

tipo zoster y varicela informados que no se encontraban en la zona de inyección, 10 muestras encontraron disponibles y adecuadas para el análisis PCR. La cepa Oka/ Merck se identificó por análisis PCR en las muestras de lesión de sólo dos sujetos que informaron rashes tipo varicela (con inicio los Días 8 y 17).

En los ensayos clínicos en los cuales se evaluó **ZOSTAVAX** en sujetos de 50 años y mayores, inclusive en un estudio de la vacuna contra la gripe inactivada administrada en forma concomitante, el perfil de seguridad resultó generalmente similar al observado en el Subestudio de Monitoreo de Eventos Adversos del SPS. Sin embargo, en dichos ensayos, se informó una tasa superior de experiencias adversas relacionadas con el sitio de inyección de intensidad leve a moderada entre sujetos de 50 a 59 años respecto a sujetos \geq 60 años de edad.

Para tratar las inquietudes de los individuos con antecedentes no conocidos de vacunación con **ZOSTAVAX**, se evaluó la seguridad y tolerabilidad de una segunda dosis de **ZOSTAVAX**. En un ensayo controlado por placebo y doble ciego 98 adultos de 60 años o mayores recibieron una segunda dosis de **ZOSTAVAX** 42 días después de la dosis inicial. La vacuna resultó generalmente bien tolerada. La frecuencia de experiencias adversas relacionadas con la vacuna después de la segunda dosis de **ZOSTAVAX** resultó generalmente similar a la observada con la primera dosis.

SOBREDOSIFICACIÓN:

No existen datos referidos a sobredosificación.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS SIGUIENTES CENTROS TOXICOLÓGICOS:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ - (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS - (011) 4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES:

Estuches conteniendo 1 vial de vacuna liofilizada monodosis acompañado de diluyente estéril.

Estuches conteniendo 5 viales de vacuna liofilizada monodosis.

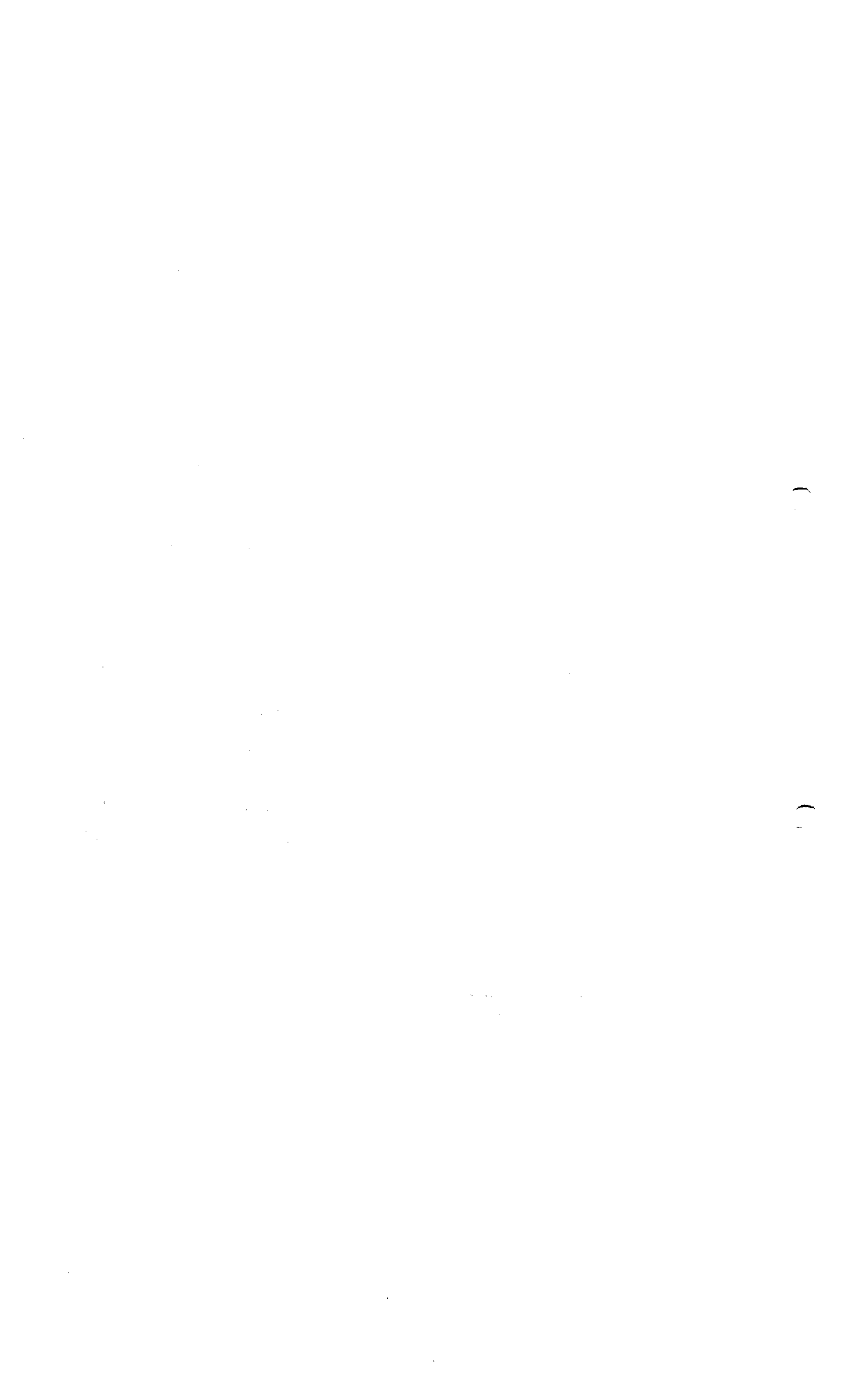
Estuches conteniendo 10 viales de vacuna liofilizada monodosis.

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



 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**

Restricted
Confidential
Limited access



CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Para la Vacuna:

**ANTES DE SU RECONSTITUCION, CONSERVAR EN FREZER A TEMPERATURA
MENOR O IGUAL A -15 °C
MANTENER EL ENVASE CERRADO, PROTEGIDO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD**

Para el Diluyente:

**CONSERVAR A TEMPERATURA POR DEBAJO DE LOS 30°C O EN HELADERA A 2-8 °C
MANTENER EL ENVASE CERRADO, PROTEGIDO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD
"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"**

DESCARTE LA VACUNA RECONSTITUIDA SI NO LA USA DENTRO DE LOS 30 MINUTOS.

LA VACUNA RECONSTITUIDA NO SE DEBE CONGELAR

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCION Y
VIGILANCIA MÉDICA.**

**INFORMACIÓN DETALLADA Y COMPLETA SOBRE INDICACIONES, POSOLOGÍA,
ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS
SE HALLA DISPONIBLE A SOLICITUD DEL MEDICO.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

DIRECTOR TÉCNICO:

María Cecilia Campos – Farmacéutica

IMPORTADO Y COMERCIALIZADO POR:

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Av. del Libertador 1410 - Vicente López - Prov. de Buenos Aires.

