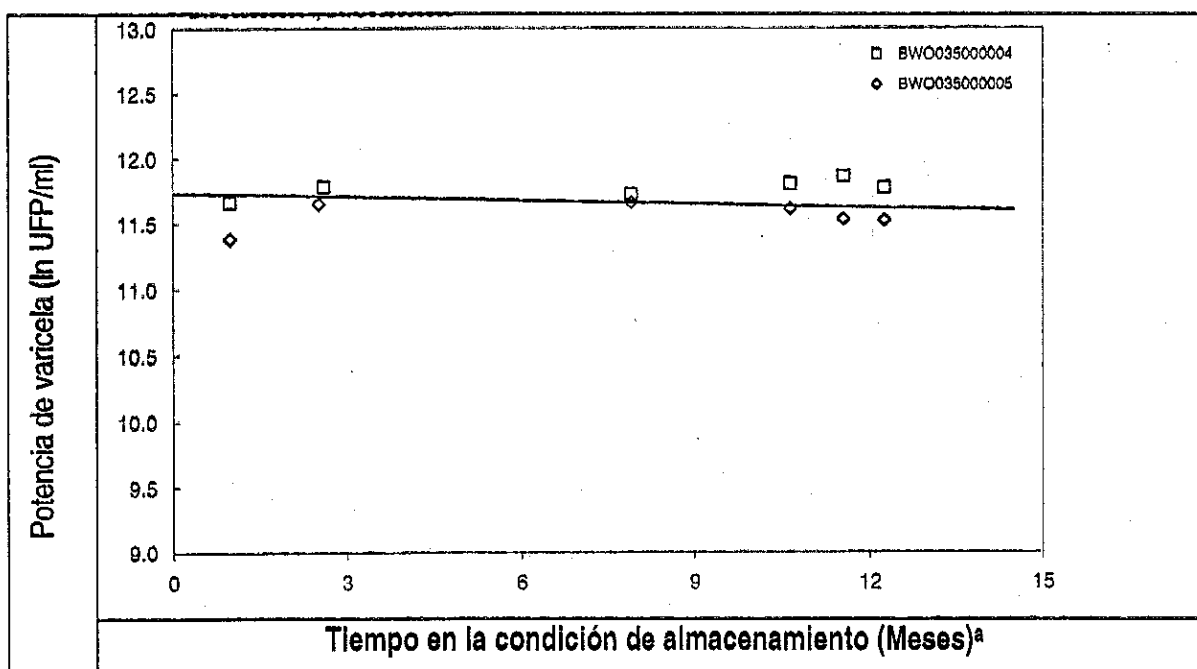


Figura 24: Titulación de infectividad para varicela de lotes para desarrollo clínico de 2003 números BWO035000004 y BWO035000005 versus tiempo de almacenamiento de -60 a -80°C

El tiempo pasado a -70°C representa un promedio para las 8 a 12 réplicas de que se compone cada muestra. Los resultados son promedios geométricos de entre 8 y 12 réplicas y se calibran con el estándar de referencia lote 0500997. La línea sólida representa la pendiente de regresión común para los siete lotes estudiados de -60 a -80°C.

Lotes para desarrollo clínico de 2003, -70°C
BWO035000004, BWO035000005



^aEl tiempo en la condición de almacenamiento representa un tiempo total a -70°C, incluyendo almacenamiento antes de la fecha de remoción de la muestra y almacenamiento antes de la ensayo, y se promedia entre las réplicas de cada muestra. Cada vial de réplica se obtuvo de la condición de almacenamiento para estabilidad y se conservó por 0-7 meses a -70°C antes de la ensayo.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

162 Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.525

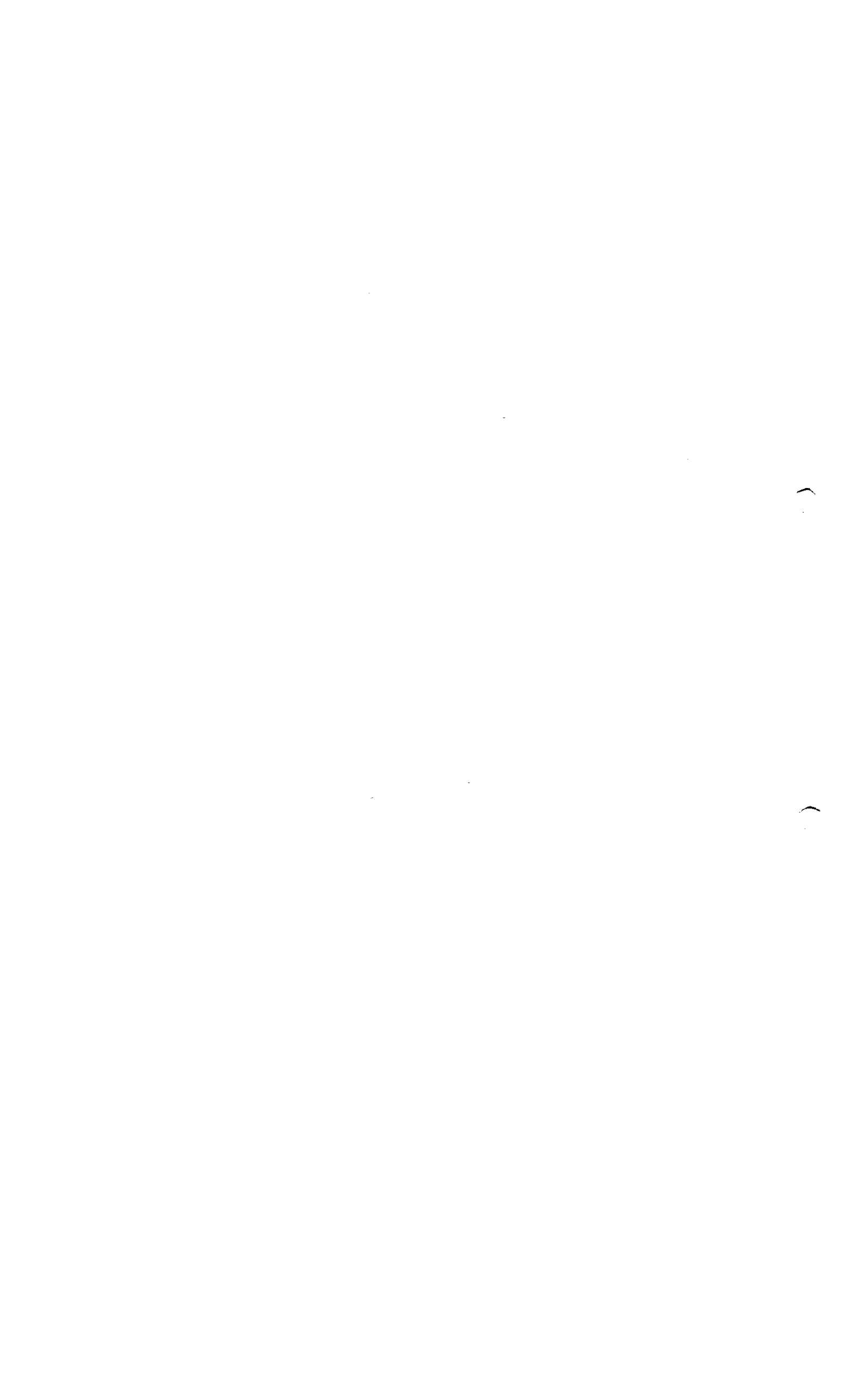
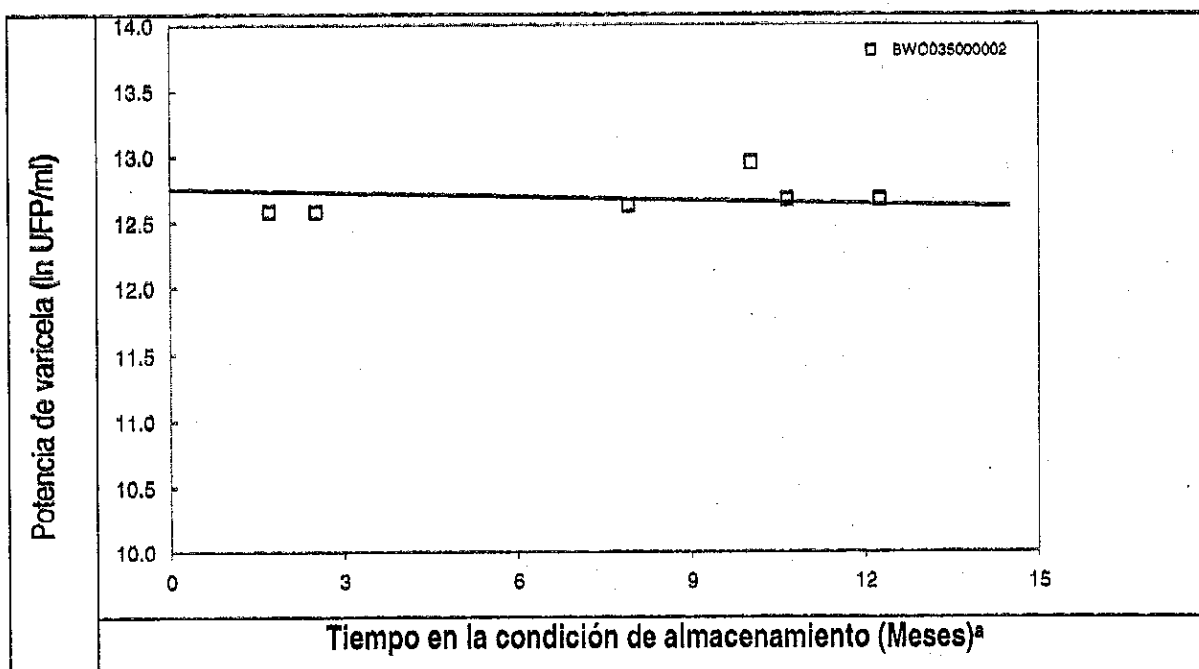


