		Placebo		Total	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Randomizados	17641		13642		31283	
Vacunados con:						
Dosis 1	17610	(99,8)	13625	(99,9)	31235	(99,8)
Dosis 2	17235	(97,7)	13.336	(97,8)	30571	(97,7)
Dosis 3	16951	(96,1)	13.117	(96,2)	30068	(96,1)

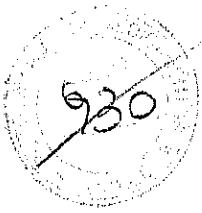
Abreviaturas: qHPV= vacuna cuadrivalente contra el virus del papiloma humano; n= cantidad de participantes dentro de la categoría (incluye a los participantes que recibieron 1, 2 o 3 dosis únicamente del material clínico indicado en la columna en cuestión).

040KCJ

**MSD Argentina S.R.L. Confidencial**  
José Nerone  
/Apoderado

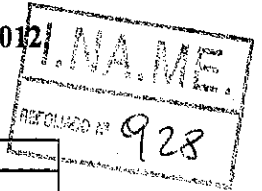
**MSD ARGENTINA SRL**  
Eduardo Alejandro H. Baionas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO





**Exposición en estudios clínicos por origen étnico**

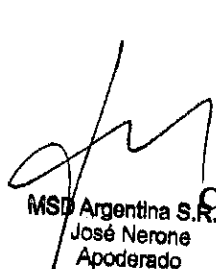
**Tabla 9** Exposición en estudios clínicos por origen étnico (Protocolos 007, 011, 012, 013, 015, 016, 018, 019, 020, 024, y 025)



	Vacuna qHPV (N= 17.610) n (%)	Placebo (N= 13.625) n (%)
Raza		
Africana	1 (0,0)	1 (0,0)
Asiática	1.471 (8,4)	1.182 (8,7)
Negra	1.104 (6,3)	914 (6,7)
Eurasiática	1 (0,0)	2 (0,0)
Europea	12 (0,1)	10 (0,1)
Hispanoamericana	2.892 (16,4)	2.519 (18,5)
Hindú	10 (0,1)	13 (0,1)
Micronesia	1 (0,0)	0 (0,0)
Multirracial	1.226 (7,0)	1.160 (8,5)
Americana nativa	25 (0,1)	15 (0,1)
Polinesia	12 (0,1)	13 (0,1)
Blanca	10.855 (61,6)	7.796 (57,2)

Abreviaturas: qHPV= vacuna cuadrivalente contra el virus del papiloma humano; N= cantidad de participantes randomizados en el grupo de vacunación; n= cantidad de participantes en la categoría.

040KCJ

  
MSD Argentina S.R.L. **Confidencial**  
José Nerone  
Apoderado

  
MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Balenas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO



938

**Exposición en estudios clínicos por país**

**Tabla 10 Exposición en estudios clínicos por país (Protocolos 007, 011, 012, 013, 015, 016, 018, 019, 020, 024, y 025)**

INAME  
929

	Vacuna qHPV (N= 17.610)	Placebo (N= 13.625)
Australia	242	114
Austria	57	57
Bélgica	99	0
Brasil	1.534	1.371
Canadá	267	158
Colombia	1.611	1.471
Costa Rica	122	76
Croacia	6	5
República Checa	139	139
Dinamarca	1.391	1.171
Finlandia	1.309	939
Francia	96	50
Alemania	642	394
Grecia	4	0
Guatemala	25	0
Hong Kong	49	51
Islandia	354	356
Israel	30	0
Italia	34	30
Méjico	722	675
Países Bajos	26	21
Nueva Zelanda	80	79
Noruega	947	934
Perú	900	899
Filipinas	249	226
Polonia	198	197
Portugal	77	47
Puerto Rico	77	80
Federación Rusa	45	47
Singapur	92	89
Sud África	267	270
España	173	67
Suecia	481	454
Taiwán	217	127
Tailandia	655	506
Reino Unido de Gran Bretaña	451	297
Estados Unidos de América	3.942	2.228
Todos	17.610	13.625

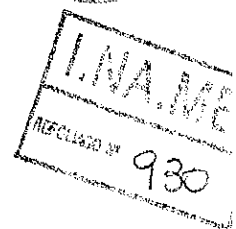
Abreviaturas: qHPV= vacuna cuadrivalente contra el virus del papiloma humano; N= cantidad de participantes que recibieron 1, 2, o 3 dosis únicamente del material clínico indicado en la columna en cuestión.

040KCJ

MSD Argentina S.R.L. Confidencial  
José Nerone  
Apoderado

MSD ARGENTINA SRL  
Dr. Alejandro H. Baionas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO





## MÓDULO SIV POBLACIONES NO ESTUDIADAS EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS

Sustancias activas: vacuna cuadrivalente (recombinante, adsorbida) contra los tipos 6, 11, 16, y 18 del HPV

Productos alcanzados: Gardasil/ Silgard

Nombre del titular de la autorización de comercialización/  
solicitante de la autorización de comercialización: Sanofi Pasteur MSD/ Merck Sharp & Dohme Ltd.

Punto de cierre de los datos para este módulo: 11 de junio de 2014

Número de la versión del PMR cuando se actualizó este módulo por última vez: 8

### SIV.1 Limitaciones de la detección de reacciones adversas al fármaco frecuentes en los programas de desarrollo de estudios clínicos

Tabla 11 Limitaciones del Programa de Estudios Clínicos

Capacidad para detectar reacciones adversas	Limitación del programa de estudios	Debate sobre las implicancias para la población objetivo
Que son raras	En total se expusieron 17.610 sujetos a V501 (la vacuna qHPV) dentro de los estudios base en el programa de desarrollo clínico, y que cuentan con datos de seguimiento de seguridad disponibles	Este tamaño de muestra debe permitir detectar las experiencias adversas que tienen lugar con una frecuencia >1 en aproximadamente 5.800 o más.
Debido a la exposición prolongada	No corresponde	No corresponde
Debido a efectos acumulativos	No corresponde	No corresponde
Que tienen una latencia prolongada	Protocolo 018-11 (adolescentes) (Extensión de seguimiento a largo plazo al Mes 126) Protocolo 015-21 (Nórdico) (Extensión de seguimiento a largo plazo a aproximadamente 14 años) Protocolo 019-20 (mujeres adultas de edad mediana) (Extensión de seguimiento a largo plazo al Año 10) Protocolo 020-20 (hombres) (Extensión de seguimiento a largo plazo al Año 10)	Estos períodos de seguimiento deben permitir detectar experiencias adversas que se producen después de una latencia prolongada

### SIV.2 Efecto de los criterios de exclusión en el Plan de Desarrollo de Estudios Clínicos

Se excluyeron subpoblaciones de los estudios clínicos de la vacuna qHPV por los motivos siguientes: 1) necesidad de excluir a pacientes con comorbilidades que podrían confundir los resultados de seguridad, inmunogenicidad y/o eficacia; 2) necesidad de excluir a poblaciones especiales y vulnerables, como las mujeres embarazadas.

040KCJ

MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apederado

Confidencial

MSD ARGENTINA S.R.L.  
Carm. Ateja Góro H. Salinas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO



933  
LINA.ME  
RESOLUCION N° 931

**Tabla 12 Criterios de exclusión que seguirán como contraindicaciones**

Criterio de exclusión	Implicancias para la población objetivo
Hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna incluido aluminio, levadura, o BENZONASE (nucleasa de Nycomed [empleada para eliminar a los ácidos nucleicos de esta vacuna y de otras vacunas])	Esta población tiene mayor riesgo de sufrir reacciones alérgicas severas a la vacuna cuadrivalente contra el virus del papiloma humano

**Tabla 13 Criterios de exclusión que NO se proponen para que sigan siendo contraindicaciones**

Criterio de exclusión	Motivo para que sea un criterio de exclusión	Justificación para que NO sea una contraindicación
El participante cuenta con antecedentes de reacciones alérgicas severas	Puede confundir la evaluación de seguridad de la vacuna qHPV	No constituye una preocupación de seguridad específica si no es un componente de la vacuna
La participante está embarazada	Se desconoce la seguridad de la vacuna qHPV en mujeres embarazadas	Los datos de los que se dispone en mujeres embarazadas no identifican una cuestión de seguridad.
El participante está inmunocomprometido, tiene una afección autoinmune, o está recibiendo tratamiento inmunosupresor	El compromiso inmunológico puede afectar la evaluación de eficacia, inmunogenicidad y seguridad de la vacuna qHPV	No existe ninguna cuestión de seguridad en esta población.
El participante tiene trombocitopenia o cualquier trastorno de coagulación que contraindicaría las inyecciones intramusculares.	Una afección médica subyacente contraindica las inyecciones intramusculares.	Práctica médica estándar. No se requiere contraindicación.
El participante ha tenido fiebre dentro del período de 24 horas previo a la vacunación del Día 1	Puede confundir la evaluación de seguridad de la vacuna qHPV.	No se identificó ninguna cuestión de seguridad.
El participante tiene antecedentes de un análisis positivo para el HPV	Puede confundir la evaluación de inmunogenicidad/ eficacia de la vacuna qHPV.	No se identificó ninguna cuestión de seguridad.

**SIV.3 Limitaciones con respecto a poblaciones que típicamente se encuentran poco representadas en los Programas de Desarrollo de Estudios Clínicos**

Una limitación de la base de datos de seguridad presentada es la distribución etaria de la población estudiada:


- No se estudió la vacuna en niños y niñas de menos de 9 años al momento de la incorporación al estudio. Por ende, no se tiene experiencia de seguridad en lactantes y niños pequeños.
- No se estudió la vacuna en hombres de más de 26 años al momento de la incorporación al estudio.
- No se estudió la vacuna en participantes femeninas de más de 45 años de edad al momento de la incorporación al estudio.

Los participantes incorporados en estos estudios eran sanos. No se estudió la vacuna en sujetos con afecciones de inmunosupresión conocidas, inclusive inmunosupresión conocida por virus de inmunodeficiencia humana (HIV). Se encuentran en curso o están finalizados estudios en sujetos infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (HIV). Dichos estudios son protocolos asistidos por la empresa, quien provee la vacuna, y las pruebas serológicas de inmunogenicidad. Los estudios se están llevando a cabo en colaboración con

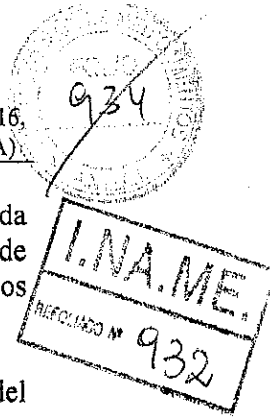
040KCJ

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

**Confidencial**

  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
Farm. Alejandro H. Balonas  
COORDINADOR TÉCNICO





el Grupo de Estudios Clínicos Internacional del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) a través de la Madre, en Adolescentes y Población Pediátrica, el Consorcio de Malignidades por SIDA, y el Grupo de Estudios Clínicos del SIDA en Adultos (Protocolos 021, 036, y 037, respectivamente).

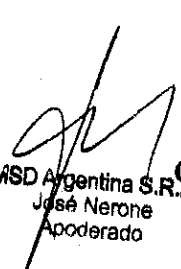
No hubo ningún estudio bien controlado de la vacuna cuadrivalente contra el virus del papiloma humano en mujeres embarazadas. Las mujeres que quedaron embarazadas durante la fase de vacunación de los estudios de Fase III suspendieron la vacunación hasta que no estaban más embarazadas, ocasión en la cual se retomó la vacunación.

**SIV.4 Conclusiones sobre las poblaciones no estudiadas y otras limitaciones del Programa de Desarrollo de Estudios Clínicos**

**Tabla 14 Resumen de las cuestiones de seguridad en curso**

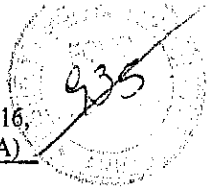
Inquietud de seguridad	Comentario	Inquietud destacable?
Seguridad, efectividad, e inmunogenicidad a largo plazo	La seguridad, efectividad, e inmunogenicidad de tres dosis de la vacuna qHPV se evaluará en los estudios de seguimiento a largo plazo: P015-21 (Estudio de Registro de cáncer Nórdico); P018-11 (adolescentes); P019-21 (mujeres adultas de mediana edad); P020-21 (hombres). El estudio de inmunogenicidad y seguridad de un régimen de dos dosis de qHPV (estudio al cual se hace referencia como a V501-0167) se extendió, y está en curso. Este estudio no está patrocinado por el titular de la autorización de comercialización, y se está recopilando una cantidad limitada de datos de seguridad.	Sí
Señales de seguridad no previstas	Las señales de seguridad no previstas se monitorearán tal como se describe en el Módulo SVIII.	Sí
Exposición materna durante el embarazo	Se desconoce la seguridad de la vacuna qHPV en mujeres embarazadas.	Sí
Individuos inmunocomprometidos, incluidos aquéllos con HIV	Se están realizando estudios en sujetos con HIV en los Estudios Asistidos por Merck, llevados a cabo por el Grupo de Estudios Clínicos en el SIDA (ACTG) (Protocolo 021 [niños]; Protocolo 036 (hombres adultos); y Protocolo 037 (mujeres adultas)).	Sí

040KCJ

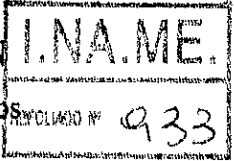
  
MSD Argentina S.R.L. **Confidencial**  
José Nerone  
Apoderado

  
MSD ARGENTINA SRL  
Firma: Alejandro M. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO





**MÓDULO SV EXPERIENCIA POSTERIOR A LA AUTORIZACIÓN**



Sustancias activas: vacuna cuadrivalente (recombinante, adsorbida) contra los tipos 6, 11, 16, y 18 del HPV  
Productos alcanzados: Gardasil/ Silgard  
Nombre del titular de la autorización de comercialización/  
solicitante de la autorización de comercialización: Sanofi Pasteur MSD/ Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Punto de cierre de los datos para este módulo: 10 de noviembre de 2014  
Número de la versión del PMR cuando se actualizó este módulo por última vez: 8

**SV.1 Acción tomada por las autoridades regulatorias y/o los titulares de la autorización de comercialización por motivos de seguridad**

Durante el período cubierto por este PMR, las autoridades regulatorias y/o el titular de la autorización de comercialización no tomaron acciones significativas por motivos de seguridad.

**SV.2 Exposición, fuera de estudios, posterior a la autorización**

**Método utilizado para el cálculo de la exposición**

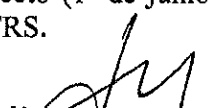
La cantidad estimada de dosis de la vacuna qHPV comercializada, distribuidas en todo el mundo desde la introducción al mercado el 31 de diciembre de 2013 fue aproximadamente de 150.035.380. Estos datos se obtuvieron del Sistema de Información Financiera Mundial de la Compañía (WRFS). Basándose en el supuesto que cada paciente recibió un curso de tratamiento de 3 dosis, se estima que aproximadamente 50.011.793 pacientes fueron vacunados. La cantidad de dosis total de vacuna qHPV distribuidas en la Unión Europea desde la introducción al mercado hasta el 31 de diciembre de 2013 fue de aproximadamente 31.184.450. Basándose en el supuesto que cada paciente recibió un curso de tratamiento de 3 dosis, se estima que aproximadamente 10.394.817 pacientes han sido vacunados en la Unión Europea. Tal estimación de la exposición de pacientes probablemente sea baja, sin embargo, dado que es posible que en general hayan sido más los pacientes que estuvieron expuestos a la vacuna y hayan recibido sólo 1 o 2 dosis. Una parte de las dosis de la vacuna qHPV, es decir, las distribuidas recientemente durante la última parte de este período, también puede reflejar que los distribuidores hayan creado inventario dada la reciente aprobación de comercialización.

La vasta mayoría de los pacientes que recibieron la vacuna qHPV son mujeres jóvenes. No se dispone de información sobre la proporción exacta de mujeres ni de la distribución etaria exacta de las pacientes expuestas en el entorno de poscomercialización.

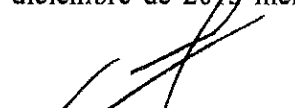
**Exposición**

La Tabla 15 enumera los datos de distribución de las dosis a nivel mundial por país desde el comienzo del proyecto (1° de junio de 2006) hasta el 31 de diciembre de 2013 inclusive, obtenidos de la WRFS.

040KCJ

  
MSD Argentina S.R.L.  
Jose Nerone  
Aprobado

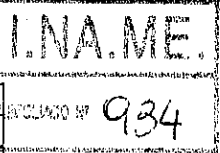
**Confidencial**

  
MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Balenas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO





**Tabla 15 Distribución de dosis a nivel mundial de la vacuna qHPV por país desde el comienzo del proyecto (1° de junio de 2006) hasta el 31 de diciembre de 2013**



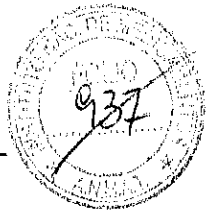
País	Cantidad total de dosis distribuidas
AFRICA NO COM	430.080
ALBANIA	3
ARGELIA	13
ARGENTINA	665.248
ARUBA	216
AUSTRALIA	8.431.453
AUSTRIA	248.473
AZERBAIJAN	150
BAHAMAS	886
BAHREIN	2.312
BANYU-PHARMA	1.863.276
BARBADOS	330
BIELORRUSIA	2.454
BÉLGICA	1.313.522
BERMUDA	69.587
BOLIVIA	200
BOSNIA/ HERZEGOVINA	49
BOTSUANA	579
BRASIL	5.178.511
BRUNEI	2.089
BULGARIA	22.946
BURUNDI	30
CAMERÚN	120
CANADA	4.733.395
ISLAS CAIMÁN	1.032
CHILE	52.222
COLOMBIA	7.025.179
COSTA RICA	40.131
CROACIA	17.724
CURAÇAO	216
CHIPRE	46.914
REPÚBLICA CHECA	489.640
DINAMARCA	1.326.623
YIBUTI	15
REPÚBLICA DOMINICANA	54.919
ECUADOR	165.914
EGIPTO	4.362
EL SALVADOR	9.528
ESTONIA	14.842
FINLANDIA	36.418
FRANCIA	7.332.883
GEORGIA	470
ALEMANIA	6.158.080
GRECIA	699.678
GUATEMALA	10.077
CAMERÚN - HIV	287
CONGO - HIV	2
ETIOPÍA - HIV	96
COSTA DE MARFIL - HIV	115
KENIA - HIV	3.744
NIGERIA - HIV	1.008
TANZANIA - HIV	112

040KCJ

**Confidencial**  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

MSD ARGENTINA S.R.L.  
Farm. Alejandro H. Bañeras  
CO-DIRECTOR TÉCNICO





**Tabla 15 Distribución de dosis a nivel mundial de la vacuna qHPV por país desde el comienzo del proyecto (1° de junio de 2006) hasta el 31 de diciembre de 2013**