Fabricado en Estados Unidos por:

Merck & Co., Inc.

770 Sumneytown Pike

West Point, PA 19486-0004 - Estados Unidos

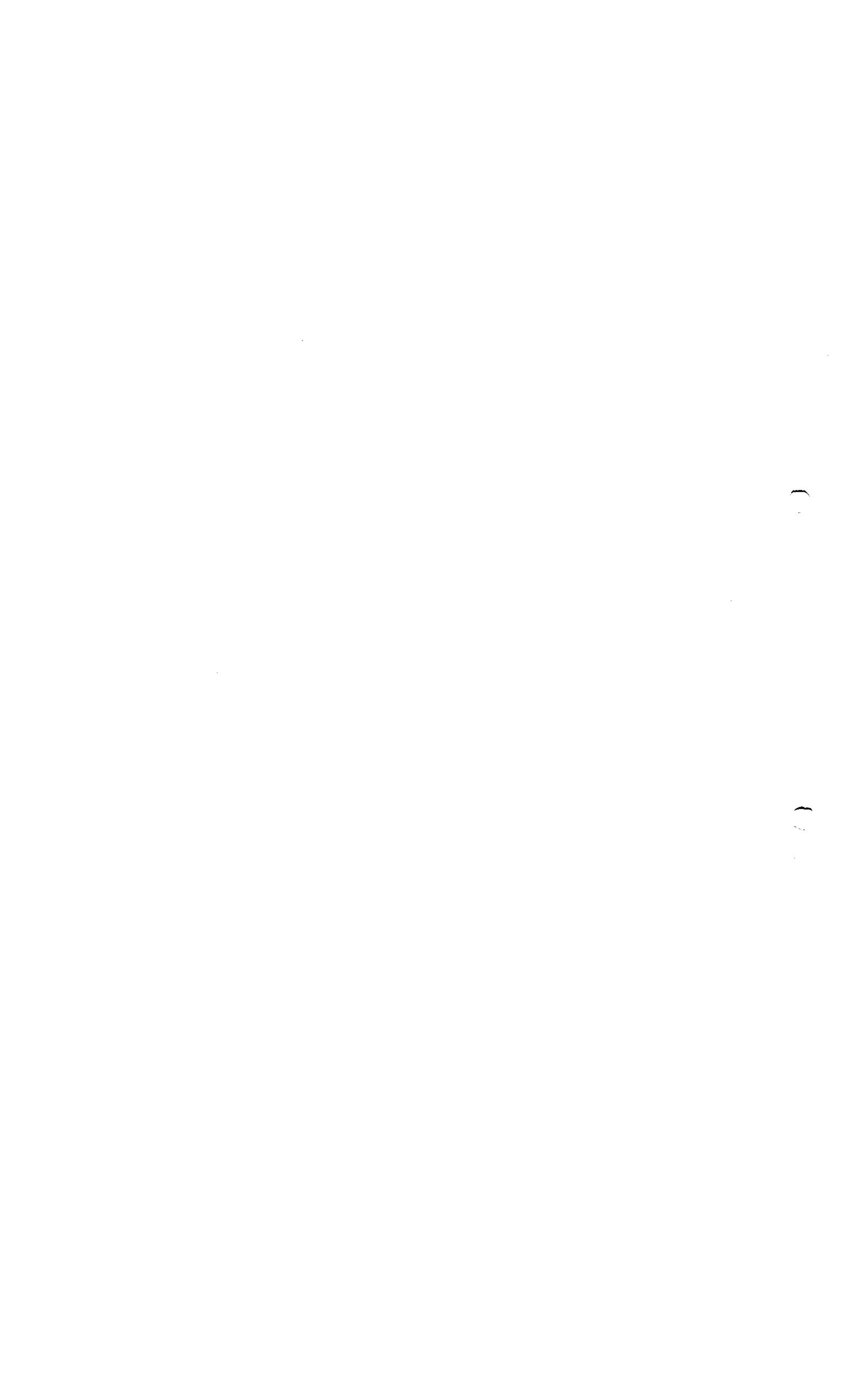
MERCK SHARP & DOHME ARG INC

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

WPC-ZST/F-1-092006



 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**

ZOSTAVAX®

Vacuna de virus vivos contra el herpes zóster (Oka/Merck)

