

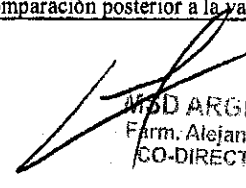
Tabla 31 Detalles de un riesgo potencial importante: Afecciones de interés especial

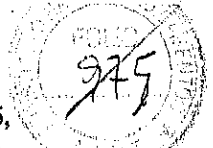
	<p>Graves, 76 no fueron revisados (36 no tenían muestra, 2 eran preexistentes, 38 eran de menos de 12 meses antes de la incorporación), 32 fueron revisados por el comité de revisión de casos, y 13 se confirmaron como de diagnóstico nuevo después de la vacunación.</p> <p><u>Lupus eritematoso sistémico:</u> Electrónicamente se identificaron 57 casos potenciales de lupus eritematoso sistémico. Treinta y tres no se revisaron (19 no se muestrearon, 1 era preexistente, 13 eran de menos de 12 meses antes de la incorporación al estudio), 14 fueron revisados por el comité revisor de casos, y 8 se confirmaron como de nuevo diagnóstico después de la vacunación.</p> <p><u>Artritis reumatoide:</u> Electrónicamente se identificaron 37 casos potenciales de artritis reumatoide, 21 no se revisaron (10 no se muestrearon, 1 era preexistente, 10 eran de menos de 12 meses antes de incorporarse al estudio), 16 fueron revisados por el comité revisor de casos, y 3 casos se confirmaron como de diagnóstico nuevo después de la vacunación.</p> <p><u>Artritis reumatoide juvenil:</u> Electrónicamente se identificaron 38 casos potenciales de artritis reumatoide juvenil. Veintisiete no se revisaron (7 no se muestrearon, 2 eran preexistentes, 18 eran de menos de 12 meses antes de la incorporación al estudio), 11 fueron revisados por el comité revisor de casos, y 3 casos se confirmaron como de nuevo diagnóstico después de la vacunación.</p> <p>Los eventos de convulsión, espondilitis, y Enfermedad de Crohn no se incluyeron en el análisis de afecciones autoinmunes preestablecidas de inicio nuevo para el Protocolo 031, aunque se trataron dentro del análisis de seguridad general para el protocolo 031.</p> <p><i>b) Afecciones autoinmunes evaluadas adicionalmente en 189.629 mujeres en el análisis de seguridad general del Protocolo 031 (estudio de seguridad de observación posterior a la autorización en mujeres)</i></p> <p>Además del componente del estudio de afecciones autoinmunes específicas, se evaluaron la encefalomiелitis diseminada aguda, la neuritis óptica, la tiroiditis autoinmune, y la enfermedad de Crohn como parte del análisis de seguridad general de visitas a la sala de guardia e internaciones hospitalarias entre las 189.629 mujeres luego de recibir la última dosis de la vacuna qHPV entre agosto de 2006 y marzo de 2008. Estas afecciones estaban típicamente incluidas dentro de categorías más amplias de códigos de diagnósticos agrupados (por ejemplo, la enfermedad de Crohn estaba incluida dentro de la categoría "trastornos del tracto gastrointestinal inferior" (categoría 9.6 H-CUP). El Comité Revisor de Seguridad independiente del estudio no identificó ninguna señal de seguridad a partir de los análisis y subanálisis llevados a cabo para las categorías de códigos de diagnóstico que contenían encefalomiелitis diseminada aguda, neuritis óptica, tiroiditis autoinmune, o enfermedad de Crohn en este estudio.</p> <p>También se evaluó una cantidad de otras afecciones autoinmunes como parte del análisis de seguridad general. En dichos análisis, la incidencia de códigos de diagnóstico (independientemente de si la afección era preexistente antes de recibir la primera vacuna de qHPV) de cada una de estas afecciones en la sala de guardia y entorno hospitalario para los Días 1 a 14 y 1 a 60 después de la vacunación (es decir, el período de riesgo) se comparó con un período de autocomparación en una población de estudio de 189.620 mujeres que habían recibido al menos 1 dosis de la vacuna qHPV. Los resultados de los análisis empleando un período de autocomparación de posvacunación se muestran a continuación. El Comité Revisor de Seguridad del estudio no detectó ninguna señal de seguridad asociada con este análisis o con cualquiera de los subanálisis.</p> <p><u>Esclerosis múltiple:</u> Los diagnósticos de esclerosis múltiple en el período de riesgo desde el Día 1 al 14, y del 1 al 60 no estuvieron significativamente elevados respecto al período de autocomparación posterior a la vacunación. El riesgo relativo y los intervalos de confianza al 95% fueron: 0,40 (0,1-1,63), y 1,11 (0,225; 5,65) para el período de riesgo del Día 1 al 60, y del Día 1 al 14, respectivamente.</p> <p><u>Lupus eritematoso sistémico y trastornos de tejido conjuntivo:</u> Los diagnósticos de estas afecciones en el período de riesgo del Día 1 al 14 y del 1 al 60 no estuvieron significativamente elevados respecto al período de autocomparación posterior a la vacunación. Los riesgos relativos y los IC 95% fueron: 0,76 (0,37; 1,58), y 1,06 (0,38- 2,97) para el período de riesgo del Día 1 al 60, y del Día 1 al 14, respectivamente.</p> <p><u>Artritis reumatoide y enfermedades relacionadas (categoría 13.2.1 H-CUP) incluye también espondilitis anquilosante:</u> Los diagnósticos de estas afecciones en el período de riesgo del Día 1 al 14 y del 1 al 60 no estuvieron significativamente elevados respecto al período de autocomparación posterior a la vacunación. Los</p>
--	---

040KCJ


MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado

Confidencial


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



I.N.A.M.E.
REGISTRO # 973

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

	<p>riesgos relativos y los IC 95% fueron: 0,80 (0,21-2,98) y 2,57 (0,61-10,76) para el periodo de riesgo del Día 1 al 60 y del Día 1 al 14, respectivamente.</p> <p>El evento de artritis no se evaluó por separado en la porción de seguridad general del estudio, aunque se incluyó con códigos de diagnósticos para "Trastorno articular no traumático" (categoría 13.2 H-CUP), el cual combina a osteoartritis, artritis reumatoide, y "otros trastornos articulares". Los diagnósticos de estas afecciones en el periodo de riesgo del Día 1 al 14 y del Día 1 al 60 no estuvieron significativamente elevados respecto al periodo de autocomparación posterior a la vacunación. Los riesgos relativos y los intervalos de confianza 95% fueron: 1,23 (0,99-1,53) y 1,30 (0,93-1,81) para el periodo de riesgo del Día 1 a 60 y del Día 1 a 14, respectivamente.</p> <p>Convulsiones: Las convulsiones en el periodo de riesgo de los Días 1 a 14 y 1 a 60 no estuvieron significativamente elevadas respecto al periodo de autocomparación posterior a la vacunación. Los riesgos relativos y los intervalos de confianza 95% fueron: 1,05 (0,74-1,48), y 1,22 (0,73-2,04) para el periodo de riesgo del Día 1 a 60 y del Día 1 a 14, respectivamente. En un subanálisis de niñas de 9 a 15 años, se observó un riesgo estadísticamente y significativamente elevado (3 casos en el periodo de riesgo del Día 0, relación de probabilidad 4,62, IC 95%: 1,02 - 17,99). El Comité Revisor de Seguridad revisó los detalles de esos 3 casos y llegó a la conclusión que no había ninguna señal de seguridad asociada con la vacuna qHPV.</p> <p>2. Protocolo GDS03E (estudio de control de casos PGRx)</p> <p>En el estudio PGRx, no se observó ningún indicio de un mayor riesgo de los trastornos autoinmunes estudiados luego de la vacunación con qHPV. Si bien los tamaños de muestra para los trastornos individuales eran pequeños, lo cual limitaba el poder, en el estudio no se observó ninguna acumulación inusual de afecciones autoinmunes incidentes en las mujeres de 14 a 26 años entre 2007 y 2011, provenientes de una gran serie de centros en Francia especializados en trastornos autoinmunes. Las afecciones autoinmunes que constituyeron afecciones de interés especial se describen a continuación.</p> <p>Desmielinización central o esclerosis múltiple, incluida la neuritis óptica: En la evaluación de desmielinización central o esclerosis múltiple, 4 (4,8%) de 83 casos definitivos y 48 (16,6%) de 290 controles se expusieron a la vacuna qHPV durante la ventana temporal principal (24 meses) que precedía al inicio de la enfermedad. La relación de probabilidad equiparada ajustada, equivalente a un riesgo relativo para la vacunación con qHPV fue de 0,28 (IC 95%: 0,09 - 0,89), lo cual significa que no se halló un incremento del riesgo asociado con la vacunación.</p> <p>Trastornos del tejido conjuntivo: Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, artritis inflamatoria pediátrica, conectivitis indiferenciada, miositis, y dermatomiositis: Los trastornos del tejido conjuntivo se evaluaron como una única categoría. Seis (12,2%) de 49 casos distintivos y 37 (18,5%) de 200 controles sin ningún trastorno del tejido conjuntivo fueron expuestos a la vacuna qHPV durante la ventana temporal principal (24 meses) que precedió al inicio de la enfermedad. La relación de probabilidad ajustada equiparada para el uso de qHPV fue de 0,83 (IC 95%: 0,29; 2,37). Además, se evaluó el lupus por separado como subanálisis. Sólo se identificaron 2 casos definidos de lupus (relación de probabilidad, 0,41, IC 95%: 0,08-2,20). La artritis reumatológica/ inflamatoria también se evaluó en un subanálisis. Únicamente se identificaron 4 casos definidos (relación de probabilidad 1,52, IC 95%: 0,32-7,15). En este estudio no se observó ningún indicio de riesgo incrementado para los trastornos del tejido conjuntivo, lupus, o artritis reumatológica/ inflamatoria.</p> <p>Tiroiditis autoinmune (Enfermedades de Graves-Basedow y de Hashimoto): Para tiroiditis autoinmune, entre los 44 casos considerados (38 casos distintivos y 6 retenidos por el experto independiente), 1 (2,6%) fue expuesto a la vacuna qHPV durante la ventana temporal principal (24 meses) que precedió al inicio de la enfermedad, mientras que 34 (20,1%) de 169 controles habían recibido la vacuna qHPV. Las relaciones de probabilidad ajustadas no resultaron calculables debido a la pequeña cantidad. Desde el punto de vista de monitoreo, no se observó ninguna acumulación inusual (es decir, incrementada) de casos luego de la vacunación.</p> <p>Experiencia de poscomercialización (fuera de estudios)</p> <p>Se consultó la base de datos MARRS el 10 de marzo de 2014 empleando una herramienta analítica (METEOR) para todos los informes de profesionales de la salud luego de la comercialización desde la introducción de la vacuna al mercado hasta el 31 de diciembre de 2013, empleando los términos lupus sistémico eritematoso, artritis, artritis reumatoide, artritis juvenil (AR juvenil se busca también para dicho término), leucoencefalomielitis, encefalomyelitis diseminada</p>
--	---

040KCJ


MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado

Confidencial

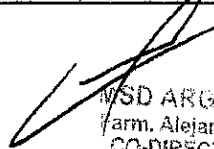

MSD ARGENTINA SRL
Arm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO



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

	<p>aguda, tiroiditis autoinmune, convulsión, convulsión por grand mal, esclerosis múltiple, neuritis óptica, espondilitis anquilosante, y enfermedad de Crohn. La cantidad de informes para cada afección de interés y la cantidad total distintiva de informes, se presentan en la tabla a continuación</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Término preferido</th> <th>Cantidad de informes</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Leucoencefalomielitis/ Encefalomielitis diseminada aguda</td> <td>39</td> </tr> <tr> <td>Esclerosis múltiple</td> <td>128</td> </tr> <tr> <td>Neuritis óptica</td> <td>56</td> </tr> <tr> <td>Tiroiditis autoinmune</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>Lupus eritematoso sistémico</td> <td>68</td> </tr> <tr> <td>Artritis reumatoide</td> <td>59</td> </tr> <tr> <td>Artritis reumatoide juvenil</td> <td>42</td> </tr> <tr> <td>Artritis</td> <td>755</td> </tr> <tr> <td>Convulsión/ convulsión por grand mal</td> <td>1.356</td> </tr> <tr> <td>Espondilitis anquilosante</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>Enfermedad de Crohn</td> <td>34</td> </tr> <tr> <td>Cantidad total distintiva de informes</td> <td>1.849*</td> </tr> </tbody> </table> <p>*La suma de la cantidad de informes para los términos preferidos individuales es mayor que el total de la cantidad distintiva de informes recibidos ya que algunos informes pueden incluir más de un término preferido.</p> <p>Los informes que incluyen los términos preferidos enumerados anteriormente y que comprenden las afecciones de interés se revisan en detalle, caso por caso y en conjunto, según el proceso de revisión de seguridad de la compañía. Los informes se revisan a la luz de la calidad de los datos clínicos suministrados. Algunos de los informes cuentan con datos escasos referidos al curso clínico, las pruebas de diagnóstico, el tratamiento, etc., referidos al diagnóstico de la afección. En algunos casos, la persona que informa no conoce de primera línea al paciente sino que sólo escuchó sobre un caso de una segunda o tercera persona. Algunos casos no tienen un diagnóstico definitivo, mientras que otros, son confusos debido a procesos infecciosos concurrentes que se produjeron antes o después de la vacunación, aunque antes del inicio de los síntomas. Los casos se revisan respecto a otros factores de confusión tales como la administración concomitante de otras vacunas en la misma visita que la vacuna qHPV, indicios de que los síntomas pueden haber precedido a la vacunación, y antecedentes familiares de las afecciones de relevancia. Todos los informes se revisan en busca de la cantidad de dosis de la vacuna y el tiempo hasta el inicio del evento referido a la dosis más reciente de la vacuna que precedió al inicio de los síntomas cuando se proporciona el dato.</p> <p>La revisión de casos en curso de las afecciones siguientes de interés especial no indica una nueva inquietud de seguridad: esclerosis múltiple, neuritis óptica, tiroiditis autoinmune, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, artritis juvenil, artritis, espondilitis anquilosante, y Enfermedad de Crohn. La encefalomielitis diseminada aguda se agrega al Resumen de Características del Producto de la Unión Europea. La variación tipo 2 se programa para julio de 2014.</p> <p>El titular de la autorización de comercialización ha monitoreado en forma minuciosa los informes de convulsiones. Los análisis detallados se pueden encontrar en los PSUR hasta el 30 de noviembre de 2010. Los análisis en profundidad de los casos informados de convulsión y convulsión por grand mal muestran que 46% de las convulsiones parecen ser movimientos tónico-clónicos asociados con el síncope más bien que con convulsiones verdaderas. Lo anterior queda demostrado por el muy corto tiempo hasta el inicio del evento, la naturaleza breve de éste, la asociación con síntomas de síncope, y la falta de un estado postictal en muchos de los informes. Los movimientos tónico-clónicos asociados con el síncope se encuentran bien descritos y algunas veces se denominan síncope convulsivo. No está relacionado con trastornos de convulsiones verdaderas [Ref. 5.4:03QJ3R]. Los demás informes de convulsión son confusos por antecedentes médicos en el pasado/ afecciones concurrentes de trastornos de convulsiones, o por el uso concomitante de otros productos medicinales. La cantidad de informes que puede representar informes verdaderos de convulsiones de inicio nuevo es de 21%. La revisión de casos en curso de convulsiones no indica una inquietud de seguridad nueva.</p>	Término preferido	Cantidad de informes	Leucoencefalomielitis/ Encefalomielitis diseminada aguda	39	Esclerosis múltiple	128	Neuritis óptica	56	Tiroiditis autoinmune	30	Lupus eritematoso sistémico	68	Artritis reumatoide	59	Artritis reumatoide juvenil	42	Artritis	755	Convulsión/ convulsión por grand mal	1.356	Espondilitis anquilosante	2	Enfermedad de Crohn	34	Cantidad total distintiva de informes	1.849*
Término preferido	Cantidad de informes																										
Leucoencefalomielitis/ Encefalomielitis diseminada aguda	39																										
Esclerosis múltiple	128																										
Neuritis óptica	56																										
Tiroiditis autoinmune	30																										
Lupus eritematoso sistémico	68																										
Artritis reumatoide	59																										
Artritis reumatoide juvenil	42																										
Artritis	755																										
Convulsión/ convulsión por grand mal	1.356																										
Espondilitis anquilosante	2																										
Enfermedad de Crohn	34																										
Cantidad total distintiva de informes	1.849*																										
<p>Severidad y naturaleza del riesgo</p>	<p>Estudios clínicos</p> <p>En los estudios clínicos con la vacuna qHPV se informaron como eventos adversos serios un evento de lupus eritematoso sistémico (una participante femenina de 39 años), y 3 eventos de convulsiones (una mujer de 22 años, otra mujer de 21 años, y un hombre de 22 años). Esos 4 eventos adversos serios fueron considerados de intensidad severa por los sujetos del estudio. Los investigadores determinaron que los 4 no estaban relacionados con la administración del material en estudio.</p> <p>Además, 1 evento de artritis reumatoide (una mujer de 18 años) se informó como evento adverso no serio. Dicho evento fue considerado de intensidad severa por los sujetos del estudio y se determinó que estaba posiblemente relacionado con la administración del material en estudio.</p> <p>La intensidad y causalidad no se evaluaron para afecciones informadas como</p>																										

NAME
974

040KCJ

MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado

Confidencial

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

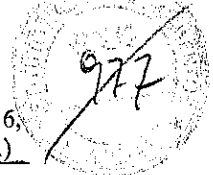


Tabla 31 Detalles de un riesgo potencial importante: Afecciones de interés especial

	<p>historia clínica nueva.</p> <p>Estudios de epidemiología En el Protocolo 031 (estudio de seguridad de observación posterior a la autorización en mujeres), un Comité Revisor de Seguridad independiente y externo al estudio revisó todos los datos de seguridad pertinentes a afecciones autoinmunes. No identificaron ninguna señal de seguridad asociada con el diagnóstico de afecciones autoinmunes luego de la vacunación con qHPV.</p> <p>Experiencia de poscomercialización (fuera de estudios)</p> <table border="1" data-bbox="600 470 1339 819"> <thead> <tr> <th>Término preferido</th> <th>Cantidad total de informes (informes serios)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Leucoencefalomielitis/ Encefalomielitis diseminada aguda</td> <td>39 (39)</td> </tr> <tr> <td>Esclerosis múltiple</td> <td>128 (127)</td> </tr> <tr> <td>Neuritis óptica</td> <td>56 (47)*</td> </tr> <tr> <td>Tiroiditis autoinmune</td> <td>30 (20)</td> </tr> <tr> <td>Lupus eritematoso sistémico</td> <td>68 (64)</td> </tr> <tr> <td>Artritis reumatoide</td> <td>59 (29)</td> </tr> <tr> <td>Artritis reumatoide juvenil</td> <td>42 (28)</td> </tr> <tr> <td>Artritis</td> <td>75 (24)</td> </tr> <tr> <td>Convulsión/ convulsión por grand mal</td> <td>1.356 (1.105)</td> </tr> <tr> <td>Espondilitis anquilosante</td> <td>2 (1)</td> </tr> <tr> <td>Enfermedad de Crohn</td> <td>34 (29)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Incluye 9 informes que también codificaron esclerosis múltiple</p>	Término preferido	Cantidad total de informes (informes serios)	Leucoencefalomielitis/ Encefalomielitis diseminada aguda	39 (39)	Esclerosis múltiple	128 (127)	Neuritis óptica	56 (47)*	Tiroiditis autoinmune	30 (20)	Lupus eritematoso sistémico	68 (64)	Artritis reumatoide	59 (29)	Artritis reumatoide juvenil	42 (28)	Artritis	75 (24)	Convulsión/ convulsión por grand mal	1.356 (1.105)	Espondilitis anquilosante	2 (1)	Enfermedad de Crohn	34 (29)
Término preferido	Cantidad total de informes (informes serios)																								
Leucoencefalomielitis/ Encefalomielitis diseminada aguda	39 (39)																								
Esclerosis múltiple	128 (127)																								
Neuritis óptica	56 (47)*																								
Tiroiditis autoinmune	30 (20)																								
Lupus eritematoso sistémico	68 (64)																								
Artritis reumatoide	59 (29)																								
Artritis reumatoide juvenil	42 (28)																								
Artritis	75 (24)																								
Convulsión/ convulsión por grand mal	1.356 (1.105)																								
Espondilitis anquilosante	2 (1)																								
Enfermedad de Crohn	34 (29)																								
<p>Incidencia/ prevalencia de base</p>	<p>Incidencia:</p> <p>Leucoencefalomielitis/ encefalomielitis diseminada aguda: La encefalomielitis diseminada aguda es un trastorno desmielinizante diseminado del Sistema Nervioso Central que se produce por lo general en niños y es más común en los países en vías de desarrollo. Se dispone de poca información sobre la tasa de incidencia en la población general, a pesar que las tasas de incidencia asociadas con diferentes infecciones varían de 1 por 1.000 infecciones para sarampión y varicela a 1 por 5.000 infecciones para rubéola [Ref. 5.4: 03QHZZ]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Encefalomielitis diseminada aguda (ADEM): 0,4 por 100.000 personas-año, con una edad < 20 años en San Diego, California, EE.UU. [Ref. 5.4: 03QHZZ] <p>Esclerosis múltiple: La esclerosis múltiple es un evento frecuente que a menudo se inicia en mujeres adultas jóvenes.</p> <ul style="list-style-type: none"> • EE.UU.: 0,9 internaciones hospitalarias y 4,2 visitas ambulatorias por 100,00 mujeres de 9 a 18 años en 2005 en una organización de mantenimiento de la salud grande de EE.UU. [Ref. 5.4: 03QGVV] • Mujeres de EE.UU. de 1985 a 2000 [Ref. 5.4: 03QHYZ] <ul style="list-style-type: none"> ○ 15 a 24 años: 7,5 por 100.000 ○ 25 a 34 años: 21,4 por 100.000 ○ 35 a 44 años: 23,7 por 100.000 • Población con seguro privado en EE.UU. en un entorno de MCO [Ref. 5.4: 03R62V] <ul style="list-style-type: none"> ○ Hombres <ul style="list-style-type: none"> ○ 10 a 17 años: 1,9 por 100.000 personas-año ○ 18 a 25 años: 2,1 por 100.000 personas-año ○ 25 a 62 años: 10,0 por 100.000 personas-año ○ Mujeres <ul style="list-style-type: none"> ○ 10 a 17 años: 2,3 por 100.000 personas-año ○ 18 a 25 años: 8,6 por 100.000 personas-año ○ 25 a 62 años: 22,9 por 100.000 personas-año 																								