Pais	Cantidad total de dosis distribuidas
UGANDA - HIV	114
ZAIRE - HIV	25
BOTSUANA - HIV	674
HOLANDA	95.453
HONDURAS	23.579
HONG KONG	802.880
HUNGRÍA	215.439
ISLANDIA	50
INDIA	403.387
INDONESIA	228.237
IRÁN	5.552
IRLANDA	522.250
ISRAEL	313.024
ITALIA	3.219.682
COSTA DE MARFIL	3.225
JAMAICA	2.592
JORDANIA	2.362
KAZAJSTÁN	26.345
KENIA	74.200
COREA	4.718.747
KUWAIT	3.548
LATVIA	2.829
LÍBANO	42.921
LESOTO	450.000
LIBIA	300.000
LITUANIA	8.302
MACEDONIA	119.200
MADAGASCAR	15
MALASIA	1.816.745
MALTA	5.650
MAURICIO	15
MÉJICO	6.557.625
MARRUECOS	3.272
MOZAMBIQUE	26
NAMIBIA (ÁFRICA DEL SUD OESTE)	465
NUEVA ZELANDA	738.991
NICARAGUA	2.585
NIGERIA	4.994
NORUEGA	447.817
OMÁN	30
PAQUISTÁN	5.272
PANAMÁ	15.629
PERÚ	39.124
FILIPINAS	506.228
POLONIA	442.776
PORTUGAL	1.904.194
PUERTO RICO	87.475
CATAR	91
RUMANIA	134.781
RUSIA	204.029
ARABIA SAUDITA	22.917
SENEGAL	355
SERBIA	1.044
SINGAPUR	170.383

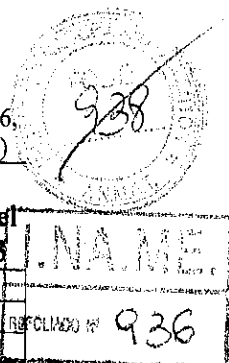
935

040KCJ

**Confidencial**  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoederado

MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Bejonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO





**Tabla 15 Distribución de dosis a nivel mundial de la vacuna qHPV por país desde el comienzo del proyecto (1° de junio de 2006) hasta el 31 de diciembre de 2013**


<b>País</b>	<b>Cantidad total de dosis distribuidas</b>
REPÚBLICA ESLOVACA	123.506
ESLOVENIA	97.860
SUD ÁFRICA	83.386
ESPAÑA	2.717.754
SUECIA	451.587
SUIZA	893.234
TAIWÁN	938.016
TANZANIA	-112
TAILANDIA	367.177
TRINIDAD	1.512
TUNEZ	375
TURQUÍA	182.767
UCRANIA	9.683
EMIRATOS ÁRABES UNIDOS	167.472
REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA	3.630.097
ESTADOS UNIDOS	68.622.802
URUGUAY	16.425
VIETNAM	576.388
ISLAS VÍRGENES	153
<b>TOTAL</b>	<b>150.035.380</b>

**SV.3 Uso posterior a la autorización en poblaciones no estudiadas en ensayos clínicos**


**Tabla 16 Uso en población pediátrica posterior a la autorización**

<b>Uso estimado</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Comentario sobre el beneficio y/o riesgo (cualquier diferencia observada respecto a la población objetivo general)</b>
Recién nacidos prematuros	No corresponde	El perfil de seguridad en este grupo resulta comparable al de la población objetivo general
Recién nacidos (desde el nacimiento a los 27 días)	9	
Lactantes y niños pequeños (1 mes a 23 meses)	120	
Niños (23 meses a < 9 años)	199	
Fuente de la información: Informes de eventos adversos de poscomercialización, confirmados médicamente, ingresados a la base de datos MARRs y obtenidos a través de METEOR (10 de marzo de 2014)		
Método de cálculo: Recuento de informes de casos de eventos adversos por edad		

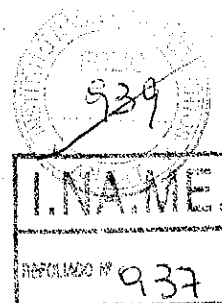
040KCJ

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Aprobado

**Confidencial**

  
MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Balenas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO





**Tabla 17 Uso posterior a la autorización en personas de edad avanzada**

Uso estimado	Cantidad	Comentario sobre el beneficio y/o riesgo (cualquier diferencia observada respecto a la población objetivo general)
65 a 74 años	16	El perfil de seguridad en este grupo resulta comparable al de la población objetivo general
75 a 85 años	4	
85 años	1	
Fuente de la información: Eventos adversos de poscomercialización, confirmados médicamente, e ingresados a la base de datos MARRS y obtenidos a través de METEOR (10 de marzo de 2014)		
Método de cálculo: Recuento de informes de casos por edad		

**Tabla 18 Uso posterior a la autorización en mujeres embarazadas / en período de lactancia**

Uso estimado	Cantidad	Comentario sobre el beneficio y/o riesgo (cualquier diferencia observada respecto a la población objetivo general)
Mujeres embarazadas	5.171	El perfil de seguridad en este grupo resulta comparable al de la población objetivo general, con excepción de que incluye eventos que serían de prever en un subgrupo de mujeres embarazadas/ en período de lactancia
Mujeres en período de lactancia	59	
Fuente de la información: Informes de eventos adversos de poscomercialización médicamente confirmados y de consumidores ingresados a la base de datos MARRS y obtenidos a través de METEOR (10 de marzo de 2014).		
Método de cálculo: Recuento de informes de casos de eventos adversos por término preferido que indicaban exposición a la vacuna durante el embarazo o exposición a la vacuna a través de la leche materna.		


**Tabla 19 Uso posterior a la autorización en el deterioro hepático**

Uso estimado	Cantidad	Comentario sobre el beneficio y/o riesgo (cualquier diferencia observada respecto a la población objetivo general)
Deterioro hepático	4	El perfil de seguridad de este grupo (en donde N es un número bajo) parece ser comparable al de la población objetivo general, con excepción de que incluye eventos que serían de prever en una población con deterioro hepático.
Fuente de la información: Informes de eventos adversos de poscomercialización, confirmados médicamente, ingresados a la base de datos MARRS y obtenidos a través de METEOR (10 de marzo de 2014).		
Método de cálculo: Recuento de informes de casos de eventos adversos con historia clínica o afección concurrente de deterioro hepático		

040KCJ

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

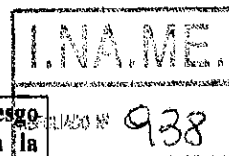
**Confidencial**

  
MSD ARGENTINA SRL  
Arm. Alejandro H. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO





**Tabla 20 Uso posterior a la autorización en el deterioro renal**



Uso estimado	Cantidad	Comentario sobre el beneficio y/o riesgo (cualquier diferencia observada respecto a la población objetivo general)
Deterioro renal	10	El perfil de seguridad de este grupo (en donde N es un número bajo) parece ser comparable al de la población objetivo general, con excepción de que incluye eventos que serían de prever en una población con deterioro renal.
Fuente de la información: Informes de eventos adversos de poscomercialización, confirmados médicamente, ingresados a la base de datos MARRS y obtenidos a través de METEOR (10 de marzo de 2014).		
Método de cálculo: Recuento de informes de casos de eventos adversos con historia clínica o afección concurrente de deterioro renal		

**SV.4 Uso fuera de lo recomendado en el etiquetado, posterior a la autorización**


La fuente de los datos de uso, fuera de lo recomendado en el etiquetado en un entorno de poscomercialización, consistió en informes de casos espontáneos recibidos en todo el mundo, en los cuales el término "uso fuera de lo recomendado en el etiquetado" se codificó incluyendo a la vacuna qHPV.

Se informaron como casos de uso fuera de lo recomendado en el etiquetado en el período de poscomercialización acumulado hasta el 31 de diciembre de 2013, el 0,6% de todos los casos de eventos adversos recibidos en todo el mundo, y que incluían a la vacuna qHPV.


**Tabla 21 Uso fuera de lo recomendado en el etiquetado en la Unión Europea**

Categoría fuera de lo recomendado en el etiquetado	Países	Fuente de la información	Comentario
Uso fuera de lo recomendado en el etiquetado	República Checa Francia Alemania Países Bajos Reino Unido	Informes de poscomercialización (22 casos)	La vacuna fue administrada a niños de menos de 9 años.

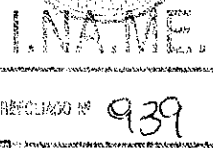
040KCJ

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

**Confidencial**

  
MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Balenas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO





**SV5. Exposición en estudios de epidemiología**

**Tabla 22 Exposición en estudios de epidemiología**

Título del estudio y tipo de estudio	Objetivos	Población estudiada	Duración del seguimiento del estudio	Cantidad de personas en cada grupo, y personas-tiempo	Comentario
Impacto de la vacunación en la población del estudio (P033), estudio de cohortes	Evaluar el impacto a nivel de la población de la vacunación con la qHPV llevando a cabo vigilancia de la incidencia de casos de cáncer de cuello de útero, vagina y vulva, y de los precursores, y de la prevalencia del HPV en la población femenina general. Evaluar la exposición en el embarazo a la vacuna qHPV, y los resultados de anomalías congénitas.	Registros de población en Noruega, Islandia, Suecia, y Dinamarca	Hasta 5 años: el seguimiento comenzó con el primer uso de la vacuna qHPV en cada país.	Población femenina general en países nórdicos	El estudio se completó en el 4º trimestre de 2014
Estudio de seguridad posterior a la autorización en hombres (P070), estudio de cohortes	Monitorear la seguridad general y la seguridad de autoinmunología luego de la vacunación con la qHPV	Base de datos de investigación proveniente de un plan de envergadura en EE.UU.	Dentro de los sesenta días después de cada dosis para seguridad general; dentro de los 6 meses después de cada dosis para seguridad autoinmunológica	Continuará la acumulación de participantes en el estudio hasta la más temprana de las fechas siguientes: 1) acumulación de 135.000 hombres con al menos 1 dosis de la vacuna qHPV; 2) acumulación de 44.000 hombres con 3 dosis de la vacuna qHPV; o 3) 6 años después de la fecha de inicio del estudio.	En curso
Estudio de seguridad posterior a la autorización en mujeres (P031), estudio de cohortes	Monitorear la seguridad general y la seguridad de autoinmunología luego de la vacunación con qHPV. Evaluar las exposiciones durante el embarazo a la vacuna qHPV	Kaiser-Permanente en California del Norte y del Sur, Estados Unidos	Dentro de los 60 días luego de cada dosis para la seguridad general. Dentro de los 6 meses después de la vacunación para seguridad autoinmunológica	189.629 mujeres que recibieron al menos 1 dosis de la vacuna qHPV	El estudio se completó en el 4º trimestre de 2010.
Análisis de GARDASIL y de trastornos autoinmunes empleando el Sistema de Información PGRx (Protocolo GDS03E), estudio de control de casos	Monitorear la seguridad autoinmunológica después de la vacunación con qHPV	Centros especializados en autoinmunología en Francia	Casos y controles acumulados entre 2007 y 2011	248 casos definidos de condiciones autoinmunológicas; 1001 controles equiparados	El estudio se completó en el 2º trimestre de 2012

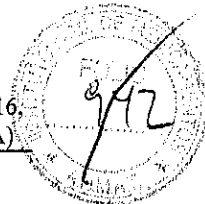
040KCJ

MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

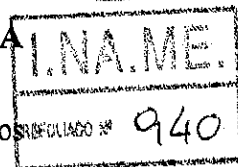
**Confidencial**

MSD ARGENTINA SRL  
Eduardo Alejandro H. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO





## MÓDULO SVI REQUISITOS ADICIONALES DE LA UE PARA LA ESPECIFICACIÓN DE SEGURIDAD



Sustancias activas: vacuna cuadrivalente (recombinante, adsorbida) contra los tipos 6, 11, 16, y 18 del HPV  
Productos alcanzados: Gardasil/ Silgard  
Nombre del titular de la autorización de comercialización/  
solicitante de la autorización de comercialización: Sanofi Pasteur MSD/ Merck Sharp & Dohme Ltd.  
Punto de cierre de los datos para este módulo: 31 de diciembre de 2013  
Número de la versión del PMR cuando se actualizó  
este módulo por última vez: 8

### SV1.1 Potencial de daño por sobredosificación

En los estudios clínicos la vacuna qHPV se suministró como frascos ampolla de uso único con un contenido de 0,75 ml de vacuna. La dosis a administrar fue de 0,5 ml. Doce (12) sujetos en la Población de Seguridad recibieron accidentalmente  $\geq 0,75$  ml de la vacuna qHPV o placebo en una visita de vacunación dada. En el Resumen de Seguridad Clínica de la solicitud original se presentó un listado de las experiencias clínicas adversas que sufrieron los participantes de la Población de Seguridad que recibieron  $\geq 0,75$  ml de la vacuna qHPV en una dosis. El perfil de seguridad de las dosis mayores a la recomendada para la vacuna qHPV se trata mejor al analizar los datos del Protocolo 007 [Ref. 5.3.5.1: 03PTJ5], que fue un estudio de determinación de la dosis. En dicho estudio, los participantes recibieron dosis de VLP L1 de los tipos 6, 11, 16, y 18, que fueron 4 veces, 2 veces, una vez, y 4 veces superiores a las dosis respectivas en la vacuna qHPV. El perfil de seguridad de estas dosis fue generalmente similar al perfil de seguridad de la vacuna qHPV, tanto en el tipo de eventos adversos informados, como en la severidad de los eventos adversos. Consulte las Tablas 8-1 y 8-2 en el informe del estudio clínico para el Protocolo 007 [Ref. 5.3.5.1: 03PTJ5] y la Sección 2.7.4, Resumen de la Seguridad Clínica de la solicitud original.

Los profesionales de la salud, en un entorno de poscomercialización y fuera de estudios, informaron 134 eventos de sobredosis acumulados hasta el 31 de diciembre de 2013 inclusive. La tasa de notificaciones para este evento es bastante baja.

### SV1.2 Potencial de transmisión de los agentes infecciosos

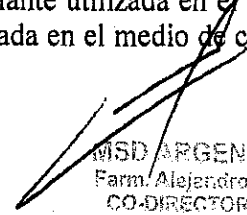
La vacuna cuadrivalente contra el virus del papiloma humano consta de partículas similares al virus sumamente purificadas del polipéptido de la cápside viral L1 para los tipos 6, 11, 16, y 18 del HPV. Los polipéptidos de la cápside L1 están expresados individualmente en un huésped levadura de *Saccharomyces cerevisiae*, el cual se aísla de las células de levadura lisadas mediante técnicas estándar, luego de la fermentación. Las partículas similares al virus sumamente purificadas son adsorbidas en un adyuvante aluminio de Merck sin conservantes. La vacuna cuadrivalente contra el HPV no es una vacuna de virus vivos. No contiene ADN del virus y, por lo tanto, no es capaz de causar infección.

En el proceso de formulación final de la vacuna qHPV no se utiliza ninguna materia prima derivada de animales. La única materia prima de origen rumiante utilizada en el proceso de fabricación del granel es D-galactosa. La D-galactosa, empleada en el medio de cultivo para

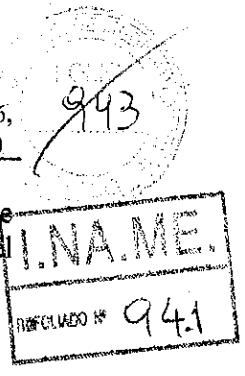
040KCJ

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

Confidencial

  
MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Salinas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO





fermentación, se obtiene de leche bovina de origen estadounidense. La leche se obtiene de animales sanos, de la misma manera que la leche para consumo humano. Por lo tanto, el riesgo de transmisión de la encefalopatía espongiiforme se considera bajo.

**SVI.3 Potencial de mala utilización para propósitos ilegales**

La vacuna qHPV no cuenta con ningún potencial de uso ilegal o recreacional. Tampoco tiene propiedades que se asocien con medicaciones con potencial de abuso.

**SVI.4 Potencial de errores con la medicación**

**Descripción de errores con la medicación durante el Programa de Estudios Clínicos**

Durante el programa de desarrollo clínico de la vacuna cuadrivalente contra el HPV se notificaron muy pocos errores con la medicación. Los tipos de errores con la medicación, su frecuencia, las causas, y los pasos preventivos tomados posteriormente se resumen en la Tabla 26.

Consulte la Sección SVI.1 Potencial de daño por sobredosificación, detallado anteriormente, para obtener una descripción de los errores médicos por sobredosis efectuados durante el programa de ensayos clínicos.

**Tabla 23 Descripción de errores con la medicación durante el Programa de Estudios Clínicos**

Descripción del error con la medicación	Cantidad de casos	Análisis de la causa	Pasos tomados para prevenir	Comentario
Sobredosis	12	Los frascos ampolla de uso único contienen 0,75 ml de vacuna, de los cuales 0,25 ml exceden la cantidad de la dosis recomendada	Supervisión del personal del centro del Investigador	Se documentó el desvío respecto al procedimiento del estudio, y el personal del Patrocinador volvió a capacitar al personal del estudio

**Medidas preventivas para que se comercialice el producto final**

Se han tomado medidas en un esfuerzo de evitar los errores con la medicación en un entorno de poscomercialización. Para prevenir errores con la medicación se tienen en consideración el nombre comercial y el genérico (incluido el color de la fuente), el color de las tapas, el logotipo, la etiqueta del frasco ampolla, y el estuche, inclusive los materiales promocionales. El etiquetado del producto trata sobre la posología y la vía de administración.

040KCJ

MSD Argentina S.R.L.  
José Hierone  
Aprobado

**Confidencial**

MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO





**Informes de errores con la medicación con los productos comercializados**

**Tabla 24 Descripción de los errores con la medicación con los productos comercializados**

INAME

942

Descripción del error con la medicación	Cantidad de eventos	Análisis de la causa	Pasos tomados para prevenir	Comentario
Sobredosis	134 eventos	19 complicaciones con un dispositivo médico generaron la administración de dosis menores a la recomendadas, entonces se administró una segunda dosis 2 errores de prescripción 12 incluyeron la administración de una dosis incorrecta 8 administraciones incorrectas de la vacuna 5 exposiciones accidentales	Se revisó la información del producto para tratar la técnica correcta de administración relacionada con el dispositivo de seguridad	
Se administró la dosis equivocada	303 eventos	Probable error humano	No se dieron pasos adicionales	
Se administró la dosis incorrecta	774 eventos	Probable error humano	El etiquetado del producto trata el tema de la dosis	
Vía de administración incorrecta	726 eventos	Probable error humano	El etiquetado del producto trata el tema de la vía de administración	
Programa inapropiado de administración de la vacuna	11.111 eventos	Probable cumplimiento del paciente	El etiquetado del producto trata el tema del programa de administración	

**SVI.5 Uso potencial fuera de lo que recomienda el etiquetado**

El uso fuera de lo que recomienda el etiquetado por parte de los profesionales de la salud es una posibilidad que se produce con cualquier producto comercializado. Los profesionales de la salud potencialmente pueden administrar la vacuna qHPV a niños menores de 9 años.

**SVI.6 Temas pediátricos específicos**

**Temas identificados en los Planes de Investigación Pediátrica**

No corresponde a este producto ya que su autorización de comercialización fue anterior al inicio de los Planes de Investigación Pediátrica (PIP).

**Potencial para la utilización fuera de la recomendación del etiquetado en población pediátrica**

Es posible que los profesionales de la salud administren la vacuna qHPV en niños menores a los que fueron incluidos en los estudios clínicos. La información sobre el producto señala específicamente que la seguridad y eficacia de la vacuna qHPV no ha sido evaluada en niños de menos de 9 años.

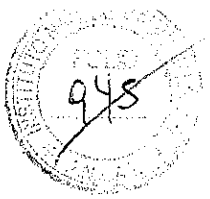
040KCJ

MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

**Confidencial**

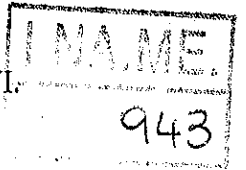
MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO






**SVI.7 Conclusiones**

No existe ningún tema de seguridad adicional que se hubiera identificado en la Sección SVI.