Estudios Pre-Clinicos


Restricted
R Confidential
limited access



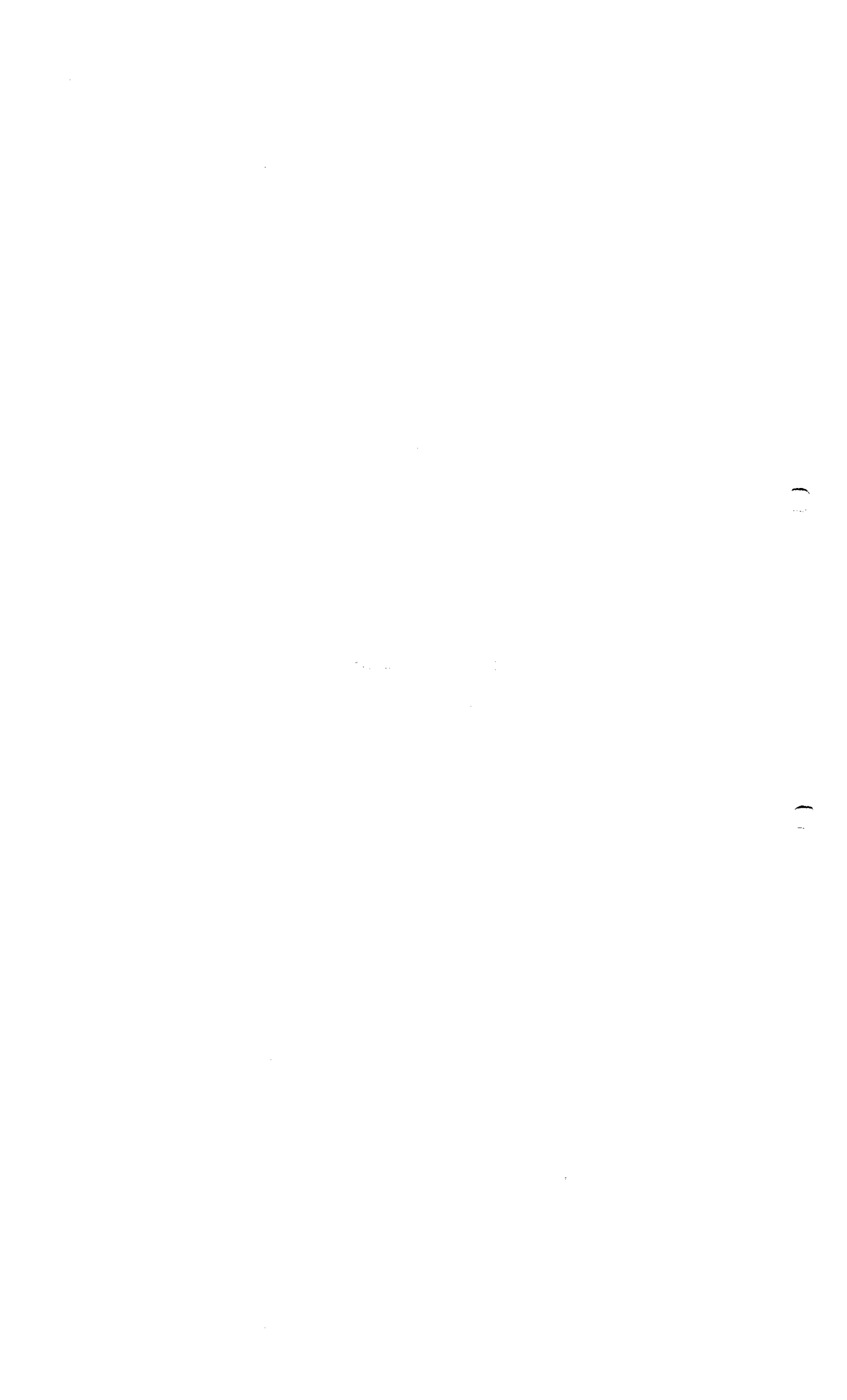
ESTUDIOS PRE-CLINICOS


MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.523


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 12374



 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**

ZOSTAVAX®

Vacuna de virus vivos contra el herpes zóster (Oka/Merck)

Estudios Pre-Clínicos

Restricted
Confidential
Limited access



ESTUDIOS PRE-CLÍNICOS

2.4 Resumen preclínico

2.4.1 Resumen de la estrategia de Investigación preclínica

El componente viral de la vacuna de virus vivos contra herpes zóster (Oka/Merck), es una cepa atenuada del virus de la varicela-zóster (VZV), se ha administrado con seguridad a millones de niños y de adultos como VARIVAX®; así, la extensa experiencia histórica de seguridad con la cepa de la vacuna permite evitar la necesidad de realizar otros estudios no-clínicos de seguridad. Por otra parte, los modelos animales relevantes carecen asesoramiento farmacológico tradicionales para las vacunas de virus vivos, y tales estudios no fueron conducidos previamente para VARIVAX®. La guía CPMP/SWP/465/95, "nota para la guía en la prueba preclínica farmacológica y toxicológica de vacunas", reconoce que los modelos animales adecuados no están siempre disponibles y que la prueba farmacológica y toxicológica estándar no siempre se requieren para las vacunas (de la combinación) de antígenos conocidos comercializados. Por lo tanto, los estudios toxicológicos y farmacológicos no-clínicos no fueron realizados para la vacuna de virus vivos contra herpes zóster (Oka/Merck).

2.4.1.2 Farmacología

Los estudios farmacodinámicos tradicionales tales como farmacodinamia primaria, farmacodinamia secundaria, farmacología de seguridad, o interacciones farmacodinámicas del principio activo no se realizaron para la vacuna de virus vivos contra el herpes zóster o VARIVAX®, como revelan los modelos animales se carece de estudios de eficacia de la vacuna. Aunque los estudios no clínicos no se han realizado, un modelo significativo de datos clínicos apoya la seguridad y la eficacia de la cepa de la vacuna. Los estudios en humanos han indicado que la inmunidad es inducida por la vacunación con la cepa de virus vivos contra herpes zóster Oka/Merck.

2.4.1.3 Farmacocinética

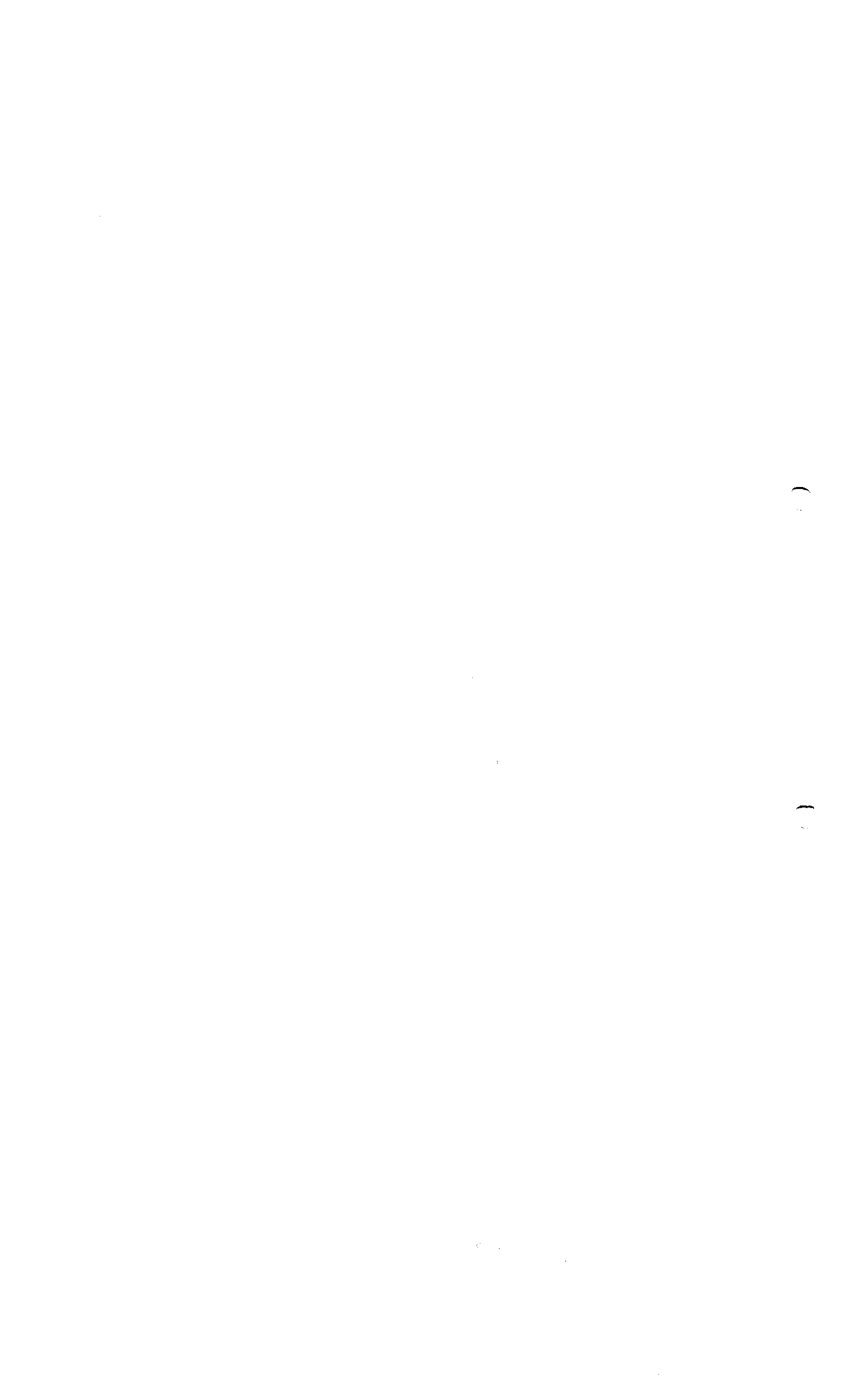
No se han realizado estudios farmacocinéticos con la vacuna de virus vivos contra herpes zóster o con VARIVAX. La absorción, distribución, metabolismo, excreción e interacciones farmacocinéticas