NAME
975

040KCJ

[Signature]
MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado

Confidencial

[Signature]
MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Galonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO


978

INAME
976

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

	<ul style="list-style-type: none">• Mujeres italianas 1990 a 1999 [Ref. 5.4: 03QHZZ]<ul style="list-style-type: none">○ 10 a 14 años: 1,1 por 100.000 (IC 95%: 0,2-3,1)○ 15 a 24 años: 4,2 por 100.000 (IC 95%: 2,7-6,2)○ 25 a 34 años: 7,4 por 100.000 (IC 95%: 5,3-10,1)○ 35 a 44 años: 3,8 por 100.000 (IC 95%: 2,2-6,0)○ 45 a 54 años: 2,3 por 100.000 (IC 95%: 1,1-4,2)○ 66 a 64 años: 0,2 por 100.000 (IC 95%: 0,43)• Mujeres francesas: 4 a 5,5 por 100.000 [Ref. 5.4: 03QJKM] <p><u>Tiroiditis autoinmune:</u> Los estimados de la tasa de incidencia varían mucho según la definición de caso empleada.</p> <ul style="list-style-type: none">• Trastornos tiroideos: 16,3 internaciones hospitalarias y 396 visitas ambulatorias por 100.000 mujeres de 9 a 18 años para trastornos tiroideos en 2005 en una HMO grande de EE.UU. [Ref. 5.4: 03QGVM]• Enfermedad de Graves (GD): La causa más frecuente de tirotoxicosis en el mundo. Se produce más frecuentemente en mujeres que en hombres.<ul style="list-style-type: none">○ 17,7 por 100.000 personas para GD sintomática. Relación de 3,7:1 mujer:hombre [Ref. 5.4; 93QHZY]○ Tasas por 100.000 hombres y mujeres<ul style="list-style-type: none">○ 10 a 19 años: 1 por 100.000○ 20 a 29 años: 14 por 100.000○ 30 a 39 años: 15 por 100.000○ 40 a 49 años: 26 por 100.000○ 50 a 59 años: 30 por 100.000○ 60 a 69 años: 32 por 100.000○ 70 a 79 años: 22 por 100.000○ 80 años: 25 por 100.000• Población con seguro privado en EE.UU. en un entorno de MCO. Tiroiditis Autoinmune [Ref. 5.4: 03R62V]<ul style="list-style-type: none">○ Hombres<ul style="list-style-type: none">○ 10 a 17 años: 4,2 por 100.000 personas-año○ 18 a 25 años: 7,6 por 100.000 personas-año○ 25 a 62 años: 24,9 por 100.000 personas-año○ Mujeres<ul style="list-style-type: none">○ 10 a 17 años: 19,5 por 100.000 personas-año○ 18 a 25 años: 37,8 por 100.000 personas-año○ 25 a 62 años: 97,2 por 100.000 personas-año• Hipotiroidismo: Estudio basado en población en Whickham, Inglaterra en 1972 a 1993 [Ref. 5.4: 03QHZX]
--	---

040KCJ


MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado

Confidencial


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


979

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

	<ul style="list-style-type: none">○ Incidencia anual: 4 por 1.000 mujeres y 0,6 por 1.000 hombres○ La incidencia aumenta con la edad: Aumenta de 1,4 por 1.000 por año, a edades de 20 a 25 años, a 14 por 1.000 a edades de 75 a 80 años. <p><u>Lupus eritematoso sistémico:</u> La incidencia aumenta con la edad y las estimaciones varían ampliamente según la población. Existen indicios de una tendencia secular de aumento, aunque se puede confundir con el aumento de diagnóstico de casos leves.</p> <ul style="list-style-type: none">• 1,9 visitas a salas de guardia, 8,4 internaciones hospitalarias, y 52,9 visitas ambulatorias por 100,00 mujeres de 9 a 18 años en 2005 en una HMO grande de EE.UU. [Ref. 5.4: 03QGVM]• Mujeres del Reino Unido de 1990 a 1999 [Ref. 5.4: 03QHZQ]<ul style="list-style-type: none">○ 10 a 14 años: 1,5 por 100.000○ 15 a 19 años: 4 por 100.000○ 20 a 24 años: 6 por 100.000○ 25 a 29 años: 9 por 100.000○ 30 a 34 años: 11 por 100.000○ 35 a 39 años: 12 por 100.000○ 40 a 44 años: 13 por 100.000○ 45 a 49 años: 13 por 100.000• Población con seguro privado en EE.UU. en un entorno de MCO [Ref. 5.4: 03R62V]<ul style="list-style-type: none">○ Hombres<ul style="list-style-type: none">○ 10 a 17 años: 0,3 por 100.000 personas-año○ 18 a 25 años: 0,9 por 100.000 personas-año○ 25 a 62 años: 2,7 por 100.000 personas-año○ Mujeres<ul style="list-style-type: none">○ 10 a 17 años: 3,3 por 100.000 personas-año○ 18 a 25 años: 6,0 por 100.000 personas-año○ 25 a 62 años: 10,4 por 100.000 personas-año• Revisión internacional de 32 estudios seleccionados: 8 en EE.UU., 1 para Canadá, 16 para Europa, 3 para Australia, 3 para Japón, y 1 para Martinica [Ref. 5.4: 03QHZG]<ul style="list-style-type: none">○ EE.UU.: 5,1 por 100.000 en general; 1,4 (Blancos); 4,5 (Negros); 2,2 (Portorriqueños)○ Canadá: 1,6 (Blancos); 4,7 (Indígenas)○ Francia: 5,0 por 100.000○ Islandia: 3,3 por 100.000○ España: 2,2 por 100.000○ Suecia: 4,7 por 100.000○ Reino Unido: 3,8 por 100.000 en general; 3,0 (Blancos); 10,0 (Asiáticos), 21,9 (afrocaribeños)
--	---

NAME
977

040KCJ


MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado

Confidencial


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



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

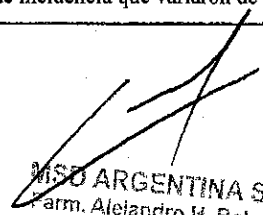
	<ul style="list-style-type: none">○ Australia: 11 por 100.000 (aborígenes)○ Japón: 2,9 por 100.000.○ Martinica: 4,7 por 100.000 <p><u>Neuritis óptica:</u> Se dispone de información limitada específica por edad.</p> <ul style="list-style-type: none">• 9 estudios en el mundo (Finlandia, Alemania, Israel, Italia, Suecia, Reino Unido, EE.UU.) [Ref. 5.4: 03QHZW]<ul style="list-style-type: none">○ 0,56 por 100.000○ Mujeres: 1,15 a 7,51 por 100.000○ Hombres: 0,59 a 2,60 por 100.000• 2,8 internaciones hospitalarias y 4,7 visitas ambulatorias por 100.000 mujeres de 9 a 18 años en 2005 en una HMO grande de EE.UU. [Ref. 5.4: 03QGVM]• Croacia en 1983 a 2001 [Ref. 5.4: 03QHZW]<ul style="list-style-type: none">○ 0 a 19 años: 2,2 por 100.000 (Hombres: 1,2; Mujeres: 3,5)○ 20 a 29 años: 4,2 por 100.000 (Hombres: 2,6; Mujeres: 5,8)○ 30 a 39 años: 2,7 por 100.000 (Hombres: 2,9; Mujeres: 2,4) <p><u>Artritis, artritis reumatoide, y artritis reumatoide juvenil:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Artritis reumatoide<ul style="list-style-type: none">○ 20 a 45 por 100.000, basándose en una revisión de la literatura de estudios en EE.UU. y Europa (Finlandia, Francia, Países Bajos, Noruega, Reino Unido), la relación mujer: hombre es aproximadamente de 2:1 o 3:1 [Ref. 5.4: 03QHJZ].○ 20 a 300 por 100.000 estima el Grupo Científico de la OMS sobre la Carga de Afecciones de la Musculatura Esquelética [Ref. 5.4: 03QJFR]○ 13,5 visitas ambulatorias por 100.000 mujeres de 9 a 18 años en 2005 en una HMO grande de EE. UU. [Ref. 5.4: 03QJFR]○ 13,5 visitas ambulatorias por 100.000 mujeres de 9 a 18 años en 2005 en una HMO grande de EE.UU. [Ref. 03QGVM]○ Cohorte de inicio en Rochester, Minnesota EE.UU. de pacientes con artritis reumatoide de 18 años desde 1955 a 1995 [Ref. 5.4: 03PZR8]<ul style="list-style-type: none">- Tasas por 100.000- Todas las edades: 44,6 (IC 95%: 41-48)- 18 a 34 años: 7 (Hombres: 3; Mujeres: 10)- 35 a 44 años: 29 (Hombres: 11; Mujeres: 45)- 45 a 54 años: 64 (Hombres: 38; Mujeres: 87)- 55 a 64 años: 89 (Hombres: 56; Mujeres: 116)- 65 a 74 años: 99 (Hombres: 78; Mujeres: 112)- 75 a 84 años: 107 (Hombres: 101; Mujeres: 110)• Artritis reumatoide juvenil: La incidencia de artritis inflamatoria, crónica en niños es difícil de estimar debido a las diferencias en la nomenclatura, los criterios de diagnóstico, y los rangos de edades incluidos en los diferentes estudios.<ul style="list-style-type: none">○ La revisión a nivel mundial de 22 estudios en 11 países (Canadá, Costa Rica, Finlandia, Francia, Alemania, Japón, Kuwait, Noruega, Suecia, Reino Unido, y EE.UU.) informó tasas de incidencia que variaron de 0,8 a 22,6
--	--

INAME
978

040KCJ


MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado

Confidencial


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

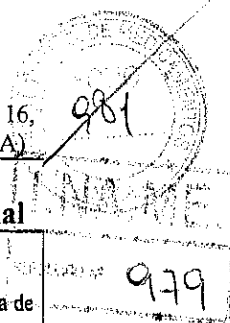


Tabla 31 Detalles de un riesgo potencial importante: Afecciones de interés especial

	<p>100.000 niños por año [Ref. 5.4: 03QJ4D]</p> <ul style="list-style-type: none"> o 20 a 50 por 100.000 estima el Grupo Científico de la OMS sobre la Carga de Afecciones de la Musculatura Esquelética [Ref. 5.4: 03QJFR] o 8,4 internaciones hospitalarias por 100.000 mujeres de 9 a 18 años en 2005 en una HMO grande de EE.UU. [Ref. 5.4: 03QGVM] • Población asegurada en forma privada en un entorno de MCO de EE.UU. [Ref. 5.4: 03R62V] <ul style="list-style-type: none"> o Hombres: <ul style="list-style-type: none"> o 10 a 17 años: 1,4 por 100.000 personas-año o 18 a 25 años: 0,8 por 100.000 personas-año o 25 a 62 años: 0,6 por 100.000 personas-año o Mujeres: <ul style="list-style-type: none"> o 10 a 17 años: 6,1 por 100.000 personas-año o 18 a 25 años: 1,5 por 100.000 personas-año o 25 a 62 años: 0,5 por 100.000 personas-año o 11,7 por 100.000 (intervalo de confianza 95% 8,7; 14,8) en un estudio basado en población en Rochester, Minnesota, EE.UU. [Ref. 5.4: 03QHZN] - Es más frecuente en mujeres que en hombres: 16,6 (11,6; 21,70) vs 7,0 (3,7; 10,4) <p><u>Convulsión no provocada/ epilepsia</u></p> <p>La incidencia de convulsión no provocada parece ser más alta en las poblaciones más jóvenes que en las más afeccionadas. La incidencia en hombres fue más alta que en mujeres en casi todos los grupos de edades [Ref. 5.4: 03QJ06, 03QJ09]. Como la definición, el diagnóstico, y la categorización de la convulsión varió ampliamente entre estudios, la comparación e interpretación son difíciles. En un estudio de cohortes basado en población realizado en Rochester, Minnesota EE.UU. entre 1935 y 1984, los investigadores informaron una incidencia por edad y sexo, tal como se resume a continuación [Ref. 5.4: 03QJ06]:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Incidencia en EE.UU. de primera convulsión no provocada por 100.000 personas estimada de gráficos [Ref. 5.4: 03QJ06] <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>Edad</th> <th>General</th> <th>Hombres</th> <th>Mujeres</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>0-1</td><td>130</td><td>120</td><td>140</td></tr> <tr><td>1-4</td><td>90</td><td>90</td><td>90</td></tr> <tr><td>5-9</td><td>60</td><td>65</td><td>55</td></tr> <tr><td>10-14</td><td>52</td><td>50</td><td>48</td></tr> <tr><td>15-19</td><td>55</td><td>62</td><td>50</td></tr> <tr><td>20-29</td><td>40</td><td>40</td><td>40</td></tr> <tr><td>30-39</td><td>40</td><td>38</td><td>42</td></tr> <tr><td>40-49</td><td>35</td><td>38</td><td>32</td></tr> <tr><td>50-59</td><td>50</td><td>75</td><td>30</td></tr> <tr><td>60-69</td><td>85</td><td>120</td><td>75</td></tr> <tr><td>70+</td><td>210</td><td>245</td><td>190</td></tr> </tbody> </table> <p>Basándose en una revisión sistemática, la incidencia de convulsión no provocada varió ampliamente entre los diferentes países. La tabla siguiente resume la incidencia informada por diferentes países en todo el mundo [Ref. 5.4: 03QJ08]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Incidencia mundial de convulsión no provocada en 100.000 personas-año [Ref. 5.4: 03QJ2B] <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th>País</th> <th>General</th> <th>0-14 años</th> <th>15-59 años</th> <th>≥ 60 años</th> <th>Hombres</th> <th>Mujeres</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Suecia</td> <td>33,6-56</td> <td>94,7</td> <td>37</td> <td>139</td> <td>38,5-55</td> <td>28,7-56</td> </tr> <tr> <td>Suiza</td> <td>45,6</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Francia</td> <td>64,1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Edad	General	Hombres	Mujeres	0-1	130	120	140	1-4	90	90	90	5-9	60	65	55	10-14	52	50	48	15-19	55	62	50	20-29	40	40	40	30-39	40	38	42	40-49	35	38	32	50-59	50	75	30	60-69	85	120	75	70+	210	245	190	País	General	0-14 años	15-59 años	≥ 60 años	Hombres	Mujeres	Suecia	33,6-56	94,7	37	139	38,5-55	28,7-56	Suiza	45,6						Francia	64,1					
Edad	General	Hombres	Mujeres																																																																										
0-1	130	120	140																																																																										
1-4	90	90	90																																																																										
5-9	60	65	55																																																																										
10-14	52	50	48																																																																										
15-19	55	62	50																																																																										
20-29	40	40	40																																																																										
30-39	40	38	42																																																																										
40-49	35	38	32																																																																										
50-59	50	75	30																																																																										
60-69	85	120	75																																																																										
70+	210	245	190																																																																										
País	General	0-14 años	15-59 años	≥ 60 años	Hombres	Mujeres																																																																							
Suecia	33,6-56	94,7	37	139	38,5-55	28,7-56																																																																							
Suiza	45,6																																																																												
Francia	64,1																																																																												

040KCJ

MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado

Confidencial

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

982
NA.ME
CUBOS N° 980

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

Caribe					
Reino Unido		570			
EE.UU.	50,9-61	124			
Japón		900			
Dinamarca	198,3			104	

Espondilitis anquilosante: La información sobre la incidencia de la espondilitis anquilosante es limitada, ya que es una afección que se produce en forma relativamente poco frecuente, y los criterios clínicos y radiográficos para la enfermedad han cambiado con el transcurso del tiempo.

- Estudio descriptivo basado en población en Rochester, Minnesota, EE.UU. desde 1935 a 1989 [Ref. 5.4: 03R5P4]
 - La definición de casos de espondilitis anquilosante es prototípica de un grupo de trastornos reumáticos a los cuales se hace referencia colectivamente como a espondiloartropatías seronegativas. La espondilitis anquilosante primaria es aquella sin enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis, ni enfermedad de Reiter.
 - La tasa de incidencia general ajustada por edad y sexo para todas las espondilitis anquilosantes fue de 7,3 por 100.000 personas-año (IC 95%: 6,1-8,4)
 - Para espondilitis anquilosante primaria, la tasa de incidencia general ajustada por edad y sexo fue de 6,3 por 100.000 personas-año (IC 95% 3,8-8,8).
 - Para todas las espondilitis anquilosantes, la incidencia ajustada por edad en hombres fue de 11,7 por 100.000 personas-año (IC 95% 9,6-13,8), lo cual resultó 4 veces mayor que en mujeres, que fue 3,9 por 100.000 personas-año (IC 95%: 2,0-3,9).
 - Las tasas de incidencia son las mismas en hombres y en mujeres de menos de 25 años o más de 45 y mayores.
- Estudio de cohortes retrospectivo llevado a cabo en Noruega (Tromso and Finnmark), desde 1960 a 1993 [Ref. 5.4: 03R5P2]
 - Definición de caso de la espondilitis anquilosante primaria: espondilitis anquilosante sin psoriasis ni enfermedad inflamatoria intestinal.
 - Definición de caso de la espondilitis anquilosante secundaria: espondilitis anquilosante con sacroilitis secundaria a psoriasis (diagnóstico clínico y/o histológico) o enfermedad inflamatoria intestinal (diagnóstico por endoscopia y/o histología).
 - Espondilitis anquilosante primaria: La incidencia promedio anual estimada fue de 7,26 (IC 95%: 5,3-9,2) por 100.000.
 - Espondilitis anquilosante primaria y secundaria: La incidencia anual fue 8,71 (IC 95% 6,38-11,04) por 100.000.

Enfermedad de Crohn: Una enfermedad inflamatoria intestinal importante de etiología desconocida, a pesar que es probable que se encuentre implicada una combinación de factores genéticos y ambientales. La incidencia ha aumentado rápidamente en los países industrializados durante los últimos 50 años, aunque la literatura sugiere que es poco claro si la afección alcanzó una meseta o sigue creciendo [Ref. 5.4: 03R5P7]. La incidencia de esta enfermedad es muy alta entre quienes viven en latitudes septentrionales [Ref. 5.4: 03R5P3]. Otros factores que contribuyen los aumentos adicionales en enfermedad colorrectal [Ref. 5.4: 03R5P9] y en el tabaquismo [Ref. 5.4: 03R5PF]. Entre los judíos de la diáspora, la enfermedad es más frecuente que en la población general o en la población judía de Israel [Ref. 5.4: 03R5PJ].