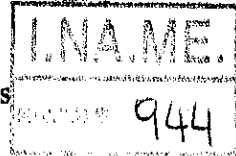
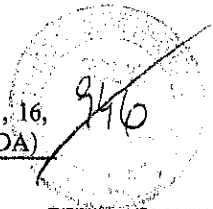
MSD Argentina S.R.L. Confidencial  
José Nerone  
Apoderado

040KCJ



MSD ARGENTINA S.R.L.  
Farm. Alejandro H. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO





## MÓDULO SVII RIESGOS IDENTIFICADOS Y POTENCIALES

Sustancias activas: vacuna cuadrivalente (recombinante, adsorbida) contra los tipos 6, 11, 16, y 18 del HPV

Productos alcanzados: Gardasil/ Silgard

Nombre del titular de la autorización de comercialización/  
solicitante de la autorización de comercialización: Sanofi Pasteur MSD

Punto de cierre de los datos para este módulo: 10 de diciembre de 2014

Número de la versión del PMR cuando se actualizó  
este módulo por última vez: 8

### SVII.1 Inquietudes de seguridad identificadas recientemente

No se identificó ninguna inquietud de seguridad para la vacuna qHPV desde la última versión del PMR.

### SVII.2 Informes de Estudio recientes con implicancias para las inquietudes de seguridad

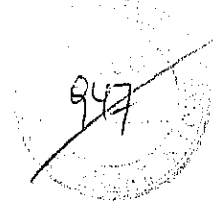
El informe final del Estudio sobre el Impacto de la Vacuna en la Población (Protocolo 033) para la vacuna contra el HPV se ha finalizado y se incluye en el Anexo 9 (Informes de Estudios Disponibles Recientemente).

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

Confidencial

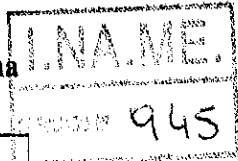
  
MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO





**SVII.3 Detalles de los riesgos importantes identificados y potenciales identificados en la experiencia de desarrollo clínico y posterior a la autorización.**

**Tabla 25 Detalles de riesgos identificados importantes: Exposición a la vacuna durante el embarazo**



Frecuencia con intervalo de confianza (IC) al 95%	<p><b>Estudios clínicos</b></p> <p><u>Datos acumulados (participantes de 9 a 45 años)</u> En la base de datos combinada de estudios clínicos de la vacuna qHPV (incluye a sujetos femeninos incorporados a los Protocolos 013, 015, 016, 018, y 019 ninguna de las participantes incorporadas en los Protocolos 024 y 025 quedó embarazada, y ninguna participante femenina fue incorporada al Protocolo 020 ), 3.819 participantes en total (16,4% de la población del estudio) informaron 4.459 embarazos. De los 4.459 embarazos, se conocieron los resultados para 4.381 fetos/ bebés (2.171 receptoras de la vacuna qHPV y 2.210 receptoras de placebo). La proporción de embarazos con resultado conocido fue comparable entre los grupos de vacunación (98,1% en el grupo de vacuna qHPV, y 98,4% en el grupo placebo).</p> <p><u>Sujetos de 9 a 26 años</u> Para los sujetos de 9 a 26 años en la base de datos combinada de estudios clínicos de la vacuna qHPV, un total de 3.476 sujetos (17,3% de la población del estudio) informó 4.066 embarazos. De esos embarazos, se conocieron los resultados para 3.999 fetos/ bebés( 1.994 receptoras de la vacuna qHPV, y 2.005 receptoras de placebo). Las proporciones de embarazos con resultados conocidos fueron comparables entre los grupos de vacunación (98,3% en el grupo de la vacuna qHPV, y 98,4% en el grupo placebo).</p> <p><u>Sujetos de 24 a 45 años</u> Para las participantes de 24 a 45 años en los estudios clínicos de la vacuna qHPV, un total de 527 sujetos (13,5% de la población del estudio) informó 608 embarazos. De dichos embarazos se conoció el resultado para 591 fetos/ bebés (286 receptoras de la vacuna qHPV y 305 receptoras de placebo). Las proporciones de embarazos con resultados conocidos fueron comparables entre los grupos de vacunación (96,6% en el grupo de la vacuna qHPV, y 97,8% en el grupo placebo).</p> <p><u>Estudios de epidemiología</u> En un estudio de seguridad de observación posterior a la autorización en mujeres (Protocolo 031), se identificó electrónicamente a un total de 2.678 mujeres como con posible exposición a la vacuna qHPV durante un embarazo potencial. De esos embarazos, 1.740 fueron embarazos con resolución conocida, e incluyeron 665 nacimientos con vida, 633 abortos potenciales y 442 abortos electivos potenciales. La resolución de los restantes embarazos potenciales no se puede informar. Dichas mujeres pueden haber dejado el sistema Kaiser-Permanente, pueden haber abortado o haber tenido abortos electivos fuera del sistema Kaiser-Permanente, pueden no haber estado embarazadas, y/o pueden no haber recibido la vacuna qHPV durante sus embarazos.</p> <p>En la base de datos se identificaron 170 anomalías congénitas potenciales. De ellas, 44 fueron confirmadas como anomalías congénitas diagnosticadas hasta a los 6 meses después del nacimiento en bebés de mujeres que recibieron la vacuna qHPV durante el embarazo, con una tasa de confirmación de 25,9%. De los 665 nacimientos con vida con exposición potencial a la vacuna qHPV, 43 bebés (6,5%) contaban con una anomalía importante o menor confirmada, cuyo diagnóstico se había realizado hasta 6 meses después del nacimiento, y 24 de esos bebés (3,6% de los nacimientos con vida) tenían una anomalía importante de acuerdo con los criterios del Programa de Defectos Congénitos de Atlanta Metropolitana [Ref. 5.4: 03QVY5]. Tres de los 24 casos clasificados como importantes se describieron como "leves" en el registro médico del bebé.</p> <p>De los 633 abortos potenciales identificados en la base de datos, se muestrearon aleatoriamente 100 casos para su revisión y se confirmaron 9, lo cual arroja una tasa de confirmación de 9%. Para dichos análisis no se calcularon intervalos de confianza al 95% ya que la información incluyó la población de organizaciones de atención de la salud gestionada completa. Los resultados finales del estudio para el estudio de seguridad posterior a la autorización (Protocolo 031) no indicaron que, de acuerdo con la determinación del Comité de Revisión de Seguridad externo del estudio, el riesgo de anomalías congénitas o de abortos fuera mayor al exponerse a la vacuna qHPV durante el embarazo.</p>
---	--

040KCJ

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

**Confidencial**

  
MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Salenas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO





**Tabla 25 Detalles de riesgos identificados importantes: Exposición a la vacuna durante el embarazo**

INAME  
946

	<p>En el Protocolo 033 (estudio VIP, vigilancia basada en población completada en países nórdicos), hubo en total 499 nacimientos con vida de mujeres con sospecha de exposición durante el embarazo a la vacuna q-HPV. De los 499 bebés, se diagnosticaron anomalías congénitas a 27 (5,4%) dentro del año posterior al nacimiento.</p> <p><b>Experiencia de poscomercialización (fuera de estudios)</b> Sobre la base de la cantidad acumulada de dosis distribuidas desde la introducción al mercado al 31 de diciembre de 2013 (150.035.380), la tasa de notificaciones de exposición a la vacuna qHPV durante el embarazo en un entorno de poscomercialización es de aproximadamente 34 informes por millón de dosis distribuidas.</p>
<p>Seriedad/ Resultados</p>	<p><b>Estudios clínicos</b> Esta sección incluye datos recibidos referidos a embarazos/ resultados de embarazos para las participantes femeninas en los estudios base para los Protocolos 013, 015, 016, 018, y 019. Ninguna participante incorporada a los Protocolos 024 y 025 quedó embarazada. En el Protocolo 020 no se incorporó ninguna participante femenina.</p> <p><b>Datos acumulados (Sujetos de 9 a 45 años)</b> Hubo 15,4% (1894/12.325) de las participantes en el grupo que recibió la vacuna qHPV que informaron 2.213 embarazos, respecto a 17,5% (1925/11.022) de las participantes en el grupo placebo que notificaron 2.246 embarazos. De los embarazos con resultado conocido entre las participantes del grupo de la vacuna qHPV (n= 2.171) y del grupo placebo (n= 2.210), la proporción de embarazos que resultaron en nacimientos con vida y pérdida fetal fue comparable en el grupo que recibió la vacuna qHPV (73,1% y 26,7%, respectivamente) respecto del grupo que recibió placebo (71,4% y 28,3%, respectivamente). La proporción general de embarazos cuyo resultado fue adverso, el cual se define como: <u>Cantidad de embarazos cuyo resultado fue aborto espontáneo, muerte fetal tardía, y anomalías congénitas</u> Cantidad de embarazos (con exclusión de aborto electivo y resultado desconocido)</p> <p>fueron 22,6% (446/1.973) en el grupo que recibió la vacuna qHPV, y 23,1% (460/1994) en el grupo placebo.</p> <p>Entre los resultados de los embarazos, las tasas de abortos espontáneos entre los grupos de vacunación fueron comparables (17,6% [383 abortos espontáneos en 2.171 resultados de embarazos] en el grupo que recibió la vacuna qHPV, y 18,7% [414 abortos espontáneos en 2.210 resultados de embarazos] en el grupo placebo), y no parecen ser superiores a la tasa esperada en la población general cuando se detecta un embarazo mediante el análisis de sensibilidad a la gonadotropina coriónica humana (hCG). Las proporciones de muertes fetales tardías entre los resultados de embarazos fueron comparables entre las participantes que recibieron la vacuna qHPV y las que recibieron placebo (3,1% en el grupo que recibió la vacuna qHPV, y 2,4% en el grupo placebo).</p> <p>Hubo un total de 79 casos de anomalías congénitas. Ello incluye 45 casos en el grupo que recibió la vacuna qHPV, y 34 casos en el grupo placebo. Entre los embarazos con una fecha de concepción estimada dentro de los 30 días de cualquiera de las dosis de la vacuna/ el placebo del estudio, 5 de 79 (6,3%) de los nacimientos con vida entre las participantes que recibieron la vacuna qHPV y 1 de 84 (1,2%) de los nacimientos con vida entre las que recibieron placebo, tuvieron como resultado una anomalía congénita. A pesar de este desequilibrio, varias observaciones sugieren que los 5 casos en el grupo de la vacuna qHPV no estuvieron asociados con exposición a la vacuna qHPV: 1) las anomalías observadas no estuvieron patológicamente relacionadas, lo cual sugiere diferentes etiologías; 2) la mayoría de las anomalías observadas eran relativamente comunes y sus tasas de prevalencia dentro de la población del estudio eran congruentes con las tasas de prevalencia descritas en los registros de vigilancia, y en la literatura; 3) las características de la mayoría de los bebés fueron compatibles con las descritas en la literatura para las respectivas anomalías; y 4) una lesión que tenga lugar en una etapa temprana durante la embriogénesis probablemente resultaría en (1) que el producto de la concepción tuviera comprometidos órganos</p>

040KCJ

MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

**Confidencial**

MSD ARGENTINA S.R.L.  
Fann Alejandro H. Baionas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO



949

**Tabla 25 Detalles de riesgos identificados importantes: Exposición a la vacuna durante el embarazo**

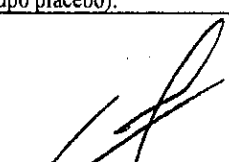
I.N.A.M.E.  
REGISTRO N° 947

	<p>múltiples, o (2) que se incrementara la tasa de pérdida espontánea de los embarazos. No se observó ninguno de esos 2 patrones.</p> <p><u>Sujetos de 9 a 26 años</u> De los sujetos de 9 a 26 años, 16,2% (1.735/10.703) de los sujetos en el grupo que recibió la vacuna qHPV tuvieron 2.028 embarazos, respecto a 18,5% (1.741/9.395) sujetos en el grupo placebo que tuvieron 2.038 embarazos. Entre los embarazos con resultados conocidos en sujetos del grupo que recibió la vacuna qHPV (n= 1.994) y en el grupo que recibió placebo (n= 2.005), la proporción de embarazos cuyo resultado fue nacimientos con vida y pérdida fetal fueron comparables en el grupo que recibió la vacuna qHPV (72,2% y 27,2%, respectivamente) respecto al grupo placebo (71,2% y 28,8%, respectivamente). La proporción global de embarazos cuyo resultado fue adverso, el cual se definió como: <u>Cantidad de embarazos cuyo resultado fue aborto espontáneo, muerte fetal tardía, y anomalías congénitas</u> Cantidad de embarazos (con exclusión de aborto electivo y resultado desconocido) fue 22,7% (408/1799) en el grupo que recibió la vacuna qHPV, y 22,9% (411/1798) en el grupo que recibió placebo. Entre los resultados de los embarazos, las tasas de abortos espontáneos entre los grupos de vacunación (17,7% [352 abortos espontáneos en 1.994 resultados de embarazos] en el grupo que recibió la vacuna qHPV, y 18,6% [372 abortos espontáneos en 2.005 resultados de embarazos] en el grupo placebo) fueron comparables, y no parecen ser superiores a la tasa esperada en la población general cuando se detecta un embarazo mediante el análisis sensible a la hCG. La proporción de muertes fetales tardías entre los resultados de embarazos fue comparable entre los sujetos que recibieron la vacuna qHPV y los sujetos que recibieron placebo (3,3% en el grupo que recibió la vacuna qHPV, y 2,4% en el grupo placebo). Se registró un total de 65 casos de anomalías congénitas. Ello incluye 38 casos en el grupo que recibió la vacuna qHPV, y 27 casos en el grupo placebo. Entre los embarazos con una fecha de concepción estimada dentro de los 30 días de cualquier dosis de la vacuna / el placebo del estudio, 5 de 74 (6,8%) nacimientos con vida entre las participantes que recibieron la vacuna qHPV, y 0 de 71 (0%) de los nacimientos con vida en sujetos que recibieron placebo, tuvieron como resultado una anomalía congénita.</p> <p><u>Sujetos de 24 a 45 años</u> Entre los sujetos de 24 a 45 años, 12,9% (253/1954) de los sujetos en el grupo que recibió la vacuna qHPV tuvieron 296 embarazos, en comparación con 14,1% (274/1937) sujetos en el grupo placebo que tuvieron 312 embarazos. Entre los embarazos con resultado conocido en sujetos en el grupo de la vacuna qHPV (n= 286) y en el grupo placebo (n= 305), la proporción de embarazos cuyo resultado fue nacimiento con vida y pérdida fetal fue comparable en el grupo que recibió la vacuna qHPV (79,7% y 18,2%, respectivamente) respecto al grupo placebo (76,7%, y 21,6%, respectivamente). La proporción global de embarazos con resultado adverso, el cual se definió como: <u>Cantidad de embarazos cuyo resultado fue aborto espontáneo, muerte fetal tardía, y anomalías congénitas</u> Cantidad de embarazos (con exclusión de aborto electivo y resultado desconocido) fue de 25,9% (72/278) en el grupo que recibió la vacuna qHPV, y 26,8% (78/291) en el grupo placebo. Entre los resultados de embarazos, las tasas de abortos espontáneos en los grupos de vacunación (15,0% [43 abortos espontáneos en 286 resultados de embarazos] en el grupo que recibió la vacuna qHPV, y 17,7% [54 abortos espontáneos en 305 resultados de embarazos] en el grupo placebo) fueron comparables y no parecen ser superiores a la tasa prevista en la población general cuando se detecta un embarazo mediante el análisis sensible a la hCG. La proporción de muertes fetales tardías entre los resultados de embarazos fue comparable entre los sujetos que recibieron la vacuna qHPV, y los sujetos que recibieron placebo (1,9% en el grupo que recibió la vacuna qHPV, y 1,5% en el grupo placebo).</p>
--	---

040KCJ

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

**Confidencial**

  
MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Baicinas  
CO-DIRECTOR TECNICO





**Tabla 25 Detalles de riesgos identificados importantes: Exposición a la vacuna durante el embarazo**


	<p>En total se registraron 54 casos de anomalías congénitas. Ello incluye 28 casos en el grupo que recibió la vacuna qHPV, y 26 casos en el grupo placebo. Entre los embarazos con una fecha de concepción estimada dentro de los 30 días de cualquier dosis de la vacuna/ el placebo del estudio, 1 de 9 (11,1%) nacimientos con vida en el grupo que recibió la vacuna qHPV, y 1 de 18 (5,5%) de los nacimientos con vida en sujetos que recibieron placebo, tuvo como resultado una anomalía congénita.</p> <p>En el informe titulado "Evaluación actualizada de las anomalías congénitas en los resultados de embarazos de sujetos incorporados al Programa de Desarrollo Clínico para la Vacuna Recombinante Cuadrivalente contra el Virus del Papiloma Humano (Tipos 6, 11, 16, y 18) [Ref. 5.3.5.4: 03QFJK], y el informe del estudio clínico Protocolo 019 [Ref. 5.3.5.1: 03QFVN, 03RON7] se brindan detalles adicionales referidos a los casos de anomalías congénitas detectados en los embarazos que tuvieron lugar en sujetos incorporados a los estudios Fase III de la vacuna qHPV.</p> <p><b>Estudios de epidemiología</b></p> <p>El Protocolo 031 (estudio de seguridad de observación posterior a la autorización en mujeres) examinó los resultados de embarazos en 2.678 mujeres con potencial de exposición a la vacuna qHPV durante el período del 1º de agosto de 2006 al 31 de marzo de 2008 en una organización de atención de la salud gestionada (MCO) en EE.UU. Dichos embarazos fueron monitoreados en busca de anomalías congénitas y abortos (los cuales se definieron en el estudio como aborto espontáneo, parto de mortinato, y muerte fetal).</p> <p>La población de embarazos de 2.678 mujeres, incluyó a todas las mujeres identificadas en la base de datos electrónica que posiblemente estaban embarazadas o se encontraban dentro del mes de la concepción al momento de la vacunación con qHPV. En los registros electrónicos falta información detallada como para identificar la fecha de concepción para aproximadamente 50% de los embarazos potenciales. En dichas circunstancias, una potencial exposición del embarazo al qHPV se definió como cualquier mujer que recibió qHPV dentro de los 10 meses previos, o de los 9 meses posteriores al evento que indicaba embarazo en el registro médico electrónico. Por ende, algunas mujeres en la población de embarazos posteriormente se confirmaron como "no embarazadas" o "embarazadas pero no expuestas a la vacuna qHPV" durante el proceso de revisión de las historias clínicas.</p> <p>Entre las 2.678 mujeres en la población de embarazos, 1.740 contaron con registros de la resolución de dicho embarazo en las bases de datos de la MNCO (665 nacimientos con vida, 633 abortos potenciales, y 442 abortos electivos). La resolución de los embarazos restantes se desconoce y no se puede tomar en cuenta. Entre los 1.740 embarazos potencialmente expuestos a la vacuna qHPV y con información de resolución, se identificaron 170 anomalías congénitas potenciales en la base de datos. Los registros médicos de los 170 casos potenciales se compilaron para su revisión. De esos, 28 casos potenciales se excluyeron porque en realidad no eran embarazos o porque no eran embarazos expuestos a la vacuna qHPV. Los registros médicos de los restantes 142 casos potenciales fueron revisados por un comité de médicos expertos especializados en embarazos. Entre las historias clínicas revisada, se confirmaron 44 casos como anomalías congénitas en bebés de mujeres que habían recibido la vacuna qHPV durante el embarazo. Tales anomalías cubrían una amplia gama de diagnósticos.</p> <p>En el Protocolo 031, de los 633 abortos potenciales identificados en la base de datos Kaiser Permanente, se hizo un muestreo aleatorio de 100 casos (15,8%) de los archivos médicos para su revisión por un comité de expertos. Nueve casos (9% de los casos de muestreo aleatorio) se confirmaron como abortos; 29 casos (29%) fueron refutados (en su mayoría abortos electivos); 56 casos (56%) o bien no eran embarazos, o no eran embarazos expuestos a la vacuna qHPV, o eran embarazos cuyo resultado fue nacimientos con vida; y en 6 casos (6%) se contó con información insuficiente como para confirmar o impugnar un aborto.</p> <p>Un Comité Revisor de Seguridad externo revisó los resultados definitivos del Protocolo 031 y llegó a la conclusión que los datos no indicaban un mayor riesgo de anomalías congénitas o de abortos por exponerse a la vacuna qHPV durante el embarazo. El Comité Revisor de Seguridad también señaló que la distribución de las anomalías es similar a la que era de esperar en la población general. Además, la proporción de abortos en la población de embarazos es congruente con las proporciones informadas en la literatura para la población general (véase ver la</p>
--	--

INAME  
948

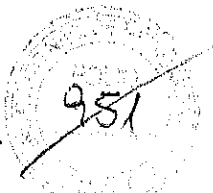
040KCJ

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

Confidencial

  
MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO





**Tabla 25 Detalles de riesgos identificados importantes: Exposición a la vacuna durante el embarazo**

NAME  
949

sección a continuación "Incidencia/prevalencia base".