Figura 25: Titulación de infectividad para varicela del lote para desarrollo clínico de 2003, de dosis alta, número BWO035000002, versus tiempo de almacenamiento de -60 a -80°C

El tiempo pasado a -70°C representa un promedio para las 8 a 12 réplicas de que se compone cada muestra. Los resultados son promedios geométricos de entre 8 y 12 réplicas y se calibran con el estándar de referencia lote 0500997. La línea sólida representa la pendiente de regresión común para los siete lotes estudiados de -60 a -80°C.

Lote para desarrollo clínico de 2003, 1 ml, -70°C
BWO035000002



^aEl tiempo en la condición de almacenamiento representa un tiempo total a -70°C, incluyendo almacenamiento antes de la fecha de remoción de la muestra y almacenamiento antes de la ensayo, y se promedia entre las réplicas de cada muestra. Cada vial de réplica se obtuvo de la condición de almacenamiento para estabilidad y se conservó por 0-7 meses a -70°C antes de la ensayo.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Fam. MARIA GECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51125

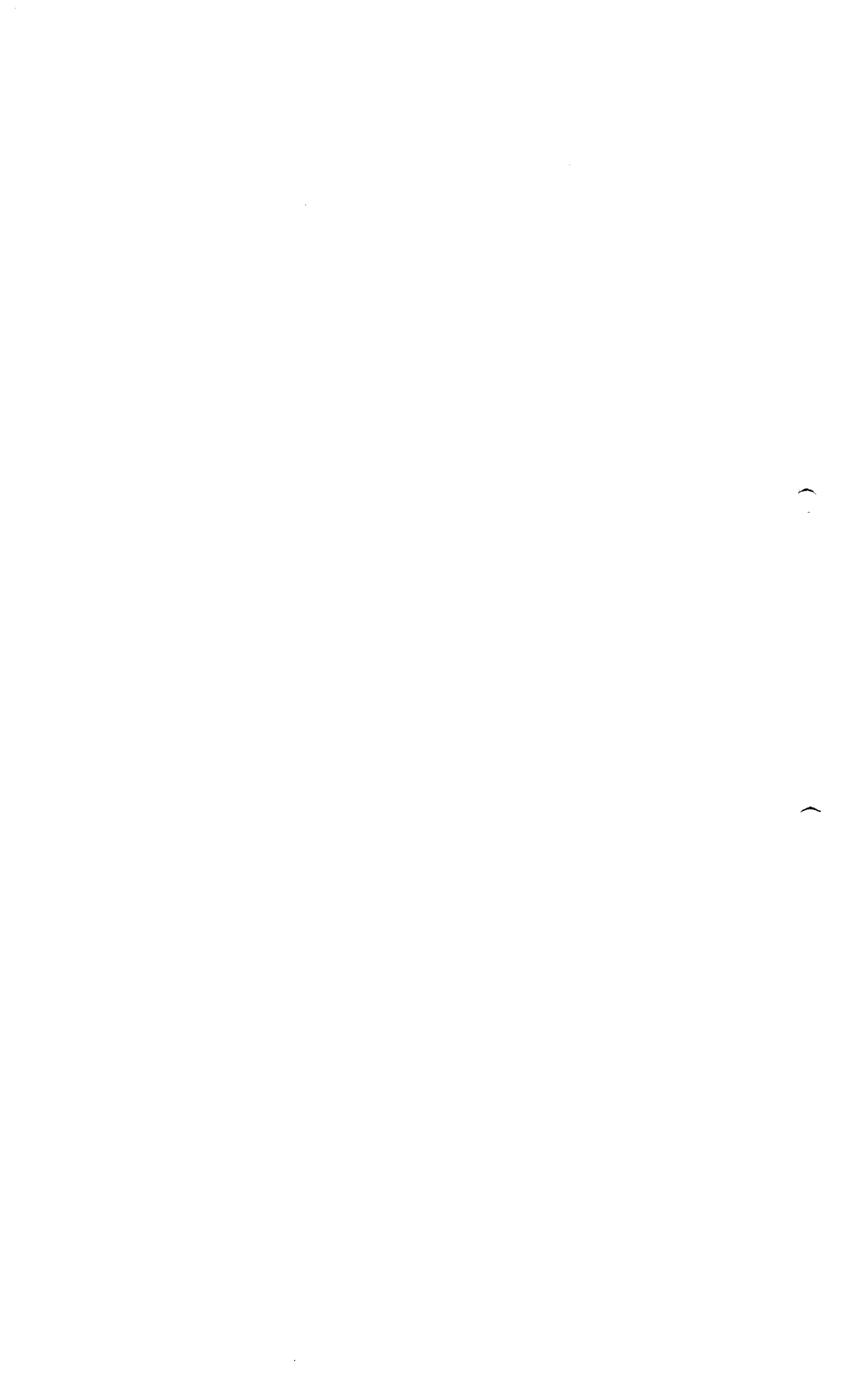
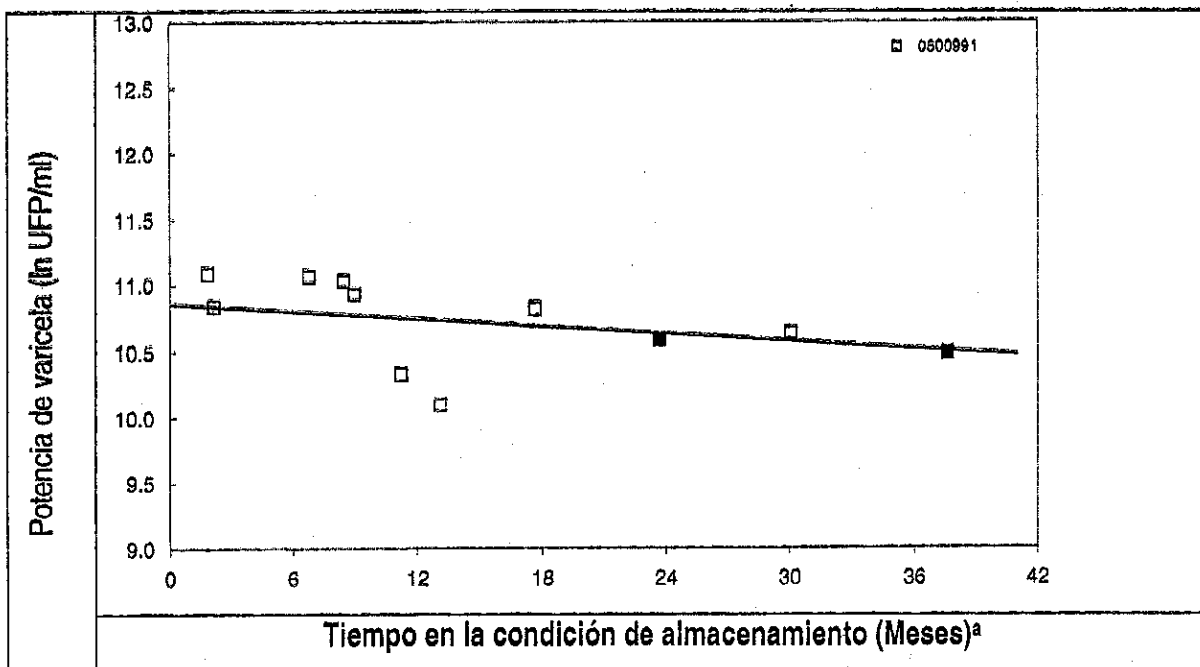


Figura 26: Titulación de infectividad para varicela del lote para desarrollo clínico añejado de 1999, número 0500991, versus tiempo de almacenamiento de -60 a -80°C

El tiempo pasado a -70°C representa un promedio para las 8 a 12 réplicas de que se compone cada muestra. Los resultados son promedios geométricos de entre 8 y 12 réplicas y se calibran con el estándar de referencia lote 0610246. La línea sólida representa la pendiente de regresión común para los siete lotes estudiados de -60 a -80°C. Cada símbolo sólido representa un promedio geométrico de menos de ocho réplicas válidas. Estos promedios geométricos no se incluyeron en los análisis de las velocidades de pérdida.