- Un análisis retrospectivo de los registros hospitalarios para hombres y mujeres de pacientes de todas las edades identificó 212 casos de Enfermedad de Crohn en Cardiff, Gales desde 1996 a 2005. El estudio incluyó 132 mujeres y 80 hombres. La incidencia corregida para esta población fue de 66 por 100.000 personas-año (IC 95%: 58-76), lo cual muestra un aumento en la Enfermedad de Crohn comparada con décadas anteriores [Ref. 5.4: 03R5P7]
- Un estudio retrospectivo basado en población en el cual a ciudadanos de 16 a 90 años de Estocolmo, Suecia se les diagnosticó Enfermedad de Crohn en

040KCJ

[Firma]
MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado

Confidencial

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

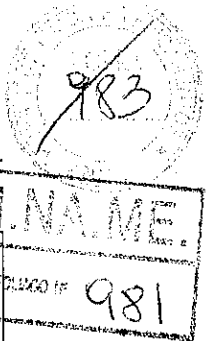


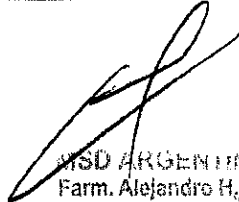
Tabla 31 Detalles de un riesgo potencial importante: Afecciones de interés especial

	<p>2001 mostró lo siguiente [Ref. 5.4: 03R5P9].</p> <ul style="list-style-type: none">o La tasa media de incidencia anual fue 8,3 (IC 95%: 7,9 - 8,8) por 100.000 habitanteso La tasa de incidencia en hombres fue de 8,6 (IC 95%: 7,9; 9,2) por 100.000 hombres, y para mujeres fue de 8,1 (IC 95%: 7,5-8,7) por 100.000.o La incidencia específica por edad más alta se halló entre los de 16 a 30 años, con una tasa media de incidencia de 12,3 (IC 95%: 10,1-14,6) por 100.000 <ul style="list-style-type: none">• En un estudio basado en población llevado a cabo en Manitoba, Canadá desde 1989 hasta 1994 [Ref. 5.4: 03R5P3]<ul style="list-style-type: none">o La tasa de incidencia general ajustada por edad y sexo fue de 14,6 por 100.000 personas.o Estratificado por edad, el estudio mostró una declinación sostenida en las tasas de incidencia al aumentar la edad.<ul style="list-style-type: none">- 20 a 29 años: 28,4 por 100.000 personas- 30 a 39 años: 17,6 por 100.000 personas- 40 a 49 años: 17,3 por 100.000 personas- 50 a 59 años: 15,1 por 100.000 personas- 60 años o mayores: 10,7 por 100.000 personaso La mayor incidencia se produjo en mujeres de edades entre 20 y 29 años (35,8 por 100.000 personas).o La tasa de incidencia en mujeres (16,9 por 100.000 personas) fue más alta que en hombres (12,3 por 100.000 personas), con una relación de la tasa de incidencia de 1,38 (IC 95%: 1,22-1,57)o La incidencia de Enfermedad de Crohn fue más alta en mujeres para todos las edades, salvo para las que tenían menos de 20 años.o Entre los individuos de 10 a 19 años, la relación de la tasa de incidencia mujer: hombre fue 0,79 (IC 95%: 0,55 - 1,12).• En un estudio de cohortes, prospectivo, llevado a cabo en Ruhr, Alemania, desde 1980 hasta 1984, la tasa media de incidencia fue de 4,0 casos nuevos por 100.000 habitantes (rango, 3,10 - 4,9) [Ref. 5.4: 03R5WZ]<ul style="list-style-type: none">o La incidencia fue mayor en mujeres, 4,3 por 100.000 vs. 3,6 por 100.000 en hombres.o La más alta incidencia ajustada por edad y sexo fue en individuos de 20 a 29 años, para ambos sexos. <p>Prevalencia:</p> <p><u>Leucoencefalomielitis o encefalomielitis diseminada aguda</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Encefalomielitis diseminada aguda: No corresponde <p><u>Esclerosis múltiple</u>: La prevalencia aumenta con la edad.</p> <ul style="list-style-type: none">• Mujeres en EE.UU., 1985-2000 [Ref. 5.4: 03QHYZ]<ul style="list-style-type: none">o 15 a 24 años: 37,4 por 100.000o 25 a 34 años: 111 por 100.000o 35 a 44 años: 298 por 100.000• Mujeres italianas 1990-1994 [Ref. 5.4: 03QHZZ]<ul style="list-style-type: none">o 10 a 14 años: 8,6 por 100.000
--	--

040KCJ


MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado

Confidencial


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

984

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

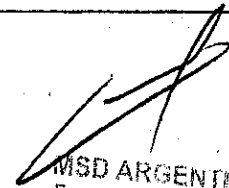
	<ul style="list-style-type: none">o 15 a 24 años: 10,6 por 100.000o 25-34 años: 125 por 100.000o 35 a 44 años: 179 por 100.000o 45 a 54 años: 98 por 100.000o 55 a 64 años: 49 por 100.000o 65 a 74 años: 25 por 100.000 <ul style="list-style-type: none">• Mujeres francesas: 50 - 120 por 100.000 [Ref. 5.4: 03QJKM] <p><u>Tiroiditis autoinmune:</u> La información disponible es limitada y depende mucho de la definición del caso</p> <ul style="list-style-type: none">• Hipotiroidismo: 18 por 1.000 en mujeres y 1 por 1.000 en hombres [Ref. 5.4: 03QHZZ] <p><u>Lupus eritematoso sistémico:</u> Amplia gama de estimados de prevalencia internacionales, dependiendo de la población y de la definición del caso</p> <ul style="list-style-type: none">• Mujeres de raza blanca en el Reino Unido: prevalencia puntual por 100.000 [Ref. 5.4: 03QHZZM]<ul style="list-style-type: none">o 49,6 por 100.000 en general para mujeres.o 18-18 años: 5 por 100.000o 20-29 años: 20 por 100.000o 30-39 años: 35 por 100.000o 40-49 años: 50 por 100.000o 50-59 años: 40 por 100.000o 60-69 años: 25 por 100.000o 70-79 años: 35 por 100.000• Revisión internacional de 32 estudios seleccionados: 8 en EE.UU, 1 para Canadá, 16 para Europa, 3 para Australia, 3 para Japón, y 1 para Martinica [Ref. 5.4: 03QSHZG]<ul style="list-style-type: none">o EE.UU. 52,2 por 100.000 en general; 7,4 (raza blanca); 19,5 (raza negra); 18,0 (Portorriqueños).o Canadá: 20,6 (raza blanca); 42,3 (indígenas) .o Finlandia: 28,0 por 100.000o Francia 40,0 por 100.000o Islandia: 35,9 por 100.000o Italia: 71,0 por 100.000o Irlanda del Norte: 25,4 por 100.000o España: 91,0 por 100.000 (blancos solamente, 34,1)o Suecia: 42,0 por 100.000o Reino Unido: 26,2 por 100.000 en general; 20,5 (blancos); 47,8 (asiáticos); 159,4 (afrocaribeños)o Australia: 19,3 por 100.000 (blancos); 63,1 (aborígenes)o Japón: 28,4 por 100.000o Martinica: 64,2 por 100.000 <p><u>Neuritis óptica:</u> La prevalencia aumenta con la edad.</p> <ul style="list-style-type: none">• Mujeres de EE.UU. en 1985-1991 [Ref. 5.4: 03QHYN]<ul style="list-style-type: none">o 15-24 años: 42,1 por 100.000o 25-34 años: 122,9 por 100.000o 35-44 años: 266,2 por 100.000 <p><u>Artritis, Artritis reumatoide, y artritis reumatoide juvenil</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Artritis<ul style="list-style-type: none">o Grupo Nacional de Trabajo sobre Datos de la Artritis: estimado del Estudio Nacional de Entrevistas de Salud de artritis diagnosticada por un médico y autoinformada, en 2003-2005 [Ref. 5.4: 03QHZZS]<ul style="list-style-type: none">• 18-44 años: 8% (IC 95%: ± 0,3)• 45-64 años: 29% (IC 95% ± 0,7)• ≥ 65 años: 50% (IC 95% ± 0,9)• Más común en mujeres que en hombres: 25% (IC 95%: ± 0,6) vs. 18% (± 0,5)• Artritis reumatoide: Los estimados varían mucho según la edad, la población, la definición del caso, y la metodología del estudio.<ul style="list-style-type: none">o 0,9 a 1,1 según una revisión de literatura de 11 estudios en EE.UU. y en
--	---

INAME
APLICADO # 982

040KCJ


MSD Argentina S.R.L.
José Narone
Apoderado

Confidencial


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

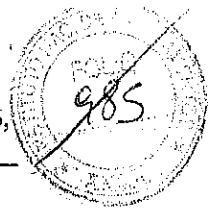
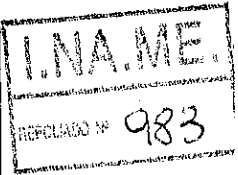
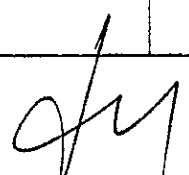


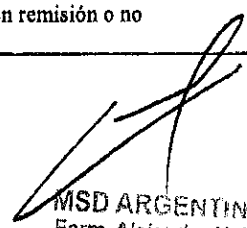
Tabla 31 Detalles de un riesgo potencial importante: Afecciones de interés especial

	<p>Europa (Bulgaria, Checoslovaquia, Dinamarca, Reino Unido, Países Bajos, Suecia). La relación mujer:hombre es 2:1 a 3:1. La prevalencia aumenta sostenidamente con la edad [Ref. 5.4: 03QHZJ]</p> <ul style="list-style-type: none">◦ Grupo Nacional de Trabajo sobre Datos de Artritis de EE.UU.: datos sin publicar del estudio realizado en Rochester, Minnesota en 1985-1995 [Ref. 5.4: 03QHZZ]<ul style="list-style-type: none">• 1,1% (IC 95%: ± 0,13) en 1985 y 0,85% (IC 95%: ± 0,1) en 1995 en adultos ≥ 35 años• Dos veces más común en mujeres que en hombres: mujeres 1,06% vs. hombres 0,61%◦ Una revisión de literatura mundial llevada a cabo por el Grupo Científico sobre la carga de afecciones musculoesqueléticas de la Organización Mundial de la Salud muestra que los estimados de prevalencia varían mucho pero que son consistentemente más altos en mujeres y más bajos en adultos jóvenes [Ref. 5.4: 03QJFR]<ul style="list-style-type: none">• Noruega: prevalencia por 100.000<ul style="list-style-type: none">20-39 años: hombres 45, mujeres 15040-49 años: hombres 93, mujeres 42650-59 años: hombres 245, mujeres 92560-69 años: hombres 487, mujeres 153370-79 años: hombres 715, mujeres 1745• Bulgaria: prevalencia por 100.000<ul style="list-style-type: none">25-34 años: hombres 614, mujeres 80035-44 años: hombres 328, mujeres 200045-54 años: hombres 606, mujeres 250055-64 años: hombres 273, mujeres 1250≥ 65 años: hombres 360, mujeres 435• África Occidental: prevalencia por 100.000<ul style="list-style-type: none">25-34 años: hombres no disponible, mujeres 104235-44 años: hombres 3333, mujeres 206245-54 años: hombres 1538, mujeres 2740>55 años: hombres 7246, mujeres 5000• Sud África: prevalencia por 100.000<ul style="list-style-type: none">35-44 años: hombres 2.857, mujeres no disponible45-54 años: hombres 2740, mujeres 256455-64 años: hombres 3846, mujeres 370465-74 años: hombres 4286, mujeres 6173≥ 75 años: hombres 8000, mujeres 6.061• Indonesia: prevalencia por 100.000<ul style="list-style-type: none">25-34 años: hombres no disponible, mujeres 27935-54 años: hombres no disponible, mujeres no disponible55-64 años: hombres 422, mujeres 752≥ 65 años: hombres 1220, mujeres 2581• India: prevalencia por 100.000<ul style="list-style-type: none">15-29 años: hombres no disponible, mujeres 11330-44 años: hombres 479, mujeres 163945-59 años: hombres no disponible, mujeres 177560-74 años: hombres 1136, mujeres 1914≥ 75 años: hombres no disponible, mujeres 3846• China: prevalencia por 100.000<ul style="list-style-type: none">25-34 años: hombres 145, mujeres 14535-44 años: hombres 216, mujeres 23745-54 años: hombres 1066, mujeres 145955-64 años: hombres 260, mujeres 113665-74 años: hombres 372, mujeres 88875-79 años: hombres 1299, mujeres 1770• Artritis reumatoide juvenil: La prevalencia de artritis inflamatoria, crónica en niños es difícil de estimar por las diferencias en la nomenclatura, lo heterogéneo de las enfermedades, la variabilidad en el curso de la enfermedad entre las enfermedades, y si los estudios incluyen remisión o no
--	---




MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado

Confidencial


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

040KCJ

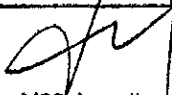
986

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

	<ul style="list-style-type: none">◦ La revisión a nivel mundial de 29 estudios en 14 países (Australia, Bélgica, Canadá, Costa Rica, Francia, Alemania, Kuwait, Noruega, Polonia, Escocia, Suecia, Turquía, Reino Unido, y EE.UU.) informó estimados de prevalencia que varían de 7 a 401 por 100.000 niños [Ref. 5.4: 03QJ4D]◦ Prevalencia puntual de 94 por 100.000 (intervalo de confianza 95% 40,9; 147,7) en 1990, y 86 por 100.000 (intervalo de confianza 95%: 36,9; 135,3) en 1990 en un estudio basado en población realizado en Rochester, Minnesota, EE.UU. [Ref. 5.4: 03QHZN]◦ Grupo Nacional de Trabajo sobre Datos de la Artritis de EE.UU.: 150 por 100.000 para artritis en la infancia autoinformada de todos los tipos según el Estudio Nacional de Entrevista sobre Salud en 2003-2005 [Ref. 5.4: 03QHZS] <p><u>Convulsión no provocada</u> Dado que nuestro interés principal es la primera convulsión no provocada, por definición, la prevalencia será la misma que la incidencia (consulte la columna incidencia de la afección para incidencia.</p> <p><u>Espondilitis anquilosante:</u> Se han llevado a cabo pocos estudios de epidemiología en las poblaciones europeas.</p> <ul style="list-style-type: none">• Se llevó a cabo una encuesta en sujetos masculinos y femeninos de 20 años o más en Izmir, Turquía. La prevalencia ajustada por edad y sexo para espondilitis anquilosante fue de 0,49% (IC 95% 0,26-0,85). [Ref. 5.4: 03R5PC]◦ La prevalencia ajustada por edad y sexo de la espondilitis anquilosante en sujetos masculinos fue de 0,54% (IC 95% 0,19 -1,20) y 0,44% (IC 95% 0,19; 0,88) para los sujetos femeninos.• En un estudio de epidemiología de hombres y mujeres en Tromsø, Noruega del norte desde 1979 a 1980, se halló una prevalencia de la espondilitis anquilosante de entre 1,1% y 1,4% (hombres: 1,9 a 2,2% y mujeres 0,3 a 0,6%) (Gran, JT et al, 1985).• Un estudio transversal llevado a cabo en Turquía del Este en hombres y mujeres con espondilitis anquilosante de 18 a 72 años durante el periodo de octubre de 2006 a octubre de 2008, cuarenta y tres de 322 (13,4%) tenían espondilitis anquilosante de inicio juvenil (JOAS) (pacientes con un inicio de los síntomas relacionados con la enfermedad a los 16 años o antes [Ref. 5.4: 03R5PD])• Un estudio de cohortes retrospectivo de 534 pacientes en Noruega del norte halló una tasa de prevalencia de 0,26% por 100.000 para la espondilitis anquilosante, y de 0,31% por 100.000 para espondilitis anquilosante primaria y secundaria [Ref. 5.4: 03R5P2] <p><u>Enfermedad de Crohn:</u> Los estimados de prevalencia varían según la región geográfica y la población.</p> <ul style="list-style-type: none">• 1987-2007, encuesta basada en la comunidad en hombres y mujeres de todas las edades en Israel [Ref. 5.4: 03R5PJ]<ul style="list-style-type: none">◦ 1987: 25,53 por 100.000 personas◦ 1997: 65,11 por 100.000 personas◦ 2007: 112,99 por 100.000 personas◦ La prevalencia en 2007 fue mayor en mujeres que en hombres (118,00 por 100.000 mujeres vs. 107,69 por 100.000 hombres, respectivamente)• Un estudio de cohortes retrospectivo realizado en EE.UU. que analizó reclamos de seguros médicos para 9 millones de estadounidenses, que tomó en conjunto datos de 87 planes de salud en 33 estados muestra la prevalencia para las personas de menos de 20 años en 43 (IC 95%, 40-45) por 100.000 y para los de 21 años y mayores, una prevalencia en 201 (IC 95%, 197-204) por 100.000 [Ref. 5.4: 03R5X0]• En un estudio retrospectivo basado en población en Estocolmo, Suecia, la tasa de prevalencia fue de 213 por 100.00 habitantes [Ref. 5.4: 03R5P9]• La prevalencia de la enfermedad de Crohn en Ruhr, Alemania, a lo largo de 5 años, desde 1980 a fines de 1984, fue de 36,0 por 100.000 habitantes [Ref. 5.4: 03RWZ]• Un estudio basado en población realizado en Manitoba, Canadá, mostró tasas de prevalencia inusualmente altas [Ref. 5.4: 03R5P3]. En 1994, las tasas de incidencia generales fueron de 198,5 por 100.000 personas. Las tasas de incidencia estratificadas por edad y sexo por 100.000 personas fueron:
--	--

NAME
984

040KCJ


MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado

Confidencial


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

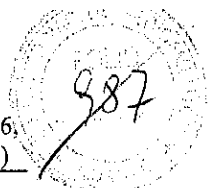


Tabla 31 Detalles de un riesgo potencial importante: Afecciones de interés especial

	Edad	General	Hombres	Mujeres
	<10	1,7	1,2	2,4
	10-19	55,8	72,5	38,2
	20-29	271,8	233,3	311,0
	30-39	316,2	238,1	395,2
	40-49	332,5	280,8	384,0
	50-59	240,0	196,1	283,6
	≥ 60	180,9	157,5	198,9
Grupos y factores de riesgo	La etiología de estas enfermedades sigue siendo desconocida, y los factores de riesgo son difíciles de evaluar. Si bien es probable que exista una predisposición genética para ciertas enfermedades autoinmunes, no resulta claro si existe una relación de causa para la vacuna.			
Mecanismos potenciales	No existe un mecanismo definido que asocie estas afecciones con la vacunación			
Posibilidad de evitarlo	Se desconoce			
Impacto sobre el paciente individual				
Impacto potencial sobre la salud pública de la inquietud de seguridad	Al presente, no se identificó un riesgo para la salud pública.			
Origen de la evidencia	<p>Datos clínicos presentados en el Anexo 12.</p> <p>Resultados adicionales presentados en el informe del estudio clínico para el Protocolo 019 [Ref. 5.3.5.1: 03R0N7], en el informe del estudio clínico para el Protocolo 020 [Ref. 5.3.5.1: 03R3KL], en el informe del estudio clínico para el Protocolo 024 [Ref. 5.3.5.1: 03QPD0], y en el informe del estudio clínico para el Protocolo 025 [Ref. 5.3.5.1: 03QPG3]</p> <p>Los datos del estudio de epidemiología se basaron en el informe final revisado del Protocolo 031 [Ref. 5.3.6: 03RC7D] y en el informe final PGRx (Protocolo GDS03E).</p> <p>Los datos de poscomercialización (no clínicos) se hallan en la base de datos MARRS</p>			
Términos del MedDRA	Leucoencefalomielitis/ encefalomielitis diseminada aguda, esclerosis múltiple, tiroiditis autoinmune, lupus eritematoso sistémico, neuritis óptica, artritis, artritis reumatoide, y artritis reumatoide juvenil, convulsión, espondilitis anquilosante, y enfermedad de Crohn			

I.N.A.M.E.
RESOLUCIÓN 985

SVII.4 Interacciones identificadas y potenciales - Reseña del potencial de interacciones

La vacuna qHPV se administra por inyección intramuscular. Las interacciones de la vacuna qHPV con los alimentos no se estudiaron específicamente. Los participantes en estudios clínicos fueron autorizados a comer normalmente sin restricciones.

040KCJ


MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado

Confidencial


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

988

Interacciones identificadas y potenciales importantes

Tabla 32 Interacciones identificadas y potenciales con otros productos medicinales, con los alimentos y otras sustancias

I.N.A.M.E.
REVISADO N° 986

Sustancia que potencialmente interactúa	Vacuna contra la hepatitis B (recombinante)
Efecto de la interacción	Ninguno
Origen de la evidencia	Informe del estudio clínico para el Protocolo 011 [Ref. 5.3.5.1: 03PWHM]
Mecanismos posibles	Interferencia con la respuesta inmunológica a la vacuna qHPV y/o la vacuna contra la Hepatitis B (recombinante)
Riesgo potencial para la salud	Respuesta inmunológica subóptima, lo cual genera una protección menor o nula contra la enfermedad
Debate	Cuando las vacunas se administraron en la misma visita, la inmunogenicidad de la vacuna contra la hepatitis B y la vacuna qHPV no se vio afectada. Desde el punto de vista de la inmunogenicidad, las vacunas se pueden administrar en forma concomitante en sitios de inyección separados
Sustancia que interactúa	Vacuna TdaP-IPV (REPEVAX®)
Efecto de la interacción	Ninguno
Origen de la evidencia	Informe del estudio clínico para el Protocolo 024 [Ref. 5.3.5.1: 03QPD0]
Mecanismos posibles	Interferencia con la respuesta inmunológica a la vacuna qHPV y/o a la vacuna TdaP-IPV.
Riesgo potencial para la salud	Respuesta inmunológica subóptima, lo cual genera una protección menor o nula contra la enfermedad, y crea el potencial de aumento o de surgimiento de nuevas reacciones adversas cuando las vacunas se administran en forma concomitante.
Debate	Inmunogenicidad: La administración concomitante de la primera dosis de la vacuna qHPV con REPEVAX™ no deteriora la respuesta de anticuerpos a ninguno de los componentes de cualquiera de las dos vacunas. Seguridad: La administración de la primera dosis de la vacuna qHPV en forma concomitante con REPEVAX™ resulta generalmente bien tolerada
Sustancia que interactúa	Vacuna de conjugados meningocócicos (Menactra™) y vacuna TdaP (ADACEL™)
Efecto de la interacción	Ninguno
Origen de la evidencia	Informe del estudio clínico para el Protocolo 025 [Ref. 5.3.5.1: 03QPG3]
Mecanismos posibles	Interferencia con la respuesta inmunológica de la vacuna qHPV y/o con la vacuna de conjugados meningocócicos y/o con la vacuna TdaP.
Riesgo potencial para la salud	Respuesta inmunológica subóptima, lo cual genera una protección menor o nula contra la enfermedad y crea el potencial de aumento o de surgimiento de nuevas reacciones adversas cuando las vacunas se administran en forma concomitante.
Debate	Inmunogenicidad: La administración concomitante de la primera dosis de la vacuna qHPV con ADACEL™ y Menactra™ no deteriora la respuesta de anticuerpos a los tipos de HPV 6, 11, 16, y 18, en comparación con la administración de la vacuna qHPV sola. La administración concomitante de Menactra™ con ADACEL™ y una primera dosis de qHPV no deteriora la respuesta de anticuerpos a los serogrupos A, C, Y, y W-135 de Neisseria meningitidis, comparado con la administración de Menactra™ en forma concomitante con ADACEL™. La administración concomitante de ADACEL™ con Menactra™ y una primera dosis de la vacuna qHPV no deteriora la respuesta de anticuerpos a la difteria, el tétano, y la tos ferina, comparado con la administración de Menactra™ en forma concomitante con ADACEL™. Seguridad: Cuando se compara con la administración no concomitante, la administración concomitante de una primera dosis de la vacuna qHPV con Menactra™ y ADACEL™ resulta generalmente bien tolerada y demuestra un perfil de seguridad favorable.
Sustancia que interactúa	Medicaciones anticonceptivas y antiinflamatorias no esteroides
Efecto de la interacción	No se observó ningún efecto sobre la eficacia de la vacuna
Origen de la evidencia	Sección 2.7.3 - cáncer de cuello de útero- y Sección 2.7.4 del Documento del estudio clínico (Solicitud Original)

040KCJ

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

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

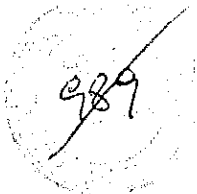
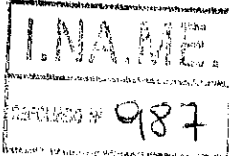


Tabla 32 Interacciones identificadas y potenciales con otros productos medicinales, alimentos y otras sustancias

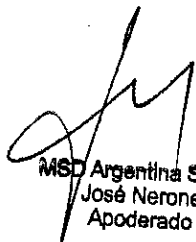
Mecanismos posibles	Interferencia con la respuesta inmunológica a la vacuna qHPV.
Riesgo potencial para la salud	Respuesta inmunológica subóptima, lo cual genera una protección menor o nula contra la enfermedad.
Debate	Los participantes en los estudios clínicos frecuentemente utilizaban anticonceptivos. La seguridad, eficacia, e inmunogenicidad de la vacuna qHPV no se vieron impactadas por el uso, o falta de uso, de los anticonceptivos hormonales, los anticonceptivos de barrera y/o los dispositivos intrauterinos, y no estuvieron asociados con ninguna interacción. Los participantes en los estudios también utilizaron comúnmente medicaciones antiinflamatorias no esteroideas (y otras medicaciones con propiedades analgésicas y antiinflamatorias). No hubo ningún indicio que tales medicamentos hayan provocado un impacto sobre la eficacia, inmunogenicidad, o seguridad de la vacuna qHPV.
Sustancia que interactúa	Inmunosupresores
Efecto de la interacción	Existen datos insuficientes como para evaluarlo.
Origen de la evidencia	Sección 2.7.3 - cáncer de cuello de útero y la Sección 2.7.4 (Solicitud original) del Documento del Estudio Clínico.
Mecanismos posibles	Interferencia con la respuesta inmunológica a la vacuna qHPV.
Riesgo potencial para la salud	Respuesta inmunológica subóptima, lo cual genera una protección menor o nula contra la enfermedad.
Debate	El uso de medicamentos inmunosupresores, inclusive los esteroides por vía parenteral, y los medicamentos inmunosupresores no esteroideos parenterales estuvo prohibido durante la fase de vacunación del estudio. No obstante, una cantidad limitada de participantes recibió cursos cortos de dichos medicamentos en forma cercana a una o más vacunaciones del estudio. En dicho grupo de datos limitado, la administración de estos medicamentos en la cercanía de la administración de la vacuna qHPV no tuvo ningún impacto sobre la inmunogenicidad o la seguridad de la vacuna qHPV.