En el Estudio del Impacto de la Vacuna sobre la Población (VIP, Protocolo 033), durante un período del estudio de 5 años, en conjunto hubo 499 nacimientos con vida de mujeres con sospecha de exposición del embarazo a la vacuna qHPV. Entre los 499 bebés, a 27 (5,4%) se les diagnosticaron anomalías congénitas. A nivel de la población, se calcularon las relaciones de prevalencia estandarizadas resumidas (SPR) para las anomalías congénitas en bebés nacidos de mujeres con sospecha de exposición durante el embarazo a la vacuna qHPV. Las SPR variaron entre 0,86 y 1,59 (IC 95% 0,00; 4,77) por país, lo cual sugiere que la cantidad observada de casos de anomalías congénitas en bebés nacidos de madres con sospecha de exposición a la vacuna qHPV durante el embarazo se halla próxima a la cantidad prevista de casos que se hubieran observado si las anomalías congénitas hubieran ocurrido con la misma frecuencia que en la población general.

A nivel individual, todas las historias clínicas de los bebés con diagnóstico de anomalías congénitas nacidos de madres con sospecha de exposición a la vacuna qHPV durante el embarazo, como así también las historias clínicas de las madres, fueron recuperadas y revisadas por un panel de teratólogos independiente. Debido a las reglamentaciones danesas, las historias clínicas de 24 casos de anomalías congénitas no se pudieron recuperar para su revisión por el panel. Luego de la revisión de las SPR, los casos individuales, y los patrones generales de la distribución de la anomalía congénita, el panel llegó a la conclusión que "...no existe un patrón definido de malformaciones en los 27 casos identificados, ni tampoco una ventana en la cual las malformaciones parecen tener una frecuencia superior a la prevista. Esto hace poco probable que las malformaciones sean provocadas por la vacunación con GARDASIL".

Desde el lanzamiento inicial al mercado hasta el 31 de diciembre de 2013, hubo 5.171 informes de exposición a la vacuna qHPV durante el embarazo. De dichos informes, 4.311 se originaron en EE.UU. (esto incluye a Puerto Rico), 371 en la Unión Europea, y 489 en el resto del mundo. Dos mil novecientos cuarenta y dos están incorporados al registro de embarazos (2.825 EE.UU.; 36 Canadá, y 81 Francia). Los informes se clasificaron como prospectivos o retrospectivos. Los informes prospectivos son los recibidos antes de que se conociera el resultado del embarazo, mientras que los informes retrospectivos son los que se recibieron después de conocido el resultado del embarazo. Un informe se clasifica como retrospectivo si el informe inicial se recibe después que el análisis fetal identificara una anomalía. La Tabla 1 enumera los resultados de todos los informes de poscomercialización de exposición durante el embarazo, recibidos durante el período de información.

Resultados de embarazos	Prospectivos (n= 4.325)†	Retrospectivos (n= 771) †
Aborto electivo	134	51
Aborto espontáneo	147	172
Muerte fetal/ nacim. feto muerto	17	17
Nacimientos con vida	1762	476
Desconocido	2265	55
Informes con anomalías congénitas importantes*	43	38

\* Anomalías congénitas importantes notificables según el Programa de Defectos Congénitos de Atlanta Metropolitana [Ref. 5.4:03R56T]. En el Anexo 7 se puede hallar una tabla enumerando las anomalías congénitas importantes.

† 75 informes no se clasificaron ni como prospectivos ni como retrospectivos

La Tabla 2 enumera los subgrupos de informes que se incorporaron al registro de embarazos para la vacuna qHPV. Estos datos se obtuvieron del Informe Definitivo del Registro de Embarazos para Gardasil, el cual representa los datos de registro informados en forma acumulada hasta el 31 de diciembre de 2012 inclusive y se incluye en el Anexo 12.

040KCJ

MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

**Confidencial**

MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO



952

**Tabla 25 Detalles de riesgos identificados importantes: Exposición a la vacuna durante el embarazo**

INAME  
950

Tabla 2	
4.919 informes espontáneos de exposición a la vacuna qHPV durante el embarazo recibidos desde la introducción al mercado hasta el 31-Dic-2013 2.942 incorporados en los datos definitivos del Registro de Embarazos	
Resultados de embarazos	Prospectivos (n= 2.566)†
Aborto electivo	107
Aborto espontáneo	111
Embarazo ectópico	5
Muerte fetal/ nacim. feto muerto	12
Nacimientos con vida	1518
Desconocido	814
Informes con anomalías congénitas importantes*	38
	Retrospectivos (n= 376)
	29
	67
	8
	8
	250
	14
	26

\* Anomalías congénitas importantes notificables según el Programa de Defectos Congénitos de Atlanta Metropolitana [Ref. 5.4:03R56T].  
† Los 2.566 embarazos tuvieron 2.567 resultados por los resultados de muerte fetal y nacimiento con vida de una pareja de mellizos.

Se completaron más de 6 años de vigilancia mejorada a través del registro de embarazos para Gardasil/ Silgard, cumpliendo con el compromiso de post autorización tomado. El Informe Final para el registro de embarazos, que incluye datos acumulados durante aproximadamente 6 años y medio con posterioridad a la autorización, está completo y ha sido presentado ante las agencias regulatorias, y se incluyó en adjunto al Informe de Actualización de Seguridad Periódico de Julio 2014 (PSUR). No se identificó ninguna señal de seguridad que implicara la exposición a la vacuna qHPV durante el embarazo con respecto a resultados de embarazos o defectos congénitos. Por lo tanto, en consonancia con las agencias regulatorias, el titular de la autorización de comercialización cerró el registro de embarazos y mantiene procedimientos estándar de farmacovigilancia de rutina en la revisión y seguimiento de los informes de casos de exposición a la vacuna qHPV durante el embarazo

Severidad y naturaleza del riesgo

**Estudios clínicos**  
A la fecha, los datos provenientes de estudios clínicos no revelan ningún riesgo de seguridad.

**Estudios de epidemiología**  
De acuerdo con la determinación del Comité de Revisión de Seguridad independiente, los resultados del estudio final para el estudio de seguridad de observación posterior a la autorización en mujeres (Protocolo 031) no indicaron un mayor riesgo de anomalías congénitas o abortos por la exposición a la vacuna qHPV durante el embarazo. El Comité de Revisión de Seguridad también señaló que la distribución de las anomalías es similar a lo que sería de esperar en la población general.

En el Estudio de Impacto de la Vacuna en la Población (VIP, Protocolo 033), un Panel Revisor de Teratología independiente llegó a la conclusión que no había pruebas de una asociación entre la vacuna qHPV y las posteriores anomalías congénitas en la descendencia de mujeres vacunadas.

Novecientos cincuenta y cinco (18%) de los informes espontáneos de post comercialización de exposición durante el embarazo fueron informados como serios.

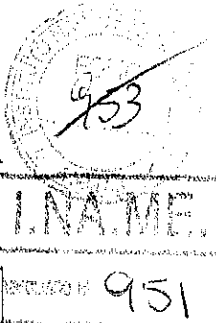
  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

Confidencial

  
MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Batonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

040KCJ





**Tabla 25 Detalles de riesgos identificados importantes: Exposición a la vacuna durante el embarazo**

<p>Incidencia/ prevalencia de base</p>	<p><b>Aborto espontáneo</b> En la población general los estudios demostraron que la proporción de embarazos con resultado de aborto espontáneo depende de la forma en que se detecta el embarazo. Entre los embarazos clínicamente reconocidos (es decir, la participante sospecha que está embarazada debido a un atraso en su período menstrual, o por síntomas de un embarazo incipiente), 15% resultan en abortos espontáneos [Ref. 5.4: 03PWQ2]. Los estudios realizados en mujeres sanas que fueron evaluadas en cuanto a embarazo utilizando la prueba de sensibilidad a la hCG sugieren que en un embarazo incipiente, las tasas de abortos espontáneos alcanzan valores tan altos como 33% [Ref. 5.4: 03PWQ2,03PXL7, 03PXL9, 03PX52]. En un estudio basado en registros en la población general en Dinamarca, las tasas de abortos espontáneos globales y por edad son las siguientes [Ref. 5.4;03QHZF]:</p> <table border="1" data-bbox="779 618 1218 887"> <thead> <tr> <th>Edad</th> <th>Tasa de abortos espontáneos</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>General</td> <td>25 a 50%</td> </tr> <tr> <td>20 a 24</td> <td>9%</td> </tr> <tr> <td>25 a 29</td> <td>11%</td> </tr> <tr> <td>30 a 34</td> <td>15%</td> </tr> <tr> <td>35 a 39</td> <td>25%</td> </tr> <tr> <td>40 a 44</td> <td>51%</td> </tr> <tr> <td>≥ 45</td> <td>75%</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Muerte fetal tardía:</b> En la población general, los estudios demostraron que la muerte fetal tardía, definida como aquella muerte fetal que tiene lugar después de 20 semanas de gestación se produce en aproximadamente 1 a 2 por 200 embarazos [Ref. 5.4: 03PWY8, 03PXL8]. Estas tasas son representativas, especialmente, del mundo desarrollado, porque la información referida a la proporción de embarazos que terminan en pérdida fetal tardía y nacimiento de feto muerto en el mundo en desarrollo está o bien incompleta o no es confiable [Ref. 5.4: 03PXS2].</p> <p><b>Anomalia congénita:</b> En los sistemas de atención de la salud grandes, la tasa de incidencia informada en los estudios de resultados de embarazos es de 3% a 4% [Ref. 5.4: 03PXN7]. De los 4 millones de bebés que nacen por año en EE.UU., la tasa anual de defectos de nacimiento mayores al nacimiento es de aproximadamente 3% [Ref. 5.4: 03QVY5]. Mundialmente, la tasa de anomalias congénitas (sólo las anomalias con un componente genético) se aplica aproximadamente a 6% de los bebés nacidos con vida.</p>	Edad	Tasa de abortos espontáneos	General	25 a 50%	20 a 24	9%	25 a 29	11%	30 a 34	15%	35 a 39	25%	40 a 44	51%	≥ 45	75%
Edad	Tasa de abortos espontáneos																
General	25 a 50%																
20 a 24	9%																
25 a 29	11%																
30 a 34	15%																
35 a 39	25%																
40 a 44	51%																
≥ 45	75%																
<p>Grupos y factores de riesgo</p>	<p>La vacuna está indicada para mujeres capaces de procrear que, por lo tanto, están en riesgo de exponerse durante el embarazo.</p>																
<p>Mecanismos potenciales</p>	<p>No se conoce ninguno que pudiera tener resultados no deseados.</p>																
<p>Posibilidad de evitarlo</p>	<p>Si bien la vacuna qHPV no es teratógena, y no hubo ninguna preocupación teórica o dato experimental que sugiriera que las VLP L1 del HPV, o que el aluminio adyuvante sean teratógenos, los estudios clínicos del programa de desarrollo clínico para la vacuna qHPV prohibieron la vacunación de mujeres embarazadas. Una participante con resultado positivo en su análisis de embarazo no fue vacunada. En los estudios Fase I y Fase II, las participantes que quedaban embarazadas después de la visita del Día 1 (luego de recibir la Dosis 1 o la Dosis 2) fueron discontinuadas del estudio. En los estudios Fase III, las participantes que quedaron embarazadas luego de la visita del Día 1 (después de recibir la Dosis 1 o la Dosis 2) no debían volver al centro para las visitas posteriores sino hasta después que se resolviera el embarazo (a término, por aborto, etc.). En todos los estudios las participantes que quedaron embarazadas luego de completar la serie de vacunaciones, completaron las visitas y procedimientos del estudio según el protocolo a criterio del investigador. A todos los embarazos se les hizo un seguimiento del resultado.</p> <p>La información del producto indica que la vacuna qHPV no está recomendada para ser utilizada en mujeres embarazadas.</p>																
<p>Impacto sobre el paciente individual</p>	<p>La paciente tiene que postergar la serie de vacunaciones hasta después que se resuelva el embarazo.</p>																

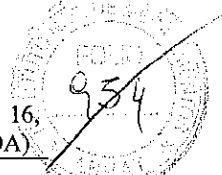
040KCJ

MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

**Confidencial**

MSD ARGENTINA SRL  
Eduardo H. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO






**Tabla 25 Detalles de riesgos identificados importantes: Exposición a la vacuna durante el embarazo**

INAME  
952

Impacto potencial de la inquietud de seguridad sobre la salud pública	Hasta el presente no se identificó ningún riesgo para la salud pública.
Origen de la evidencia	Datos clínicos presentados en el informe titulado "Evaluación Actualizada de las Anomalías Congénitas en Resultados de Embarazos de los Sujetos Incorporados al Programa de Desarrollo Clínico para la Vacuna Recombinante Cuadrivalente contra el Virus del Papiloma Humano (Tipos 6, 11, 16 y 18) [Ref. 5.3.5.4: 03QFJK]. En el informe del estudio clínico del Protocolo 019 se presentan resultados adicionales [Ref, 5.3.5.1: 03R0N7]. Los datos epidemiológicos provienen de informes de 2 estudios posteriores a la autorización (los Protocolos 031 [Ref. 5.3.6:03RC7D] y 033). Los datos posteriores a la comercialización se hallan en la base de datos del Sistema de Información de Reacciones Adversas de Merck (MARRS). Los datos del registro de embarazos se hallan en el Informe Final del Registro de Embarazos para Gardasil/ Silgard incluido en el Anexo 12, Otros Datos Respaldatarios
Términos del Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA)	Se utilizó una consulta personalizada de la Compañía. Incluyó los términos Exposición materna durante el embarazo, exposición a la vacuna durante el embarazo, y embarazo, aparte de otros términos.

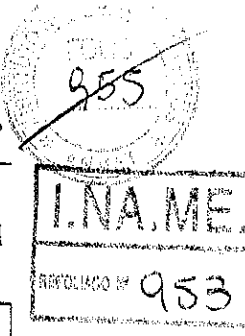
040KCJ

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

Confidencial

  
MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO





**Tabla 26 Detalles de riesgos identificados importantes: Complicación con el dispositivo médico al utilizar la jeringa de seguridad prellenada**

<p>Frecuencia con IC al 95%</p>	<p><b>Experiencia de poscomercialización (fuera de estudios)</b> La cantidad de informes de complicaciones con el dispositivo médico ha declinado marcadamente desde la distribución de las jeringas de seguridad a los mercados mundiales. Vea la tabla a continuación</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Año del informe</th> <th>Cantidad de reporte de casos de complicaciones con el dispositivo médico</th> <th>Tasa de información por millón de dosis distribuidas</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>2006</td><td>170</td><td>59</td></tr> <tr><td>2007</td><td>574</td><td>28</td></tr> <tr><td>2008</td><td>238</td><td>11</td></tr> <tr><td>2009</td><td>87</td><td>6</td></tr> <tr><td>2010</td><td>33</td><td>2,5</td></tr> <tr><td>2011</td><td>14</td><td>1</td></tr> <tr><td>2012</td><td>8</td><td>0,3</td></tr> <tr><td>2013</td><td>3</td><td>0,09</td></tr> </tbody> </table>	Año del informe	Cantidad de reporte de casos de complicaciones con el dispositivo médico	Tasa de información por millón de dosis distribuidas	2006	170	59	2007	574	28	2008	238	11	2009	87	6	2010	33	2,5	2011	14	1	2012	8	0,3	2013	3	0,09
Año del informe	Cantidad de reporte de casos de complicaciones con el dispositivo médico	Tasa de información por millón de dosis distribuidas																										
2006	170	59																										
2007	574	28																										
2008	238	11																										
2009	87	6																										
2010	33	2,5																										
2011	14	1																										
2012	8	0,3																										
2013	3	0,09																										
<p>Seriedad/ Resultados</p>	<p><b>Estudios Clínicos</b> Los estudios clínicos siguientes de la vacuna qHPV no utilizaron la jeringa de seguridad prellenada: Protocolos 007, 011, 012, 013, 015, 016, 018, 019, 024, y 025. Aproximadamente, 329 sujetos recibieron la vacuna qHPV, y 325 recibieron placebo mediante jeringa de seguridad prellenada en el Protocolo 020. No se notificaron complicaciones con el dispositivo médico ni mal funcionamiento del dispositivo médico en los estudios clínicos de la vacuna qHPV.</p> <p><b>Estudios de epidemiología</b> En los estudios de epidemiología no se estudió ni complicaciones con el dispositivo médico ni mal funcionamiento del dispositivo (Protocolos 031 y 033).</p> <p><b>Experiencia de poscomercialización (fuera de estudios)</b> Desde el lanzamiento inicial del producto hasta el 31 de diciembre de 2013 hubo 1.127 informes de complicaciones con el dispositivo médico y/o mal funcionamiento del dispositivo en la base de datos MARRS. La mayoría de los informes se originaron en EE.UU. (n= 603; 54%) y Canadá (n= 373; 33%). Trescientos sesenta y dos de los 1.127 informes (32%) de complicaciones/ mal funcionamiento del dispositivo no incluyeron ningún otro evento adverso que la complicación o el malfuncionamiento. Los restantes 765 informes incluyeron 64 términos diferentes de experiencias adversas; 21 de las 1.127 notificaciones fueron evaluadas como serias por dolor en la musculatura esquelética, e insomnio relacionado en 1 de los informes, dolor en el sitio de inyección y dolor muscular en un segundo informa, parálisis facial en un tercer informe, y sobredosis en 19 informes. Los 19 informes de sobredosis describieron a pacientes que habían recibido dosis completas luego de recibir dosis parciales iniciales el mismo día. La Tabla 1 enumera los términos de los eventos adversos individuales y la frecuencia a la cual fueron informados.</p> <table border="1"> <caption>Tabla 1 Términos de eventos adversos individuales incluidos en los informes de complicaciones con el dispositivo médico o mal funcionamiento del dispositivo con el uso de las jeringas de seguridad prellenadas de la vacuna qHPV acumulados al 31 de diciembre de 2013</caption> <thead> <tr> <th>Término preferido</th> <th>Cantidad de eventos</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Omisión de la dosis</td><td>384</td></tr> <tr><td>Ningún evento adverso</td><td>303</td></tr> <tr><td>Subdosis</td><td>181</td></tr> <tr><td>Exposición accidental</td><td>149</td></tr> <tr><td>Administración de dosis incorrecta</td><td>23</td></tr> <tr><td>Programa inapropiado de administración de la vacuna</td><td>23</td></tr> <tr><td>Sobredosis</td><td>19</td></tr> <tr><td>Lesión asociada con el dispositivo</td><td>15</td></tr> <tr><td>Error con la administración de la vacuna</td><td>14</td></tr> <tr><td>Dolor en el sitio de inyección</td><td>12</td></tr> <tr><td>Dolor</td><td></td></tr> <tr><td>Otros*</td><td>33</td></tr> </tbody> </table>	Término preferido	Cantidad de eventos	Omisión de la dosis	384	Ningún evento adverso	303	Subdosis	181	Exposición accidental	149	Administración de dosis incorrecta	23	Programa inapropiado de administración de la vacuna	23	Sobredosis	19	Lesión asociada con el dispositivo	15	Error con la administración de la vacuna	14	Dolor en el sitio de inyección	12	Dolor		Otros*	33	
Término preferido	Cantidad de eventos																											
Omisión de la dosis	384																											
Ningún evento adverso	303																											
Subdosis	181																											
Exposición accidental	149																											
Administración de dosis incorrecta	23																											
Programa inapropiado de administración de la vacuna	23																											
Sobredosis	19																											
Lesión asociada con el dispositivo	15																											
Error con la administración de la vacuna	14																											
Dolor en el sitio de inyección	12																											
Dolor																												
Otros*	33																											