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR AUTORIZADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.825

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 12374



 **MERCK SHARP & DOHME Argentina inc.**

ZOSTAVAX®

Vacuna de virus vivos contra el herpes zóster (Oka/Merck)

Estudios Pre-Clínicos

Restricted
Confidential
Limited access



del principio activo carecen de relevancia para la evaluación de las vacunas de virus vivos atenuados, que inducen una respuesta inmunogénica como consecuencia de la replicación del virus.

2.4.1.4 Toxicología

No se han llevado a cabo estudios de toxicidad con la vacuna de virus vivos contra herpes zóster o con VARIVAX. Además, no se han conducido estudios para evaluar la genotoxicidad y la carcinogenicidad (ni tampoco de aquellas vacunas que se consideran relevantes), la toxicidad reproductiva y del desarrollo o la tolerancia local.

2.4.1.5 Resumen integrado y conclusiones

El componente viral de la vacuna de virus vivos contra herpes zóster (OkaMerck), es una cepa atenuada del virus de la varicela-zóster (VZV), se ha administrado con seguridad a millones de niños y de adultos como VARIVAX®; así, la extensa experiencia histórica de seguridad con la cepa de la vacuna permite evitar la necesidad de realizar otros estudios no-clínicos de seguridad. Por otra parte, los modelos animales relevantes carecen asesoramiento farmacológico tradicionales para las vacunas de virus vivos, y tales estudios no fueron conducidos previamente para VARIVAX®. Por lo tanto, no se realizaron estudios no clínicos de toxicología y farmacología para la vacuna de virus vivos contra herpes zóster.

Debido a que se desconocen hasta el momento los posibles efectos de la vacuna sobre el desarrollo fetal, se contraindica el uso de la misma en mujeres embarazadas. La vacuna es segura para uso humano, sobre la base de una extensa experiencia histórica.

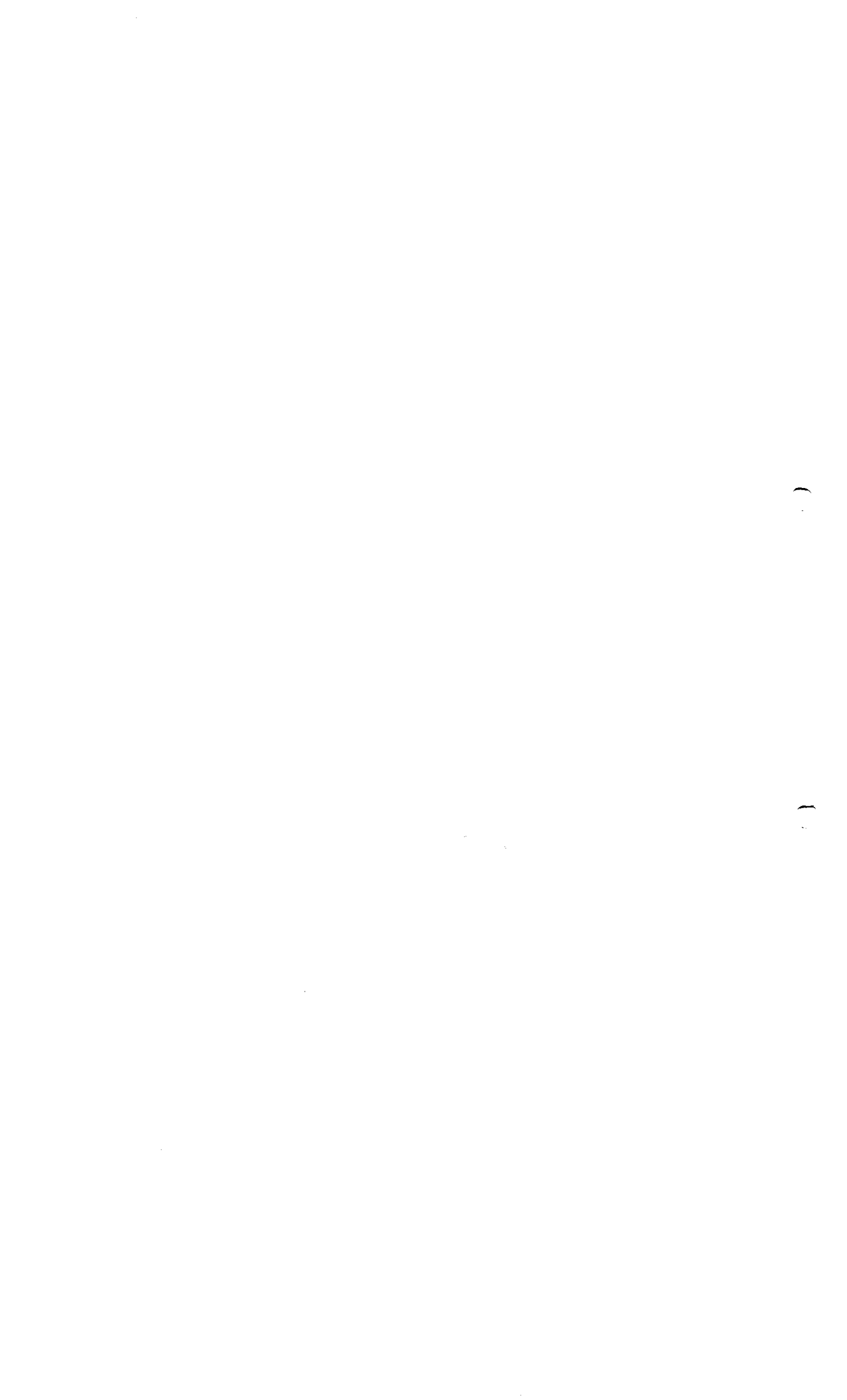


MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

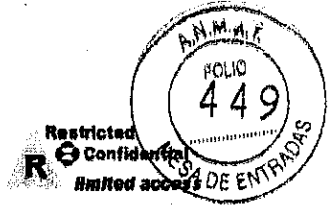
Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.525