Lote para desarrollo clínico de 1999, -70°C
0500991



^aEl tiempo en la condición de almacenamiento representa un tiempo total a -70°C, incluyendo almacenamiento antes de la fecha de remoción de la muestra y almacenamiento antes de la ensayo, y se promedia entre las réplicas de cada muestra. Cada vial de réplica se obtuvo de la condición de almacenamiento para estabilidad y se conservó por 0-6 meses a -70°C antes de la ensayo.

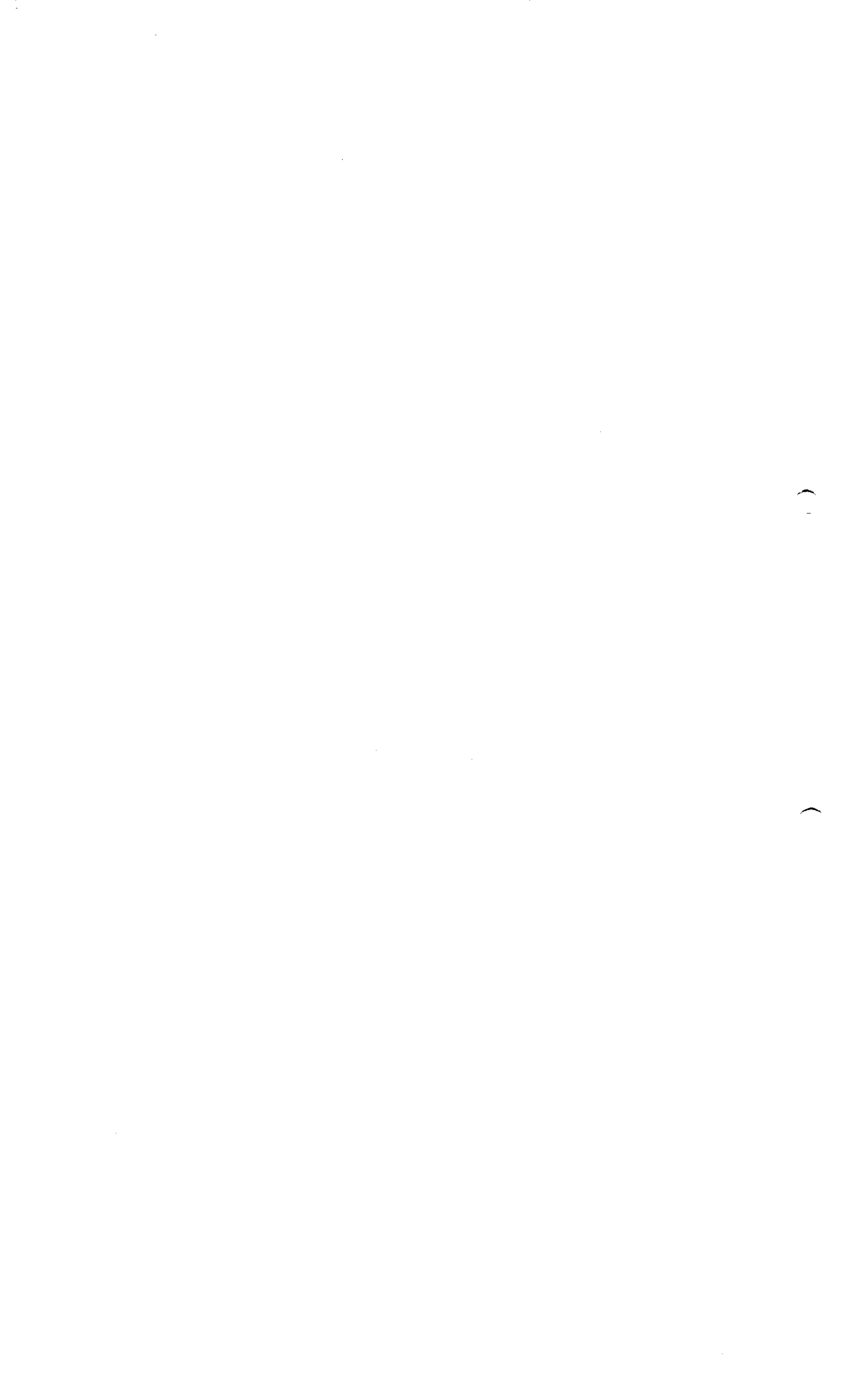
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

Fanti, MARIA DECILIA CAMPOS
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

164

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.445

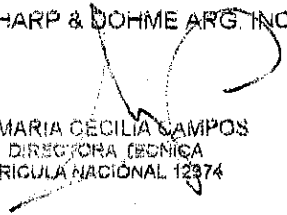




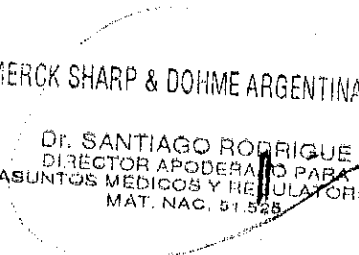
8.2.2.1.2. Resumen tabulado de todos los resultados de ensayo de estabilidad

De la Tabla 80 a la 86 se proporcionan resúmenes de todas las ensayos de estabilidad para vacuna en contenedor lleno, almacenada de -60 a -80°C. Esto incluye tres lotes de estabilidad de 2003 con 12 meses de datos, tres lotes para desarrollo clínico de 2003 con 12 meses de datos y un lote para desarrollo clínico añejado de 1999 con 36 meses de datos disponibles.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.


Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.


Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.528

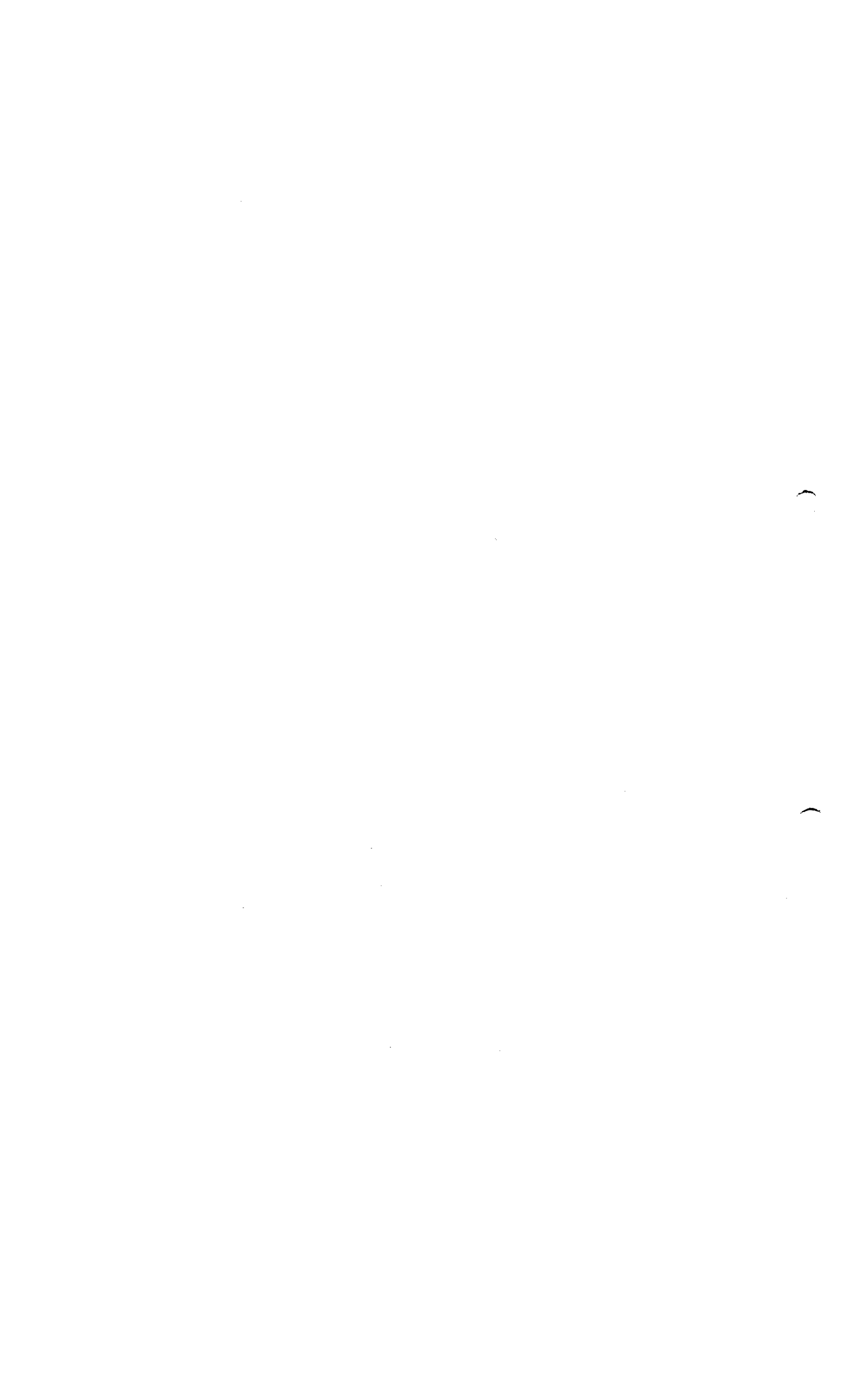


Tabla 80: Resultados de estabilidad para el lote de estabilidad V211HLS005E001 de 2003, almacenado de -60 a -80°C

Ensayo ^a (Especificación)	Resultados ^a (meses)									
	Resultado inicial	1	3	6	9	12	18	24	30	
Titulación de infectividad de varicela ^a (≥40,000 UFP/mL) ^b	161,000	149,000	156,000	136,000	129,000	127,000	TBT ^c	TBT	TBT	TBT

^a Los resultados de la titulación de infectividad para varicela son promedios geométricos de ocho o más réplicas, excepto cuando se indica otra cosa. Cada réplica se calibra respecto

al lote de estándar de referencia 0500897.