040KCJ

MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

Confidencial

MSD ARGENTINA S.R.L.  
Farm. Alejandro H. Baionas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO



956

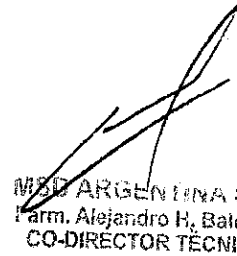
**Tabla 26 Detalles de riesgos identificados importantes: Complicación con el dispositivo médico al utilizar la jeringa de seguridad prellenada**

	* Otros eventos individuales que tuvieron lugar una vez cada uno (44), dos veces cada uno (6), y tres veces cada uno (3).
Severidad y naturaleza del riesgo	<b>Experiencia de poscomercialización (fuera de estudios)</b> Sólo 1,9% de los informes de complicaciones/ mal funcionamiento del dispositivo se informaron como serios. La mayoría de dichos informes de complicaciones/ mal funcionamiento del dispositivo también incluyeron eventos adversos referidos a la administración de la dosis. Los eventos adversos más frecuentes informados en forma contemporánea con la complicación/ mal funcionamiento del dispositivo incluyó omisión de la dosis de la vacuna. La omisión de la dosis de la vacuna se codificó cuando la información que figuraba en el informe señalaba que la dosis de la vacuna quedó demorada para una visita posterior o se había omitido por dificultades para operar la jeringa. Los informes de subdosis incluyó a pacientes que no recibieron la dosis completa. En algunos de esos casos el profesional de la salud decidió administrar la 2ª dosis completa, por lo tanto esos pacientes recibieron más dosis que la recomendada (codificada como sobredosis). Los informes de exposición accidental típicamente incluyeron la exposición involuntaria por piel, o en muy pocos casos, por los ojos.
Incidencia/ prevalencia de base	No corresponde
Grupos o factores de riesgo	El factor de riesgo parece ser la falta de familiaridad del usuario con el dispositivo de seguridad.
Mecanismos potenciales	Falta de familiaridad del usuario con el dispositivo de seguridad,
Posibilidad de evitarlo	Las complicaciones con el dispositivo se podrían evitar mejorando las instrucciones y el soporte educativo acerca del uso apropiado del dispositivo.
Impacto sobre el paciente individual	El potencial de subdosis o de demora de la vacunación genera el potencial de demora de la protección contra los tipos de HPV incluidos en la vacuna.
Impacto potencial de la inquietud de seguridad sobre la salud pública	No corresponde
Origen de la evidencia	Los datos posteriores a la comercialización (no clínicos) se hallan en la base de datos MARRS
Términos del MedDRA	Complicación con el dispositivo médico Malfuncionamiento del dispositivo

I.N.A.M.E.  
REGLAMENTO N° 954



MSD Argentina S.R.L. **Confidencial**  
José Nerone  
Apoderado



MSD ARGENTINA S.R.L.  
Farm. Alejandro H. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

040KCJ





I.N.A.M.E.  
FORMA Nº 955


**Tabla 27 Detalles de riesgos identificados importantes: Hipersensibilidad**

<p>Frecuencia con IC al 95%</p>	<p><b>Estudios clínicos</b> Las tasas de incidencia y de riesgo para reacción anafiláctica, shock anafiláctico, reacción anafilactoide, o shock anafilactoide no se proporcionan ya que sólo se informó un caso. Las tasas de incidencia y de riesgo de angioedema no se informaron ya que sólo se informaron 2 casos. En la Población de Seguridad de los Protocolos 007, 011, 012, 013, 015, 016, 018, 019, 020, 024, y 025 la tasa general de informe de urticaria como evento adverso fue de 0,2% (67/31.186) (0,2% [36/17.569] en el grupo que recibió la vacuna qHPV y 0,2% [31/13617] en el grupo placebo).</p> <p><b>Estudios de epidemiología</b> En el Protocolo 031 (estudio de seguridad de observación posterior a la autorización en mujeres), se evaluaron las reacciones alérgicas de los eventos de seguridad generales (es decir, los diagnósticos asociados con internaciones hospitalarias y las visitas a las salas de guardia) que se produjeron el Día 0 (es decir el día de la vacunación), los Días 1 a 14, y los Días 1 a 60 posteriores a la vacunación. Dichos eventos incluyeron específicamente shock anafiláctico, alergia, urticaria, y todas las demás reacciones alérgicas abarcadas en el Proyecto de Costos y Utilización de Atención de la Salud (H-CUP), agrupación de nivel 17.1.9 de los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD)-9. De las 189.629 mujeres que recibieron al menos una dosis de la vacuna qHPV entre el 1º de agosto de 2006 y el 31 de marzo de 2008, no hubo ningún aumento del riesgo estadísticamente significativo en reacciones alérgicas, respecto al período de autocomparación posterior a la vacunación el Día 0, y los Días 1 a 14, o los Días 1 a 60 en ninguno de los análisis principales (internaciones hospitalarias/ visitas a guardias combinadas, todas las dosis combinadas, todas las edades combinadas). Se observaron elevaciones en 2 subanálisis: 1) el Día 0, se observaron 3 casos de reacciones alérgicas (nivel 17.1.9 del H-CUP) luego de la tercera dosis de la vacuna qHPV. La relación de probabilidad fue de 4,24, y el IC al 95% fue de 1,35; 13,31; 2). Entre las visitas a guardias solamente, se observaron 273 códigos de diagnóstico para reacción alérgica en un análisis del Día 1 al 60 (relación de probabilidad 1,20; IC 95% 1,01; 1,43), aunque no se observó ninguna elevación estadísticamente significativa en el subanálisis asociado de los Días 1 a 14. El Comité Revisor de Seguridad del estudio revisó dichos resultados, inclusive los detalles de esos 3 casos identificados el Día 0, y llegó a la conclusión que no era notoria ninguna asociación con la vacuna qHPV.</p> <p><b>Experiencia de poscomercialización (fuera de estudios)</b> Desde la introducción de la vacuna qHPV al mercado hasta el 31 de diciembre de 2013 se vendieron 150.035.380 dosis. Por ende, la tasa de notificación de eventos adversos para hipersensibilidad y términos relacionados durante el período de información es de 15 informes por millón de dosis distribuidas. La tasa de notificaciones para anafilaxia solamente es de 1,3 notificaciones por millón de dosis distribuidas.</p>
<p>Seriedad/ resultados</p>	<p><b>Estudios clínicos</b> Esta sección incluye información recibida para los estudios base para los Protocolos 007, 011, 012, 013, 015, 016, 018, 019, 020, 024, y 025. <b>Datos acumulados (participantes masculinos y femeninos e 9 a 45 años)</b> No hubo ninguna notificación que incluyera los términos preferidos de hipersensibilidad Tipo 1, shock anafiláctico, reacción anafilactoide, o shock anafilactoide como evento adverso en los estudios clínicos con la vacuna qHPV. Un sujeto (1) informó reacción anafiláctica como evento adverso (serio). El investigador determinó que el evento no estaba relacionado con la vacuna/ el placebo del estudio, sino más bien estaba relacionado con la administración de ceftriaxona. Se suministra una breve narración de este caso: AN46010, una mujer multirracial de 19 años incorporada al Protocolo 015 en Perú, fue vacunada con su primer dosis de placebo el 10 de enero de 2003. Al momento de la administración de la vacuna, a la participante se le diagnosticó enfermedad inflamatoria pélvica y se le prescribió ceftriaxona 250 mg por vía intramuscular, y eritromicina 500 mg por vía oral. El 21 de enero de 2003, el Día 12 posterior a la dosis 1, la participante recibió la inyección intramuscular prescrita de ceftriaxona en la nalga derecha. De inmediato, luego de la inyección, la participante se quejó de cefalea, inflamación de labios, se la observó pálida, y se desmayó y perdió el conocimiento durante 1 a 2 minutos. La reacción anafiláctica de intensidad moderada duró 10 minutos y</p>

040KCJ

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

**Confidencial**

  
MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO



958

**Tabla 27 Detalles de riesgos identificados importantes: Hipersensibilidad**

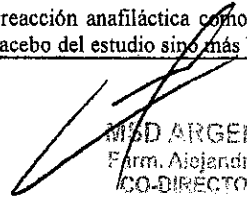
	<p>la participante se recuperó por completo dentro de las 2 horas y pudo volver a su domicilio. El investigador determinó que la reacción anafiláctica definitivamente no estaba relacionada con la vacuna/ el placebo sino que indudablemente estaba relacionada con ceftriaxona.</p> <p>En la Población de Seguridad de los Protocolos 007, 011, 012, 013, 015, 016, 018, 019, 020, 024, y 025, 67 participantes informaron urticaria como evento adverso, lo cual arrojó una tasa de notificaciones general de 0,2% (67/31.186). Treinta y seis (36) sujetos que recibieron la vacuna qHPV y 31 sujetos del grupo placebo informaron urticaria como evento adverso, lo cual arrojó una tasa de notificaciones de 0,2% (35/17.569), y de 0,2% (31/13.617), respectivamente. Ninguno de los eventos de urticaria informados cumplió con los criterios de evento adverso serio.</p> <p>En la Población de Seguridad de los Protocolos 007, 011, 012, 013, 015, 018, 019, 020, 024, y 025, 2 participantes informaron angioedema como evento adverso. Las narraciones abreviadas para estos 2 sujetos son tal como sigue: AN84779, una mujer asiática de 36 años incorporada al Protocolo 019 recibió su primera, segunda, y tercera dosis de placebo el 3 de marzo de 2005, 10 de mayo de 2005, y 23 de agosto de 2005, respectivamente. Notificó angioedema de intensidad severa el Día 2 posterior a la dosis 3, de una duración de 12 días. La participante recibió HISAOPH, maleato de clorfenidramina, y doxiciclina para el angioedema. La participante se recuperó. El investigador determinó que el angioedema estaba probablemente relacionado con el placebo del estudio. AN84976, una mujer asiática de 35 años, incorporada al Protocolo 019, recibió su primera, segunda y tercera dosis de placebo el 8 de abril de 2005, 16 de julio de 2005, y 15 de octubre de 2005 respectivamente. Informó angioedema de intensidad moderada el Día 1 posterior a la dosis 2 de una duración de 20 horas. No se sabe si recibió alguna medicación. La participante se recuperó y continuó en el estudio para recibir la Dosis 3. Los eventos adversos informados posteriores a la dosis 3 incluyeron dolor en el sitio de inyección y fiebre. El investigador determinó que el angioedema estaba probablemente relacionado con el placebo del estudio.</p> <p><u>Sujetos masculinos</u></p> <p>En los sujetos masculinos de la Población de Seguridad, no hubo ningún informe que incluyera los términos preferidos de hipersensibilidad Tipo 1, reacción anafilactoide, shock anafiláctico, reacción anafilactoide, shock anafilactoide, o angioedema como evento adverso en los estudios clínicos de la vacuna qHPV.</p> <p>En los sujetos masculinos de la Población de Seguridad, 11 sujetos informaron urticaria como evento adverso, lo cual arroja una tasa de notificaciones general de 0,2% (11/6.050). Seis (6) sujetos que recibieron la vacuna qHPV, y 5 sujetos en el grupo de placebo informaron urticaria como evento adverso, lo cual arroja una tasa de notificaciones de 0,2% (6/3.747), y 0,2% (5/2.303), respectivamente. Ninguno de los eventos informados de urticaria cumplió con los criterios de evento adverso serio.</p> <p><u>Sujetos femeninos</u></p> <p>En los sujetos femeninos de la Población de Seguridad no hubo ningún informe que incluyera los términos preferidos de hipersensibilidad Tipo 1, shock anafiláctico, reacción anafilactoide, y shock anafilactoide como evento adverso en los estudios clínicos de la vacuna qHPV.</p> <p>Una participante femenina informó reacción anafiláctica como evento adverso (serio) no relacionado con la vacuna/ el placebo del estudio, sino más bien con la administración de ceftriaxona. La narración de la participante se informa en los datos acumulados de la sección anterior. Dos (2) participantes femeninas informaron angioedema como evento adverso. Una narración breve de estas participantes se encuentra en los datos acumulados en la sección anterior.</p> <p>En las participantes femeninas de la Población de Seguridad, 56 mujeres informaron urticaria como evento adverso. Ello arroja una tasa de notificaciones general de 0,2% (56/25.156) Treinta (30) participantes que recibieron la vacuna qHPV y 26 participantes del grupo placebo informaron urticaria como evento adverso, lo cual arroja una tasa de notificaciones de 0,2% (30/13.842), y de 0,2% (26/11.314), respectivamente. Ninguno de los eventos de urticaria informados cumplió con los criterios de evento adverso serio.</p> <p><u>Participantes masculinos y femeninos de 9 a 26 años</u></p> <p>En los participantes de 9 a 26 de la Población de Seguridad, no hubo ningún informe que incluyera los términos preferidos de hipersensibilidad Tipo I, shock anafiláctico, reacción anafilactoide, shock anafilactoide o angioedema como evento adverso en los estudios clínicos de la vacuna qHPV.</p> <p>Un participante de 9 a 26 años informó reacción anafiláctica como evento adverso (serio) no relacionado con la vacuna/ el placebo del estudio sino más bien con la</p>
--	--

NA.ME.  
956

040KCJ

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

**Confidencial**

  
MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Balenas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO



959

**Tabla 27 Detalles de riesgos identificados importantes: Hipersensibilidad**

	<p>administración de ceftriaxona. La narración de este participante se informa en la sección de datos acumulados en la sección anterior.</p> <p>En sujetos de 9 a 26 años de la Población de Seguridad, 51 participantes informaron urticaria como evento adverso, lo cual arroja una tasa de notificaciones general de 0,2% (51/27.956). Veintisiete (27) participantes que recibieron la vacuna qHPV y 24 sujetos del grupo placebo informaron urticaria como evento adverso, lo cual arroja una tasa de notificaciones de 0,2% (27/15.967) y de 0,2% (24/ 11.969), respectivamente. Ninguno de los eventos informados de urticaria cumplió con los criterios de evento adverso serio.</p> <p><u>Sujetos masculinos y femeninos de 24 a 45 años</u></p> <p>En participantes de 24 a 45 años de la Población de Seguridad, no hubo ningún informe que incluyera los términos preferidos de hipersensibilidad Tipo 1, reacción anafiláctica, shock anafiláctico, reacción anafilactoide, o shock anafilactoide como evento adverso en los estudios clínicos con la vacuna qHPV.</p> <p>En participantes de 24 a 45 años de la Población de Seguridad, 19 sujetos informaron urticaria como evento adverso, lo cual arroja una tasa de informes general de 0,5% (19/4.096). Doce (12) sujetos que recibieron la vacuna qHPV y 7 sujetos en el grupo placebo informaron urticaria como evento adverso, lo cual arroja una tasa de notificaciones de 0,6% (12/2.065) y de 0,3% (7/2.031), respectivamente. Ninguno de los eventos de urticaria informados cumplió con los criterios de evento adverso serio.</p> <p>En participantes de 24 a 45 años de la Población de Seguridad de los Protocolos 007, 011, 012, 013, 015, 016, 018, 019, 020, 024, y 025, 2 participantes informaron angioedema como evento adverso. Las narraciones de estos participantes se informan en los datos acumulados de la sección anterior.</p> <p><u>Estudios de epidemiología</u></p> <p>En el Protocolo 031 (estudio de seguridad de observación posterior a la autorización en mujeres), se evaluaron las reacciones alérgicas provenientes de los eventos de seguridad generales (es decir, diagnósticos asociados con internaciones hospitalarias, y visitas a las salas de guardia) que se produjeron el Día 0 (es decir, el día de la vacunación), los Días 1 a 14, y 1 a 60 después de la vacunación. Tales eventos incluyeron específicamente shock anafiláctico, alergia, urticaria, y todas las demás afecciones por reacción alérgica englobadas dentro del agrupamiento del nivel 17.1.9 de códigos de diagnóstico ICD-9 de H-CUP, y los códigos V. De las 189.629 mujeres que recibieron al menos una dosis de la vacuna qHPV entre el 1º de agosto de 2006 y el 31 de marzo de 2008, no hubo ningún aumento estadísticamente significativo del riesgo de reacción alérgica, comparado con un período de autocomparación posterior a la vacunación el Día 0, los Días 1 a 14, o los Días 1 a 60, para ninguno de los análisis principales (internaciones hospitalarias/ visitas a salas de guardia combinadas, todas las dosis combinadas, todas las edades combinadas). En 2 subanálisis de autocomparación posvacunación de observaron elevaciones estadísticamente significativas: 1) El Día 0 se observaron 3 casos de reacciones alérgicas (nivel 17.1.9 H-CUP) después de la tercera dosis de la vacuna qHPV, y 2) Entre las visitas a salas de emergencia únicamente, se observaron 273 códigos de diagnóstico para reacción alérgica en un análisis del Día 1 a 60. El Comité Revisor de Seguridad del estudio revisó dichos resultados, inclusive los detalles de estos 3 casos identificados el Día 0, y llegó a la conclusión que no era evidente ninguna asociación con la vacuna qHPV.</p> <p><u>Experiencia de poscomercialización (fuera de estudios)</u></p> <p>Se consultó la base de datos MAARS el 10 de marzo de 2013, empleando una herramienta analítica (METEOR) para todos los informes de profesionales de la salud con comercialización desde el momento de la introducción al mercado hasta el 31 de diciembre de 2013 empleando los términos <i>angioedema</i>, <i>reacción anafiláctica</i>, <i>shock anafiláctico</i>; <i>reacción anafilactoide</i>, <i>shock anafilactoide</i>, <i>hipersensibilidad tipo 1</i> y <i>urticaria</i>. En total hubo 2.207 informes (17% serios) que contenían al menos uno de esos términos (2.348 eventos en total) durante dicho lapso. El evento de urticaria fue el que se informó con mayor frecuencia (n= 2.057), seguido por informes de reacción anafiláctica (n= 162), y angioedema (n= 95).</p>
--	--