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 12374



 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**



ZOSTAVAX®
Vacuna de virus vivos contra el herpes zóster (Oka/Merck)
Estudios Clínicos

ESTUDIOS CLÍNICOS

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

MERCK SHARP & DOHME ARG INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 12374



ZOSTAVAX®
Vacuna de virus vivos contra el herpes zóster (Oka/Merck)
Estudios Clínicos

ESTUDIOS CLÍNICOS

2.5 Estudios Clínicos

2.5.1 Justificación del desarrollo del producto

La vacuna zoster viva (Oka/Merck) es una vacuna viva y atenuada, manufacturada por Merck & Co., Inc. (West Point, Pennsylvania, EE.UU.) para la prevención del herpes zoster (HZ) (también conocido como culebrilla), para la prevención de la neuralgia postherpética (PHN) y la reducción del dolor agudo y crónico asociado con herpes zoster. A lo largo del texto de este Resumen Clínico, el término "vacuna zoster" es sinónimo de la vacuna zoster viva (Oka/Merck). Así mismo, todos los protocolos presentados por número son protocolos de la vacuna zoster (por ejemplo, Protocolo 004), a menos que se indique otra cosa (por ejemplo, Protocolo 012 de ProQuad™1).

2.5.1.1 Propiedades químicas y farmacéuticas

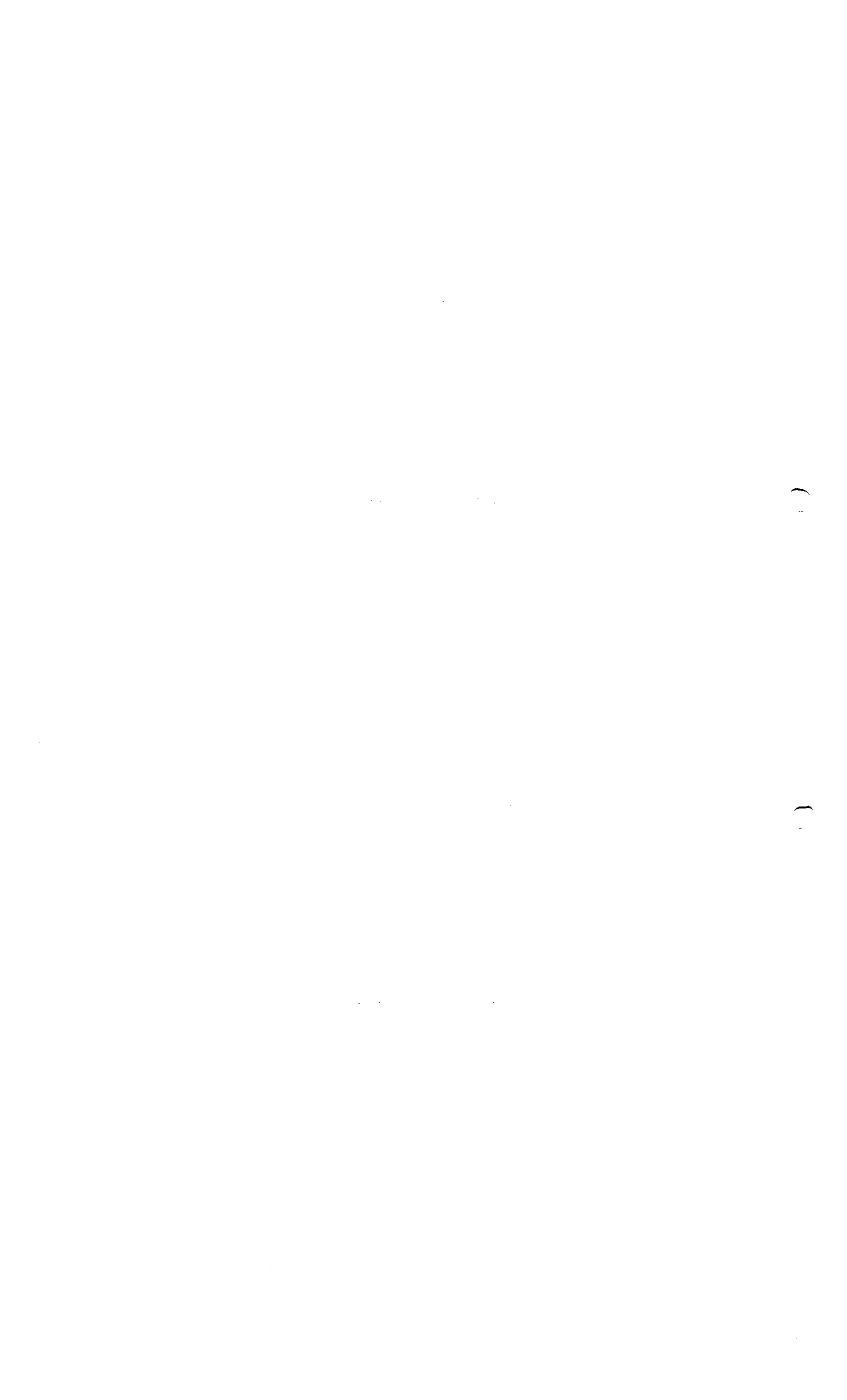
La vacuna zoster es una vacuna de virus vivo, exenta de conservadores, estéril y de dosis única. La cepa del virus de varicela-zoster (VVZ) (cepa Oka padre) de la cual se deriva la vacuna atenuada se obtuvo inicialmente de un niño japonés infectado con varicela que ocurrió de manera natural. El aislado de este niño posteriormente se introdujo en cultivos celulares embrionarios de pulmón humano, se adaptó y propagó en cultivos celulares embrionarios de cobayo y, finalmente, se propagó en cultivos celulares diploides humanos (WI-38). El traslado adicional del virus para usarse en una vacuna se llevó a cabo en Merck Research Laboratories (MRL) en cultivos celulares diploides humanos (MRC-5) exentos de agentes extraños. La vacuna zoster es una preparación liofilizada que contiene sacarosa, fosfato, glutamato y gelatina procesada como estabilizadores. Cada dosis de 0.65 ml de vacuna zoster contiene un mínimo de 19,400 unidades formadoras de placa (UFP) de la cepa Oka/Merck de VVZ en su fecha de expiración.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

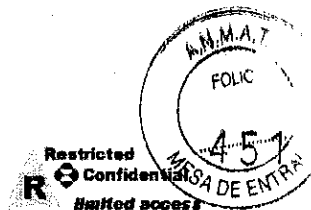
Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APTERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.525

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARÍA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 12374



 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**



ZOSTAVAX®
Vacuna de virus vivos contra el herpes zóster (Oka/Merck)
Estudios Clínicos