SVII.5 Efectos de la clase farmacológica

La vacuna qHPV es primera en la clase de vacunas que contienen partículas similares al virus de la proteína L1 del HPV para los serotipos 6, 11, 16, y 18. No existen datos para evaluar un posible efecto farmacológico.

040KCJ


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


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

990

MÓDULO SVIII RESUMEN DE LAS INQUIETUDES DE SEGURIDAD

Sustancias activas: vacuna qHPV [tipos 6, 11, 16, y 18] (recombinante, adsorbida)

Productos alcanzados: Gardasil

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: 30 de noviembre de 2011

Número de la versión del PMR cuando este módulo se actualizó por última vez: 7

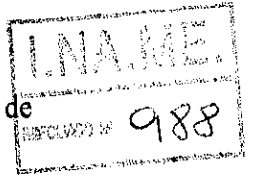



Tabla 33 Resumen de las inquietudes de seguridad en curso

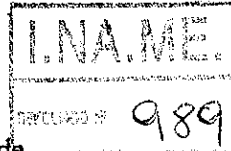
Riesgos identificados importantes	<ul style="list-style-type: none">• Exposición durante el embarazo• Complicación con el dispositivo médico• Hipersensibilidad (Tipo I)• Síncope con caída cuyo resultado es lesión
Riesgos potenciales importantes	<ul style="list-style-type: none">• Reemplazo del tipo viral• Síndrome de Guillain-Barre• Afecciones de interés especial<ul style="list-style-type: none">◦ Leucoencefalomielitis / encefalomielitis diseminada aguda◦ Esclerosis múltiple◦ Tiroiditis autoinmune◦ Lupus eritematoso sistémico◦ Neuritis óptica◦ Artritis reumatoide◦ Artritis reumatoide juvenil◦ Artritis◦ Convulsión◦ Espondilitis anquilosante◦ Enfermedad de Crohn
Información faltante	<ul style="list-style-type: none">• Efectividad/ inmunogenicidad a largo plazo• Seguridad a largo plazo• Señales de seguridad no previstas

040KCJ


MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado

Confidencial


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



PARTE III PLAN DE FARMACOVIGILANCIA

Sustancias activas: vacuna qHPV [tipos 6, 11, 16, y 18] (recombinante, adsorbida)

Productos alcanzados: Gardasil

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 noviembre de 2014.

Farmacovigilancia de rutina

El titular de la autorización de comercialización mantiene sistemas y prácticas estándar para las actividades de farmacovigilancia de rutina a fin de recopilar informes de las sospechas de reacciones adversas (inclusive los informes espontáneos, los informes de estudios clínicos, los informes de exposición durante el embarazo/ la lactancia, las sobredosis, y los errores con la medicación); prepara informes para las autoridades regulatorias (por ejemplo, informes de seguridad de casos individuales, informes de actualización de seguridad periódicos, etc.), y realiza un monitoreo continuo del perfil de seguridad de los productos aprobados (incluidos la detección de señales, la evaluación de temas, la actualización del etiquetado, y la coordinación con las autoridades de reglamentación. El titular de la autorización de comercialización mantiene un Archivo Maestro del Sistema de Farmacovigilancia que contiene detalles de tales sistemas y prácticas estándar.

III.1 Inquietudes de seguridad y reseña de las acciones de farmacovigilancia programadas

Tabla 34 Reseña de las acciones de farmacovigilancia

Áreas que requieren una mayor investigación	Actividades de farmacovigilancia de rutina y adicionales propuestas	Objetivos
Riesgo identificado: Exposición durante el embarazo		
Datos de los resultados de embarazos para mujeres vacunadas que reciben la vacuna mientras están embarazadas	Farmacovigilancia de rutina: Cuestionario de embarazo específico para resultado, para recopilar datos sobre el resultado del embarazo.	<ul style="list-style-type: none"> - Monitorear los resultados de embarazos en las mujeres que se expusieron a la vacuna qHPV durante el embarazo. - Farmacovigilancia de rutina: La exposición a productos medicinales o vacunas durante el embarazo se considera motivo para intensificar el esfuerzo de obtener información de seguridad. El solicitante de la autorización de comercialización utiliza procedimientos estándar para obtener información de seguimiento referida al resultado de una exposición a un producto o vacuna durante el embarazo. Las exposiciones durante el embarazo se revisan como parte de una evaluación de seguridad periódica para cada producto.
	Farmacovigilancia adicional: Registro de Embarazos en EE.UU., Francia, y Canadá durante 5 años (se completó)	<ul style="list-style-type: none"> - Monitorear los resultados de embarazos en mujeres expuestas a la vacuna qHPV durante el embarazo. <p>Registro de embarazos: El registro de embarazos para la vacuna qHPV es un programa de vigilancia optimizado para mujeres que se expusieron a la vacuna qHPV dentro del mes previo a quedar embarazadas o en cualquier momento durante el embarazo. Los registros de embarazos permiten identificar las experiencias adversas que pueden ocurrir en la madre/ el feto/ y el recién nacido después de exponerse a vacunas y fármacos comercializados, durante el embarazo o el periodo prenatal.</p>

040KCJ

MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
ApoDERado

Confidencial

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

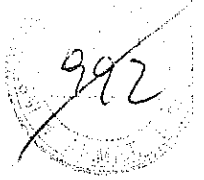


Tabla 34 Reseña de las acciones de farmacovigilancia

Áreas que requieren una mayor investigación	Actividades de farmacovigilancia de rutina y adicionales propuestas	Objetivos	
	Farmacovigilancia adicional: Estudio de seguridad posterior a la autorización en mujeres (P031) (se completó)	- Monitorear los resultados de embarazos en mujeres expuestas a la vacuna qHPV durante el embarazo. El resultado de las exposiciones de embarazos se examinó como parte del programa de seguridad del estudio de observación de poscomercialización en mujeres (P031).	990
	Farmacovigilancia adicional: Impacto de la vacuna en un estudio de población (P033 - Estudio VIP) (se completó)	- Monitorear los resultados de embarazos en mujeres expuestas a la vacuna qHPV durante el embarazo. El estudio VIP empleó un registro de vacuna junto con los registros médicos de nacimientos ya establecidos en 4 países nórdicos para recopilar datos sobre exposición a la vacuna qHPV durante el embarazo.	
Riesgo identificado: Complicación con el dispositivo médico			
Ninguna	Farmacovigilancia de rutina:	- Monitorear el suceso de complicaciones con el dispositivo médico asociadas con el uso de la jeringa de seguridad prellenada.	
Riesgo identificado: Hipersensibilidad			
Ninguna	Farmacovigilancia de rutina:	- Monitorear las experiencias adversas informadas en lo referido a hipersensibilidad, mediante vigilancia de poscomercialización.	
Riesgo identificado: Síncope con caída que resulta en lesión			
Ninguna	Farmacovigilancia de rutina:	- Reducir el potencial de caídas y lesiones asociadas con los episodios de síncope posteriores a la vacunación.	
Riesgo potencial: Reemplazo del tipo viral			
	Farmacovigilancia de rutina: Estudio nórdico de seguimiento a largo plazo (P015-21)	- Monitorear si se producen casos de reemplazo del tipo viral en los participantes del estudio nórdico P015 de cohortes. En la actualidad se halla en curso el Estudio de Seguimiento a Largo Plazo (Protocolo 015-21) para evaluar el potencial de protección cruzada o efectos de reemplazo de la vacuna qHPV mediante el monitoreo de la incidencia combinada de CIN 2, CIN 3, AIS, y cáncer de cuello de útero por tipo específico de HPV, relacionadas con tipos no contenidos en la vacuna a través del Registro de Cáncer Nórdico para sujetos incorporados al Protocolo 015 en la zona nórdica.	
	Farmacovigilancia adicional: Estudio de seguimiento a largo plazo en mujeres adultas de mediana edad (Protocolo 019-21)	- Evaluar el potencial a largo plazo de protección cruzada o efectos de reemplazo de la vacuna qHPV. El Estudio de Seguimiento a Largo Plazo de Efectividad, Seguridad e Inmunogenicidad en Mujeres Adultas de Mediana Edad (Protocolo 019-21), se programó para evaluar los efectos potenciales a largo plazo de protección cruzada o de reemplazo de la vacuna qHPV, mediante el monitoreo de la incidencia de verrugas en los genitales externos relacionadas con los tipos 6, 11, 16, y 18 del HPV, y la incidencia de CIN 2, CIN 3, AIS y/o cáncer de cuello de útero relacionados con los tipos 16 y 18 del HPV. Las participantes se someterán a exámenes pélvicos (inclusive a una inspección de los genitales externos y a una prueba de Papanicolaou) al Año 6, Año 8, y Año 10.	

040KCJ

MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado

Confidencial

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

993
NAME
991

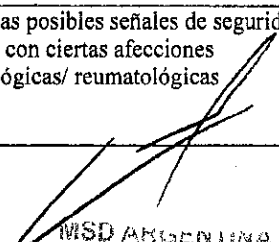
Tabla 34 Reseña de las acciones de farmacovigilancia

Áreas que requieren una mayor investigación	Actividades de farmacovigilancia de rutina y adicionales propuestas	Objetivos
Riesgo potencial: Síndrome de Guillain-Barre		
Ninguna	Farmacovigilancia de rutina	- Monitorear los casos de Síndrome de Guillain-Barre después de la vacuna qHPV en los informes espontáneos.
	Farmacovigilancia adicional: Estudio de seguridad posterior a la autorización en mujeres (P031) (se completó)	- Monitorear los casos de Síndrome de Guillain-Barre en el estudio de seguridad de poscomercialización en mujeres (P031). - Evaluar si el uso de la vacuna qHPV está asociado con un mayor riesgo de GBS.
	Farmacovigilancia adicional: Estudio PGRx (se completó)	- Evaluar si el uso de la vacuna qHPV está asociado con un riesgo modificado de GBS.
	Farmacovigilancia adicional: Estudio de seguridad posterior a la autorización en hombres (P070)	- Monitorear los casos de GBS que se producen en el estudio de seguridad posterior a la autorización en hombres (P070). Estos casos serán evaluados por expertos en el tema. - Evaluar si el uso de la vacuna qHPV está asociado con un mayor riesgo de GBS.
Riesgo potencial: Afecciones de interés especial		
	Farmacovigilancia de rutina	- Monitorear los casos de leucoencefalomielitis, encefalomielitis diseminada aguda, esclerosis múltiple, neuritis óptica, tiroiditis autoinmune, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, artritis juvenil, convulsión, espondilitis anquilosante, enfermedad de Hashimoto, enfermedad de Grave, enfermedad de Crohn, y otras afecciones desmielinizantes del SNC luego de la vacuna qHPV, que se produzcan naturalmente en la población a vacunar.
	Farmacovigilancia adicional: Estudio de seguridad posterior a la autorización en mujeres (P031) (se completó)	- Monitorear las señales de seguridad potenciales relacionadas con ciertas afecciones autoinmunes/ reumatológicas de interés especial, inclusive púrpura trombocitopénica inmune, anemia hemolítica autoinmune, uveítis, diabetes tipo 1, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Guillain-Barre, artritis reumatoide, artritis juvenil, enfermedad de Hashimoto, enfermedad de Grave, leucoencefalomielitis/ encefalomielitis diseminada aguda, esclerosis múltiple, que se produzcan en el estudio de seguridad posterior a la autorización en mujeres (P031)
	Farmacovigilancia adicional: Estudio PGRx (se completó)	- Evaluar si el uso de la vacuna qHPV está asociado con un riesgo modificado de los siguientes grupos de enfermedades autoinmunitarias: Grupo 1: Desmielinización del sistema nervioso central. Se completó. Grupo 2: Lupus eritematoso sistémico, artritis inflamatoria, miositis, y dermatomiositis. Se completó. Grupo 4: Diabetes tipo 1, tiroiditis autoinmune y enfermedad de Grave. Se completó. Grupo 5: Púrpura trombocitopénica idiopática. Se completó.
	Farmacovigilancia adicional: Estudio de seguridad posterior a la autorización en hombres (P070)	- Monitorear las posibles señales de seguridad relacionadas con ciertas afecciones autoinmunitarias/ reumatológicas

040KCJ


MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado

Confidencial


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

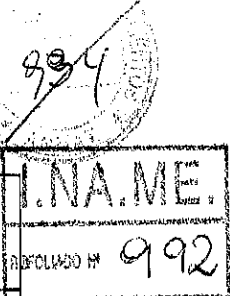



Tabla 34 Reseña de las acciones de farmacovigilancia

Áreas que requieren una mayor investigación	Actividades de farmacovigilancia de rutina y adicionales propuestas	Objetivos
		de interés especial, incluso púrpura trombocitopénica inmune, anemia hemolítica autoinmune, uveítis, diabetes tipo 1, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Guillain-Barre, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, enfermedad de Hashimoto, enfermedad de Grave, esclerosis múltiple, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, otras afecciones desmielinizantes del SNC, encefalomiелitis diseminada aguda, y neuritis óptica en hombres
Información faltante: Efectividad/ inmunogenicidad a largo plazo		
	Farmacovigilancia adicional: estudio de seguimiento a largo plazo en adolescentes (P018-11)	La duración de la protección brindada por la inmunización con la vacuna qHPV se desconoce hasta el presente. No se ha determinado la necesidad de una dosis de refuerzo. Dado que es mejor vacunarse antes de exponerse al virus, es probable que muchas personas se vacunen en la adolescencia incipiente. Es importante, por lo tanto, obtener información a largo plazo sobre la inmunogenicidad y/o efectividad a largo plazo para determinar si estos jóvenes estarán protegidos adecuadamente a largo plazo, o si se debe considerar una dosis de refuerzo.
	Farmacovigilancia adicional: Estudio Nórdico de Seguimiento a Largo Plazo (P015-21)	La duración de la protección brindada por la inmunización con la vacuna qHPV se desconoce hasta el presente. No se ha determinado la necesidad de una dosis de refuerzo. Dado que es mejor vacunarse antes de exponerse al virus, es probable que muchas personas se vacunen en la adolescencia incipiente. Es importante, por lo tanto, obtener información a largo plazo sobre la inmunogenicidad y/o efectividad a largo plazo para determinar si estos jóvenes estarán protegidos adecuadamente a largo plazo, o si se debe considerar una dosis de refuerzo.
	Farmacovigilancia adicional: Estudio de seguimiento a largo plazo en mujeres adultas de mediana edad (P019-21)	El objetivo de efectividad del Protocolo 019-21 es demostrar que la administración de la vacuna qHPV reduce la incidencia combinada de verrugas genitales relacionadas con los HPV 6/11/16 y 18, y las CIN 2, CIN 3, AIS, o el cáncer de cuello de útero específicos de los tipos 16 o 18 del HPV durante 10 años en mujeres vacunadas a los 24-50 años. El objetivo de inmunogenicidad del estudio es evaluar la cinética y dependencia de la edad de las respuestas anti-HPV 6, 11, 16, y 18 luego de un régimen de 3 dosis de la vacuna qHPV aproximadamente a los 7 y los 10 años posteriores a la vacunación en el grupo de la vacuna qHPV, y aproximadamente 3 y 6 años después de la vacunación en quienes recibieron placebo en el estudio base.
	Farmacovigilancia adicional: Estudio de seguimiento a largo plazo en hombres (P020-21)	El objetivo de efectividad del Protocolo 020-21 es demostrar que la vacuna qHPV es efectiva hasta durante 10 años después de la vacunación inicial en el estudio base. Los criterios de valoración incluyen: (1) verrugas en los genitales externos relacionadas con el HPV6 y el 11, (2) verrugas en genitales externos, PIN,

040KCJ


MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Aprobado

Confidencial


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

995

Tabla 34 Reseña de las acciones de farmacovigilancia

HNA.ME
993

Áreas que requieren una mayor investigación	Actividades de farmacovigilancia de rutina y adicionales propuestas	Objetivos
		o cáncer de pene, perineo, y zona perianal relacionados con los HPV 6, 11, 16 o 18; y (3) AIN o cáncer de ano relacionado con el HPV 6, 11, 16 o 18.
	Farmacovigilancia adicional: Estudio de la efectividad de 2 dosis de Gardasil en niñas	Describir la incidencia de CIN2+ a lo largo del tiempo en mujeres que recibieron dos dosis de Gardasil a los 9 a 13 años según el régimen recomendado, y compararla con la incidencia de CIN2+ en mujeres no vacunadas de la misma edad.
Información faltante: Seguridad a largo plazo		
	Farmacovigilancia adicional: Estudio Nórdico de Seguimiento a Largo Plazo (P015-21)	Monitorear a la cohorte nórdica de participantes en el estudio P015 en busca de señales de seguridad potenciales.
	Farmacovigilancia adicional: Estudio de seguimiento a largo plazo en mujeres adultas de mediana edad (P019-21)	El objetivo de seguridad del estudio P019-21 es demostrar que un régimen de 3 dosis de la vacuna qHPV resulta generalmente bien tolerado en mujeres de 24 a 50 años durante un periodo de 5 a 10 años posterior al Día 1 del estudio base, describiendo los eventos adversos serios relacionados con la vacuna o con el procedimiento del estudio, eventos adversos serios cuyo resultado fue la muerte, afecciones médicas preestablecidas, resultados del seguimiento de embarazos, y eventos adversos serios de la descendencia lactante.
	Farmacovigilancia adicional: Estudio de seguimiento a largo plazo en hombres (P020-21)	El objetivo de seguridad de P020-21 es demostrar que un régimen de 3 dosis de la vacuna qHPV resulta generalmente bien tolerado en hombres de 16 a 26 años durante un periodo de 10 años posterior al Día 1 del estudio base, describiendo los eventos adversos serios relacionados con la vacuna o con los procedimientos del estudio, eventos adversos serios cuyo resultado fue muerte, y evaluando afecciones médicas nuevas (incluido el HIV), que no estaban presentes al ingresar al estudio y que no se informaron como experiencias adversas, y afecciones nuevas que resulten potencialmente congruentes con un trastorno autoinmune.
	Farmacovigilancia adicional: Estudio de Seguimiento a Largo Plazo en Adolescentes (P018-11)	El objetivo de seguridad del estudio P018-11 es evaluar la seguridad a largo plazo de los participantes de 9 a 18 años que recibieron la vacuna, describiendo la incidencia de experiencias adversas serias (consideradas como relacionadas con la vacuna o con el procedimiento).
Información faltante: Señales de seguridad no previstas		
	Farmacovigilancia de rutina	Monitorear en busca de señales de seguridad mediante vigilancia pasiva
	Farmacovigilancia adicional: Estudio de seguridad posterior a la autorización en mujeres (P031) (se completó)	Monitorear la seguridad a corto plazo de la vacuna qHPV mediante vigilancia activa de poscomercialización
	Farmacovigilancia adicional: Estudio Nórdico de Seguimiento a Largo Plazo (P015-21)	Monitorear la seguridad a largo plazo de la vacuna qHPV (consulte los párrafos anteriores)
	Farmacovigilancia adicional: Estudio de seguimiento a largo plazo en adolescentes (P018-11)	Monitorear la seguridad a largo plazo de la vacuna qHPV (consulte los párrafos anteriores)
	Farmacovigilancia adicional: Estudio de seguimiento a largo plazo en mujeres adultas de mediana edad (P019-21)	Monitorear la seguridad a largo plazo de la vacuna qHPV (consulte los párrafos anteriores)

040KCJ

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

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

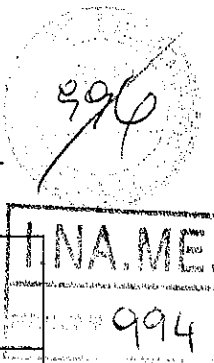


Tabla 34 Reseña de las acciones de farmacovigilancia

Áreas que requieren una mayor investigación	Actividades de farmacovigilancia de rutina y adicionales propuestas	Objetivos
	Farmacovigilancia adicional: Estudio de seguimiento a largo plazo en hombres (P020-21)	Monitorear la seguridad a largo plazo de la vacuna qHPV (consulte los párrafos anteriores)
	Farmacovigilancia adicional: Estudio de seguridad posterior a la autorización en hombres (P070)	Monitorear las señales de seguridad en el uso de rutina en hombres mediante la evaluación activa de una base de datos de atención de la salud

III.2 Actividades de farmacovigilancia adicionales para evaluar la efectividad de las medidas de minimización de riesgos

No se propone ninguna medida adicional de minimización de riesgos para la vacuna qHPV.