INA.ME.  
957

MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

Confidencial

MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

040KCJ



960  
I.N.A.M.E.  
958


**Tabla 27 Detalles de riesgos identificados importantes: Hipersensibilidad**

Severidad y naturaleza del riesgo	<p><b>Estudios clínicos</b> El único informe de reacción anafiláctica se notificó como evento adverso clínico serio de intensidad moderada con una duración aproximada de 10 minutos. Ninguno de los informes de urticaria cumplió con los criterios de evento adverso clínico serio. Sin embargo, 3 casos (2 casos en receptores de la vacuna qHPV [ambas de sexo femenino y de 21 y 30 años] y 1 caso en un receptor de placebo [un hombre de 21 años], causaron que no se administrara más la vacuna de prueba.</p> <p><b>Estudios de epidemiología</b> En el Protocolo 031 (estudio de seguridad de observación posterior a la autorización en mujeres), se evaluaron las reacciones alérgicas para los eventos del Día 0 (es decir, diagnósticos asociados con internaciones hospitalarias y con visitas a salas de guardia el día de la vacunación), y para los Días 1 a 14, y 1 a 60 luego de la vacunación. Dichos eventos específicamente incluyeron shock anafiláctico, alergia, urticaria, y todas las demás afecciones por reacciones alérgicas englobadas dentro de la agrupación nivel 17.1.9 de H-CUP de códigos de diagnóstico ICD-9. De las 189.629 mujeres que recibieron al menos una dosis de la vacuna qHPV entre el 1º de agosto de 2006 y el 31 de marzo de 2008, el Comité Revisor de Seguridad del estudio revisó los resultados detallados del estudio, incluidos varios casos del Día 0, y llegó a la conclusión que no era evidente ninguna asociación con la vacuna qHPV.</p> <p><b>Experiencia acumulada al 31 de diciembre de 2013 en la poscomercialización (fuera de estudios)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Término preferido</th> <th>Total de eventos (Serios)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hipersensibilidad Tipol</td> <td>4 (1)</td> </tr> <tr> <td>Reacción anafiláctica</td> <td>162 (110)</td> </tr> <tr> <td>Shock anafiláctico</td> <td>24 (23)</td> </tr> <tr> <td>Reacción anafilactoide</td> <td>6 (3)</td> </tr> <tr> <td>Shock anafilactoide</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Urticaria</td> <td>2.057 (222)</td> </tr> <tr> <td>Angioedema</td> <td>95 (42)</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>2.348 (401)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Del total de informes de eventos adversos pertenecientes a los términos de hipersensibilidad arriba detallados durante este período, 17% fueron serios.</p>	Término preferido	Total de eventos (Serios)	Hipersensibilidad Tipol	4 (1)	Reacción anafiláctica	162 (110)	Shock anafiláctico	24 (23)	Reacción anafilactoide	6 (3)	Shock anafilactoide	0	Urticaria	2.057 (222)	Angioedema	95 (42)	Total	2.348 (401)
Término preferido	Total de eventos (Serios)																		
Hipersensibilidad Tipol	4 (1)																		
Reacción anafiláctica	162 (110)																		
Shock anafiláctico	24 (23)																		
Reacción anafilactoide	6 (3)																		
Shock anafilactoide	0																		
Urticaria	2.057 (222)																		
Angioedema	95 (42)																		
Total	2.348 (401)																		

040KCJ

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

**Confidencial**

  
MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Balonas  
CO-DIRECTOR TECNICO




961


**Tabla 27 Detalles de riesgos identificados importantes: Hipersensibilidad**

INA.ME.  
INCLUIDO 959

Incidencia/ Prevalencia de base	<p><b>Incidencia:</b> Las estimaciones de la tasa de informes espontáneos de anafilaxis incidente varían de 0,2 a 10,0 por millón de vacunas administradas en los estudios llevados a cabo en EE.UU. y Finlandia.</p> <p><b>Información espontánea asociada con la vacuna</b> Las tasas de informes de reacciones anafilácticas luego de la inmunización, están basadas en los sistemas de vigilancia espontánea de poscomercialización en el Reino Unido, EE.UU., y Finlandia.</p>		
	<p><b>País, sistema de información: período temporal (Término del evento adverso)</b></p>	<p><b>Cantidad de casos asociados con la inmunización</b></p>	<p><b>Tasa de informes† (por millón de dosis distribuidas)</b></p>
	<p>Reino Unido, MHRA†: 1997-2003, (anafilaxis, todas las vacunas) [Ref. 5.4: 03QJ0C]</p>	<p>130</p>	<p>1,0</p>
	<p>EE.UU., VAERS: 1991-2000, (reacciones anafilatoídes, todas las vacunas) [Ref. 5.4: 03QHYP]</p>	<p>452</p>	<p>0,2</p>
	<p>EE.UU., VAERS, controles equiparados de la Clínica Mayo, 1991-1997 (anafilaxis luego de inmunizaciones que contenían el virus del sarampión) [Ref. 5.4: 03QHZ5]</p>	<p>22</p>	<p>1,8</p>
	<p>Finlandia, Programa Nacional de Inmunización. 1982-1996 (anafilaxis luego de inmunizaciones con la vacuna MMR-II) [Ref. 5.4: 03QHZ0, 03QHZ3]</p>	<p>39 eventos de anafilaxis y 30 de urticaria</p>	<p>5,0 a 10,0</p>
<p>†MHRA= Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency [Agencia Regulatoria de Medicamentos y Productos de Atención de la Salud]; VAERS= Sistema de Información de Eventos Adversos con Vacunas; MMR-II= Inmunización con 2 dosis de la vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubéola.</p> <p>‡Los sistemas de notificación espontánea y voluntaria son proclives a subestimaciones y las tasas de información totales de las reacciones no reflejan la incidencia.</p> <p>Un estudio de casos/ no casos reciente basado en una base de datos de farmacovigilancia italiana de informes espontáneos de anafilaxis relacionada con fármacos durante 1990-2003 halló que las vacunas, por lo general, tenían una relación de probabilidad de notificaciones significativamente inferior (ROR= 0,53; IC 95%: 0,39 - 0,70) que los demás medicamentos, lo cual sugiere que el evento de anafilaxis se informó proporcionalmente menos que otras reacciones adversas a fármacos [Ref. 5.4: 03QHYW]</p> <p><b>Estudios de epidemiología asociados con vacunas</b> Un estudio de epidemiología basado en población de EE.UU. informó una incidencia general de anafilaxis potencialmente asociada con vacunas de 0,65 casos por millón de dosis de vacuna (IC 95%: 0,21 a 1,53) [Ref. 5.4: 03QHYQ]. Los participantes incluidos fueron niños y adolescentes (de edades entre 0 y 17 años), incorporados en 4 Organizaciones de Mantenimiento de la Salud (HMO) en EE.UU. occidental que participaron en el Proyecto Datalink de Seguridad con Vacunas (VSD) durante 1991 a 1997.</p> <p><b>Prevalencia:</b> Las estimaciones de prevalencia del evento de anafilaxis también varía ampliamente de 0,03% a 15%, según la población y la definición del caso. La mayoría de los estudios sobre la epidemiología y el suceso de anafilaxis se han llevado a cabo en hospitales o en salas de guardia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Revisión de la literatura en EE.UU.: 1% a 15% [Ref. 5.4: 03QJ34]</li> <li>• EE.UU., Canadá, y Reino Unido: 0,3% a 0,95% [Ref. 5.4: 03QHYP, 03QHZ4, 03QHYV, 03QHZ7].</li> </ul>			

040KCJ

  
MSD Argentina S.R.L. **Confidencial**  
José Nerone  
Apoderado

  
MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Bolonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO





**Tabla 27 Detalles de riesgos identificados importantes: Hipersensibilidad**


INA.ME.  
960

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estudios de cohortes retrospectivo basado en la población de EE.UU. en el Condado Olmsted, Minnesota, desde 1983 1987 [Ref. 5.4: 03QJ0G].             <ul style="list-style-type: none"> <li>Prevalencia de anafilaxis: 30 (IC 95%: 25-35) por 100.000.</li> <li>7% ingresaron a hospital</li> </ul> </li> </ul> <p>La definición de casos incluyó todos los diagnósticos (leve o severa) que sugirieran la presencia de anafilaxia, incluidas anafilaxia, alergia a alimentos, alergia a medicamentos, evento adverso de hipersensibilidad al agente de diagnóstico inyectable, o edema subglótico/ faringeo por inmunoterapia, alergia por picadura de insecto, y reacción alérgica sin especificar.</p>
Grupos o factores de riesgo	Las personas alérgicas a cualquier componente de la vacuna. La literatura sugiere que las tasas son más altas en mujeres y las más altas en mujeres con capacidad para procrear [Ref. 5.4: 03QJ0D]. Los factores de riesgo incluyen alergia a alimentos, picaduras de insectos, y alergias a medicaciones seleccionadas tales como antibióticos, quimioterapéuticos, y fármacos antiinflamatorios no esteroides [Ref. 5.4: 03QJ0F]
Mecanismos potenciales	En algunas personas, un componente de la vacuna puede actuar como alérgeno y provocar que el sistema inmunológico provoque una respuesta alérgica.
Posibilidad de evitarlo	Las personas con antecedentes de reacción alérgica severa (por ejemplo, inflamación de la boca y la garganta, dificultad para respirar, hipotensión, o shock) que exigió intervención médica, y las personas alérgicas a cualquier componente de la vacuna, incluido el aluminio o la levadura, quedaron excluidas de los estudios clínicos de la vacuna qHPV. El prospecto señala que la vacuna qHPV está contraindicada para personas con hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes de la vacuna. Además, las personas que desarrollan síntomas indicativos de hipersensibilidad luego de recibir una dosis de vacuna qHPV no deben recibir más dosis de la vacuna qHPV.
Impacto sobre el paciente individual	Puede requerir tratamiento para la reacción de hipersensibilidad. Puede necesitar terminar con la serie de vacunación antes de completarlo.
Impacto potencial de la inquietud de seguridad sobre la salud pública	Hasta este momento no se ha identificado ningún riesgo para la salud pública.
Origen de la evidencia	En los informes del estudio clínico de los Protocolos 015 [Ref. 5.3.5.1: 03QDZC], Protocolo 019 [Ref. 5.3.5.1: 03QFVN, 03RON7], Protocolo 020 [Ref. 5.3.5.1: 03R3KL], Protocolo 024 [Ref. 5.3.5.1: 03QPD0], y Protocolo 025 [Ref. 5.3.5.1: 03QPG3] se presentan datos clínicos. Los datos del estudio de epidemiología provienen del informe final revisado del Protocolo 031 [Ref. 5.3.6:03RC7D]. Los datos de poscomercialización (no clínicos) se hallan en la base de datos MARRS.
Términos del MedDRA	Hipersensibilidad Tipo 1 Reacción anafiláctica Shock anafiláctico Reacción anafilactoide Shock anafilactoide Urticaria Angioedema

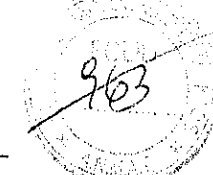
040KCJ

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

Confidencial

  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
Farm. Alejandro H. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO





**Tabla 28 Detalles de riesgos identificados importantes: Síncope con caída y lesión**

<p>Frecuencia con IC 95%</p>	<p><b>Estudios clínicos</b> La tasa de incidencia para síncope con caída en los estudios clínicos no se suministra ya que no se informó ningún caso.</p> <p><b>Estudio de epidemiología</b> En el Protocolo 031 (estudio de seguridad de observación posterior a la autorización en mujeres), el evento de síncope (aunque no específicamente el evento de síncope con caída) fue evaluado el día de la vacunación en los Días 1 a 14 y 1 a 60 posteriores a la vacunación en entornos hospitalarios y de sala de guardia combinados, y en una serie de subanálisis. No se observó ningún aumento en los análisis y subanálisis de los Días 1 a 14 y 1 a 60. En la población de 189.629 mujeres se identificaron en total 23 códigos de diagnósticos de síncope el Día 0 en entorno hospitalario/ de sala de guardia, para una tasa de incidencia de 24,2 casos por 1.000 personas-año o 6,63 casos por 100.000 dosis. La relación de probabilidad (IC 95%) asociada con este análisis del Día 0, empleando un grupo de autocomparación de posvacunación fue de 6,00 (3,91 - 9,21). La frecuencia de síncope con caída se desconoce en el estudio.</p> <p><b>Experiencia de poscomercialización (no de estudios)</b> Desde la introducción al mercado hasta el 31 de diciembre de 2013 se vendieron 150.035.380 dosis de vacuna qHPV en todo el mundo. Por ende, la tasa de informe de eventos adversos para los informes de síncope durante dicho período es de 33 informes/ 1.000.000 de dosis distribuidas. La tasa de informes para síncope con caída es de 2,3 informes/ 1.000.000 de dosis distribuidas.</p>
<p>Seriedad/ resultados</p>	<p><b>Estudios clínicos</b> Esta sección incluye datos recibidos para el estudio base para los Protocolos 007, 011, 012, 013, 015, 016, 018, 019, 020, 024, y 025. De los 56 sujetos que informaron síncope como evento adverso, ninguno notificó síncope con caída.</p> <p><b>Estudios de epidemiología</b> En el Protocolo 031 (estudio de seguridad de observación posterior a la autorización en mujeres), se evaluó el evento de síncope, aunque no específicamente "síncope con caída". Se identificó un total de 23 códigos de diagnóstico de síncope el día de la vacunación en una población de 189.629 mujeres con al menos una dosis de la vacuna qHPV (en total 346.972 dosis), que tuvieron lugar entre el mes de agosto de 2006 a marzo de 2008. El evento de síncope que tuvo lugar los Días 1 a 14 y 1 a 60 posvacunación también se evaluó. No se identificaron elevaciones estadísticamente significativas en las relaciones de probabilidad para síncope en ninguno de los análisis principales o de los subanálisis en dichos análisis posteriores al Día 0, respecto a u período de autocomparación de posvacunación. A solicitud del Comité Revisor de Seguridad del estudio se llevó a cabo una revisión de registros médicos para los 3 casos identificados durante el período del análisis preliminar (agosto de 2006 a octubre de 2007) (estos 3 casos se incluyeron en los 23 casos citados anteriormente). Se halló que un caso no estaba relacionado con la vacunación con qHPV (la paciente se desmayó durante el procedimiento de extracción de sangre). Los otros 2 casos estuvieron asociados temporalmente con la vacunación, En uno de esos 2 casos, la paciente tenía antecedentes de sentirse mareada después de la vacunación. Es poco claro si alguno de estos casos de síncope incluyó caída.</p> <p><b>Experiencia de poscomercialización (fuera del estudio)</b> Se consultó la base de datos MARRS el 10 de marzo de 2014 empleando una herramienta analítica (METEOR) para todos los informes recibidos de profesionales de la salud en entorno de comercialización desde la introducción de la vacuna al mercado hasta el 31 de diciembre de 2013 que incluyeran el término síncope. Se identificaron 5.012 informes de síncope en total para ese período temporal; 352 (7%) informes también incluyeron el término preferido de caída. Una revisión de eventos informados en los 352 casos de síncope y de caída revela que aproximadamente 175 informes incluyen otros eventos que probablemente representen lesiones relacionadas con la caída como ser lesión en la cabeza (108), concusión (19), laceración (26), contusión (15), lesión/ fractura/ pérdida dental (15), fractura de huesos faciales, de la mandíbula (11), y fractura de cráneo (5), hemorragia subaracnoide (3), y otros.</p>

INAME  
INFORME N° 961

MSD Argentina S.R.L. Confidencial  
José Nerone  
Apoderado

MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Balenas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

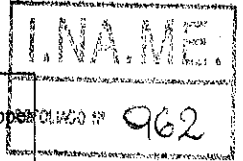
040KCJ





**Tabla 28 Detalles de riesgos identificados importantes: Síncope con caída y lesión**

Severidad y naturaleza del riesgo	<p><b>Estudios clínicos</b> En los estudios clínicos no se informó ningún caso serio o de otro tipo de síncope con caída.</p> <p><b>Estudios de epidemiología</b> El evento de síncope con caída no fue evaluado específicamente en el Protocolo 031 (estudio de seguridad de observación posterior a la autorización en mujeres). Sin embargo, el evento de síncope fue evaluado el día de vacunación con qHPV, y se identificaron 23 casos entre las 189.629 mujeres que habían recibido al menos una dosis (346.972 dosis en total) entre agosto de 2006 y marzo de 2008. De esos 23 códigos de diagnóstico que se identificaron en la base de datos, 21 fueron identificados en un entorno de sala de guardia y 3 se identificaron a partir de registros de hospital. También se evaluó el evento de síncope que hubiera tenido lugar durante los Días 1 a 14 y 1 a 60 posteriores a la vacunación. No se identificaron elevaciones clínicamente significativas en las relaciones de probabilidad para síncope comparado con un período de autocomparación de posvacunación en ninguno de los análisis principales o subanálisis para dichos análisis posteriores al Día 0. El evento de síncope no se estudió en el Protocolo 033.</p> <p><b>Experiencia de poscomercialización (fuera de estudios)</b> Treinta y dos por ciento de los episodios informados de síncope y caída fueron serios. Esos informes serios incluyeron lesiones que probablemente estaban relacionadas con la caída tales como lesiones en la cabeza, concusiones, hemorragia subaracnoide, y fractura de mandíbula/ de cráneo, en un par de casos.</p>
-----------------------------------	--



  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

**Confidencial**

  
MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

040KCJ




965  
I.N.A.M.E.  
RISGO Nº 963

**Tabla 28 Detalles de riesgos importantes identificados: síncope con caída y lesión**

Incidencia/ prevalencia de base	<p><b>Incidencia:</b> No existen datos sobre síncope con caída y lesión en la población general. Hubo informes en receptores de la vacuna que provinieron de un Sistema de Notificación de Eventos Adversos de Vacunas. Sin embargo, y dado que no hay denominadores, no se puede estimar su incidencia.</p> <p>En un estudio que analizó todos los casos de síncope luego de la inmunización, informados al VAERS desde 1990 a octubre de 1995, se identificaron 697 casos de síncope. Seis pacientes sufrieron fractura de cráneo, sangrado cerebral o contusión cerebral luego de las caídas. Las edades de las personas afectadas variaron de 12 a 28 años, 5 de 6 eran de sexo masculino. Todas las caídas según se informó, habían tenido lugar dentro de los 15 minutos posteriores a la vacunación dentro del consultorio o apenas afuera del consultorio o del centro en donde se administró la vacuna [Ref. 5.4: 03PGG6].</p> <p>En un informe más reciente que evaluó el evento de síncope luego de la vacunación en la base de datos VAERS entre enero de 2005 y julio de 2007, 9 de los 463 casos informados de síncope después de la vacunación habían tenido lesiones en la cabeza luego de las caídas relacionadas con el síncope [Ref. 5.4: 03R5TR].</p> <p><b>Prevalencia:</b> No está disponible.</p>
Grupos y factores de riesgo	Cualquiera que reciba una inyección, inclusive la vacunación mediante inyección podría potencialmente estar ante el riesgo de sufrir un episodio de síncope, en particular los pacientes con fobia a las inyecciones o con antecedentes de episodios de síncope. Cualquiera que está en riesgo de sufrir un episodio de síncope estaría ante el riesgo de caerse y lesionarse.
Mecanismos potenciales	La reacción vasovagal es un síndrome bien descrito que consiste en la estimulación al sistema nervioso simpático, a menudo en un entorno de miedo o de estrés emocional, seguido por un evento súbito de hipotensión que a menudo tiene como resultado un evento de síncope. Se sabe que las reacciones vasovagales son generadas por diferentes estímulos que demostraron estar relacionados con el acto de la vacunación. Si bien es biológicamente improbable que la vacuna en sí cause los episodios de síncope, el síncope vasovagal con frecuencia se produce después de las inyecciones [Ref. 5.4: 03PGG6].
Posibilidad de evitarlo	Es posible prevenir la lesión por caídas asociadas con síncope después de la vacunación en algunos casos tomando algunas precauciones durante el proceso de vacunación, tales como mantener al paciente sentado o en posición supina durante la vacunación y observarlo durante 15 minutos luego de ésta.
Impacto sobre el paciente individual	Potencial de que el paciente deba recibir tratamiento para la lesión resultante de la caída.
Impacto potencial de la inquietud de seguridad sobre la salud pública	Hasta el presente no se identificó ningún riesgo para la salud pública.
Origen de la evidencia	<p>Los datos clínicos se tomaron de la base de datos clínicos.</p> <p>Los datos del estudio de epidemiología provienen del informe final revisado del Protocolo 031 [Ref. 5.3.6: 03RC7D]</p> <p>La información de poscomercialización (no clínica) se halla en la base de datos MARRS.</p>
Términos del MedDRA	Síncope Caída