La vacuna utilizada en los estudios incluidos en esta Solicitud fue manufacturada a partir de la misma cepa de virus y mediante el mismo proceso usado para producir VARIVAX™² [vacuna de virus de varicela vivo (Oka/Merck)], por Merck & Co., Inc. Sin embargo, la vacuna zoster se manufactura a una potencia más alta que VARIVAX™. Se han realizado cuatro (4) campañas de manufactura de vacuna durante el desarrollo clínico de estas vacunas: lotes de investigación de 1982-83, lotes de producción de 1987, lotes de producción de 1994-95 (Proceso 6-3-3-3) y lotes de producción de 1998 (Vacuna de Varicela con Actualización del Proceso [PUVV]). En las 4 campañas se usaron técnicas de manufactura similares, excepto por modificaciones menores. Los lotes de producción de 1994-95 (Proceso 6-3-3-3) se manufacturaron mediante el proceso usado para la obtención del registro y comercialización de VARIVAX™ en Estados Unidos y algunos otros países. Así mismo, algunos lotes de vacuna se hicieron usando un proceso de chorro experimental para la destrucción de la célula. La vacuna hecha con el proceso de chorro se evaluó en el Protocolo 001 [Ref. 5.3.5.1: P001], pero el proceso nunca se registró. El proceso empleado para manufacturar los lotes de producción de 1998, PUVV, se registró primeramente en Estados Unidos el 7 de marzo de 2000. Las variaciones empleadas para hacer la Vacuna de Varicela con Actualización del Proceso [PUVV] incluyeron varias mejoras en el sistema de las células y el cultivo del virus, a fin de alcanzar una potencia más alta en la vacuna a granel. Estos cambios al proceso se conocen de forma colectiva como la Actualización del Proceso y se utilizaron en los Protocolos 002, 003, 004, 005, 007, 009, VARIVAX™ 049 y ProQuad™ 012 [Ref. 5.3.5.1: P002, P003, P004, P007, P009, P049V210] [Ref. 5.3.5.2: P005] [Ref. 5.3.5.4: P012V221].

Para conocer una lista con los países donde VARIVAX™ ha sido registrada hasta el 14 de febrero de 2005, véase la [Ref. 5.4: 1].

2.5.1.2 Indicaciones

La vacuna zoster no se ha registrado todavía en ningún país. La información para prescribir propuesta para la vacuna zoster incluye una indicación para la prevención de herpes zoster, la prevención de la neuralgia postherpética y la reducción del dolor agudo y crónico asociado con herpes zoster en individuos de 50 años de edad o mayores.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 12374



ZOSTAVAX®
Vacuna de virus vivos contra el herpes zóster (Oka/Merck)
Estudios Clínicos

2.5.1.3 Antecedentes científicos

El herpes zoster es causado por la reactivación del virus de varicela zoster, mismo que ocasiona varicela durante la infección primaria. Después de la recuperación de la infección primaria por virus de varicela zoster, el virus permanece latente en los ganglios sensitivos. Se ha postulado que el virus latente puede reactivarse subclínicamente a intervalos después de la infección primaria. Esta reactivación subclínica puede constituir la base para el refuerzo endógeno (natural) de la inmunidad en la ausencia de manifestaciones clínicas de la enfermedad [Ref. 5.4: 2, 3]. Sin embargo, en algunos individuos, la reactivación y la replicación del virus ocasionará herpes zoster, quizá como consecuencia de menguar la inmunidad mediada por células (IMC) [Ref. 5.4: 4, 5, 6]. El herpes zoster se caracteriza por una erupción cutánea vesicular, unilateral, con una distribución dermatomal que generalmente corresponde al área de la piel inervada por un solo ganglio sensitivo espinal o craneal. Las vesículas típicamente forman pústulas y costra en 7 a 10 días, pero pueden requerir más de un mes para sanar. El virus viable puede estar presente en las lesiones hasta la formación de las costras. La progresión de la erupción hasta la formación de costras puede ser atenuada por la administración de medicamentos antivirales [Ref. 5.4: 4, 5, 7].

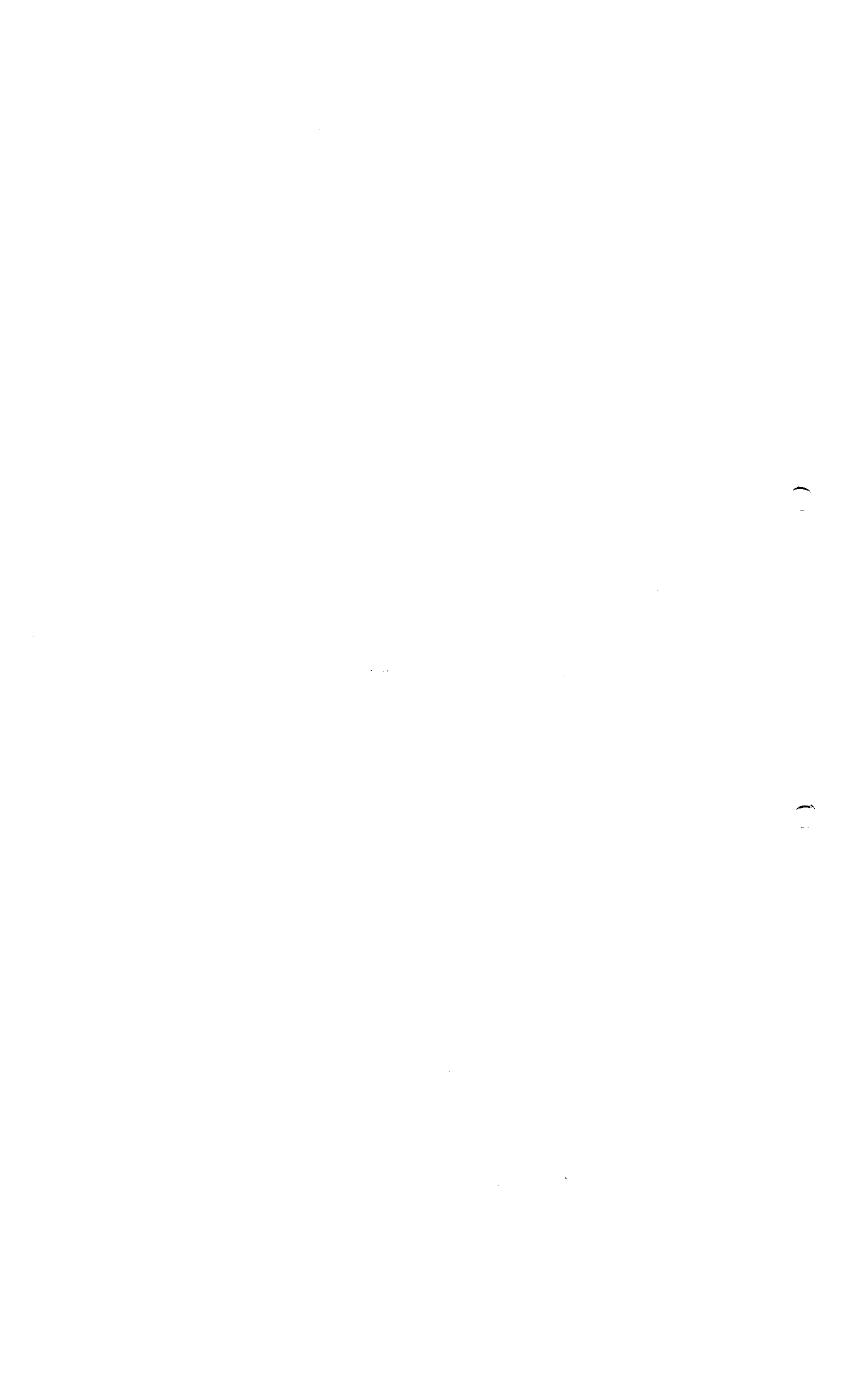
Toda persona que haya tenido una infección primaria por virus de varicela zoster, típicamente adquirida en la niñez o adolescencia, corre el riesgo de desarrollar herpes zoster cuando disminuye la inmunidad mediada por célula específica para el virus de varicela zoster. En los individuos inmunocompetentes, la edad es el principal factor de riesgo para desarrollar herpes zoster. La incidencia y severidad del herpes zoster aumenta marcadamente con la edad avanzada [Ref. 5.4: 8, 9, 10, 11], y ocurren complicaciones, que relativamente son poco frecuentes en los niños sanos y adultos jóvenes, en casi la mitad de los individuos de mayor edad [Ref. 5.4: 4, 5, 7, 12, 13, 14, 15, 16]. En Estados Unidos, Canadá y Europa, la incidencia anual global de herpes zoster se ha estimado consistentemente en 3 a 4 por población de 1000 [Ref. 5.4: 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23]. Con base en estos índices, ocurren aproximadamente 1 millón de casos de herpes zoster cada año en Estados Unidos (población de 300 millones), siendo aproximadamente 1.4 millones en Europa Occidental (población de 393