^b Esta especificación es aplicable al estudio en cuestión y no refleja la especificación de potencia requerida para el producto comercial. La especificación ha variado durante el curso de desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individuales. UFP es la abreviatura de "unidades formadoras de placas".

^c TBT: A probarse.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

F. MARI. MARIA CECILIA CAMPOS
 DIRECTORA TECNICA
 MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

DR. SANTIAGO RODRIGUEZ
 DIRECTOR APODERADO PARA
 ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
 MAT. NAC. 51.525





Tabla 81: Resultados de estabilidad para el lote V211HLS005E002 de 2003, almacenado de -60 a -80 °C

Ensayo ^a (Especificación)	Resultados ^a (meses)									
	Resultado inicial	1	3	6	9	12	18	24	30	
Titulación de infectividad de varicela ^a (≥40,000 UFP/ml) ^b	149,000	110,000	124,000	117,000	98,500	103,000	TBT ^c	TBT	TBT	

^a Los resultados de la titulación de infectividad para varicela son promedios geométricos de ocho o más réplicas, excepto cuando se indica otra cosa. Cada réplica se calibra respecto al lote de estándar de referencia 0500997.

^b Esta especificación es aplicable al estudio en cuestión y no refleja la especificación de potencia requerida para el producto comercial. La especificación ha variado durante el curso de desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individuales. UFP es la abreviatura de "unidades formadoras de placas".

^c TBT: A probarse.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

FATIL MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

DR. SANTIAGO RODRIGUEZ
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 57.525



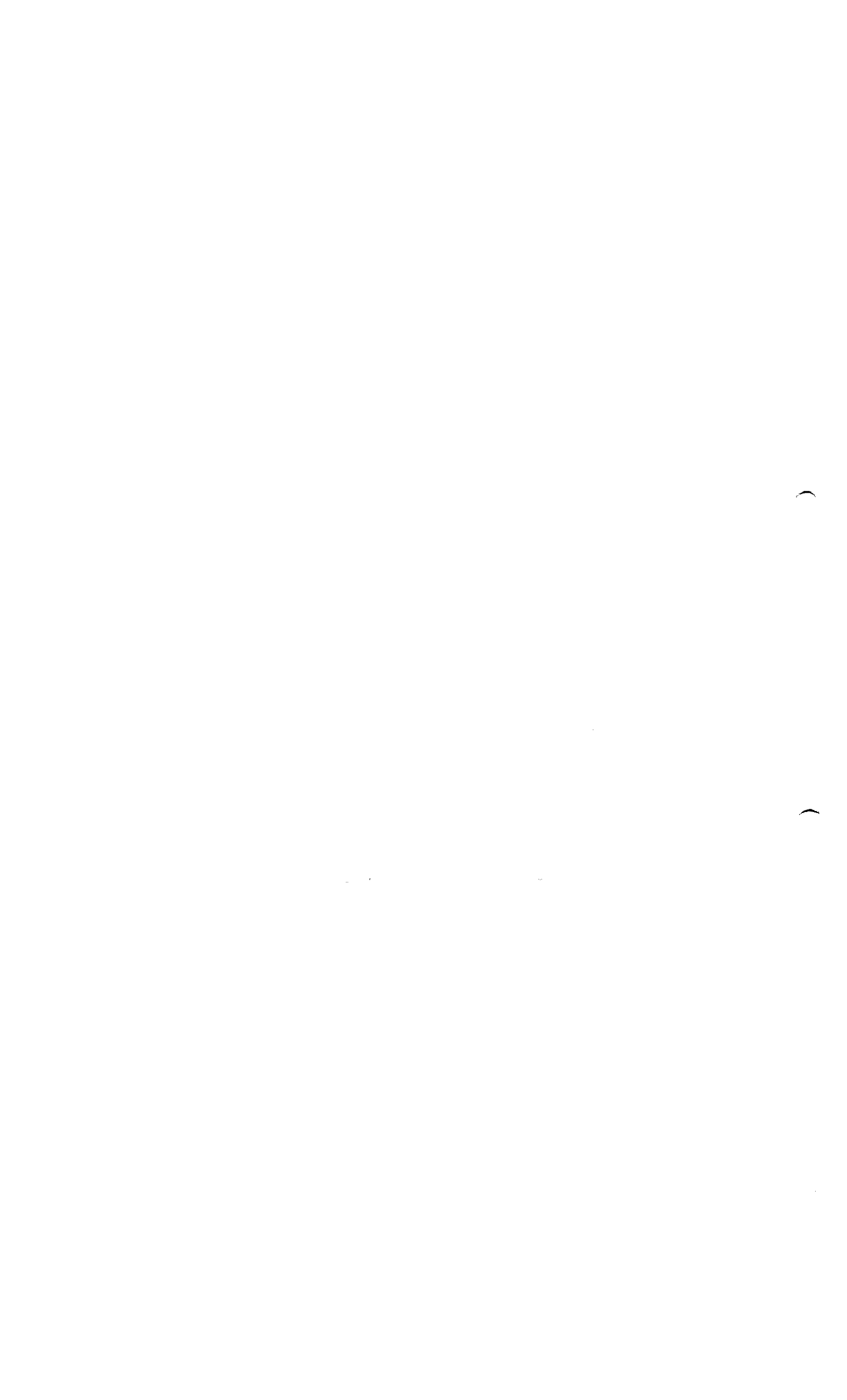


Tabla 82: Resultados de estabilidad para el lote V211HLS005E003 de 2003, almacenado de -60 a -80 °C

Ensayo ^a (Especificación)	Resultados ^a (meses)									
	Resultado inicial	1	3	6	9	12	18	24	30	
Titulación de infectividad de varicela ^a ≥ 40,000 UFP/ml ^b	107,000	105,000	96,700	107,000	99,000	90,800	TBT ^c	TBT	TBT	TBT

^a Los resultados de la titulación de infectividad para varicela son promedios geométricos de ocho o más réplicas, excepto cuando se indica otra cosa. Cada réplica se calibra respecto al lote de estándar de referencia 0500997.

^b Esta especificación es aplicable al estudio en cuestión y no refleja la especificación de potencia requerida para el producto comercial. La especificación ha variado durante el curso de desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individuales. UFP es la abreviatura de "unidades formadoras de placas".

^c TBT: A probarse.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Fam. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRÍCULA NACIONAL 10374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

DR. SANTIAGO RODRIGUEZ
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.526





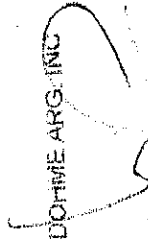
Tabla 83: Resultados de estabilidad para el lote de desarrollo clínico BWO035000004 de 2003, almacenado de -60 a -80 °C

Ensayo (Especificación)	Resultados ^a (meses)								
	Resultado inicial	1	3	6	9	12	18	24	30
Título de infectividad de varicela ^a (≥46,920 UFP/mL) ^b	115,000	131,000	123,000	134,000	142,000	130,000	TBT ^c	TBT	TBT

^a Los resultados de la titulación de infectividad para varicela son promedios geométricos de ocho o más réplicas, excepto cuando se indica otra cosa. Cada réplica se calibra respecto al lote de estándar de referencia 0500997.

^b Esta especificación es aplicable al estudio en cuestión y no refleja la especificación de potencia requerida para el producto comercial. La especificación ha variado durante el curso de desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individuales. UFP es la abreviatura de "unidades formadoras de placas".