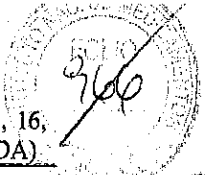
040KCJ

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

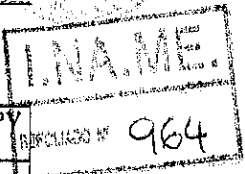
**Confidencial**

  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
Farm. Alejandro H. Baionas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO





**Tabla 29 Detalles de un riesgo potencial importante: Reemplazo del tipo viral**



Frecuencia con IC al 95%	A la fecha no hay datos sugestivos de que la administración de la vacuna qHPV tenga como resultado el reemplazo del tipo de HPV.
Seriedad / resultados	<p><b>Estudios clínicos</b></p> <p>En el Protocolo 005, fue posible evaluar el reemplazo del tipo de HPV durante un período de 3,5 años. El estudio clínico evaluó la eficacia de la vacuna con VLP L1 del tipo 16 del HPV. Dentro del Protocolo 005 fue posible evaluar si la alta eficacia de la vacuna produce un impacto en la incidencia de la infección o de la enfermedad provocada por 3 tipos frecuentes de HPV: el HPV 6, el HPV 11, y el HPV 18. Las tasas de incidencia de detección o infección persistente con el HPV 6, 11, y/o 18 en los 2 grupos de vacunación fueron comparables. Las tasas de incidencia de la enfermedad en genitales externos o en el cuello de útero, relacionada con los HPV 6, 11, y/o 18 también fueron comparables. Por ende, la reducción en la tasa de infección por el HPV 16 en el grupo de vacuna con CLP 11 del HPV 16 respecto al grupo placebo no tuvo como resultado un aumento en las tasas de los tipos de HPV que no se encontraban en la vacuna ni en la infección ni en los tipos que causan la enfermedad [Ref. 5.3.5.1: 03PT6N].</p> <p>Se llevaron a cabo análisis para determinar si la administración de la vacuna qHPV conducía a un aumento importante de la enfermedad provocada por los tipos de virus del papiloma humano que no se encuentran en la vacuna, empleando el conjunto de datos de los Protocolos 013 y 015 combinados. Dichos análisis midieron el impacto de la vacuna qHPV sobre la tasa de CIN (de cualquier grado), AIS, o CIN 2/3, o AIS provocados por los tipos de HPV no incluidos en la vacuna en las 2 poblaciones de intención de tratamiento modificadas. Los aumentos en las tasas de enfermedad provocados por tipos de HPV no incluidos en la vacuna en el grupo que recibió la vacuna qHPV respecto al grupo placebo constituiría una evidencia potencial de reemplazo del tipo de HPV. Para estos análisis, los objetivos finales causados por tipos de HPV no incluidos en la vacuna se definieron como muestras de biopsia o de tratamiento definitivo que cumplieran con ambos criterios siguientes: (1) el Panel de Patología les diagnosticó CIN1, CIN2, CIN3, SIDA, o cáncer de cuello de útero; y (2) tenían resultado positivo para uno de los 10 tipos de HPV no incluidos en la vacuna, para lo cual se llevó a cabo un análisis (HPV 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, y 59), o tenían resultado negativo para los 14 tipos de HPV para los cuales se realizó análisis (los 10 tipos de HPV no incluidos en la vacuna más los HPV 6, 11, 16 y 18).</p> <p>Es de hacer notar que, si bien el análisis incluye evaluaciones con respecto a CIN (de cualquier grado) o AIS provocados por tipos de HPV no incluidos en la vacuna para los cuales se observó eficacia protectora cruzada, hubo una carga importante de CIN (de cualquier grado) causadas por tipos de HPV no incluidos en la vacuna para los cuales no se observó eficacia protectora cruzada.</p> <p>En la población general sin HPV, la administración de la vacuna qHPV redujo la incidencia de CIN (de cualquier grado) o de AIS, y de CIN 2/3 y AIS causados por tipos de HPV no incluidos en la vacuna en 16,4% (IC 95%: 1,5 a 29,1%) y 23,6% (IC 95%: -3,7 a 43,9%), respectivamente, comparado con placebo.</p> <p>En la población general, la administración de la vacuna qHPV redujo la tasa de CIN (de cualquier grado) o AIS, y de CIN 2/3 y AIS causadas por tipos de HPV no incluidos en la vacuna en 11,0% (IC 95%: 2,4 a 18,9%), y 9,0% (IC 95%: -5,6 a 21,7%) respectivamente, respecto a placebo.</p> <p>Estos análisis demuestran que la administración de la vacuna qHPV no resulta en reemplazo de los tipos de HPV. Sin embargo, se necesitarán estudios a largo plazo para evaluar mejor este tema.</p> <p>Se encuentran disponibles los resultados preliminares provenientes del estudio de seguimiento a largo plazo en mujeres jóvenes (V501-015-2/ Estudio de Registro de Cáncer Nórdico) y el estudio de seguimiento a largo plazo en mujeres adultas de mediana edad (V501-019-21). No hay ningún indicio que se produjera reemplazo del tipo de HPV luego de la vacunación con qHPV en estos estudios de seguimiento a largo plazo realizados al menos durante 6 años con posterioridad a la vacunación. Este riesgo potencial se continuará evaluando.</p> <p><b>Estudios de epidemiología</b></p> <p>Los resultados provenientes de los muestreos de cuello de útero del estudio del Impacto de la Vacuna sobre la Población (VIP) (Protocolo 033, finalizado) no indican ningún reemplazo de los tipos de HPV. Sin embargo, dada la relativamente corta duración de los programas de vacunación contra el HPV en este estudio y de la latencia de la enfermedad avanzada, no se pudo extraer ninguna conclusión definitiva.</p>

040KCJ

MSD Argentina S.R.L.  
 José Nerone  
 Apoderado

**Confidencial**

MSD ARGENTINA SRL  
 Esm. Alejandro H. Saionas  
 CO-DIRECTOR TÉCNICO



957

**Tabla 29 Detalles de un riesgo potencial importante: Reemplazo del tipo viral**

	<b>Experiencia de poscomercialización (fuera de estudios)</b> En entorno de poscomercialización no se informó reemplazo del tipo viral.
Severidad y naturaleza del riesgo	El escenario menos deseable es que en forma colectiva los tipos de HPV de alto riesgo no incluidos en la vacuna llenen el nicho dejado vacante por los tipos de HPV incluidos en la vacuna, y ello resulte en una disminución menor a la esperada en la enfermedad relacionada con el HPV dado que los tipos de HPV de alto riesgo no incluidos en la vacuna pueden seguir causando aún dichas enfermedades.
Incidencia/ prevalencia de base	Como la vacuna qHPV es la primera vacuna con autorización para prevenir la enfermedad causada por los tipos de HPV de la vacuna, no se dispone de tasas de incidencia/ prevalencia de base.
Grupos y factores de riesgo	Actualmente se están llevando a cabo estudios a largo plazo para evaluar el riesgo potencial de reemplazo de los tipos virales luego de la administración de la vacuna qHPV.
Mecanismos potenciales	Una hipótesis que se formuló, referida al impacto de la vacuna qHPV sobre la biología de la infección por HPV, es que la eliminación de los tipos de HPV de la vacuna podría conducir a un incremento importante de infecciones provocadas por tipos de HPV no incluidos en la vacuna (Reemplazo). Si bien esta hipótesis no está avalada por estudios de la historia natural (los cuales mostraron que la infección por un tipo de HPV no inhibe la adquisición de una infección por un segundo tipo de HPV) [Ref. 5.4: 03PGDG, 03PLNC, 03Q4CM], resultó importante evaluar formalmente qué impacto tiene la administración de la vacuna qHPV sobre la incidencia de la infección por tipos de HPV no incluidos en la vacuna.
Posibilidad de evitarlo	Los estudios de la historia natural demostraron que la infección por un tipo de HPV no inhibe la adquisición de otra infección con un segundo tipo de HPV. La infección por el HPV está asociada con una subregulación temprana mediada por proteínas de muchos aspectos de la respuesta inmunológica del huésped, lo cual provoca la replicación viral intracelular sin destrucción celular, y una liberación mínima de marcadores inflamatorios. La adopción de una estrategia de supervivencia tal es congruente con la persistencia de la infección por evasión del sistema inmunológico del huésped, y es incongruente con la ocupación de un nicho microbiológico mediante la alteración del microentorno que ocupa. El reemplazo de tipos de HPV mediante la mutación del virus del papiloma humano es poco probable ya que el HPV es un virus de ADN muy estable, y filogenéticamente sumamente conservado cuyo genoma tiene una tasa de mutación similar a la del ADN humano. Sobre la base de evidencia epidemiológica, inmunobiológica, y filogenética, el reemplazo del tipo de HPV es poco probable que constituye una amenaza seria para la efectividad de la vacuna qHPV con el transcurso del tiempo.
Impacto sobre el paciente individual	Hasta el presente, no se identificó ninguno.
Impacto potencial de la inquietud de seguridad sobre la salud pública	Hasta el presente, no se identificó ningún riesgo para la salud pública.
Origen de la evidencia	Informe del estudio clínico Protocolo 005 [Ref. 5.3.5.1: 03PT6N] Informe sobre los Análisis Actualizados y Adicionales sobre el Impacto de la Vacuna Recombinante contra el Virus del Papiloma Humano (Tipos 6, 11, 16, y 18) sobre la Incidencia de Enfermedades de Cuello de Útero o de los Genitales Externos Relacionadas con los Tipos de HPV No Incluidos en la Vacuna en Mujeres Jóvenes (Evaluación de la Protección Cruzada y del Reemplazo de los Tipos de HPV) [Ref. 5.3.5.1: 03QFWG] Estudio del Impacto de la Vacuna (VIP) sobre la Población (Protocolo 033)
Términos MedDRA	No corresponde

NAME  
965

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

**Confidencial**

  
MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Batonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

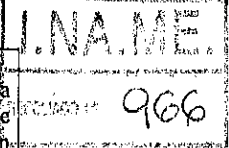
040KCJ





**Tabla 30 Detalles de un riesgo potencial importante: Síndrome de Guillain-Barre**

<p>Frecuencia con IC 95%</p>	<p><b>Estudios de epidemiología</b> En el Protocolo 031 (estudio de seguridad de observación posterior a la autorización en mujeres), se identificó electrónicamente un caso potencial de Síndrome de Guillain-Barre (GBS). Este caso potencial no fue sometido a revisión por el comité revisor de casos autoinmunes como para confirmar el diagnóstico, ya que no cumplió con el criterio preestablecido de más de 12 meses antes de la primera dosis de la vacuna qHPV (para facilitar la exclusión de afecciones preexistentes). En el Protocolo GDS03E (estudio de control de casos con PGRx), de los 15 casos de Síndrome de Guillain-Barre en mujeres de 14 a 26 años incluidas de centros de especialistas en Francia entre 2007 y 2011, no hubo casos definitivos entre las mujeres que habían recibido la vacuna qHPV. No se observaron indicios de mayor riesgo de contraer el Síndrome de Guillain-Barre. <b>Experiencia de poscomercialización (fuera de estudios)</b> Sobre la base de la cantidad acumulada de dosis distribuidas desde la introducción al mercado de la vacuna hasta el 31 de diciembre de 2013 inclusive (150.035.380), la tasa de notificaciones de casos de Síndrome de Guillain Barre en entorno de poscomercialización es de aproximadamente 0,9 informes por millón de dosis distribuidas.</p>
<p>Seriedad/ resultados</p>	<p><b>Estudios clínicos</b> No hubo ningún informe de Síndrome de Guillain-Barre o de Síndrome Miller-Fischer como evento adverso en los estudios clínicos de la vacuna qHPV (Protocolos 007, 011, 012, 013, 015, 016, 018, 019, 020, 024, y 025). <b>Estudios de epidemiología</b> En el Protocolo 031 (estudio de seguridad de observación posterior a la autorización en mujeres), se identificaron casos potenciales de una lista preestablecida de afecciones autoinmunológicas (incluido el Síndrome de Guillain-Barre, en una población de 189,629 mujeres que habían recibido al menos una dosis de la vacuna qHPV entre agosto de 2006 y marzo de 2008. Los casos potenciales de Síndrome de Guillain Barre se identificaron a partir de códigos de diagnósticos específicos dentro de las bases de datos de MCO del estudio para la afección específica de interés y complementadas con códigos de diagnóstico menos específicos. Ello resultó en la identificación de 1 caso potencial de Síndrome de Guillain Barre. Este caso potencial no fue sometido a revisión por parte del comité revisor de casos autoinmunes como para confirmar el diagnóstico, ya que no cumplió con el criterio de 12+ meses en la MCO antes de la primera dosis de la vacuna qHPV (para facilitar la exclusión de afecciones preexistentes). Es de hacer notar que, debido al algoritmo sumamente exclusivo para identificar casos potenciales, muchos de los casos sospechados de afecciones autoinmunológicas de interés que se identificaron mediante el algoritmo de detección finalmente no se confirmaron. Para dar una perspectiva, sólo 34,8% de los casos neurológicos/ oftalmológicos potenciales que tenían 12+ meses se confirmaron al revisar el caso. <b>Experiencia de poscomercialización (fuera de estudios)</b> Se llevó a cabo una consulta a la base de datos MARRS el 10 de marzo de 2014 empleando una herramienta analítica (METEOR) para todos los informes de Síndrome de Guillain Barre recibidos de profesionales de la salud de un entorno de comercialización asociado con la administración de la vacuna qHPV desde su introducción al mercado hasta el 31 de diciembre de 2013 inclusive. Los términos preferidos para buscar en la base de datos fueron GBS y Síndrome de Miller Fisher. Se identificaron 141 informes para el periodo de información, incluidos 133 con el término preferido de GBS, 4 informes con el término preferido de síndrome de Miller-Fisher, y 4 informes que contenían ambos términos (pero que sólo se cuenta una vez en la cantidad total de informes). Las notificaciones de GBS fueron revisadas en detalle y el análisis se presentó en cada PSUR. Los informes se revisaron en lo referido a la calidad de los datos clínicos suministrados. Algunos informes tenían pocos datos referidos al análisis de diagnóstico del curso clínico, tratamiento, etc. relacionados con el diagnóstico de GBS. En algunas oportunidades, la persona que informaba no tenía el conocimiento del paciente en forma directa sino que únicamente había escuchado sobre un caso de una segunda o tercera persona. Algunos casos no tienen un diagnóstico definitivo de Síndrome de Guillain Barre, mientras que otros se confunden por proceso infecciosos intercurrentes que se produjeron ya sea antes o después de la vacunación aunque antes del inicio de los síntomas de GBS. Los</p>



**Confidencial**

040KCJ

MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

MSD ARGENTINA S.R.L.  
Farm. Alejandro H. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO



969  
I.N.A.M.E.  
REGISTRO N° 967

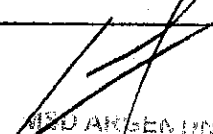
**Tabla 30 Detalles de un riesgo potencial importante: Síndrome de Guillain Barre**

	<p>casos se revisaron a la luz de otros factores de confusión tales como la administración concomitante de la vacuna de conjugados meningocócicos cuadrivalente en la misma visita que la vacuna qHPV, o evidencias clínicas o de laboratorio de una infección intercurrente. Todos los informes fueron revisados en cuanto al número de dosis de la vacunación y el tiempo transcurrido hasta el inicio del evento respecto a la dosis de la vacuna más reciente que precedió al inicio del Síndrome de Guillain Barre que es cuando los datos se suministraron. Los casos se revisan en cuanto al tiempo del inicio de los síntomas para que sea más o menos biológicamente plausible para que la vacuna sea el factor desencadenante, por ejemplo, es el tiempo hasta el inicio demasiado corto?, como ser el inicio el mismo día de la vacunación, o bien es demasiado prolongada la latencia?</p>
Severidad y naturaleza del riesgo	<p><b>Estudios de epidemiología:</b> En el Protocolo 031 (estudio de seguridad de observación posterior a la autorización en mujeres), se identificó electrónicamente 1 caso de Síndrome de Guillain Barre. Este caso potencial no fue sometido a revisión por parte del comité de revisión de casos autoinmunológicos para confirmar el diagnóstico ya que no cumplió con el criterio preestablecido de 12+ meses antes de la primera dosis de la vacuna qHPV (para facilitar la exclusión de afecciones preexistentes).</p> <p><b>Experiencia posterior a la comercialización (fuera de estudios)</b> Ciento treinta y siete de 141 informes de Síndrome de Guillain Barre y de Síndrome de Miller Fisher posteriores a la autorización fueron considerados serios. Los resultados de estos 139 <u>eventos</u> informados eran tal como siguen al momento del informe: 50 recuperados/ en recuperación; 31 no recuperados; 58 no informaron.</p>
Incidencia/ prevalencia de base	<p><b>Incidencia:</b> El Síndrome de Guillain-Barre es un muy raro evento que tiene una estimación de tasa de incidencia entre 0,11 a 2,77 casos por 100.000 personas-mes. El Síndrome de Guillain-Barre es un evento muy raro con un amplio rango de estimaciones de incidencia.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hombres y mujeres de 11 a 19 años entre 2003-2005 en EE.UU.: 1,32 por 100.000 personas-año (1,1 por millón de personas-mes) [Ref. 5.4: 03QHYT].</li> <li>• mujeres de 10 a 19 años de la base de datos HCUP de EE.UU. en 1985-1991: 2,25 por 100.000 personas-año (1.875 por millón de personas-mes) [Ref. 5.4: 03QHVM].</li> <li>• mujeres de 15 a 19 años de la base de datos HCUP de EE.UU. en 1985-1991: 2,7 por 100.000 personas-año (2,25 por millón de personas-mes) [Ref. 5.4: 03QHVM].</li> <li>• mujeres de 10 a 29 años en Italia entre 1995-1996: 0,9 por 100.000 personas-año [Ref. 5.4: 03QJJK].</li> <li>• mujeres de 15 a 24 años en la base de datos GPRD del Reino Unido entre 1992 - 2000: 1,08 (IC 95%: 0,52-1,98) por 100.000 personas-año [Ref. 5.4: 03QJKP].</li> <li>• 1,75 por 100.000 personas-año en Alemania entre 2003-2005 [Ref. 5.4: 03QJKQ].</li> <li>• 2,0 por 100.000 personas -año en Dinamarca entre 1994-2003 [Ref. 5.4: 03QJKN].</li> </ul> <p><b>Prevalencia:</b> La información disponible sobre prevalencia del Síndrome de Guillain-Barre es limitada. Un estudio llevado a cabo en la zona Sudeste de Inglaterra informó una prevalencia puntual de 0,67 por 100.000 hombres y mujeres en 1995 [Ref. 5.4:03QHXY].</p>
Grupos y factores de riesgo	<p>Los factores de riesgo o grupos de riesgo que impliquen mayor susceptibilidad al GBS se desconocen. Se desconoce la etiología de la enfermedad. A menudo una infección respiratoria o gastrointestinal, una inmunización, o una cirugía precede por varios días a varias semanas los síntomas neurológicos. Estos factores pueden actuar como estímulos inmunológicos no específicos.</p>
Mecanismos potenciales	<p>La etiología del Síndrome de Guillain-Barre es desconocida, aunque se cree que esté mediada por el sistema inmunológico. Es posible que la inmunización actúe como un estímulo inmunológico no específico.</p>
Posibilidad de evitarlo	<p>No se conoce ninguna medida preventiva.</p>
Impacto sobre el paciente individual	<p>La mayoría de los pacientes que sufren del Síndrome de Guillain-Barre se recupera sin secuelas.</p>

040KCJ

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

**Confidencial**

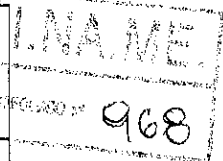
  
MSD ARGENTINA S.R.L.  
Farm. Alejandro H. Galonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO






**Tabla 30 Detalles de un riesgo potencial importante: Síndrome de Guillain Barre**


Impacto potencial de la inquietud de seguridad sobre la salud pública	A la fecha no se ha notado ningún impacto sobre la salud pública. Los casos de Síndrome de Guillain-Barre parecen ser congruentes con los antecedentes de suceso de la enfermedad. Existe la probabilidad que se culpe a los programas de vacunación con qHPV por el suceso coincidente de afecciones mediadas por el sistema inmunológico que se producen aún sin vacunación.
Origen de la evidencia	Los datos del estudio de epidemiología provienen del informe final revisado del Protocolo 031 [Ref. 5.3.6: 03RC7D] y del informe final PGRx (protocolo GDS03E).
Términos MedDRA	Síndrome de Guillain-Barre, Síndrome de Miller Fisher.