III.3 Estudios y otras actividades finalizadas desde la última actualización del plan de farmacovigilancia

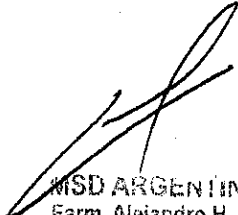
Tabla 35 Actividades de farmacovigilancia completadas

Título del estudio/ la actividad	Impacto de la vacunación en la población (VIP-)
Inquietud(es) de seguridad/ medidas de minimización de riesgos investigadas	Exposición materna a la vacuna durante el embarazo
Resumen breve de los resultados	<p>El Estudio del Impacto de la Vacuna en la Población (VIP, por sus siglas en inglés) se llevó a cabo en varios países nórdicos (Dinamarca, Islandia, Noruega, y Suecia). La seguridad en el embarazo (específicamente las anomalías congénitas) se evaluó durante los primeros 5 años posteriores a la autorización de la vacuna qHPV. Durante el período del estudio de 5 años, ya hubo 499 nacimientos con vida de mujeres con sospecha de exposición durante el embarazo a la vacuna qHPV. Entre los 499 lactantes, 27 (5,4%) tuvieron diagnóstico de anomalías congénitas. A nivel de población, se calcularon las relaciones de prevalencia resumidas estandarizadas (SPR) para anomalías congénitas en lactantes nacidos de madres con sospecha de exposición a la vacuna qHPV durante el embarazo. Las relaciones de prevalencia resumidas estandarizadas 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 nacidos de madres con sospecha de exposición durante el embarazo a la vacuna qHPV estuvo cerca de la cantidad prevista de casos que se habrían observado si las anomalías congénitas se hubieran producido con la misma frecuencia que en la población general.</p> <p>A nivel individual, todas las historias clínicas de bebés con diagnóstico de anomalías congénitas nacidos de madres con sospecha de exposición durante el embarazo a la vacuna qHPV, 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 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 temporal específica 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".</p>
Implicancias	En este estudio, no hubo indicio alguno de asociación entre la vacuna qHPV y las anomalías congénitas posteriores en la descendencia de las mujeres vacunadas.

040KCI


MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Acreditado

Confidencial


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

992

III.4 Detalles de las actividades de farmacovigilancia adicionales pendientes

Tabla 36 Actividades de farmacovigilancia adicionales requeridas para tratar inquietudes de seguridad específicas o para medir la efectividad de las medidas de minimización de riesgos (Categoría 3)

INAME
995

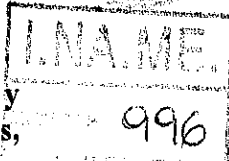
Descripción de la actividad (o título del estudio, si corresponde)	Hitos	Fechas de vencimiento
Estudios clínicos		
Protocolo 015-21 Estudio Nórdico de Seguimiento a Largo Plazo	Informe final del estudio	La fecha programada para la presentación de los datos finales es el 31 de diciembre de 2018
Protocolo 018-11 Estudio de Seguimiento a Largo Plazo en Adolescentes	Informe final del estudio	La fecha programada para la presentación de los datos finales (del Mes 126) es el 31 de junio de 2015
Protocolo 019-21 Estudio de Seguimiento a Largo Plazo en Mujeres Adultas de Mediana Edad	Informe final del estudio	La fecha programada para la presentación de los datos finales (del Año 10) es el 31 de diciembre de 2016
Protocolo 020-21 Estudio de Seguimiento a Largo Plazo en Hombres	Informe final del estudio	La fecha programada para la presentación de los datos finales es el 31 de diciembre de 2018
Otras actividades		
Protocolo 070 Estudio de Seguridad Posterior a la Autorización en Hombres	Informe final del estudio	El informe final se dispondrá dentro de 2 años a la más temprana de las fechas siguientes: fin del estudio el año 6, o acumulación del tamaño de la muestra.
	Informe preliminar anual	Presentado el 4º trimestre de 2012, y el 4º trimestre de 2013.
Estudio programado Efectividad de dos dosis de Gardasil en niñas	A determinar	A determinar

040KCJ


MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado

Confidencial


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



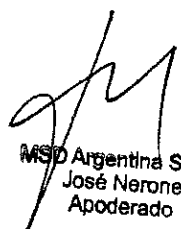
III.5 Resumen del Plan de Farmacovigilancia

Tabla 37 Estudios/ actividades de farmacovigilancia adicionales en curso y programadas en el Plan de Farmacovigilancia: Actividades impuestas, obligaciones específicas y actividades exigidas (Categorías 1 a 3)

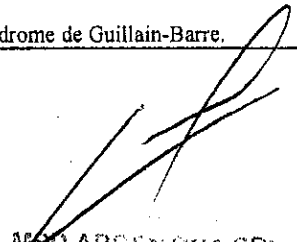
Estudio/ actividad	Objetivos	Inquietudes de seguridad tratadas	Estado	Fecha de presentación de los informes preliminares/ finales (fechas objetivo)
Estudio nórdico de seguimiento a largo plazo (P015-21) (Categoría 3)	Monitorear la seguridad a largo plazo de la vacuna qHPV	Reemplazo del tipo viral Efectividad/ inmunogenicidad a largo plazo Seguridad a largo plazo Señales de seguridad no previstas	En curso	Informe preliminar: 4º trimestre de 2010 para el primer informe, y aproximadamente cada 2 años de allí en adelante. Informe final: 31 de diciembre de 2008
Estudio de seguimiento a largo plazo en adolescentes (P018-11) (Categoría 3)	Monitorear la seguridad a largo plazo de la vacuna qHPV	Efectividad/ inmunogenicidad a largo plazo Seguridad a largo plazo Señales de seguridad no previstas	En curso	Informe preliminar: 4º trimestre de 2012 (Mes 96) Informe final: 31 de diciembre de 2015 (Mes 126)
Estudio de seguimiento a largo plazo en mujeres adultas de mediana edad (P019-21) (Categoría 3)	Monitorear la seguridad a largo plazo de la vacuna qHPV	Reemplazo del tipo viral Efectividad/ inmunogenicidad a largo plazo Seguridad a largo plazo Señales de seguridad no previstas	En curso	Informe preliminar: 31 de diciembre de 2015 (Año 8) Informe final: 31 de diciembre de 2016 (Año 10)
Estudio de seguimiento a largo plazo en hombres (P020-21) (Categoría 3)	Monitorear las señales de seguridad en el uso de rutina en hombres mediante la evaluación activa en una base de datos de atención de la salud	Efectividad/ inmunogenicidad a largo plazo Seguridad a largo plazo Señales de seguridad no previstas	En curso	Informe preliminar: 30 de abril de 2013 31 de diciembre de 2015 Informe final: 31 de diciembre de 2018
Estudio de seguridad posterior a la autorización en hombres (P070) (Categoría 3)	Monitorear las señales de seguridad en hombres mediante una evaluación sistemática en una base de datos de investigación	Síndrome de Guillain-Barre Afecciones de interés especial Señales de seguridad no previstas	En curso	Informe preliminar: 4º trimestre 2012, 4º trimestre de 2013 Informe final: 2 años después de la fecha más temprana de las siguientes: se logró el tamaño de la muestra del estudio, o fin del año 6 del estudio
Efectividad de dos dosis de Gardasil en niñas (Categoría 3)	Describir la incidencia de CIN 2+ con el transcurso del tiempo en mujeres que recibieron dos dosis de Gardasil a los 9-13 años de acuerdo con el programa recomendado, y compararla con la incidencia de CIN 2+ en mujeres sin vacunar de la misma edad	Efectividad a largo plazo	Programado	A determinar

† En el Anexo 5 se suministra una descripción completa de cada estudio.
Abreviaturas: Q= trimestre; LPO= el último paciente terminó el estudio; GBS= Síndrome de Guillain-Barre.

040KCJ


MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado

Confidencial


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

999

Tabla 38 Estudios/ actividades de farmacovigilancia adicionales completados en el Plan de Farmacovigilancia: Actividades impuestas, obligaciones específicas y actividades exigidas (Categorías 1 a 3)

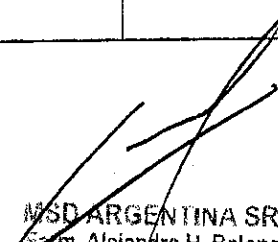
INAME
997

Estudio/ actividad	Objetivos	Inquietudes de seguridad tratadas	Estado	Fecha de presentación de los informes finales (fechas reales)
Estudio de seguridad posterior a la autorización en mujeres (P031) (Categoría 3)	<ul style="list-style-type: none"> - Monitorear los resultados de embarazos en mujeres, y las anomalías congénitas en bebés nacidos de mujeres expuestas a la vacuna qHPV durante el embarazo. - Monitorear los casos de síndrome de Guillain-Barre que tengan lugar después de la vacunación con qHPV. - Monitorear el suceso de ciertas afecciones autoinmunes, reumatológicas de interés especial. - Monitorear la seguridad a corto plazo de la vacuna qHPV mediante vigilancia de poscomercialización activa 	<ul style="list-style-type: none"> - Exposición durante el embarazo - Síndrome de Guillain-Barre - Afecciones de interés especial - Señales de seguridad no previstas 	Se completó	Informe final: 2° trimestre de 2010, 4° trimestre de 2010 Informe final revisado: 4° trimestre de 2010
Protocolo utilizando el Sistema PGRx (Categoría 3)	<ul style="list-style-type: none"> - Evaluar si el uso de la vacuna qHPV está asociado con un mayor riesgo de GBS - Monitorear en busca de signos potenciales de seguridad relacionados con ciertas afecciones de interés, utilizando el sistema PGRx 	Síndrome de Guillain-Barre Afecciones de interés general	Se completó	Informe final: 2° trimestre de 2012
Registro de embarazos (Actividad de Categoría 3)	Monitorear los resultados de embarazos en mujeres y las anomalías en bebés nacidos de mujeres expuestas a la vacuna qHPV durante el embarazo	Exposición materna a la vacuna durante el embarazo	Se completó	Informe final: 3er. trimestre de 2014

040KCJ


MSD Argentina S.R.L.
José Merone
Apoderado

Confidencial


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



1000


Tabla 38 Estudios/ actividades de farmacovigilancia adicionales completados en el Plan de Farmacovigilancia: Actividades impuestas, obligaciones específicas y actividades exigidas (Categorías 1 a 3)

Estudio/ actividad	Objetivos	Inquietudes de seguridad tratadas	Estado	Fecha de presentación de los informes finales (fechas reales)
Impacto de la vacunación en el estudio de población (P033) Categoría 3	Monitorear los resultados de los embarazos en mujeres expuestas a la vacuna qHPV durante el embarazo	Exposición durante el embarazo	Se completó	Informe final: 4º trimestre de 2014


Abreviaturas: Q= trimestre; GBS= Síndrome de Guillain-Barre

INAME
998

040KCJ

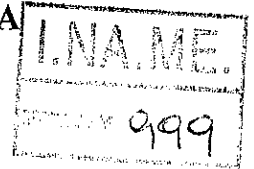

MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado

Confidencial


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

1001

PARTE IV PLANES PARA LOS ESTUDIOS DE EFICACIA POSTERIORES A LA AUTORIZACIÓN



Sustancias activas: vacuna qHPV [tipos 6, 11, 16, y 18] (recombinante, adsorbida)

Productos alcanzados: Gardasil

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: No corresponde

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

IV.1 Aplicabilidad de la eficacia a todos los pacientes de la población objetivo

La vacuna cuadrivalente contra el virus del papiloma humano (qHPV) ha sido evaluada adecuadamente en el programa de estudios clínicos completado, y no se requieren estudios de eficacia adicionales posteriores a la autorización para avalar el uso de la vacuna qHPV en los sujetos de la población objetivo.

La eficacia de la vacuna qHPV se demostró en el programa de desarrollo clínico en mujeres de 16 a 45 años y en hombres de 16 a 26 años. La autorización para preadolescentes y adolescentes (niños y niñas de 9 a 15 años) se basó en la creación de un puente de los datos de inmunogenicidad de las mujeres adultas jóvenes, ya que las evaluaciones de eficacia no eran factibles en la población de 9 a 15 años. Es así como se halla en curso el monitoreo de la efectividad y persistencia a largo plazo de la respuesta inmunológica en poblaciones inicialmente vacunadas como la de los preadolescentes y adolescentes, el cual se completará el Mes 126 (~ 10 años de seguimiento posterior a la vacunación).

IV.2 Tablas de los estudios de eficacia posteriores a la autorización

La eficacia/ efectividad de la vacuna qHPV en las indicaciones: MUJERES: Prevención del cáncer de cuello de útero, de vulva, y de ano, lesiones precancerosas o displásicas, verrugas genitales, e infecciones persistentes provocadas por el virus del papiloma humano (HPV). HOMBRES: Prevención de las lesiones en genitales externos, infecciones persistentes, cáncer de ano, y lesiones anales precancerosas o displásicas provocadas por el HPV, ha sido evaluada adecuadamente en el programa de estudios clínicos completados, y no se requieren estudios de eficacia adicionales posteriores a la autorización para avalar el uso de la vacuna qHPV tal como se describe en el Resumen de Características del Producto propuesto.

IV.3 Resumen del Plan de Desarrollo de Eficacia posterior a la autorización

No existe ningún estudio de eficacia en curso o propuesto posterior a la autorización para la vacuna qHPV.

IV.4 Resumen de los estudios de eficacia posteriores a la autorización completados

No existe ningún estudio de eficacia completados posterior a la autorización para la vacuna qHPV.

040KCJ

MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apedemata

Confidencial

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

1002

L.N.A.M.E.
1000

PARTE V MEDIDAS DE MINIMIZACIÓN DE RIESGOS

Sustancias activas: vacuna qHPV [tipos 6, 11, 16, y 18] (recombinante, adsorbida)

Productos alcanzados: Gardasil

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: 31 de diciembre de 2013

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

V.1 Medidas de minimización de riesgos por inquietud de seguridad

Tabla 39 Plan de minimización de riesgos para exposición durante el embarazo

Inquietud de seguridad	Riesgo importante identificado: Exposición durante el embarazo
Objetivos de las medidas de minimización de riesgos	Informar a los profesionales de la salud que la vacuna qHPV no está recomendada durante el embarazo
Medidas de minimización de riesgos de rutina	Texto en el Resumen de Características del Producto Sin cambios Comentario Las acciones descritas en el plan de farmacovigilancia se consideran apropiadas para tratar el riesgo identificado de exposición durante el embarazo. Otras medidas de rutina de minimización de riesgos Comunicación a través de la información del producto para profesionales y pacientes. La información del producto para la vacuna qHPV advierte que la vacuna no debe ser utilizada en el embarazo.
Cómo se medirá la efectividad de las medidas de minimización de riesgos para la inquietud de seguridad	Derivaciones por parte de los profesionales de la salud de mujeres que hayan estado expuestas en forma accidental a la vacuna 9vHPV durante el embarazo, para incorporarlas al Registro de Embarazos. Se llevará a cabo una revisión de los datos recopilados sobre exposición materna a la vacuna 9vHPV durante el embarazo, en forma rutinaria
Criterios para evaluar el éxito de las medidas propuestas de minimización de riesgos	Se completará 5 años y más de recopilación de datos y se prepararán los informes anuales que la acompañan, para el Registro de Embarazos.
Fechas de evaluación programadas	A intervalos de 1 año durante los 6 años iniciales posteriores a la aprobación de la vacuna qHPV. Los datos definitivos se incluirán en el PSUR de julio de 2014.
Resultados de la efectividad de las medidas	No corresponde
Impacto de la minimización de riesgos	
Comentario	

040KCJ

MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado

Confidencial

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

1003

Tabla 40 Plan de minimización de riesgos para Complicación con el Dispositivo Médico

Inquietud de seguridad	Riesgo importante identificado: Complicación con el dispositivo médico
Objetivos de las medidas de minimización de riesgos	Reducir los eventos de complicaciones con el dispositivo médico asociadas con el uso de la jeringa prellenada
Medidas de minimización de riesgos de rutina	<p>Texto en el Resumen de Características del Producto Sin cambios</p> <p>Comentario Las acciones descritas en el plan de farmacovigilancia se consideran apropiadas para tratar el riesgo identificado de complicación con el dispositivo médico.</p> <p>Otras medidas de rutina de minimización de riesgos Comunicación a través de la información del producto para profesionales. Se revisaron las instrucciones sobre el uso de la jeringa de seguridad prellenada en la Sección Posología y Administración.</p>
Cómo se medirá la efectividad de las medidas de minimización de riesgos para la inquietud de seguridad	Revisión de rutina de los datos posteriores a la comercialización para informes de complicación con el dispositivo médico..
Criterios para evaluar el éxito de las medidas propuestas de minimización de riesgos	Se prevé que las tasas de informes declinarán con el tiempo.
Fechas de evaluación programadas	Revisión de la farmacovigilancia de rutina
Resultados de la efectividad de las medidas	La tasa de informes para complicación con el dispositivo médico disminuyó de 50 por millón de dosis distribuidas en 2006 a 1 por millón de dosis en 2011, y a menos de 1 informe por millón de dosis distribuidas en 2012 y 2013.
Impacto de la minimización de riesgos	Los eventos de complicación con el dispositivo médico y temas relacionados de subdosis, etc. no constituyen más una inquietud de seguridad.
Comentario	

LINEA ME
 1001


 MSD Argentina S.R.L.
 José Nerone
 Apoderado

Confidencial


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

040KCJ

1004

Tabla 41 Plan de minimización de riesgos para Hipersensibilidad

INAME
 1002

Inquietud de seguridad	Riesgo importante identificado: Hipersensibilidad
Objetivos de las medidas de minimización de riesgos	Comunicar claramente las contraindicaciones de uso, e informar a los médicos y a los pacientes las reacciones adversas informadas de hipersensibilidad
Medidas de minimización de riesgos de rutina	<p>Texto en el Resumen de Características del Producto Sin cambios</p> <p>Comentario Las acciones descritas en el plan de farmacovigilancia se consideran apropiadas para tratar el riesgo identificado de hipersensibilidad.</p> <p>Otras medidas de rutina de minimización de riesgos Comunicación a través de la información del producto para profesionales y pacientes. La información sobre el producto para la vacuna qHPV señala que está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la vacuna. También señala que las personas que desarrollan síntomas indicativos de hipersensibilidad luego de recibir una dosis de la vacuna qHPV no deben recibir dosis adicionales. Las reacciones de hipersensibilidad se encuentran enumeradas en la sección de poscomercialización. Se incluyó información sobre hipersensibilidad en las Secciones de Contraindicaciones, Precauciones, y Efectos Colaterales de Poscomercialización de la información sobre el producto.</p>
Cómo se medirá la efectividad de las medidas de minimización de riesgos para la inquietud de seguridad	Revisión de los informes de hipersensibilidad de poscomercialización; monitorear su severidad y frecuencia
Criterios para evaluar el éxito de las medidas propuestas de minimización de riesgos	Los cambios en la severidad y la frecuencia pueden justificar la reevaluación de la medida.
Fechas de evaluación programadas	Las reacciones de hipersensibilidad se analizarán e informarán en los Informes de Actualización Periódica de Seguridad durante 3 años después de la autorización del producto. Se completaron Se continuará monitoreando mediante farmacovigilancia de rutina.
Resultados de la efectividad de las medidas	No corresponde
Impacto de la minimización de riesgos	No corresponde
Comentario	


 MSD Argentina S.R.L.
 José Nerone
 Apoderado


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

Confidencial

040KCJ

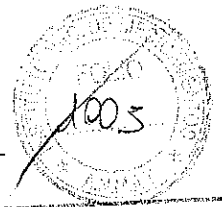
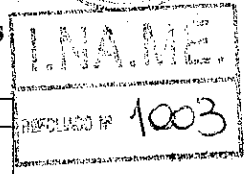


Tabla 42 Plan de minimización de riesgos para Síncope con Caída cuyo Resultado es Lesión



Inquietud de seguridad	Riesgo importante identificado: Síncope con Caída cuyo Resultado es Lesión
Objetivos de las medidas de minimización de riesgos	<p>a. Comunicar claramente el potencial de síncope luego de cualquier vacunación, en especial en adolescentes y adultos jóvenes.</p> <p>b. Informar a los médicos y a los pacientes que pueden ocurrir caídas asociadas a síncope, y sugerir medidas de prevención apropiadas.</p>
Medidas de minimización de riesgos de rutina	<p>Texto en el Resumen de Características del Producto Sin cambios</p> <p>Comentario Las acciones descritas en el plan de farmacovigilancia se consideran apropiadas para tratar el riesgo identificado de síncope con caída cuyo resultado es lesión.</p> <p>Otras medidas de rutina de minimización de riesgos Comunicación a través de la información del producto para profesionales. Se agregó el texto siguiente a la sección Precauciones de la información sobre el producto: Después de la vacunación con qHPV se produjo síncope, algunas veces asociado con caída. Por lo tanto, los sujetos vacunados deben ser observados minuciosamente durante aproximadamente 15 minutos después de la administración de la vacuna qHPV.</p>
Cómo se medirá la efectividad de las medidas de minimización de riesgos para la inquietud de seguridad	Se llevará a cabo una revisión de los datos recopilados sobre síncope después de la administración de la vacuna qHPV en forma rutinaria.
Criterios para evaluar el éxito de las medidas propuestas de minimización de riesgos	Se prevé que la tasa de informes para síncope con caída disminuirá con el transcurso del tiempo.
Fechas de evaluación programadas	Farmacovigilancia en curso.
Resultados de la efectividad de las medidas	La tasa de informes general para síncope disminuyó de 44 a 33 informes por millón de dosis distribuidas desde el 30 de noviembre de 2011 hasta el 31 de diciembre de 2013. En forma similar, la tasa de informes de "síncope con caída" disminuyó de 3,4 a 2,3 informes por millón de dosis distribuidas en el mismo período.
Impacto de la minimización de riesgos	No corresponde
Comentario	

MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado

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

Confidencial

1006

Tabla 43 Plan de minimización de riesgos para reemplazo del tipo viral


Inquietud de seguridad	Riesgo potencial importante: Reemplazo del Tipo Viral
Objetivos de las medidas de minimización de riesgos	No se propone ninguna minimización del riesgo.