^c TBT: A probarse.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

 FAIM. MARIA CECILIA CAMPOS
 DIRECTORA TÉCNICA
 MATRÍCULA NACIONAL 12334

AN.M.A.T.
 FOLIO
 324
 MESA DE ENTRADAS

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
 DR. SANTIAGO RODRIGUEZ
 DIRECTOR APODERADO PARA
 ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
 MAT. NAC. ST. 625

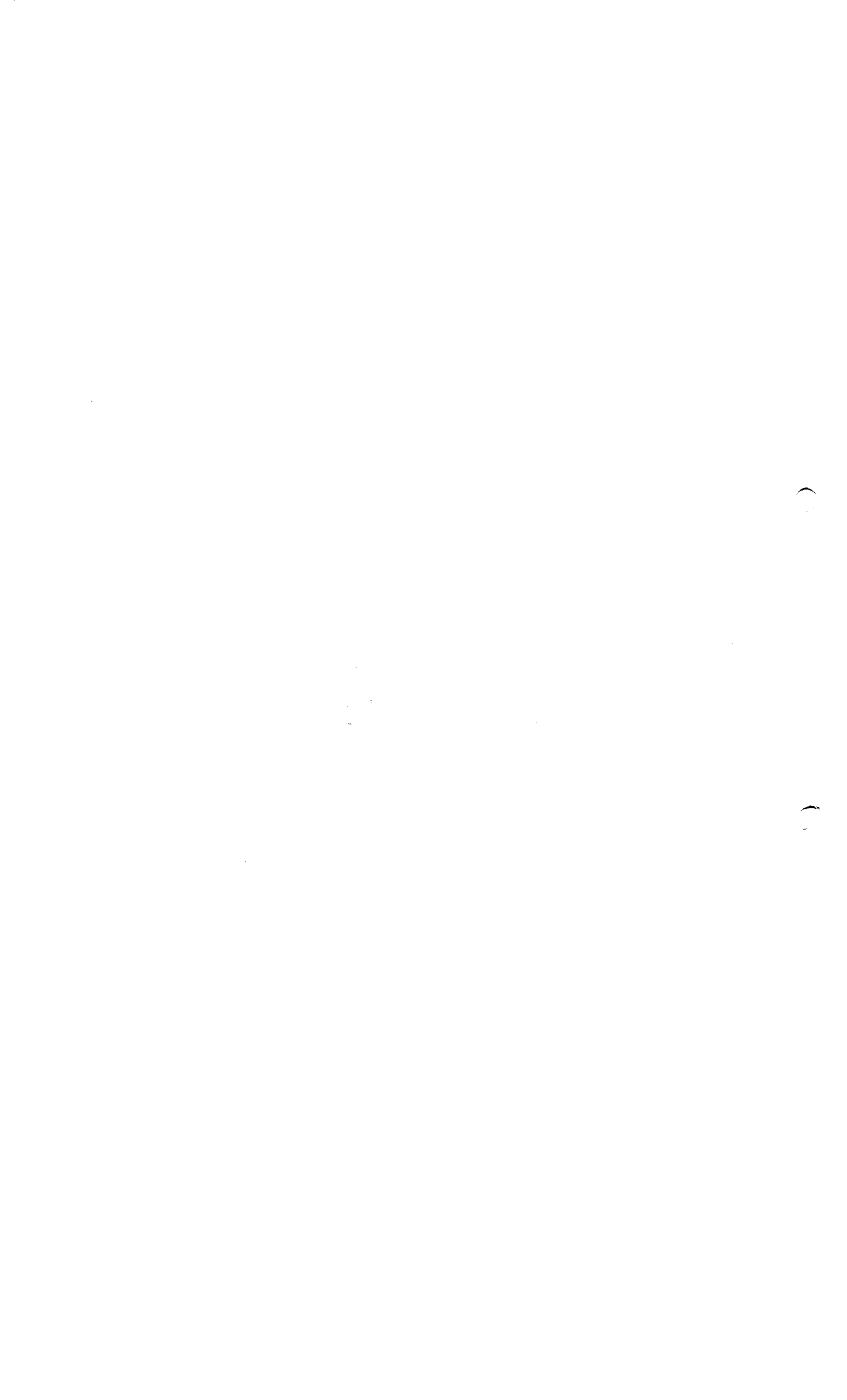


Tabla 84: Resultados de estabilidad para el lote de desarrollo clínico BW0035000005 de 2003, almacenado de -60 a -80 °C

Ensayo (Especificación)	Resultados ^a (meses)										
	Inicial	1	3	4	6	9	12	18 ^b	24 ^c	30 ^d	36
Titulación de infectividad de varicela ^a (sin límites especificados; UFP/mL) ^e	51,100	65,600	63,900	61,900	55,900	30,700	24,300	49,900	39,800 ^f	41,500	35,900 ^f

^a Los resultados de la titulación de infectividad para varicela son promedios geométricos de ocho o más réplicas, excepto cuando se indica otra cosa. Cada réplica se calibra respecto al lote de estándar de referencia 0500997.

^b Esta especificación es aplicable al estudio en cuestión y no refleja la especificación de potencia requerida para el producto comercial. La especificación ha variado durante el curso de desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individuales. UFP es la abreviatura de "unidades formadoras de placas".

^c TBT: A probarse

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

[Signature]
 FARM. MARIA CECILIA CAMPOS
 DIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULA NACIONAL 12314

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

[Signature]
 DR. SANTIAGO RODRIGUE
 DIRECTOR APODERADO PARA
 ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
 MAT. NAC. 51.84

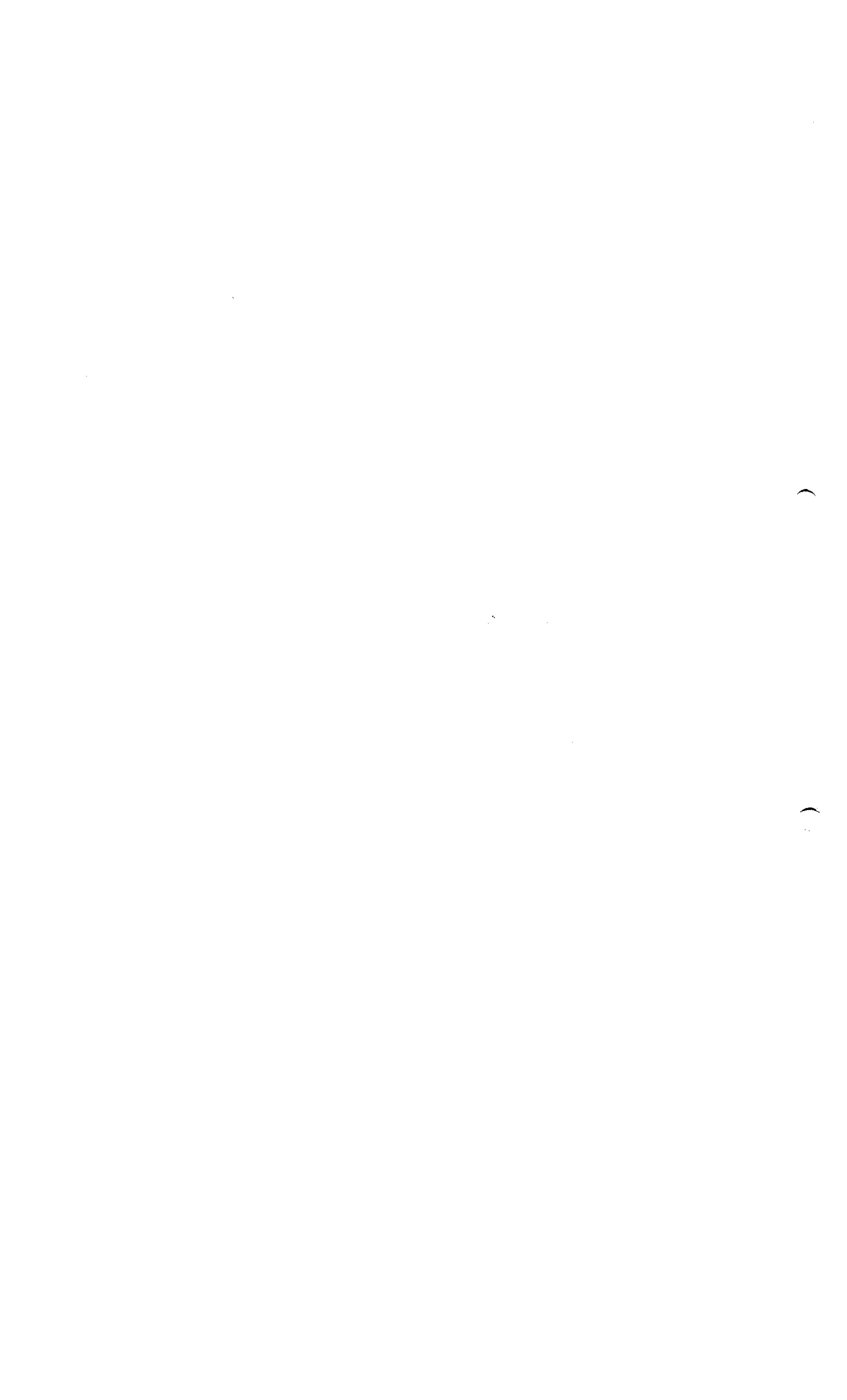


Tabla 85: Resultados de estabilidad para el lote de desarrollo clínico 0500991 añejado de 1999, almacenado de -60 a -80° C

Ensayo (Especificación)	Resultados ^a (meses)									
	Resultado inicial	1	3	6	9	12	18	24	30	
Titulación de infectividad de varicela ^a (≥46,920 UFP/ml) ^b	87,500	115,000	115,000	110,000	102,000	101,000	TBT ^c	TBT		TBT

^a Los resultados de la titulación de infectividad para varicela son promedios geométricos de ocho o más réplicas, excepto cuando se indica otra cosa. Cada réplica se calibra respecto al lote de estándar de referencia 0610246.