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

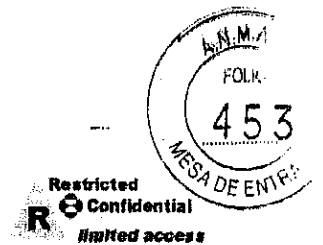
Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.525

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 12374



 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**



ZOSTAVAX®
Vacuna de virus vivos contra el herpes zóster (Oka/Merck)
Estudios Clínicos

millones), 100,000 en Canadá (población de 32 millones) y 80,000 en Australia/Nueva Zelanda (población de 24 millones). Así mismo, se espera que el número de casos de herpes zoster se eleve con el proceso de envejecimiento de la población y la frecuencia en aumento de individuos inmunocomprometidos debido al manejo médico de malignidades, condiciones autoinmunes y trasplantes de órganos.

El riesgo anual de herpes zoster comienza a elevarse marcadamente alrededor de los 50 años de edad, aumentando de forma aguda en adelante, para representar más de 10 por millar anualmente entre personas de más de 75 años de edad. En el artículo decisivo de Hope-Simpson sobre epidemiología de herpes zoster, la incidencia anual global de herpes zoster fue de 3.4 por población de 1000. La incidencia aumentó de 2.4 por 1000 personas-años en 40 a 49 años de edad, hasta 5.6 por 1000 en 50 a 59 años de edad, 6.8 por 1000 en personas de 60 a 69 años de edad, 7.2 por 1000 en 70 a 79 años de edad y 11.0 por 1000 en individuos mayores de 80 años de edad [Ref. 5.4: 15]. En los países industrializados del Oeste, dos terceras partes de los casos de herpes zoster ocurren en individuos de más de 50 años de edad [Ref. 5.4: 15, 17, 19]. El riesgo de herpes zoster durante el curso de la vida se reporta que es del 10 al 20% en la población general [Ref. 5.4: 9, 10, 11], aunque los cálculos de estudios de incidencia recientes sugieren que el verdadero riesgo durante la vida puede ser de hasta 30% o mayor [Ref. 5.4: 14, 15, 20, 24]; y de hasta el 50% en los individuos que alcanzan los 85 años de edad [Ref. 5.4: 4].

Aunque se ha sugerido que la incidencia de herpes zoster puede ser menor en los hombres que en las mujeres, estudios basados en población [Ref. 5.4: 5, 16] no han encontrado dicha diferencia. Estos datos sugieren que cualquier disparidad aparente relacionada con el sexo puede más bien ser un recurso de distintos patrones de cuidado de la salud empleado por hombres y mujeres.

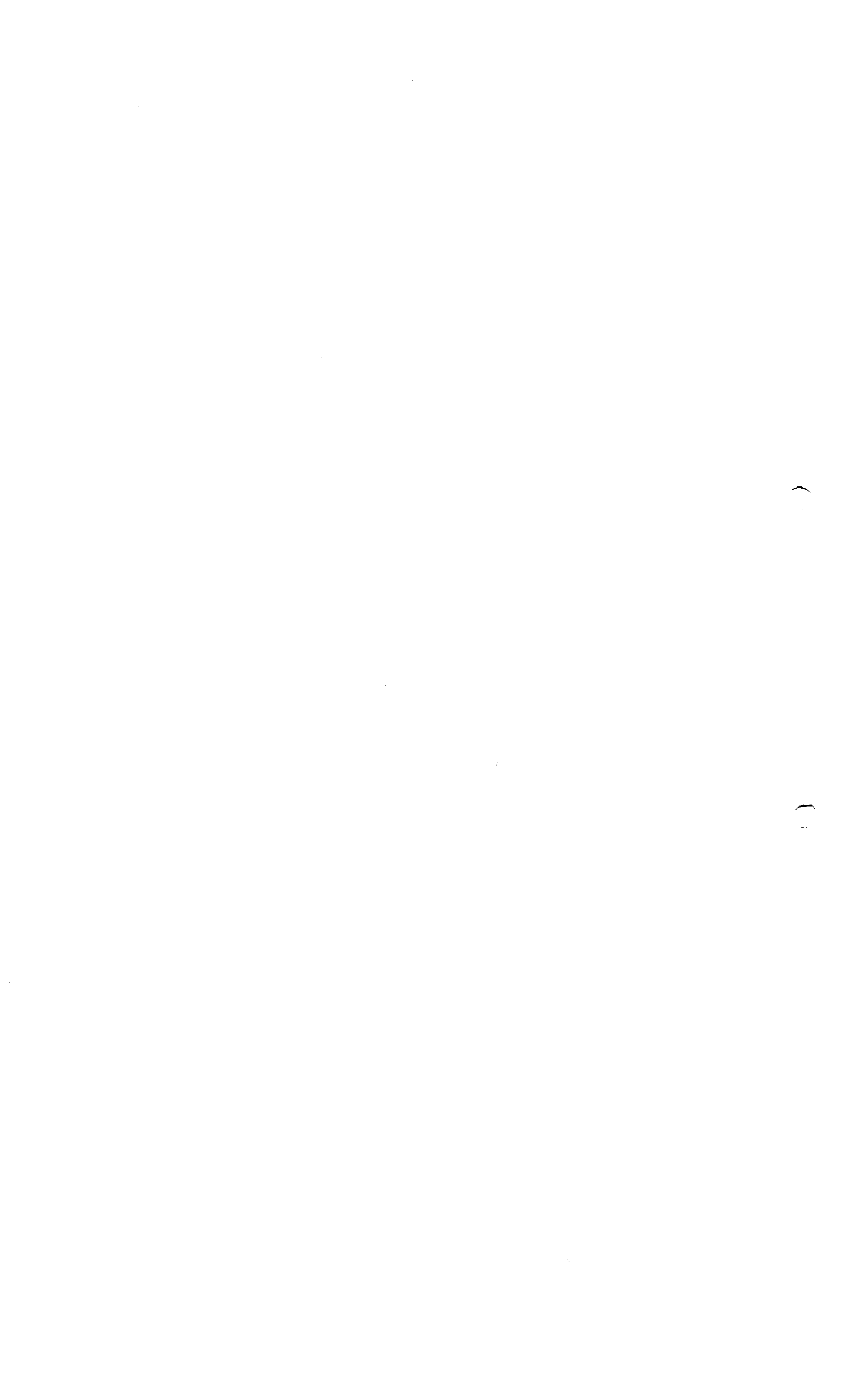
Aunque con menos frecuencia que en los individuos inmunocomprometidos, las personas inmunocompetentes pueden sufrir 2 o más episodios de herpes zoster. Se ha reportado que el índice de recurrencia, a pesar de no estar bien documentado en la literatura, va de 1.5 a 12.5% de pacientes con herpes zoster, aunque típicamente de 4 al 5% [Ref. 5.4: 4, 5, 14, 25].