I.N.A.M.E.
REPLAZO Nº 1004

Tabla 44 Plan de minimización de riesgos para Síndrome de Guillain-Barre

Inquietud de seguridad	Riesgo potencial importante: Síndrome de Guillain-Barre
Objetivos de las medidas de minimización de riesgos	Informar a los profesionales de la salud el potencial para Síndrome de Guillain-Barre luego de la vacunación
Medidas de minimización de riesgos de rutina	Texto en el Resumen de Características del Producto Sin cambios
	Comentario Otras medidas de rutina de minimización de riesgos Comunicación a través de la información del producto. Se agregó el Síndrome de Guillain-Barre a la información del producto a fin de informar a los profesionales de la salud.
Cómo se medirá la efectividad de las medidas de minimización de riesgos para la inquietud de seguridad	Se llevará a cabo una revisión de los datos recopilados sobre Síndrome Guillain Barre después de la administración de la vacuna qHPV en forma rutinaria.
Criterios para evaluar el éxito de las medidas propuestas de minimización de riesgos	Los profesionales de la salud informan casos de Síndrome de Guillain-Barre luego de la administración de la vacuna qHPV a la Compañía. Cualquier cambio en la severidad y frecuencia del evento puede justificar la reevaluación de la medida.
Fechas de evaluación programadas	Se llevarán a cabo revisiones de señales acumuladas como mínimo a intervalos de 6 meses luego de la primera autorización de comercialización durante los 3 años de autorización iniciales, y luego anualmente durante 2 años adicionales.
Resultados de la efectividad de las medidas	No corresponde
Impacto de la minimización de riesgos	No corresponde
Comentario	


MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado


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

Confidencial



Tabla 45 Plan de minimización de riesgos para afecciones de interés especial

Inquietud de seguridad	Riesgo potencial importante: Afecciones de Interés Especial
Objetivos de las medidas de minimización de riesgos	Informar a los profesionales de la salud el potencial de que ocurra Encefalomielitis diseminada aguda (ADEM) después de la vacunación
Medidas de minimización de riesgos de rutina	<p>Texto en el Resumen de Características del Producto Se debe presentar una variación de tipo II para agregar <i>Encefalomielitis diseminada aguda</i> (ADEM) al Resumen de las Características del Producto en la Unión Europea</p> <p>Comentario</p> <p>Otras medidas de rutina de minimización de riesgos Ninguna.</p>
Cómo se medirá la efectividad de las medidas de minimización de riesgos para la inquietud de seguridad	Se llevará a cabo una revisión en forma rutinaria de los datos recopilados sobre ADEM después de la administración de la vacuna qHPV.
Criterios para evaluar el éxito de las medidas propuestas de minimización de riesgos	Los profesionales de la salud informan casos de ADEM luego de la administración de la vacuna qHPV a la Compañía. Cualquier cambio en la severidad y frecuencia del evento puede justificar la reevaluación de la medida.
Fechas de evaluación programadas	Se llevarán a cabo revisiones de señales acumuladas como mínimo a intervalos de 6 meses luego de la primera autorización de comercialización durante los 3 años de autorización iniciales, y luego anualmente durante 2 años adicionales.
Resultados de la efectividad de las medidas	No corresponde
Impacto de la minimización de riesgos	No corresponde
Comentario	

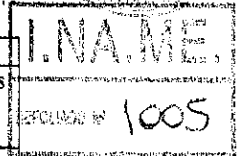


Tabla 46 Plan de minimización de riesgos para efectividad/ inmunogenicidad a largo plazo

Inquietud de seguridad	Información faltante importante: Efectividad/ inmunogenicidad a largo plazo
Objetivos de las medidas de minimización de riesgos	No se propone ninguna minimización del riesgo.

Tabla 47 Plan de minimización de riesgos para Seguridad a largo plazo

Inquietud de seguridad	Información faltante importante: Reemplazo del Tipo Viral
Objetivos de las medidas de minimización de riesgos	No se propone ninguna minimización del riesgo.


MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Aboderado

Confidencial


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

1008

Tabla 48 Plan de minimización de riesgos para señales de seguridad no previstas

Inquietud de seguridad	Información faltante importante: Señales de seguridad no previstas
Objetivos de las medidas de minimización de riesgos	No se propone ninguna minimización del riesgo.


INA.ME.
1006

V.2 Fracaso de las medidas de minimización de riesgos

Las inquietudes de seguridad importantes para la vacuna qHPV se minimizan mediante medidas de minimización de riesgos de rutina, únicamente.

V.3 Tabla resumen de las medidas de minimización de riesgos

Inquietud de seguridad	Medidas de minimización de riesgos de rutina	Medidas adicionales de minimización de riesgos
Riesgos identificados importantes		
Exposición durante el embarazo	Minimización de riesgos de rutina mediante la comunicación a través de la información del producto para profesionales y para el paciente	Ninguna
Complicación con el dispositivo médico	Minimización de riesgos de rutina mediante la comunicación a través de la información del producto para profesionales. Se revisaron las instrucciones sobre el uso de la jeringa de seguridad prellenada en la Sección Posología y Administración	Ninguna
Hipersensibilidad	Minimización de riesgos de rutina mediante la comunicación a través de la información del producto para profesionales y pacientes. La información referida a hipersensibilidad se ha incluido en las Secciones Contraindicaciones, Precauciones, y Efectos Colaterales de Poscomercialización de la información sobre el producto	Ninguna
Síncope con caída cuyo resultado es lesión	Minimización de riesgos de rutina mediante la comunicación a través de la información del producto para profesionales. Se ha agregado el texto siguiente a la sección Precauciones de la información sobre el producto: Síncope, se ha producido algunas veces asociado con caída después de la vacunación con qHPV. Por lo tanto se debe observar minuciosamente al vacunado durante aproximadamente 15 minutos después de la administración de la vacuna.	Ninguna


MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado


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

Confidencial

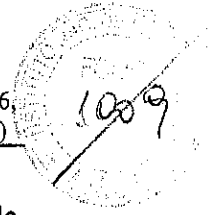
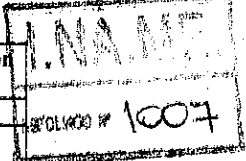
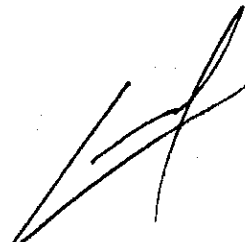


Tabla 49 Resumen de las inquietudes de seguridad y actividades de minimización de riesgos

Inquietud de seguridad	Medidas de minimización de riesgos de rutina	Medidas adicionales de minimización de riesgos
Riesgos potenciales importantes		
Reemplazo del tipo viral	Al momento no se requirió ninguna. Existe la necesidad de determinar las acciones futuras basándose en los datos	Ninguna
Síndrome de Guillain-Barre	Minimización de riesgos de rutina mediante la comunicación a través de la información del producto. El Síndrome de Guillain-Barre se agregó a la información sobre el producto a fin de informar a los médicos y profesionales de la salud.	Ninguna
Afecciones de interés especial	Se debe presentar una variación de tipo II para agregar <i>Encefalomyelitis diseminada aguda</i> (ADEM) al Resumen de las Características del Producto en la Unión Europea. No se requiere ninguna para otras afecciones de interés en este momento. Existe la necesidad de determinar las acciones futuras basándose en los datos.	Ninguna
Información faltante		
Efectividad/ inmunogenicidad a largo plazo	No se requiere ninguna en este momento. Existe la necesidad de determinar las acciones futuras basándose en los datos.	Ninguna
Seguridad a largo plazo	No se requiere ninguna en este momento. Existe la necesidad de determinar las acciones futuras basándose en los datos.	Ninguna
Señales de seguridad no previstas	No se requiere ninguna en este momento. Existe la necesidad de determinar las acciones futuras basándose en los datos.	Ninguna




 MSD Argentina S.R.L.
 José Nerone
 Apoderado


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

Confidencial

040KCJ

1010

REFERENCIAS

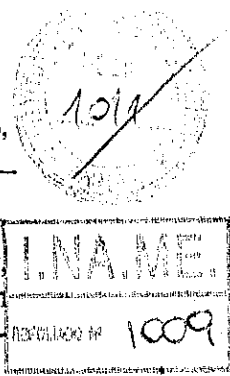
- [Ref. 5.3.5.1: 03PT6N] MRL Clinical Study Report (Synopsis), Multicenter Study: Study of Pilot Manufacturing Lot of HPV 16 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine in the Prevention of HPV 16 Infection in 16- to 23-Year-Old Females (Protocol 005). NAME
1008
- [Ref. 5.3.5.1: 03PTJ5] MRL Clinical Study Report (Synopsis), Multicenter Study: A Placebo-Controlled, Dose-Ranging Study of Quadrivalent HPV Virus-Like Particle (VLP) Vaccine in 16- to 23-Year-Old Women (Protocol 007).
- [Ref. 5.3.5.1: 03PWHM] MRL Clinical Study Report (Synopsis), Multicenter Study: Immunogenicity and Safety of Quadrivalent HPV (Types 6, 11, 16, 18) L1 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine in 16- to 23-Year-Old Women When Administered Alone or Concomitantly With Hepatitis B Vaccine (Recombinant) - the F.U.T.U.R.E. I Study (Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease) (Protocol 011).
- [Ref. 5.3.5.1: 03QDZC] MRL Clinical Study Report (Synopsis), Multicenter Study: A Randomized, Worldwide, Placebo-Controlled, Double-Blind Study to Investigate the Safety, Immunogenicity, and Efficacy on the Incidence of HPV 16-/18-Related CIN 2/3 or Worse of the Quadrivalent HPV (Types 6, 11, 16, 18) L1 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine in 16- to 23-Year-Old Women - The FUTURE II Study (Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease) (Protocol 015).
- [Ref. 5.3.5.1: 03QFVN] MRL Clinical Study Report (Synopsis), Multicenter Study: Safety, Immunogenicity, and Efficacy of GARDASIL™ (Human Papillomavirus [Types 6, 11, 16, 18] Recombinant Vaccine) in Mid-Adult Women—The FUTURE III (Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ecto Cervical Cancer) Study (Protocol 019).
- [Ref. 5.3.5.1: 03QFWG] Special Report: Updated and additional analyses on the impact of quadrivalent human papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine on the incidence of cervical or external genital disease related to HPV types not included in the vaccine in young women (evaluation of cross-protection and HPV type replacement) (Protocols 013 and 015), 2007.

040KCJ


MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado

Confidencial


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



- [Ref. 5.3.5.1: 03QPD0] MRL Clinical Study Report (Synopsis), Multicenter Study: An open-label, randomized, multicenter study of the safety, tolerability, and immunogenicity of GARDASIL™ given concomitantly with REPEVAX™ in healthy adolescents 11-17 years of age (Protocol 024).
- [Ref. 5.3.5.1: 03QPG3] MRL Clinical Study Report (Synopsis), Multicenter Study: An Open-Label, Randomized, Multicenter Study of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of Quadrivalent HPV Vaccine Given Concomitantly With Menactra™ and ADACEL™ in Healthy Adolescents 11-17 Years of Age (Protocol 025).
- [Ref. 5.3.5.1: 03R0N7] MRL Clinical Study Report (Synopsis), Multicenter Study: Safety, Immunogenicity, and Efficacy of GARDASIL™ (Human Papillomavirus [Types 6, 11, 16, 18] Recombinant Vaccine) in Mid-Adult Women - The FUTURE III (Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ecto Cervical Cancer) Study (Protocol 019).
- [Ref. 5.3.5.1: 03R3KL] MRL Clinical Study Report (Synopsis), Multicenter Study: A Study to Evaluate the Efficacy of GARDASIL in Reducing the Incidence of HPV 6-, 11-, 16-, and 18-Related External Genital Warts, PIN, Penile, Perianal and Perineal Cancer, and the Incidence of HPV 6-, 11-, 16-, and 18-Related Genital Infection in Young Men (Protocol 020).
- [Ref. 5.3.5.3: 03QFC3] Genital Human Papillomavirus (HPV) infection in midadult (24-to 45-year-old) women: natural history and disease burden, 21-Nov-2007.
- [Ref. 5.3.5.4: 03QFJK] Updated evaluation of congenital anomalies in pregnancy outcomes of subjects enrolled in the clinical development program for qHPV vaccine (quadrivalent HPV [types 6, 11, 16, 18] L1 VLP Vaccines), 2007.
- [Ref. 5.3.6: 03RC7D] A Post-Licensure Surveillance Program for the Safety of GARDASIL™ in a Managed Care Organization Setting: V501: GARDASIL™ [Human Papillomavirus Quadrivalent (Types 6, 11, 16, and 18) Vaccine, Recombinant] Revised Final Report December 2010 (Protocol 031-02), 13-Dec-2010.


MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado

Confidencial


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

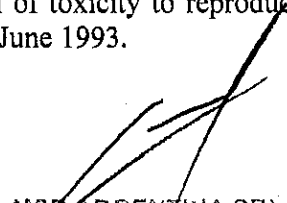
1012

- [Ref. 5.4: 03PGDG] Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003;348(6):518-27.
- [Ref. 5.4: 03PGG6] Braun MM, Patriarca PA, Ellenberg SS. Syncope after immunization. Arch Pediatr Adolesc Med 1997;151:255-9.
- [Ref. 5.4: 03PLN7] Winer RL, Lee S-K, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. Am J Epidemiol 2003;157(3):218-26.
- [Ref. 5.4: 03PLNC] Liaw K-L, Hildesheim A, Burk RD, Gravitt P, Wacholder S, Manos MM, et al. A prospective study of human papillomavirus (HPV) type 16 DNA detection by polymerase chain reaction and its association with acquisition and persistence of other HPV types. J Infect Dis 2001;183:8-15.
- [Ref. 5.4: 03PSY6] Giuliano AR, Harris R, Sedjo RL, Baldwin S, Roe D, Papenfuss MR, et al. Incidence, prevalence, and clearance of type-specific human papillomavirus infections: the young women's health study. J Infect Dis 2002;186:462-9.
- [Ref. 5.4: 03PVNT] Food and Drug Administration Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for industry: considerations for reproductive toxicity studies for preventive vaccines for infectious disease indications: draft guidance.
- [Ref. 5.4: 03PVNV] The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for guidance on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines CPMP/SWP/465/95.
- [Ref. 5.4: 03PVNW] World Health Organization. WHO guidelines on nonclinical evaluation of vaccines, adopted by the 54th Meeting of the WHO Expert Committee on Biological Standardization, 17-21 November 2003.
- [Ref. 5.4: 03PVNY] International Conference on Harmonisation. ICH harmonised tripartite guideline: detection of toxicity to reproduction for medicinal products, S5A, 24 June 1993.

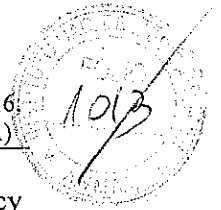
I.N.A.M.E.
ENCUADRO N° 1010



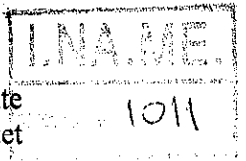
MSD Argentina S.R.L. Confidencial
José Nerone
Apoderado



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



- [Ref. 5.4: 03PWQ2] Scott JR. In: Scott JR, Di Saia PJ, Hammond CB, Spellacy WN, eds. Early pregnancy loss. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999:143-53.
- [Ref. 5.4: 03PWY8] Fox R, Pillai M, Porter H, Gill G. The management of late fetal death: a guide to comprehensive care. Br J Obstet Gynaecol 1997;104:4-10.
- [Ref. 5.4: 03PX52] Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, et al. Incidence of early loss of pregnancy. N Engl J Med 1988;319(4):189-94.
- [Ref. 5.4: 03PXL7] Wilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR. Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy. N Engl J Med 1999;340(23):1796-9.
- [Ref. 5.4: 03PXL8] March of Dimes Birth Defects Foundation. Stillbirth: professionals & researchers quick reference and fact sheets.
- [Ref. 5.4: 03PXL9] Wang X, Chen C, Wang L, Chen D, Guang W, French J. Conception, early pregnancy loss, and time to clinical pregnancy: a population-based prospective study. Fertil Steril 2003;79(3):577-84.
- [Ref. 5.4: 03PXN7] Professionals & researchers: quick references and fact sheets birth defects.
- [Ref. 5.4: 03PXS2] Lawn J, Shibuya K, Stein C. No cry at birth: global estimates of intrapartum stillbirths and intrapartum-related neonatal deaths. Bull World Health Organ 2005;83(6):409-17, A-N.
- [Ref. 5.4: 03PZR8] Doran MF, Pond GR, Crowson CS, O'Fallon WM, Gabriel SE. Trends in incidence and mortality in rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota, over a forty-year period. Arthritis Rheum 2002;46(3):625-31.
- [Ref. 5.4: 03Q0L0] Winer RL, Koutsky LA. Human papillomavirus through the ages. J Infect Dis 2005;191:1787-9.



MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado

Confidencial

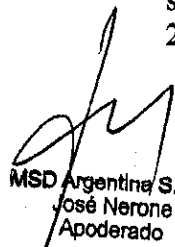
MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO

040KCJ

1014
1012

- [Ref. 5.4: 03Q438] Syrjänen K, Hakama M, Saarikoski S, Väyrynen M, Yliskoski M, Syrjänen S, et al. Prevalence, incidence, and estimated life-time risk of cervical human papillomavirus infections in a nonselected Finnish female population. Sex Transm Dis 1990;17(1):15-9.
- [Ref. 5.4: 03Q4CM] Thomas KK, Hughes JP, Kuypers JM, Kiviat NB, Lee S-K, Adam DE, et al. Concurrent and sequential acquisition of different genital human papillomavirus types. J Infect Dis 2000;182:1097-102.
- [Ref. 5.4: 03QD5M] Muñoz N, Méndez F, Posso H, Molano M, van den Brule AJC, Ronderos M, et al. Incidence, duration, and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal cytological results. J Infect Dis 2004;190:2077-87.
- [Ref. 5.4: 03QDMX] Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. J Natl Cancer Inst Monogr 2003;31:14-9.
- [Ref. 5.4: 03QDWT] Peyton CL, Gravitt PE, Hunt WC, Hundley RS, Zhao MF, Apple RJ, et al. Determinants of genital human papillomavirus detection in a US population. J Infect Dis 2001;183:1554-64.
- [Ref. 5.4: 03QGVM] Siegrist C-A, Lewis EM, Eskola J, Evans S.J.W., Black SB. Human papilloma virus immunization in adolescent and young adults: a cohort study to illustrate what events might be mistaken for adverse reactions. Pediatr Infect Dis J 2007;26(11):979-84.
- [Ref. 5.4: 03QH YM] Prevots DR, Sutter RW. Assessment of Guillain-Barré syndrome mortality and morbidity in the United States: implications for acute flaccid paralysis surveillance. J Infect 1997;175(Suppl 1):S151-S155.
- [Ref. 5.4: 03QHYN] Rodriguez M, Siva A, Cross SA, O'Brien PC, Kurland LT. Optic neuritis: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. Neurology 1995;45:244-50.
- [Ref. 5.4: 03QHYP] Centers for Disease Control and Prevention. Surveillance for safety after immunization: vaccine adverse event reporting system (VAERS) - United States, 1991-2001. MMWR 2003;52(SS-1):1-24.

040KCJ


MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado

Confidencial


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

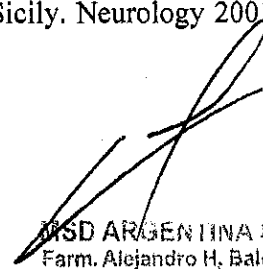
1015

- [Ref. 5.4: 03QHYQ] Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, Braun MM, DeStefano F, Black SB, et al. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics* 2003;112(4):815-20.
- [Ref. 5.4: 03QHYR] Bohlke K, Davis RL, DeStefano F, Marcy SM, Braun MM, Thompson RS. Epidemiology of anaphylaxis among children and adolescents enrolled in a health maintenance organization. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(3):536-42.
- [Ref. 5.4: 03QHYT] Centers for Disease Control and Prevention. Guillain- Barré Syndrome among recipients of Menactra® meningococcal conjugate vaccine - United States, June 2005 - September 2006. *MMWR* 2006;55(41):1120-4.
- [Ref. 5.4: 03QHYV] Gupta R, Sheikh A, Strachan DP, Anderson HR. Burden of allergic disease in the UK: secondary analyses of national databases. *Clin Exp Allergy* 2004;34:520-6.
- [Ref. 5.4: 03QHYW] Leone R, Conforti A, Venegoni M, Motola D, Moretti U, Meneghelli I, et al. Drug-induced anaphylaxis case/non-case study based on an Italian pharmacovigilance database. *Drug Safety* 2005;28(6):547-56.
- [Ref. 5.4: 03QHYX] Lunn MPT, Manji H, Choudhary PP, Hughes RAC, Thomas PK. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a prevalence study in south east England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:677-80.
- [Ref. 5.4: 03QHYZ] Mayr WT, Pittock SJ, McClelland RL, Jorgensen NW, Noseworthy JH, Rodriguez M. Incidence and prevalence of multiple sclerosis in Olmsted County, Minnesota, 1985-2000. *Neurology* 2003;61:1373-7.
- [Ref. 5.4: 03QHZ0] Patja A, Davidkin I, Kurki T, Kallio MJT, Valle M, Peltola H. Serious adverse events after measles-mumps-rubella vaccination during a fourteen-year prospective follow-up. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(12):1127-34.
- [Ref. 5.4: 03QHZ2] Nicoletti A, Lo Bartolo ML, Lo Fermo S, Cocuzza V, Panetta MR, Marletta C, et al. Prevalence and incidence of multiple sclerosis in Catania, Sicily. *Neurology* 2001;56:62-6.