^b El punto temporal se sometió tempranamente, a los 17.3 meses, para expedir la fecha clínica.

^c El punto temporal se sometió tempranamente, a los 23 meses, para expedir la fecha clínica.

^d El punto temporal se sometió tempranamente, a los 29 meses, para expedir la fecha clínica.

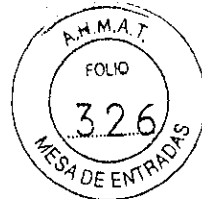
^e Esta especificación es aplicable al estudio en cuestión y no refleja la especificación de potencia requerida para el producto comercial. La especificación ha variado durante el curso de desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individuales. UFP es la abreviatura de "unidades formadoras de placas".

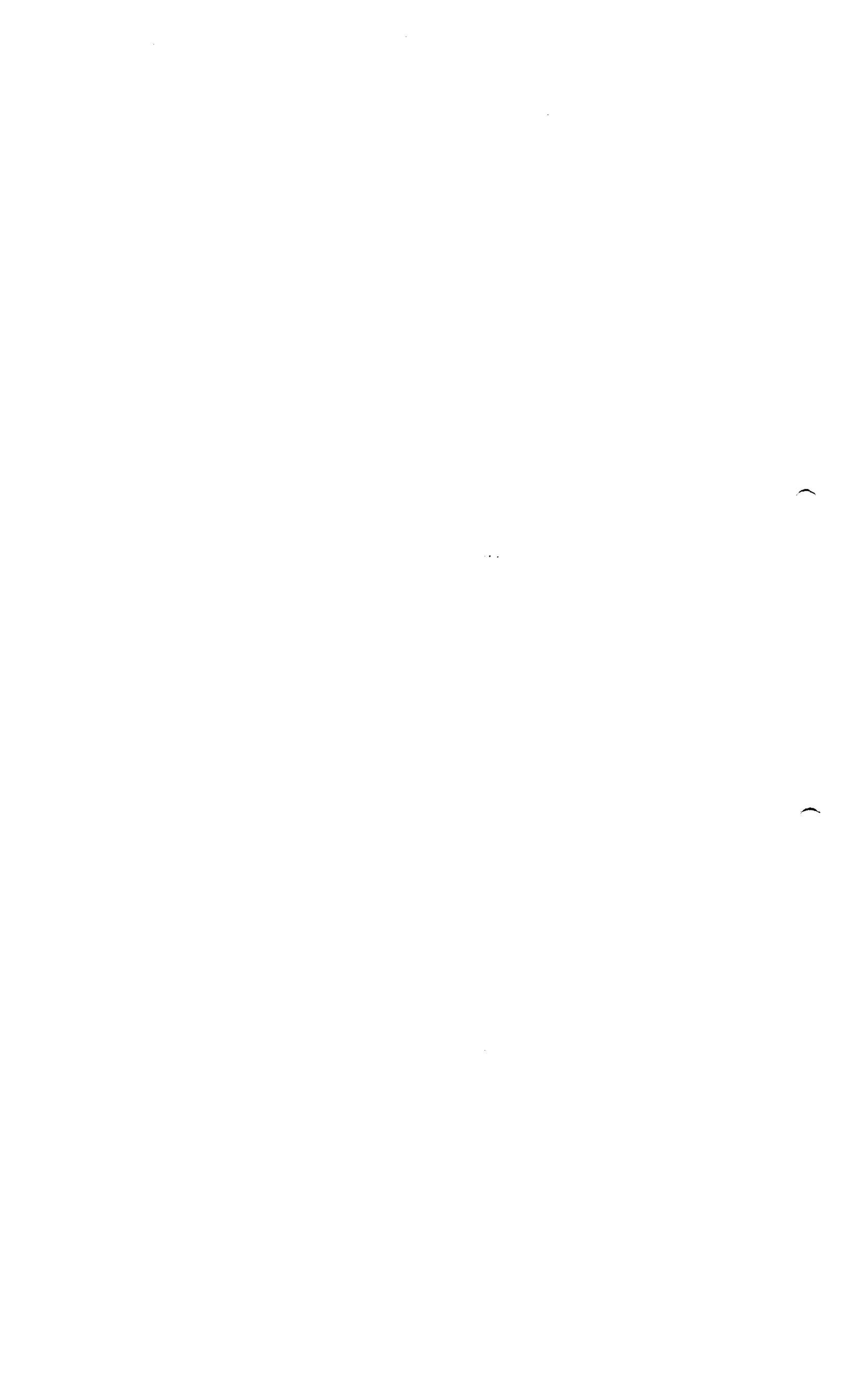
^f MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Promedio geométrico de siete réplicas.

Fam. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12345

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

DR. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.615





**Tabla 86: Resultados de estabilidad para el lote de desarrollo clínico de "Dosis Alta"
 BWO035000002 del 2003, almacenado de -60 a -80° C**

Ensayo (Especificación)	Resultados ^a (meses)					
	Inicial	1	3	6	9	12
Titulación de infectividad de varicela ($\geq 46,920$ UFP/mL) ^b	291,000	291,000	306,000	338,000	422,000	319,000

^a Los resultados de la titulación de infectividad para varicela son promedios geométricos de ocho o más réplicas, excepto cuando se indica otra cosa.

Cada réplica se calibra respecto al lote de estándar de referencia 0500997.

^b Esta especificación es aplicable al estudio en cuestión y no refleja la especificación de potencia requerida para el producto comercial. La especificación ha variado durante el curso de desarrollo del producto y se refleja en los protocolos de estabilidad individuales. UFP es la abreviatura de "unidades formadoras de placas".

8.2.2.2 Almacenamiento a 2-8°C

8.2.2.2.1 Titulación de infectividad para varicela

El estudio de estabilidad a 2-8°C se llevó a cabo para proporcionar datos de estabilidad acelerada, así como información sobre la degradación durante el añejamiento de los lotes para desarrollo clínico hechos en 1998 y 1999. Estos lotes "añejados" se almacenaron a 2-8°C por 3 meses antes del uso clínico. Los datos también se pueden usar para determinar qué cambios pueden ocurrir si el producto inadvertidamente experimenta esta condición de almacenamiento después de la distribución. No se anticipa que la vacuna comercializada encuentre esta condición después de que el ensayo de potencia para liberación haya concluido; en consecuencia, los datos de potencia a 2-8°C no se usan en el cálculo de la potencia mínima en la liberación.

Se presentan datos de estabilidad a 2-8°C provenientes de estudios de tres lotes de estabilidad de 2003 (V211HLS005E001 a V211HLS005E003), tres lotes para validación de proceso de 1998 (0500873 a 0500875) y tres lotes para desarrollo clínico de 1998 (0500823 a 0500825).

Se usaron métodos estadísticos especiales para explicar los dos diseños diferentes de estudio de estabilidad empleados para los lotes antes mencionados. Debido a la valoración desigual de los datos y los estimados de pendiente ocasionada por los distintos diseños, los datos de estos diseños no se pudieron comparar y combinar usando métodos de análisis estándares. Estas diferencias de

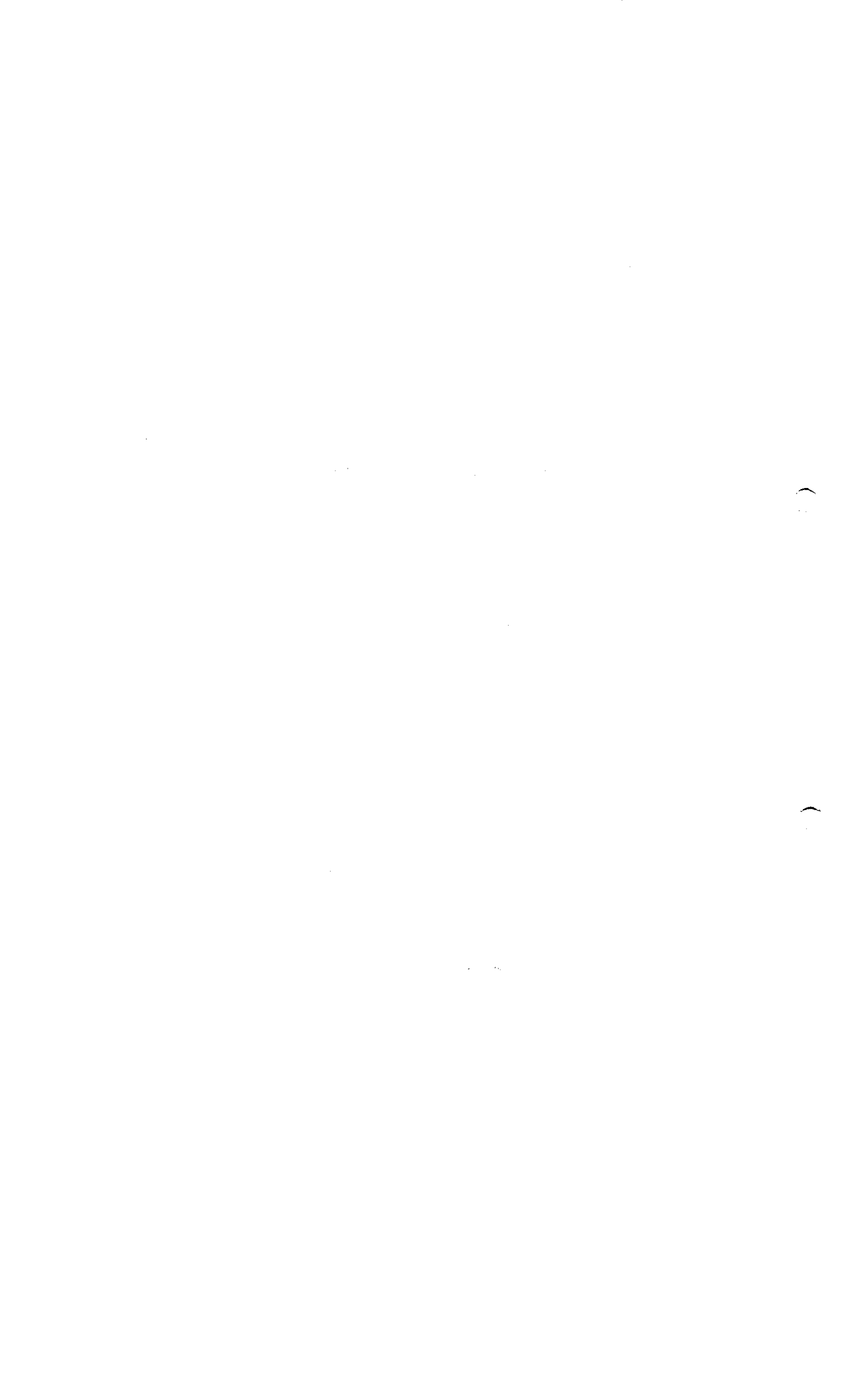
MERCK SHARP & DOHME ARG INC.