040KCJ

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Aprobado

**Confidencial**

  
MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO



971

**Tabla 31 Detalles de un riesgo potencial importante: Afecciones de especial interés**

Frecuencia con IC 95%	<p><b>Estudios clínicos</b> Dada la muy pequeña cantidad de casos de afecciones de interés especial como eventos adversos, no se suministran tasas de incidencia. En general, en las bases de datos combinadas de los estudios clínicos de la vacuna qHPV, la proporción de sujetos que informaron afecciones médicas nuevas que potencialmente indiquen un fenómeno autoinmune después del Día 1 fue comparables entre los grupos de vacunación (2,4% en el grupo que recibió la vacuna qHPV, y 2,4% en el grupo placebo).</p> <p><b>Estudios de epidemiología</b> En el Protocolo 031 (estudio de seguridad de observación posterior a la autorización en mujeres), Kaiser Permanente Southern California (KPSC) llevó a cabo un análisis post-hoc de tasas observadas versus previstas de afecciones autoinmunes de inicio nuevo preestablecidas que tuvieran lugar dentro de los 6 meses posteriores a la vacunación con cualquier dosis de la vacuna qHPV. Los casos potenciales de cada una de las afecciones autoinmunes preestablecidas se identificaron en la cohorte de vacunados en KPSC (de los cuales se seleccionó una muestra de casos potenciales para su revisión), y en la cohorte de base (mujeres equiparadas en cuanto a edad que no recibieron la vacuna qHPV en KPSC) empleando los mismos métodos de simulación electrónicos y períodos temporales (agosto de 2006 a marzo de 2008). La tabla a continuación ilustra la comparación general entre las poblaciones de vacunados y de base. Sobre la base de este análisis, más 2 análisis de sensibilidad adicionales y revisiones extensas de registros médicos, el Comité Revisor de Seguridad externo llegó a la conclusión que no había evidencias de una señal de seguridad autoinmunológica asociada con la administración de la vacuna qHPV.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Término preferido<sup>§</sup></th> <th>Incidencia de vacunados por 100.000 personas-año (o incidencia proyectada*) para mujeres de 9 a 26 años</th> <th>Incidencia de base estimada por 100.000 personas-año</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Esclerosis múltiple</td> <td>3,42</td> <td>2,50*</td> </tr> <tr> <td>Neuritis óptica</td> <td>5,70</td> <td>3,92*</td> </tr> <tr> <td>Tiroiditis autoinmune:</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>    Enfermedad de Hashimoto</td> <td>104,82*</td> <td>81,10*</td> </tr> <tr> <td>    Enfermedad de Graves</td> <td>18,23*</td> <td>25,84*</td> </tr> <tr> <td>Lupus eritematoso sistémico</td> <td>11,39*</td> <td>10,34*</td> </tr> <tr> <td>Artritis reumatoide</td> <td>4,56*</td> <td>6,95*</td> </tr> <tr> <td>Artritis reumatoide juvenil</td> <td>3,42*</td> <td>7,66*</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Incidencia proyectada basándose en la proporción de casos potenciales de muestreo aleatorio en el grupo de vacunados confirmada después de la revisión de registros médicos por parte del Comité Revisor de Casos. Para la esclerosis múltiple y la neuritis óptica, las tasas de incidencia en la población de vacunados se basaron en la revisión de casos de todos los casos potenciales identificados electrónicamente. Por lo tanto, las tasas de incidencia para estas 2 afecciones en el grupo de vacunados fueron tasas reales, y no proyectadas.</p> <p>§En KPSC no se identificó ningún caso de encefalomielitís diseminada aguda (ADEM) de inicio nuevo. Los casos de ADEM de inicio nuevo sólo fueron identificados en otra población de un centro de estudio.</p> <p>En el estudio de control de casos PGRx (el Protocolo GDS03E) no se calcularon tasas de incidencia.</p> <p><b>Experiencia de poscomercialización (fuera de estudios)</b> Desde la introducción al mercado hasta el 31 de diciembre de 2013 se vendieron 150.035.380 dosis de la vacuna qHPV. Por ende, la tasa de notificación de eventos adversos para las afecciones de interés especial se ilustra en la tabla a continuación. Las tasas de información están expresadas por 1.000.000 de dosis distribuidas.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Término preferido</th> <th>Tasa de informes (por 1.000.000 de dosis distribuidas)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Leucoencefalomielitís/ ADEM</td> <td>0,3</td> </tr> <tr> <td>Esclerosis múltiple</td> <td>0,9</td> </tr> <tr> <td>Neuritis óptica</td> <td>0,4</td> </tr> <tr> <td>Tiroiditis autoinmune</td> <td>0,2</td> </tr> <tr> <td>Lupus eritematoso sistémico</td> <td>0,5</td> </tr> </tbody> </table>	Término preferido <sup>§</sup>	Incidencia de vacunados por 100.000 personas-año (o incidencia proyectada*) para mujeres de 9 a 26 años	Incidencia de base estimada por 100.000 personas-año	Esclerosis múltiple	3,42	2,50*	Neuritis óptica	5,70	3,92*	Tiroiditis autoinmune:			Enfermedad de Hashimoto	104,82*	81,10*	Enfermedad de Graves	18,23*	25,84*	Lupus eritematoso sistémico	11,39*	10,34*	Artritis reumatoide	4,56*	6,95*	Artritis reumatoide juvenil	3,42*	7,66*	Término preferido	Tasa de informes (por 1.000.000 de dosis distribuidas)	Leucoencefalomielitís/ ADEM	0,3	Esclerosis múltiple	0,9	Neuritis óptica	0,4	Tiroiditis autoinmune	0,2	Lupus eritematoso sistémico	0,5
Término preferido <sup>§</sup>	Incidencia de vacunados por 100.000 personas-año (o incidencia proyectada*) para mujeres de 9 a 26 años	Incidencia de base estimada por 100.000 personas-año																																						
Esclerosis múltiple	3,42	2,50*																																						
Neuritis óptica	5,70	3,92*																																						
Tiroiditis autoinmune:																																								
Enfermedad de Hashimoto	104,82*	81,10*																																						
Enfermedad de Graves	18,23*	25,84*																																						
Lupus eritematoso sistémico	11,39*	10,34*																																						
Artritis reumatoide	4,56*	6,95*																																						
Artritis reumatoide juvenil	3,42*	7,66*																																						
Término preferido	Tasa de informes (por 1.000.000 de dosis distribuidas)																																							
Leucoencefalomielitís/ ADEM	0,3																																							
Esclerosis múltiple	0,9																																							
Neuritis óptica	0,4																																							
Tiroiditis autoinmune	0,2																																							
Lupus eritematoso sistémico	0,5																																							

I.N.A.M.E.  
REGISTRO N° 969

040KCJ

MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

Confidencial

MSD ARGENTINA S.R.L.  
Farré, Alejandro H. Balonas  
CG-DIRECTOR TÉCNICO



872  
L.N.A.M.  
970

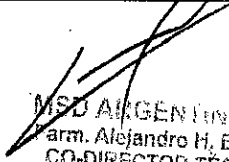
**Tabla 31 Detalles de un riesgo potencial importante: Afecciones de interés especial**

	Artritis reumatoide	0,4
	Artritis reumatoide juvenil	0,3
	Artritis	5,0
	Convulsión/ convulsión por grand mal	9,0 (1,9 para convulsión de inicio nuevo)
	Espondilitis anquilosante	0,01
	Enfermedad de Crohn	0,2
Seriedad/ Resultados	<p><b>Estudios clínicos</b> Esta sección incluye los datos recibidos para los Protocolos 007, 011, 012, 013, 015, 016, 018, 019, 020, 024, y 025.</p> <p><b>Eventos adversos</b> No hubo ningún informe de evento adverso de leucoencefalomielitis/ ADEM, esclerosis múltiple, neuritis óptica, tiroiditis autoinmune, artritis juvenil, artritis, convulsión por grand mal, espondilitis anquilosante (AS), ni enfermedad de Crohn (CD).</p> <p>Un sujeto en el Protocolo 019 informó lupus eritematoso sistémico como evento adverso serio. A continuación se brinda una narración para este sujeto: AN84097, una mujer de 39 años hispanoamericana fue vacunada con la primera, segunda y tercera dosis de la vacuna qHPV el 4 de enero de 2005, 7 de marzo de 2005, y 14 de junio de 2005, respectivamente. Aproximadamente al Día 751 (4 de julio de 2007) posterior a la dosis 3 la participante sufrió dolor torácico (precordial) y síncope. Se le había diagnosticado previamente hipertensión crónica, lupus eritematoso sistémico (aproximadamente el Día 671 luego de la dosis 3), vasculitis, síndrome nefrótico, e infarto agudo de miocardio. La participante fue hospitalizada para descartar un evento coronario y un posible tromboembolismo pulmonar. Los análisis mostraron signos directos de hipertensión pulmonar, pericarditis, y fracción de eyección de 50%. Después de 4 días de tratamiento, la participante súbitamente desarrolló un paro cardíaco, y no respondió a la resucitación cardiopulmonar después de 40 minutos. Murió el 9 de julio de 2007. El investigador determinó que la pericarditis, el lupus eritematoso sistémico, y el paro cardíaco definitivamente no estaban relacionados con el tratamiento del estudio.</p> <p>Una participante del Protocolo 016 informó artritis reumatoide como evento adverso no serio. A continuación se brinda una narración de este caso: AN 61116, una mujer hispanoamericana de 18 años que recibió la vacuna qHPV el 13 de junio de 2003 (Dosis 1), y el 15 de agosto de 2003 (Dosis 2) informó un evento adverso no serio de artritis reumatoide 40 días después de la dosis 2 (103 días después de incorporarse al estudio). El investigador determinó que el evento adverso estaba posiblemente relacionado con la vacuna del estudio.</p> <p>Tres (3) sujetos informaron convulsión como evento adverso serio. A continuación se brindan las narraciones para estos 3 sujetos: AN20325, una mujer multirracial de 22 años, fue vacunada con la primera, segunda, y tercera dosis del placebo para VLP L1 qHPV (Tipos 6, 11, 16 y 18) y placebo para la vacuna contra la hepatitis B el 13 de septiembre de 2002, 18 de noviembre de 2002, y el 11 de junio de 2003, respectivamente. El 21 de junio de 2005 la participante se presentó en el centro del estudio. Durante la visita del estudio, la participante informó al investigador que había tenido una convulsión de intensidad severa un día desconocido de noviembre de 2002 después de recibir la segunda dosis del material clínico. La convulsión fue precedida por cefaleas, visión borrosa, náuseas, y vómitos. El evento de cefalea fue de intensidad severa y fue considerado otro evento médico importante por el investigador. El diagnóstico exacto no está disponible para el investigador. La participante se recobró de la convulsión. El investigador determinó que la convulsión y la cefalea probablemente no estuvieran relacionadas con la vacuna/ el placebo del estudio.</p> <p>AN47711, una mujer de 21 años, blanca, fue vacunada con la primera, segunda y tercera dosis de la vacuna de VLP L1 qHPV (Tipos 6, 11, 16, y 18) de 20/40/40/20 µg/dosis el 4 de febrero de 2003, 18 de abril de 2003, y 22 de agosto de 2003, respectivamente. La participante tenía antecedentes de ataque de ansiedad desde el 1° de enero de 2003, depresión, internación por ideación suicida (22-Jul-2003 a 24-Jul-2003) internación por ataques de pánico (12-Ago-2003 a 18-Ago-2003) y trastorno de convulsiones. El 25 de agosto de 2003, al Día 4 posterior a la dosis 3, la participante murió. La causa de la muerte se informó como convulsiones secundarias a una sobredosis de cocaína considerada de intensidad severa, con peligro para la vida, y otro evento médico importante por el investigador. El investigador determinó que las convulsiones secundarias a la sobredosis de cocaína</p>	

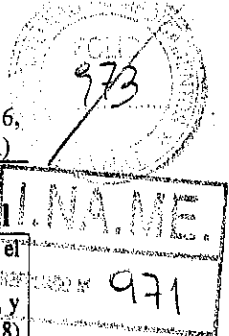
040KCJ

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

**Confidencial**

  
MSD ARGENTINA SRL  
Arm. Alejandro H. Balonac  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

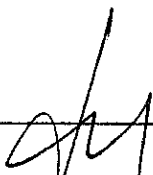




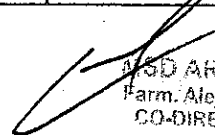
**Tabla 31 Detalles de un riesgo potencial importante: Afecciones de interés especial**

	<p>definitivamente no estaba relacionada con la vacuna/ el placebo. Se abandonó el ciego para la asignación al tratamiento de la participante.</p> <p>AN79262, un hombre de 22 años, negro, fue vacunado con la primera, segunda, y tercera dosis de 20/40/40/20 µg de la vacuna VLP L1 qHPV (tipos 6, 11, 16, y 18) el 22 de enero de 2007, 27 de abril de 2007, y 13 de julio de 2007, respectivamente. El 20 de julio de 2007 el participante sufrió un evento adverso serio de infección por varicela y convulsiones consideradas de intensidad severa, que motivaron su internación y que el investigador consideró como otro evento médico importante. La convulsión paró ese día y la infección por varicela terminó el 3 de agosto de 2007. El investigador determinó ambos eventos como definitivamente no relacionados con la vacuna qHPV.</p> <p><u>Historia clínica</u> Esta sección incluye datos recibidos para los sujetos en el estudio base para los Protocolos 007, 011, 012, 013, 015, 016, 018, 019, 020, 024, y 025. Los estudios clínicos también recopilaron datos de historias clínicas. Se registró cualquier afección médica aguda o crónica que tuviera lugar durante el año previo a ingresar al estudio. Toda afección ginecológica o procedimiento que tuviera lugar en la vida de la participante también se registraba. Después del Día 1, también se registró cualquier historia clínica o afección ginecológica o procedimiento que tuviera lugar desde la última visita del estudio. Las nuevas afecciones médicas no se consideraron eventos adversos cuando se producían fuera del período de seguimiento de seguridad (Día 1 al Mes 7) y/o no eran consideradas por los investigadores del estudio como relacionadas con la vacuna/ el placebo. En general, la proporción de sujetos que informaron afecciones médicas nuevas potencialmente indicativas de un fenómeno autoinmune después del Día 1 fue comparable entre los grupos de vacunación.</p> <p><u>Estudios de epidemiología</u> <u>1. Protocolo 031 (estudio de seguridad de observación posterior a la comercialización en mujeres)</u> <i>a) Todas las afecciones identificadas como de inicio nuevo dentro de los 6 meses posteriores a recibir cualquier dosis de la vacuna qHPV entre las 189.629 mujeres que recibieron la vacuna qHPV entre agosto de 2006 y marzo de 2008, Protocolo 031:</i> Una cantidad de afecciones autoinmunes predeterminadas de interés fueron el motivo de un componente específico del estudio cuyos resultados finales se informan a continuación. <u>ADEM:</u> Electrónicamente se identificaron 3 casos potenciales de ADEM. Dos se excluyeron (1 era preexistente y 1 tenía &lt; 12 meses antes de incorporarse a la MCO del estudio). Dos fueron revisados por el comité de revisión de casos, y quedaron confirmados como un nuevo diagnóstico que se producía después de la vacunación. Un caso adicional de ADEM se confirmó en una historia clínica ya revisada bajo la categoría "otras enfermedades desmielinizantes del sistema nervioso central (SNC)". <u>MS:</u> Electrónicamente se identificaron 13 casos potenciales de esclerosis múltiple, 3 quedaron excluidos (&lt; 12 meses antes de incorporarse al estudio); 10 fueron revisados por el comité de revisión de casos, y 4 fueron confirmados como diagnósticos nuevos. Un caso adicional de esclerosis múltiple se confirmó de una historia clínica revisada originalmente bajo la categoría "otras enfermedades desmielinizantes del SNC". Luego de la revisión de los registros médicos adicionales de estos 5 casos, un caso no se confirmó como de inicio nuevo dentro de la ventana de riesgo del estudio. Por lo tanto, se confirmaron 4 casos de esclerosis múltiple como de diagnóstico nuevo dentro de los 6 meses posteriores a la vacunación con qHPV. <u>Neuritis óptica:</u> Diecisiete casos potenciales de neuritis óptica se identificaron electrónicamente. Siete quedaron excluidos (5 tenían menos de 12 meses antes de incorporarse al estudio y 2 eran preexistentes). Diez casos fueron revisados por el comité revisor de casos, y 6 casos fueron confirmados como de diagnóstico nuevo luego de la vacunación. <u>Tiroiditis autoinmune:</u> Esta categoría consistió específicamente de la enfermedad de Hashimoto y la de Graves. Electrónicamente se identificaron 564 casos potenciales de tiroiditis de Hashimoto. Cuatrocientos setenta y uno no se revisaron (300 no se muestrearon, 8 eran preexistentes) y 163 eran de menos de 12 meses antes de incorporarse al estudio). El comité revisor de casos revisó 93 casos, y 39 de ellos se confirmaron como de diagnóstico nuevo después de la vacunación. Electrónicamente se identificaron 108 casos potenciales de la enfermedad de</p>
--	---

040KCJ

  
MSD Argentina S.R.L.  
José Nerone  
Apoderado

Confidencial

  
MSD ARGENTINA SRL  
Farm. Alejandro H. Balonas  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