1013



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




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



- [Ref. 5.4: 03QHZ3] Patja A, Makinen-Kiljunen S, Davidkin I, Paunio M, Peltola H. Allergic reactions to measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 2001;107(2):1-7.
- [Ref. 5.4: 03QHZ4] Peng MM, Jick H. A population-based study of the incidence, cause, and severity of anaphylaxis in the United Kingdom. *Arch Intern Med* 2004;164:317-9.
- [Ref. 5.4: 03QHZ5] Pool V, Braun MM, Kelso JM, Mootrey G, Chen RT, Yunginger JW, et al. Prevalence of anti-gelatin IgE antibodies in people with anaphylaxis after measles-mumps-rubella vaccine in the United States. *Pediatrics* 2002;110(6):1-9.
- [Ref. 5.4: 03QHZ7] Simons FER, Peterson S, Black CD. Epinephrine dispensing patterns for an out-of-hospital population: a novel approach to studying the epidemiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110(4):647-51.
- [Ref. 5.4: 03QHZF] Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet* 2006;368:601-11.
- [Ref. 5.4: 03QHZG] Danchenko N, Satia JA, Anthony MS. Epidemiology of systemic lupus erythematosus: a comparison of worldwide disease burden. *Lupus* 2006;15:308-18.
- [Ref. 5.4: 03QHZH] Leake JAD, Albani S, Kao AS, Senac MO, Billman GF, Nespeca MP, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in childhood: epidemiologic, clinical and laboratory features. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(8):756-64.
- [Ref. 5.4: 03QHZJ] Abdel-Nasser AM, Rasker JJ, Vaikenburg HA. Epidemiological and clinical aspects relating to the variability of rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1997;27(2):123-40.
- [Ref. 5.4: 03QHZK] Sejvar JJ, Kohl KS, Bilynsky R, Blumberg D, Cvetkovich T, Galama J, et al. Encephalitis, myelitis, and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM): Case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2007;25:5771-92.

1014
I.N.A.M.E.
1014

040KCJ



MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado

Confidencial


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

1017
I.N.A.M.E.
1015

- [Ref. 5.4: 03QHZZM] Johnson AE, Gordon C, Palmer RG, Bacon PA. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in Birmingham, England. Relationship to ethnicity and country of birth. *Arthritis Rheum* 1995;38(4):551-8.
- [Ref. 5.4: 03QHZZN] Peterson LS, Mason T, Nelson AM, O'Fallon WM, Gabrie SE. Juvenile rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota 1960-1993. Is the epidemiology changing? *Arthritis Rheum* 1996;39(8):1385-90.
- [Ref. 5.4: 03QHZZQ] Somers EC, Thomas SL, Smeeth L, Schoonen WM, Hall AJ. Incidence of systemic lupus erythematosus in the United Kingdom, 1990-1999. *Arthritis Rheum (Arthritis Care & Research)* 2007;57(4):612-8.
- [Ref. 5.4: 03QHZZS] Helmick CG, Felson DT, Lawrence RC, Gabriel S, Hirsch R, Kwoh CK, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part I. *Arthritis Rheum* 2008;58(1):15-25.
- [Ref. 5.4: 03QHZZW] Bojić L, Ivanišević M, Siničić A, Lešin M, Rogošić V, Mandić Z, et al. The incidence of optic neuritis in Split-Dalmatia County, Croatia. *Coll Antropol* 2004;28(1):343-7.
- [Ref. 5.4: 03QHZZX] Wang C, Crapo LM. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26(1):189-218.
- [Ref. 5.4: 03QHZZY] Berglund J, Christensen SB, Hallengren B. Total and agespecific incidence of Graves' thyrotoxicosis, toxic nodular goitre and solitary toxic adenoma in Malmö 1970-74. *J Intern Med* 1990;227:137-41.
- [Ref. 5.4: 03QJ06] Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993;34(3):453-8.
- [Ref. 5.4: 03QJ08] Kotsopoulos IAW, van Merode T, Kessels FGH, de Krom MCTF, Knottnerus JA. Systematic review and metaanalysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia* 2002;43(11):1402-9.


MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado

Confidencial


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

1018

NAME
1016

[Ref. 5.4: 03QJ09] Kotsopoulos I, de Krom M, Kessels F, Lodder J, Troost J, Twellaar M, et al. Incidence of epilepsy and predictive factors of epileptic and non-epileptic seizures. *Seizure* 2005;14(3):175-82.

[Ref. 5.4: 03QJ0C] Erlewyn-Lajeunesse M, Bonhoeffer J, Ruggeberg JU, Heath PT. Anaphylaxis as an adverse event following immunisation. *J Clin Pathol* 2007;60(7):737-9.

[Ref. 5.4: 03QJ0D] Johannes CB, Ziyadeh N, Seeger JD, Tucker E, Reiter C, Faich G. Incidence of allergic reactions associated with antibacterial use in a large, managed care organisation. *Drug Saf* 2007;30(8):705-13.

[Ref. 5.4: 03QJ0F] Ruggeberg JU, Gold MS, Bayas JM, Blum MD, Bonhoeffer J, Friedlander S, et al. Anaphylaxis: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2007;25(31):5675-84.

[Ref. 5.4: 03QJ0G] Yocum MW, Butterfield JH, Klein JS, Volcheck GW, Schroeder DR, Silverstein MD. Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted County: A population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(2):452-6.

[Ref. 5.4: 03QJ2B] Hauser WA, Beghi E. First seizure definitions and worldwide incidence and mortality. *Epilepsia* 2008;49(Suppl 1):8-12.

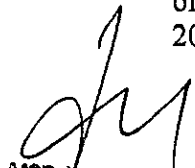
[Ref. 5.4: 03QJ34] Neugut AI, Ghatak AT, Miller RL. Anaphylaxis in the United States: An investigation into its epidemiology. *Arch Intern Med* 2001;161(1):15-21.

[Ref. 5.4: 03QJ3R] Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor's principles of neurology: chapter 18, faintness and syncope: clinical features of syncope. 8th ed. New York (NY): McGraw-Hill, Inc., 2005:


[Ref. 5.4: 03QJ4D] Manners PJ, Bower C. Worldwide prevalence of juvenile arthritis--why does it vary so much? *J Rheumatol* 2002;29:1520-30.

[Ref. 5.4: 03QJFR] World Health Organization. Report of a WHO scientific group: The burden of musculoskeletal conditions at the start of the new millennium (WHO Technical Report Series 919), 2003; pgs 19-24, 177-218.

040KCJ


MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado

Confidencial

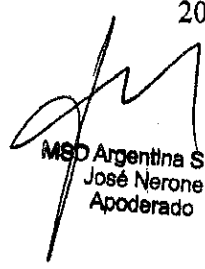

MSD ARGENTINA SRL
Farm. Alejandro H. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO

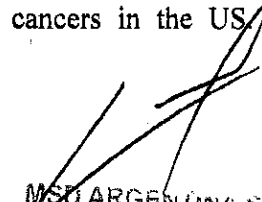
1019

- [Ref. 5.4: 03QJKK] ChiòA, Cocito D, Leone M, Giordana MT, Mora G, Mutani R, et al. Guillain-Barrésyndrome: a prospective, populationbased incidence and outcome survey. *Neurology* 2003;60:1146-50.
- [Ref. 5.4: 03QJKM] Debouverie M, Pittion-Vouyovitch S, Louis S, Roederer T, Guillemin F. Increasing incidence of multiple sclerosis among women in Lorraine, Eastern France. *Multiple Sclerosis* 2007;13:962-7.
- [Ref. 5.4: 03QJKN] Howitz MF, MØlbak K. Campylobacter, polyneuropathy, and Guillain-Barrésyndrome in Denmark, 1994-2003. *Scand J Infect Dis* 2007;39:160-2.
- [Ref. 5.4: 03QJKP] Hughes RA, Charlton J, Latinovic R, Gulliford MC. No association between immunization and Guillain-Barré syndrome in the United Kingdom, 1992 to 2000. *Arch Intern Med* 2006;166:1301-4.
- [Ref. 5.4: 03QJKQ] Lehmann HC, Köhne A, zu Hörste GM, Kleseier BC. Incidence of Guillain-Barrésyndrome in Germany [letter to the editor]. *J Peripher Nerv Syst* 2007;12:285.
- [Ref. 5.4: 03QLQY] Frisch M, Melbye M, Moller H. Trends in incidence of anal cancer in Denmark. *Br Med J* 1993;306:419-22.
- [Ref. 5.4: 03QMK3] Holly EA, Whittemore AS, Aston DA, Ahn DK, Nickoloff BJ, Kristiansen JJ. Anal cancer incidence: genital warts, anal fissure or fistula, hemorrhoids, and smoking. *J Natl Cancer Inst* 1989;81(22):1726-31.
- [Ref. 5.4: 03QMK8] Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, Schwartz SM, Daling JR. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer* 2004;101(2):281-8.
- [Ref. 5.4: 03QMKP] Melbye M, Rabkin C, Frisch M, Biggar RJ. Changing patterns of anal cancer incidence in the United States. *Am J Epidemiol* 1994;139(8):772-80.
- [Ref. 5.4: 03QNPK] Joseph DA, Miller JW, Wu X, Chen VW, Morris CR, Goodman MT, et al. Understanding the burden of human papillomavirus-associated anal cancers in the US. *Cancer* 2008;113(10 Suppl):2892-900.

1. N.A. ME.
REF. 1017

040KCJ


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


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

1020

[Ref. 5.4: 03QVY5]

Correa A, Cragan JD, Kucik JE, Alverson CJ, Gilboa SM, Balakrishnan R, et al. Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program: Surveillance report: reporting birth defects surveillance data 1968-2003 (40th anniversary edition). Birth Defects Research 2007;79(Part A):65-93.

NA.ME.
1018

[Ref. 5.4: 03R27P]

Björge T, Engeland A, Luostarinen T, Mork J, Gislefoss RE, Jellum E, et al. Human papillomavirus infection as a risk factor for anal and perianal skin cancer in a prospective study. Brit J Cancer 2002;87:61-4.

[Ref. 5.4: 03R282]

Maggard MA, Beanes SR, Ko CY. Anal canal cancer - a population-based reappraisal. Dis Colon Rectum 2003;46(11):1517-24.

[Ref. 5.4: 03R56T]

The Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program. Surveillance procedure manual and guide to computerized anomaly record. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention.

[Ref. 5.4: 03R5P2]

Bakland G, Nossent HC, Gran JT. Incidence and prevalence of ankylosing spondylitis in Northern Norway. Arthritis Rheum 2005;53(6):850-5.

[Ref. 5.4: 03R5P3]

Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Wajda A. Epidemiology of Crohn's disease and ulcerative colitis in a Central Canadian province: a population-based study. Am J Epidemiol 1999;149(10):916-24.

[Ref. 5.4: 03R5P4]

Carbone LD, Cooper C, Michet CJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton III LJ. Ankylosing spondylitis in Rochester, Minnesota, 1935-1989: is the epidemiology changing? Arthritis Rheum 1992;35(12):1476-82.

[Ref. 5.4: 03R5P7]

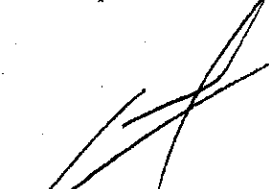
Gunesh S, Thomas GAO, Williams GT, Roberts A, Hawthorne AB. The incidence of Crohn's disease in Cardiff over the last 75 years: an update for 1996-2005. Aliment Pharmacol Ther 2008;27:211-9.

[Ref. 5.4: 03R5P9]

Lapidus A. Crohn's disease in Stockholm County during 1990-2001: an epidemiological update. World J Gastroenterol 2006;12(1):75-81.

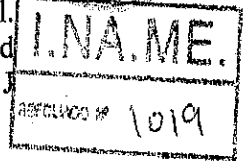
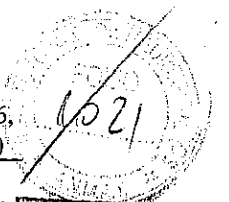

MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado

Confidencial


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

040KCJ





[Ref. 5.4: 03R5PC] Onen F, Akar S, Birlık M, Sari I, Khan MA, Gurler O, et al. Prevalence of ankylosing spondylitis and related spondyloarthritides in an urban area of Izmir, Turkey. J Rheumatol 2008;35:305-9.

[Ref. 5.4: 03R5PD] Ozgocmen S, Ardicoglu O, Kamanli A, Kaya A, Durmus B, Yildirim K, et al. Pattern of disease onset, diagnostic delay, and clinical features in juvenile onset and adult onset ankylosing spondylitis. J Rheumatol 2009;36(12):2830-3.

[Ref. 5.4: 03R5PF] Palli D, Trallori G, Saieva C, Tarantino O, Edili E, D'Albasio G, et al. General and cancer specific mortality of a population based cohort of patients with inflammatory bowel disease: the Florence study. Gut 1998;42:175-9.

[Ref. 5.4: 03R5PJ] Zvidi I, Hazazi R, Birkenfeld S, Niv Y. The prevalence of Crohn's disease in Israel: a 20-year survey. Dig Dis Sci 2009;54:848-52.

[Ref. 5.4: 03R5TR] Centers for Disease Control and Prevention. Syncope after vaccination -- United States, January 2005-July 2007. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2008;57(17):457-60.

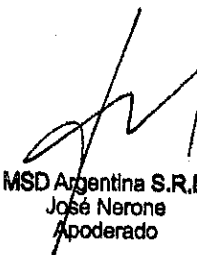
[Ref. 5.4: 03R5WZ] Goebell H, Dirks E, Forster S, Strey B, Quebe-Fehling E. A prospective analysis of the incidence and prevalence of Crohn's disease in an urban population in Germany. Eur J Gastroenterol Hepatol 1994;6(11):1039-45.

[Ref. 5.4: 03R5X0] Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Ollendorf D, Bousvaros A, Grand RJ, et al. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5(12):1424-9.

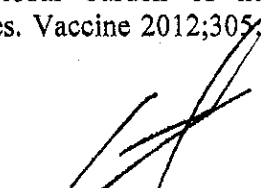
[Ref. 5.4: 03R62V] Klein NP, Ray P, Carpenter D, Hansen J, Lewis E, Fireman B, et al. Rates of autoimmune diseases in Kaiser Permanente for use in vaccine adverse event safety studies. Vaccine 2010;28(4):1062-8.

[Ref. 5.4: 03RRYJ] Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et al. Global burden of human papillomavirus and related diseases. Vaccine 2012;30(5):F12-F23.

040KCJ


MSD Argentina S.R.L.
José Nerone
Apoderado

Confidencial


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

1022
I.N.A.M.E.
REGISTRO N° 1020

[Ref. 5.4: 03RRYK] Gillison ML, Alemany L, Snijders PJF, Chaturvedi A, Steinberg BM, Schwartz S, et al. Human papillomavirus and diseases of the upper airway: Head and neck cancer and respiratory papillomatosis. *Vaccine* 2012;30S:F34-F54.

[Ref. 5.4: 03RTSF] Campisi P, Hawkes M, Simpson K, Canadian Juvenile Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis Working Group. The epidemiology of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis derived from a population level national database. *Laryngoscope* 2010;120:1233-45.

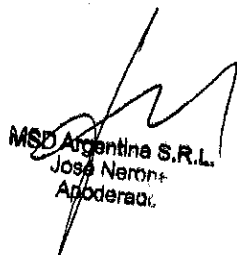
[Ref. 5.4: 03RTSV] IARC 2. Monographs - 100B: Human papillomaviruses.

[Ref. 5.4: 03RVGW] Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJLM, Poljak M, Ogilvie G, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine* 2012;30S:F88-F99.

[Ref. 5.4: 03RVHG] National Cancer Institute. SEER cancer statistics review 1975-2010: Estimated new cancer cases and deaths for 2013 all races, by sex.

[Ref. 5.4: 03RVHN] Sonpavde G, Shariat SF. Preoperative chemotherapy for bladder cancer: A standard waits to be optimally deployed. *Cancer* 2012;118(1):8-11.

[Ref. 5.4: 03RVJG] Palmer JE, Gillsepie AM. Diagnosis and management of squamous-cell vulval carcinoma. *Trends Urolo Gynecol Sex Health* 2010:20-5.


MSD Argentina S.R.L.
José Norberto
Apoderao.

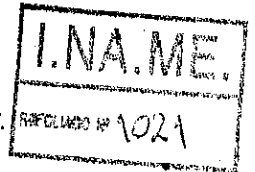

MSD ARGENTINA S.R.L.
Farm. Alejandro M. Balonas
CO-DIRECTOR TÉCNICO

Confidencial



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2015 - Año Del Bicentenario Del Congreso De Los Pueblos Libres"



Ref: Merck Sharp & Dohme (Argentina Inc)

Exp N° : 1-47- 346-13-4

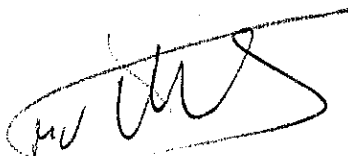
**DIRECCION DE EVALUACION Y CONTROL
DE BIOLÓGICOS Y RADIOFARMACOS**

Dra Cecilia Rodriguez

Visto lo solicitado por la firma Merck Sharp & Dohme (Argentina Inc) con relación a la Evaluación y Registro de la Vacuna **SILGARD VPH-** Vacuna cuadrivalente recombinante contra el virus del papiloma humano, Tipos 6, 11, 16 y 18, se eleva Informe Técnico para su aprobación

INAME

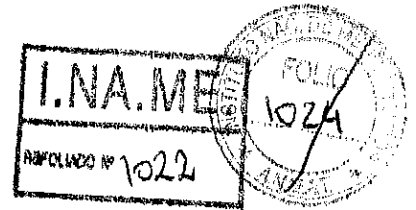
Buenos Aires, 23 de Junio de 2015


MARIANO PILLA





Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.



"2015- Año Del Bicentenario Del Congreso De Los Pueblos Libres".

Informe - Evaluación para Registro de Vacuna HPV- SILGARD

SILGARD VPH- Vacuna cuadrivalente recombinante contra el virus del papiloma humano, Tipos 6, 11, 16 y 18.

Merck Sharp & Dohme (Argentina Inc.)

Descripción

La Vacuna recombinante tetravalente contra el virus papiloma humano (Vacuna recombinante tetravalente contra el VHP) es una suspensión líquida estéril preparada a partir de los cuatro graneles de productos monovalentes adsorbidos de los tipos 6, 11, 16 y 18. Se envasa en viales o jeringas de dosis única, de modo tal que se garantice un volumen recuperable mínimo de 0,5 ml para inyección intramuscular. Los componentes activos de cada producto monovalente adsorbido a granel son las partículas parecidas a virus (PPV) altamente purificadas, compuestas de la proteína recombinante de la cápside mayor (L1) de ese tipo particular de VPH. Las partículas parecidas a virus se adsorben en un adyuvante a base de aluminio

Antecedentes

SILGARD VPH es una vacuna cuadrivalente recombinante adyuvada no infecciosa indicada para la inmunización de las personas, a fin de prevenir el cáncer, las lesiones precancerosas o displásicas, las verrugas genitales y la infección causada por el VHP de los tipos 6, 11, 16 y 18. El HPV sólo infecta a los seres humanos, pero los estudios en animales con análogos del virus del papiloma sugieren que la eficacia de las vacunas de VLPs L1 está mediada por el desarrollo de una respuesta inmune humoral.

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

La indicación está basada en la demostración de la eficacia de SILGARD VPH en mujeres de 16 a 45 años de edad y en hombres de 16 a 26 años de edad y en la demostración de la inmunogenicidad de SILGARD VPH en niños/niñas y adolescentes de 9 a 15 años de edad.

Fase Preclínica y Clínica

Información Preclínica:

Se encuentran referidos a fojas 339 a 468

Datos preclínicos sobre seguridad

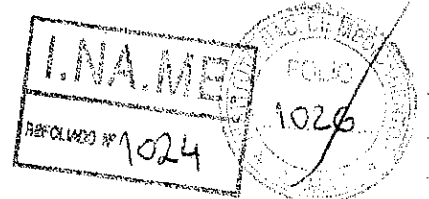
Los estudios de toxicidad a dosis única, dosis repetida y tolerancia local no revelaron ningún riesgo especial en humanos.

SILGARD VPH indujo respuestas de anticuerpos específicos frente a HPV tipos 6, 11, 16, y 18 en ratas preñadas, después de una o varias inyecciones intramusculares. Los anticuerpos frente a los cuatro tipos de HPV fueron transmitidos a las crías durante la gestación y posiblemente durante la lactancia.

No hubo efectos relacionados con el tratamiento sobre el desarrollo, comportamiento, función reproductiva o fertilidad de las crías.

SILGARD VPH, administrada a ratas macho a la dosis humana completa (120 microgramos de proteína total), no tuvo efectos sobre el comportamiento reproductivo incluyendo fertilidad, recuento de espermatozoides y motilidad del espermatozoide y no se produjeron cambios macroscópicos o histomorfológicos de los testículos relacionados con la vacuna, ni efectos sobre el peso de los testículos.

Información Clínica: Consta a fojas 468 a 679



Eficacia en mujeres de 16 a 26 años

La eficacia de SILGARD VPH en mujeres de 16 a 26 años fue evaluada en 4 estudios clínicos de Fase II y III, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo que incluyeron un total de 20.541 mujeres que fueron reclutadas y vacunadas sin cribado previo de presencia de infección por HPV. Las variables primarias de eficacia incluyeron lesiones vulvares y vaginales relacionadas con HPV 6, 11, 16 ó 18 (verrugas genitales, VIN, VaIN), CIN de cualquier grado y cánceres cervicales (Protocolo 013, FUTURE I), CIN 2/3, AIS y cánceres cervicales relacionados con HPV 16 o 18 (Protocolo 015, FUTURE II), infección persistente y enfermedad relacionada con HPV 6, 11, 16 ó 18 (Protocolo 007) e infección persistente relacionada con HPV 16 (Protocolo 005). Los resultados de eficacia fueron presentados para los análisis combinados de protocolos de estudio. La eficacia frente a CIN 2/3 o AIS relacionados con HPV 16/18 está basada en datos obtenidos de los protocolos 005 (sólo variables de eficacia relacionadas con el tipo 16), 007, 013, y 015. La eficacia para todas las demás variables de eficacia está basada en los protocolos 007, 013 y 015. La duración media del seguimiento para estos estudios fue 4.0, 3.0, 3.0 y 3.0 años para el protocolo 005, protocolo 007, protocolo 013 y protocolo 015, respectivamente. La duración media del seguimiento para los protocolos combinados (005, 007, 013 y 015) fue de 3.6 años. Los resultados de los estudios individuales respaldan los resultados obtenidos de los análisis combinados. SILGARD VPH fue eficaz contra las enfermedades causadas por cada uno de los cuatro tipos de vacuna de HPV. Al final del estudio, a los sujetos enrolados en dos estudios de fase III (protocolo 013 y protocolo 015), se les continuó haciendo seguimiento por hasta 4 años (media 3.7 años).