172

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
 DIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
 DIRECTOR APODERADO PARA
 ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
 MAT. NAC. 51.528



diseño se acomodaron al analizar los datos dentro de cada diseño, y al usar un ensayo de chi-cuadrado de heterogenicidad para comparar y combinar las pendientes combinadas y los errores estándares en los diseños para análisis de estabilidad de 2-8°C.

8.2.2.2.1.1 Análisis de lotes de estabilidad de 2003 (diseño de ensayo grupal)

Se evaluaron para estabilidad a 2-8°C tres lotes de estabilidad de 2003 (V211HLS005E001 a V211HLS005E003). Para este estudio, la ensayo de potencia se lleva a cabo al retirar las muestras en puntos temporales seleccionados, para después almacenarlas de -60 a -80°C. Al final del estudio (28 días), muestras de todos los puntos temporales se sometieron a ensayo concurrente en el mismo grupo de ensayo. Los puntos temporales y los intervalos de ensayo se muestran en la Tabla 87, 88 y 89. El propósito de esta estrategia es mejorar la exactitud en los estimados de las velocidades de deterioro de la potencia. Probar varios puntos temporales juntos (en las mismas corridas de ensayo) mejora la estimación de las velocidades de pérdida al reducir la variabilidad de ensayo a ensayo en determinaciones de potencia. Para el análisis de este diseño después de 28 días, la regresión lineal se llevó a cabo en las corridas de ensayo de potencia individual, teniendo cada corrida de ensayo su propia intersección, y determinándose después una pendiente combinada de todas las corridas.

El análisis de la varianza llevado a cabo en los lotes de estabilidad de 2003 a 2-8°C no mostró evidencia estadísticamente significativa de una falta de paralelismo debida a la corrida dentro del lote ($p = 0.15, 0.15, y 0.51$, respectivamente) o debida al lote ($p = 0.11$). A causa de la falta de evidencia de no paralelismo, los datos se combinaron en todas las corridas y en todos los lotes para estimar la velocidad de degradación a 2-8°C. Para este estudio, la pendiente combinada de los lotes combinados es $-0.27210 \ln \text{ UFP por mes}$ (error estándar: $0.04303 \ln \text{ UFP por mes}$). Este resultado se combinó con los resultados de los análisis de otro diseño de estabilidad para estimar la velocidad de degradación del producto almacenado a 2-8°C.

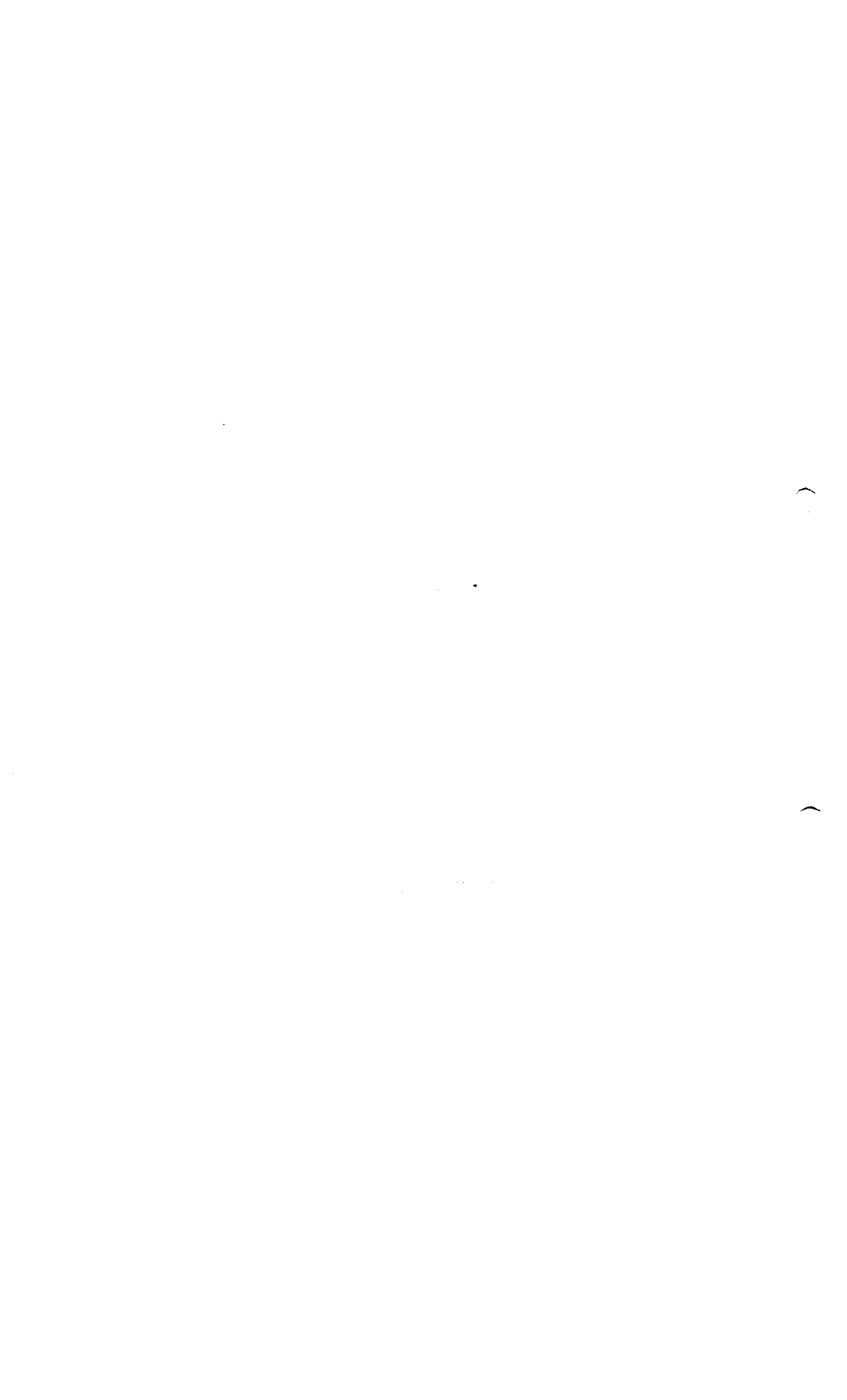
Los datos de titulación de infectividad para varicela (potencia) de estos estudios se proporcionan en la Figura 27. Estos datos se calibraron usando el estándar de referencia de lote 0500997.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.528



8.2.2.2.1.2 Análisis de los lotes para desarrollo clínico y validación de proceso (diseño de promedio de punto temporal)

Los lotes manufacturados en 1998 y estudiados a 2-8°C se probaron de acuerdo con un diseño de estabilidad común. El ensayo de réplica se lleva a cabo y promedia en los puntos temporales designados para preservar la independencia entre las mediciones de potencia. Posteriormente se usa la regresión lineal para determinar la pendiente y el error estándar. Éstos son los lotes estudiados usando este diseño.

- tres lotes para validación de proceso de 1998 (0500873 a 0500875) evaluados a 2-8°C
- tres lotes para desarrollo clínico de 1998 (0500823, 0500824, 0500825) evaluados a 2-8°C

El análisis de la varianza llevado a cabo en los resultados de estos estudios no mostró evidencia estadísticamente significativa de una falta de paralelismo debida al lote ($p = 0.46$). Dada la falta de evidencia de no paralelismo, los datos se combinaron en todos los lotes para estimar la velocidad de degradación a 2-8°C de todos los lotes estudiados usando este diseño de estabilidad común. La pendiente combinada es $-0.19797 \ln \text{ UFP por mes}$ (error estándar: $0.01291 \ln \text{ UFP por mes}$). Este resultado se combinó con los resultados de los análisis de otro diseño de estabilidad para estimar la velocidad de degradación del producto almacenado a 2-8°C.

Los datos de la titulación de infectividad para varicela (potencia) de los lotes para validación de proceso de 1998 (0500873 a 0500875) evaluados para estabilidad a 2-8°C se proporcionan en la Figura 28. Estos datos se calibraron usando estándar de referencia, lote 0610246. Los datos de la titulación de infectividad para varicela (titulación) de los lotes para desarrollo clínico de 1998 (0500823 a 0500825) evaluados para estabilidad a 2-8°C se proporcionan en la Figura 29. Estos datos se calibraron usando estándar de referencia, lote 0610246.

8.2.2.2.1.2 Análisis de pendientes combinadas entre los diseños de estabilidad

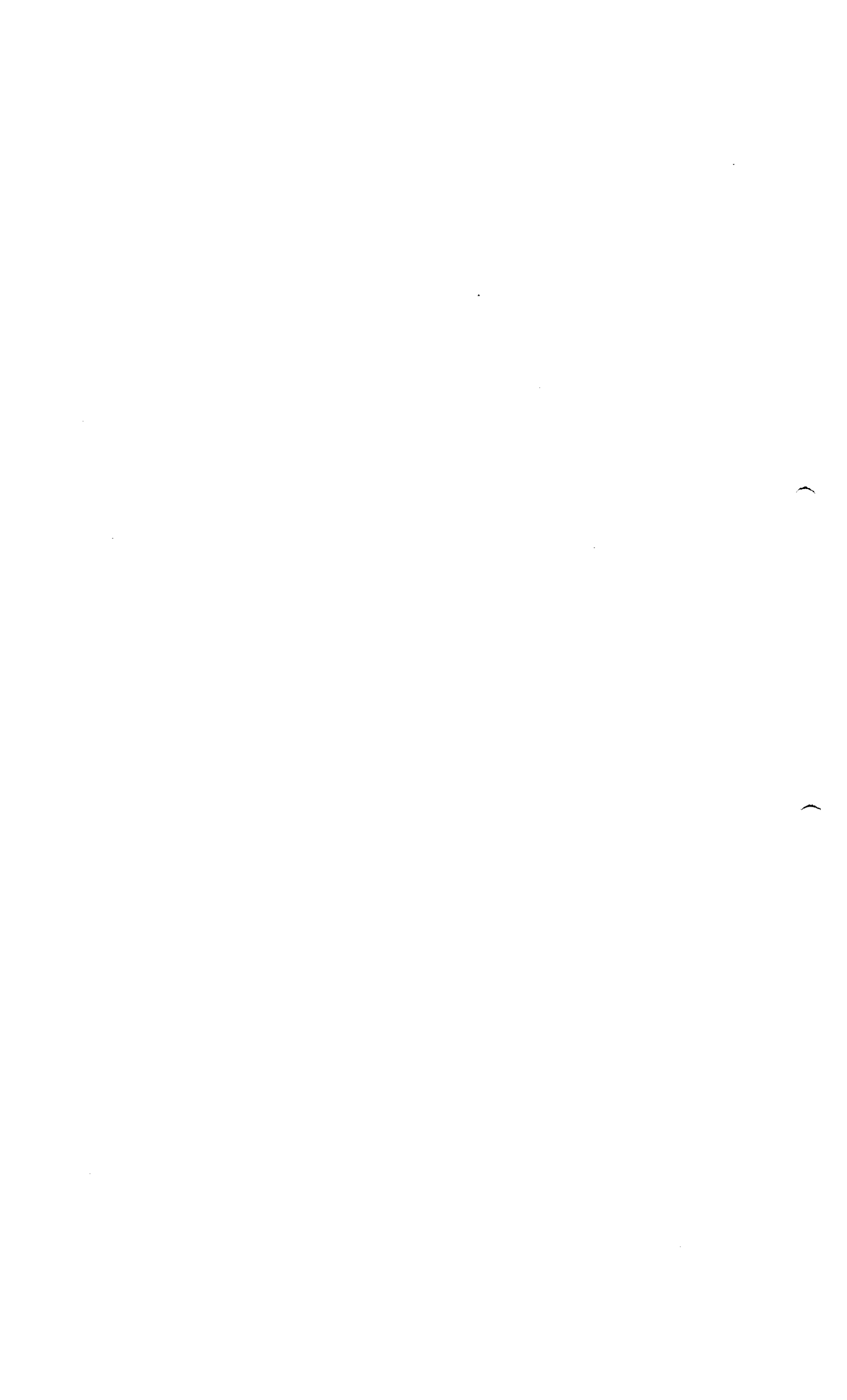
Se usó un ensayo chi-cuadrada de heterogeneidad para comparar y combinar las pendientes combinadas y los errores estándares entre los diseños para estabilidad a 2-8°C. Como la ensayo de chi-cuadrado mostró homogeneidad entre los estimados de la pendiente para esta condición de almacenamiento ($p = 0.009$), el cálculo de una pendiente de degradación combinada y del error estándar usó un método adecuado para combinar pendientes homogéneas. La pendiente

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

174
Dra. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 91-528





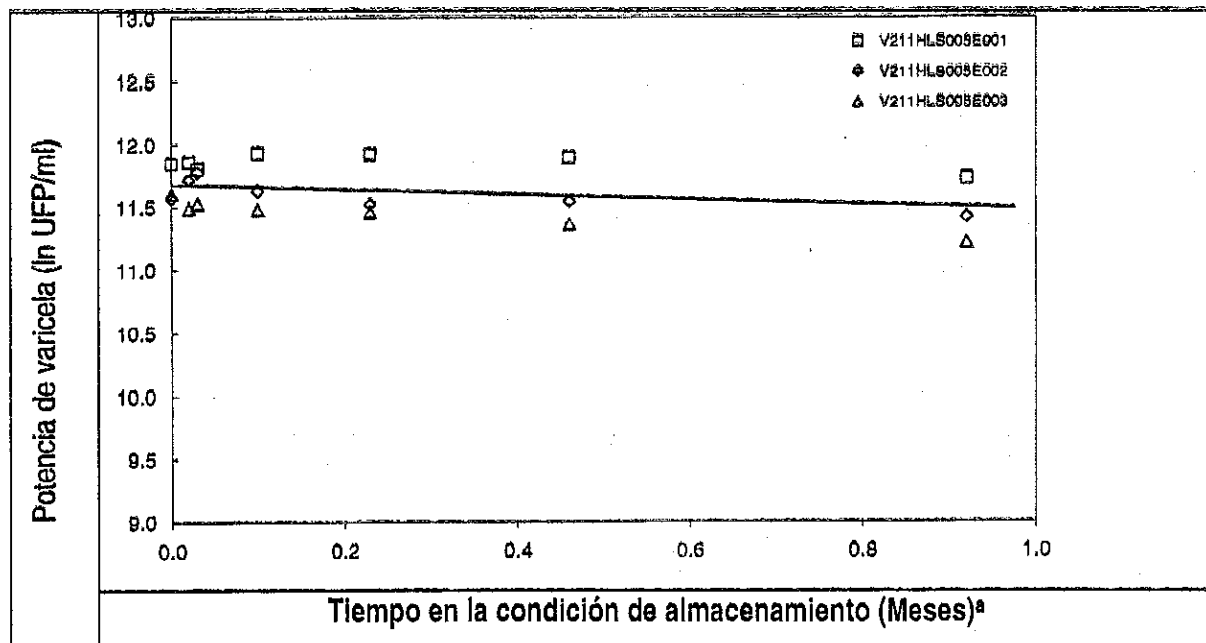
combinada de los lotes combinados es -0.20410 ln UFP por mes (error estándar: 0.01237 ln UFP por mes). Esto equivale a un cambio de potencia de aproximadamente -18.5% por mes con un intervalo de confianza del 95% asociado de -20.4% a -16.5% por mes.

Figura 27: Titulación de infectividad para varicela de lotes de estabilidad de 2003 números V211HLS005E001 a V211HLS005E003 versus tiempo de almacenamiento a 2-8°C

El tiempo pasado a 2-8°C representa un promedio para las 8 a 12 réplicas de que se compone cada muestra. Los resultados son promedios geométricos de entre 8 y 12 réplicas y se calibran con el estándar de referencia lote 0500997. La línea sólida representa la pendiente de regresión común para los nueve lotes estudiados a 2-8°C. La duración del estudio fue de 28 días en la condición de almacenamiento señalada.

Lotes de estabilidad formal 2003, 5°C

V211HLS005E001, V211HLS005E002, V211HLS005E003



^aCada vial de réplica se obtuvo de la condición de almacenamiento para estabilidad y se mantuvo de 0-4 meses a -70°C antes de la ensayo.

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.
DR. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.525