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

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

SILGARD VPH	Placebo	% de Eficacia a los 2 años (IC 95%)	SILGARD VPH	Placebo	% de Eficacia*** al final del ensayo (IC 95%)
Número de casos	Número de casos		Número de casos	Número de casos	
Número	Número		Número	Número	

	de sujetos *	de sujetos *		de sujetos *	de sujetos *	
CIN 2/3 o AIS relacionados al HPV 16/18	0	53	100 (92.9, 100.0)	2**	112	98.2 (93.5, 99.8)
	8487	8460		8493	8464	
CIN 3 relacionado al HPV 16/18	0	29	100 (86.5, 100.0)	2**	64	96.9 (88.4, 99.6)
	8487	8460		8493	8464	
AIS relacionado al HPV 16/18	0	6	100 (14.8, 100.0)	0	7	100 (30.6, 100.0)
	8487	8460		8493	8464	

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

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

Eficacia de SILGARD VPH en lesiones cervicales de alto grado en la población ITT modificada incluyendo mujeres independientemente de su estado basal de HPV.

	SILGARD VPH	Placebo	% de Eficacia ** a los 2 años (IC 95%)	SILGARD VPH	Placebo	% de Eficacia al final del ensayo (IC 95%)
	Número de casos Número de sujetos	Número de casos Número de sujetos		Número de casos Número de sujetos	Número de casos Número de sujetos	

	*	*		*	*	
CIN 2/3 o AIS relacionados al HPV 16/18	122 ———— 9831	201 ———— 9896	39,0 (23.3, 51.7)	146 ———— 9836	303 ———— 9904	51.8 (41.1, 60.7)
CIN 3 relacionado al HPV 16/18	83 ———— 9831	127 ———— 9896	34.3 (12.7, 50.8)	103 ———— 9836	191 ———— 9904	46.0 (31.0, 57.9)
AIS relacionado al HPV 16/18	5 ———— 9831	11 ———— 9896	54.3 (<0, 87.6)	6 ———— 9836	15 ———— 9904	60.0 (<0, 87.3)

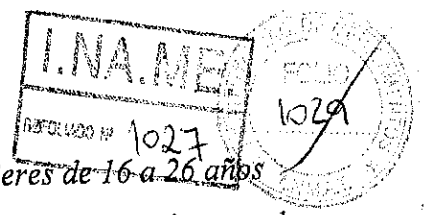
* Número de sujetos con al menos una visita de seguimiento luego de 30 días después del Día 1.

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

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

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

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



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

El impacto de SILGARD VPH contra el riesgo total de enfermedades cervicales provocadas por el HPV (por ejemplo, enfermedades causadas por cualquier tipo de HPV) fue evaluado comenzando 30 días después de la primera dosis, en 17599 sujetos reclutados en dos ensayos de eficacia de fase III (protocolos 013 y 015). Entre los sujetos que eran naïve a 14 tipos comunes de HPV y tuvieron un resultado negativo de Pap al día 1, la administración de SILGARD VPH redujo la incidencia de CIN 2/3 o AIS causado por los tipos de HPV incluidos o no en la vacuna, en un 42.7% (IC 95%: 23.7, 57.3), y la de verrugas genitales en un 82.8% (IC 95%: 74.3, 88.8%) al final del estudio. En la población ITT modificada, el beneficio de la vacuna con respecto a la incidencia total de CIN 2/3 o AIS (causado por cualquier tipo de HPV) y de las verrugas genitales, fue mucho menor, con una reducción del 18.4% (IC 95%: 7.0, 28.4) y de 62.5% (IC 95%: 54.0, 69.9), respectivamente, ya que SILGARD VPH no tiene impacto en el curso de infecciones o enfermedades que están presentes al comienzo de la vacunación.

Eficacia en hombres de 16 a 26 años

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

La eficacia de SILGARD VPH en hombres de 16 a 26 años fue evaluada en 1 ensayo clínico de Fase III (Protocolo 020), aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que incluyó a un total de 4.055 hombres que fueron reclutados y vacunados sin cribado previo de presencia de infección por VPH. La duración media del seguimiento fue de 2,9 años.

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

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

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

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

SILGARD VPH fue eficaz para disminuir la incidencia de neoplasias intraepiteliales anales (NIA) grados 1 (tanto el condiloma como el no acuminado), 2 y 3 relacionados con los tipos 6, 11, 16 y 18 de la vacuna del VPH en aquellos chicos y hombres seronegativos y con una PCR negativa en la línea basal (Tabla 4).

Tabla 4
Análisis de eficacia de SILGARD VPH para la enfermedad anal en la población PPE* de chicos y hombres de 16 a 26 años de edad en el Subestudio HSH para los tipos de la vacuna del VPH

Criterio de valoración relacionado con los VPH 6, 11, 16 o 18	SILGARD VPH		Control SHAA		% de Eficacia (IC 95%)
	N**	Número de casos	N	Número de casos	
AIN 1/2/3	194	5	208	24	77,5 (39,6; 93,3)
AIN 2/3	194	3	208	13	74,9 (8,8; 95,4)
AIN 1	194	4	208	16	73,0 (16,3; 93,4)
Condiloma acuminado	194	0	208	6	100,0 (8,2; 100,0)
No acuminado	194	4	208	11	60,4 (-33,5; 90,8)

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

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

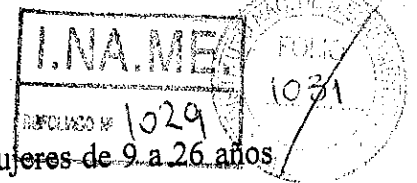
IC = Intervalo de confianza

Control SHAA = Sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo

Immunogenicidad

Ensayos para Medir la Respuesta Inmune

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



La inmunogenicidad de SILGARD VPH fue evaluada en 20.132 chicas y mujeres de 9 a 26 años de edad (SILGARD VPH n=10.723; placebo n=9.409), en 5.417 chicos y hombres de 9 a 26 años de edad (SILGARD VPH n=3.109; placebo n=2.308) y en 3.819 mujeres de 24 a 45 años de edad (SILGARD VPH n=1.911, placebo n=1.908).

Se emplearon inmunoensayos específicos de tipo, inmunoanálisis competitivo basado en Luminex (cLIA), con estándares específicos de tipo, para evaluar la inmunogenicidad de cada tipo de la vacuna.

Este ensayo mide los anticuerpos frente a un único epítipo neutralizante para cada tipo individual del HPV.

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

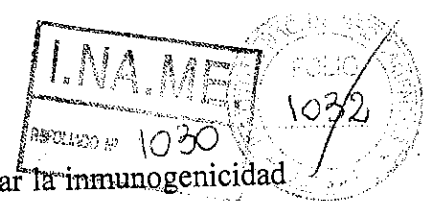
	Chicas de 9 a 15 años (Protocolos 016 y 018)		Mujeres de 16 a 26 años (Protocolos 013 y 015)	
	n	GMT (IC 95%)	n	GMT (IC 95%)
HPV 6	915	929 (874, 987)	2631	543 (526, 560)
HPV 11	915	1303 (1223, 1388)	2655	762 (735, 789)
HPV 16	913	4909 (4548, 5300)	2570	2294 (2185, 2408)
HPV 18	920	1040 (965, 1120)	2796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

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

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

En base a esta inmunogenicidad puente, se deduce la eficacia de SILGARD VPH en chicas de 9 a 15 años de edad.

Eficacia puente de SILGARD VPH de hombres a chicos



Se utilizaron tres ensayos clínicos (Protocolos 016, 018 y 020) para comparar la inmunogenicidad de SILGARD VPH en chicos de 9 a 15 años y en hombres de 16 a 26 años. En el grupo de la vacuna, entre el 97,4% y el 99,9% seroconvirtieron a todos los serotipos de la vacuna en 1 mes después de la dosis 3.

Persistencia de la Respuesta Inmune de SILGARD VPH en los Ensayos Clínicos

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

En los ensayos de Fase III en mujeres de 16 a 26 años, el 90%, 95%, 98% y 60% de los individuos que recibieron SILGARD VPH en la población por protocolo de inmunogenicidad fueron seropositivos en el cLIA frente a VPH 6, 11, 16 y 18, respectivamente, al final del ensayo.

En el ensayo de Fase III en mujeres de 24 a 45 años, después de un seguimiento medio de 4.0 años, el 91.5%, 92.0%, 97.4% y 47.9% de los individuos que recibieron SILGARD VPH en la población por protocolo de inmunogenicidad fueron seropositivos en el cLIA frente a VPH 6, 11, 16 y 18, respectivamente.

En el ensayo de Fase III en hombres de 16 a 26 años, después de un seguimiento medio de 2,9 años, el 88,9%, 94,0%, 97,9% y 57,1% de los individuos que recibieron SILGARD VPH en la población por protocolo de inmunogenicidad fueron seropositivos en el cLIA frente a VPH 6, 11, 16 y 18, respectivamente.

En el seguimiento a más largo plazo en mujeres de 16 a 45 años y en hombres de 16 a 26 años, los individuos que fueron seronegativos para VPH 6, 11, 16 y 18 en el cLIA al final del ensayo estaban aún protegidos frente a la enfermedad clínica.

Individuos infectados por el VIH

Se ha llevado a cabo un estudio universitario para verificar la seguridad e inmunogenicidad de SILGARD VPH en 126 individuos de edades comprendidas entre los 7 y los 12 años infectados por el VIH (96 de los cuales recibieron SILGARD VPH). Se produjo seroconversión a los cuatro antígenos en más del 96% de los individuos. Las GMTs fueron algo más bajas que las notificadas en individuos no infectados por el VIH de la misma edad en otros ensayos. Se desconoce la relevancia clínica de la menor respuesta. El perfil de seguridad fue similar al de los individuos no

infectados por el VIH en otros ensayos. El porcentaje de CD4 o el ARN del VIH en plasma no se vieron afectados por la vacunación.

Respuesta inmune a SILGARD VPH siguiendo una pauta de 2 dosis en individuos de 9 a 13 años
Un ensayo clínico mostró que entre las niñas que recibieron 2 dosis distanciadas 6 meses de la vacuna para el VPH, después de un mes de la última dosis, la respuesta de anticuerpos a los 4 tipos de VPH no fue inferior a la de aquellas mujeres jóvenes que recibieron 3 dosis de la vacuna en un periodo de 6 meses.

En el mes 7, en la población por Protocolo, la respuesta inmune en niñas de 9 a 13 años de edad (n=241) que recibieron 2 dosis de SILGARD VPH (0, 6 meses) no fue inferior y fue mayor a la respuesta inmune en mujeres de 16 a 26 años de edad (n= 246) que recibieron 3 dosis de SILGARD VPH (0, 2, 6 meses).

A los 36 meses de seguimiento, la GMT en niñas (2 dosis, n= 86) permaneció no inferior a la GMT de mujeres (3 dosis, n= 86) para los 4 tipos de VPH.

En el mismo estudio, en niñas de 9 a 13 años de edad, la respuesta inmune tras una pauta de 2 dosis fue menor que tras una pauta de 3 dosis (n=248 en el mes 7; n=82 en el mes 36) en el mismo grupo etario. Se desconoce la relevancia clínica de estas conclusiones.

No se ha establecido la duración de la protección de la pauta de dos dosis de SILGARD VPH.

Posología/Dosificación-Modo De Administración

Posología

Individuos de 9 a 13 años (inclusive)

SILGARD VPH puede administrarse siguiendo un esquema de dos dosis, administrando la segunda dosis a los 6 meses de administrada la primera dosis (0,5 mL a 0 y 6 meses). (Ver "Propiedades farmacodinámicas")

Si la segunda dosis de vacuna se administra antes de los 6 meses después de la primera dosis, se debe administrar una tercera dosis.

Individuos de 14 años en adelante

SILGARD VPH debe administrarse según un esquema de 3 dosis (0,5 mL a 0, 2 y 6 meses).



La segunda dosis debe ser administrada al menos un mes después de la primera dosis y la tercera dosis debe ser administrada al menos 3 meses después de la segunda dosis. Las tres dosis deben ser administradas dentro de un período de 1 año.

No se ha establecido la necesidad de una dosis de refuerzo.

Se recomienda que los individuos que reciban una primera dosis de SILGARD VPH completen el régimen de vacunación con SILGARD VPH (ver Advertencias y Precauciones especiales de Uso).

Población pediátrica: No se han establecido la seguridad y la eficacia de SILGARD VPH en niños/niñas menores de 9 años de edad. No hay datos disponibles (ver Descripción y Farmacología Clínica).

Modo de administración

La vacuna debe administrarse mediante inyección intramuscular. El lugar preferido es la región deltoidea de la parte superior del brazo o en la zona anterolateral superior del muslo.

SILGARD VPH no debe ser inyectada intravascularmente. No se han estudiado la administración subcutánea e intradérmica, y por lo tanto no están recomendadas.

La vacuna debe administrarse como es suministrada; no necesita dilución ni reconstitución. Debe utilizarse la dosis completa de vacuna recomendada.

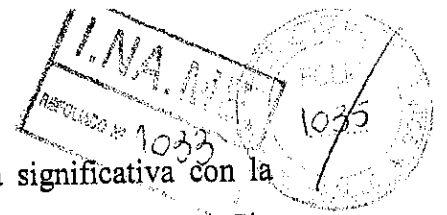
Interacciones

Uso con otras vacunas

La administración concomitante de SILGARD VPH (pero, para vacunas inyectadas, en un sitio de inyección diferente) con vacuna frente a hepatitis B (recombinante) no interfirió con la respuesta inmune a los tipos del HPV. Los índices de seroprotección (porcentaje de sujetos que alcanzan un nivel seroprotector anti-HBs > 10 mUI/mL) no se vieron afectados (96,5% para la vacunación concomitante y 97,5% para la vacuna frente a hepatitis B sola). La media geométrica de la titulación de anticuerpos (GMTs) anti-Hepatitis B se redujo con la co-administración, pero se desconoce la relevancia clínica de esta observación.

SILGARD VPH puede administrarse de forma concomitante con una vacuna de refuerzo combinada de difteria (d) y tétanos (T) con tos ferina (componente acelular) (ap) y/o poliomielitis

(inactivada) (IPV) (vacunas de dTap, dT-IPV, dTap-IPV) sin interferencia significativa con la respuesta de anticuerpos a cualquiera de los componentes de cualquiera de las dos vacunas. Sin embargo, se ha observado una tendencia a GMTs anti-VPV más bajos en el grupo con administración concomitante. Se desconoce la relevancia clínica de esta observación. Esto se basa en los resultados de un ensayo clínico en el que una vacuna combinada de dTap-IPV se administró concomitantemente con la primera dosis de SILGARD VPH (ver REACCIONES ADVERSAS). No se ha estudiado la administración concomitante de SILGARD VPH con otras vacunas diferentes a las anteriores.



Embarazo y lactancia:

Embarazo

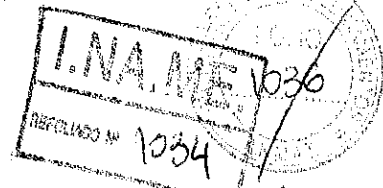
No se han realizado estudios específicos de la vacuna en mujeres embarazadas. Durante el programa de desarrollo clínico, 3.819 mujeres (vacuna= 1.894 frente a placebo = 1.925) informaron de al menos 1 embarazo. No hubo diferencias significativas en el tipo de anomalías o la proporción de embarazos con consecuencias adversas en los pacientes tratados con SILGARD VPH y placebo. Estos datos sobre mujeres embarazadas (más de 1000 resultados de embarazos expuestos) no indicaron toxicidad malformativa ni toxicidad fetal/neonatal.

Los datos de SILGARD VPH administrada durante el embarazo no sugirieron ningún problema de seguridad. Sin embargo, estos datos son insuficientes para recomendar el uso de SILGARD VPH durante el embarazo. La vacunación, por tanto, se debe posponer hasta después del término del embarazo.

Lactancia

En mujeres en período de lactancia que recibieron SILGARD VPH o placebo durante los ensayos clínicos, la tasa de reacciones adversas notificadas en la madre y en el lactante fueron comparables en los grupos de vacunación y placebo. Además, la inmunogenicidad de la vacuna fue comparable en las mujeres en período de lactancia y las que no estaban en período de lactancia durante la administración de la vacuna.

Por lo tanto, SILGARD VPH puede administrarse a mujeres en período de lactancia.



Fertilidad

Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductora (ver Datos preclínicos sobre seguridad). No se han observado en ratas efectos sobre la fertilidad masculina (ver Datos preclínicos sobre seguridad).

Farmacovigilancia

El **Plan de Gestión de Riesgos** fue presentado al Departamento de Farmacovigilancia, bajo el número de expediente N° 1-47-6493-15-3.
El mismo consta a fojas: 905 a 1022

Informe Técnico Inmunológica Aplicada

Se considero apropiado la evaluación del producto realizado por el Servicio de Inmunología Aplicada del departamento de Productos Biológicos

Rótulos, Prospectos e Información para el Paciente

Proyecto de Rótulo aprobado

Consta a fojas 825 a 830

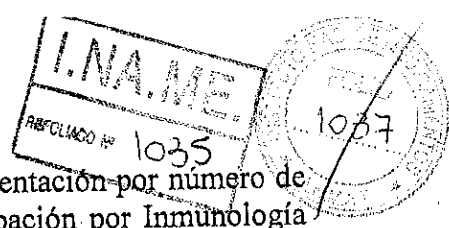
Proyecto de Prospecto e Información para el paciente aprobado

Consta a fojas 831 a 904

Informe Concluyente: Se evaluó el expediente de referencia: Vacuna SILGARD VPH (Vacuna cuadrivalente recombinante contra el virus del Papiloma Humano, Tipos 6, 11, 16 y 18 considerando los puntos arriba detallados.

Fueron considerados: Descripción de la vacuna; Antecedentes; Fases Pre-clínica y Clínica; para los diferentes grupos etáreos, y/ o poblaciones de riesgo, considerados adecuados dentro de los requerimientos solicitados para dicho producto biológico.

Se evaluó detalladamente los rótulos y prospectos, teniendo en cuenta los puntos más relevantes como Posología/ forma de administración, Interacciones con otras vacunas, embarazo y lactancia, eventos adversos, así como el resto de los mismos.

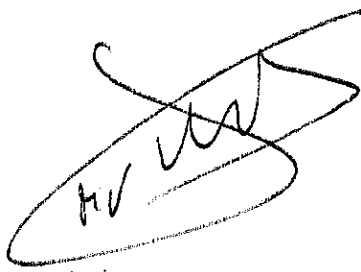


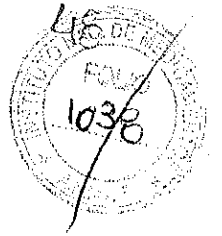
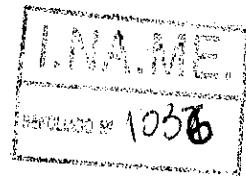
Se observo adjunto el Plan de Gestión de Riesgos y la constancia de presentación por número de expediente aparte a Farmacovigilancia, así como la evaluación y Aprobación por Inmunología aplicada.

En función de la evaluación de los puntos arriba mencionados, no se encuentran puntos objetables a dicha vacuna.

INAME

Buenos Aires, 23 de Junio de 2015


MARIANA VILES



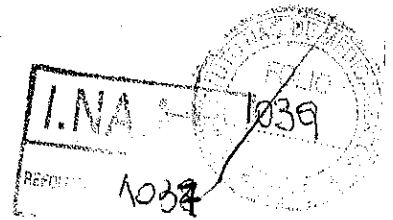
DEPATAMENTO DE REGISTRO

El Jefe del Departamento de Registro convalida el Informe Técnico de ACEPTACION
generado por el evaluador que tuvo a su cargo el expediente

DEPARTAMENTO DE REGISTRO

Buenos Aires, 8 de Febrero de 2013

Expediente: 1-0047-0000-000346-13-4



COORDINACION DE EVALUACION DE MEDICAMENTOS

LABORATORIO:	MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
PRODUCTO:	VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOM
FECHA:	13/02/2013

JEFE DE COORDINACION DE EVALUACION DE MEDICAMENTOS

Este Departamento sugiere dar curso a la presente solicitud por responder el producto cuya inscripcion al R.E.M. se solicita, a la definición de especialidad medicinal establecida en el artículo 1.º del Decreto 150/92.

COORDINACION DE EVALUACION DE MEDICAMENTOS

Buenos Aires, 13 de Febrero de 2013
Expediente N.º 1-0047-0000-000346-13-4

INFORME DE FARMACOLOGIA

13 de Febrero de 2013

EXPEDIENTE :	1-0047-0000-000346-13-4	
LABORATORIO:	MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.	
PRODUCTO:	VACUNA CUADRIVALENTE RECOMBINANTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUM.	
FORMA FARMACÉUTICA:	SUSP ESTERIL [1]	

	Acepta	Objeta
Antecedentes Bibliográficos:		
SUSP ESTERIL [1]	X	
Estudios Farmacodinámicos:		
Estudios Toxicológicos agudos:	X	
	X	
Estudios Toxicologicos Prolongados:		
Toxicidad subaguda:		X
Toxicidad cronica:		X
Teratogenesis Embriotoxicidad:		X
Estudios de Fecundidad y capa reproductiva:		X
		X
Toxicidad Especial:		
Mutagenesis:		X
Carcinogenesis:		X
		X
Origen del Producto:		
Origen del Producto:		X
Inocuidad:		X
Estudios Farmacodinámicos:		X
		X
Fojas: 7		
Origen: 4		
Informacion Complementaria:		
Estudios de Irritación Local:		
SUSP ESTERIL [1]		X
Estudios de sensibilización:		X
Otros Estudios Programados:		X
Toxicidad de Excipientes:		X
		X