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 12374



 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**

ZOSTAVAX®
Vacuna de virus vivos contra el herpes zóster (Oka/Merck)
Estudios Clínicos

Restricted
Confidential
Limited access



Una de las manifestaciones clínicas más significativas del herpes zoster es el dolor, que es causado por el daño y que a su vez da por resultado cambios histológicos y funcionales en los tejidos neurales que participan en la transducción, transmisión y modulación del dolor. Las contribuciones relativas de los efectos virales directos y la respuesta inmune en el desarrollo de este daño neural no son claras. El dolor relacionado con el herpes zoster puede ocurrir durante 3 períodos de tiempo: antes del inicio de la erupción cutánea (dolor prodromal, que típicamente comienza de 3 a 5 días antes de la aparición de lesiones en la piel), durante el período de erupción cutánea aguda (neuritis aguda) y después de que las lesiones agudas de la piel sanan, o por un período de tiempo prolongado después del inicio (neuralgia postherpética) [Ref. 5.4: 26, 27].

Durante el período prodromal del herpes zoster, la replicación viral y la respuesta inmune resultante dañan el ganglio sensitivo. Centralmente, la infección e inflamación pueden extenderse hasta áreas adyacentes de la médula espinal; periféricamente, la participación del nervio puede extenderse a la piel. El virus de varicela zoster se replica en la piel afectada y es detectable al inicio de las lesiones cutáneas. Esta replicación adicional puede aumentar y prolongar adicionalmente el dolor causado por la lesión al nervio, y añadir un componente relacionado con la piel al dolor dermatomal. La interacción entre las fibras nerviosas dañadas y no dañadas puede explicar, en parte, las diferencias reportadas en el dolor y las características sensoriales cualitativas entre los pacientes con herpes zoster. La neuropatía que acompaña al herpes zoster puede ser de niveles múltiples y variables entre los individuos. El dolor, que puede ser constante o intermitente, se describe variablemente como agudo, incisivo, punzante, quemante, vibrante, desatado al presionar, taladrante, con picazón y/o con calor. Puede observarse la formación de cicatrices, ya sea hiper o hipopigmentadas, como consecuencia del herpes zoster agudo, particularmente en los siguientes casos: individuos inmunocomprometidos; superinfección bacteriana de las ampollas; ulceración y ampollamiento severos; individuos con piel ennegrecida; pacientes que no recibieron oportunamente terapia antiviral; y personas de edad avanzada [Ref. 5.4: 28, 29, 30].

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 81.525

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 12374



 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**



Restricted
Confidential
Limited access

ZOSTAVAX®

Vacuna de virus vivos contra el herpes zóster (Oka/Merck)
Estudios Clínicos

La neuralgia postherpética ocurre cuando el dolor persiste en el área de la erupción cutánea más allá de ocurrida la curación. La neuralgia posherpética constituye una complicación mayor y es causa de morbilidad por herpes zoster en el huésped inmunocompetente. Aunque se han empleado varias definiciones de neuralgia postherpética en los trabajos publicados, los modelos matemáticos y el consenso contemporáneo indican que la definición debe considerar a la neuralgia postherpética como la presencia de dolor significativo que permanece o surge 90 días o más después de la aparición de la erupción cutánea [Ref. 5.4: 31, 32, 33, 34]. No existe una definición única y consensuada para la neuralgia postherpética en la comunidad médica, especialmente con respecto al punto temporal en el cual el dolor asociado a herpes zoster se convierte en neuralgia postherpética. Las definiciones de neuralgia postherpética en la literatura han incluido dolor de cualquier intensidad más allá de los siguientes puntos temporales: formación de costras/alivio de la erupción cutánea, o 1, 1.5, 2, 3, 4, o 6 meses después ya sea del inicio de la erupción cutánea o la formación de costras/alivio de la erupción cutánea [Ref. 5.4: 31, 32, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46]. En promedio, la neuralgia postherpética ocurre en 10 a 20% de los pacientes con herpes zoster [Ref. 5.4: 4, 18, 19, 22, 47]. La frecuencia y severidad de la neuralgia postherpética se elevan con la edad, ocurriendo en hasta 25 a 50% de los pacientes con herpes zoster de más de 50 años de edad [Ref. 5.4: 7, 8, 10, 16, 25, 42, 48, 49, 50]. Los cambios anatómicos y funcionales responsables de la neuralgia postherpética parecen iniciarse tempranamente en el curso del herpes zoster, quizá incluso durante el período prodromal. Este desarrollo temprano de cambios neurales responsables de la neuralgia postherpética podría explicar por qué la terapia antiviral, los corticosteroides y otros tratamientos únicamente tienen utilidad limitada en la prevención de la ocurrencia de neuralgia postherpética, incluso si se inician rápidamente después de la aparición de las lesiones de la piel.

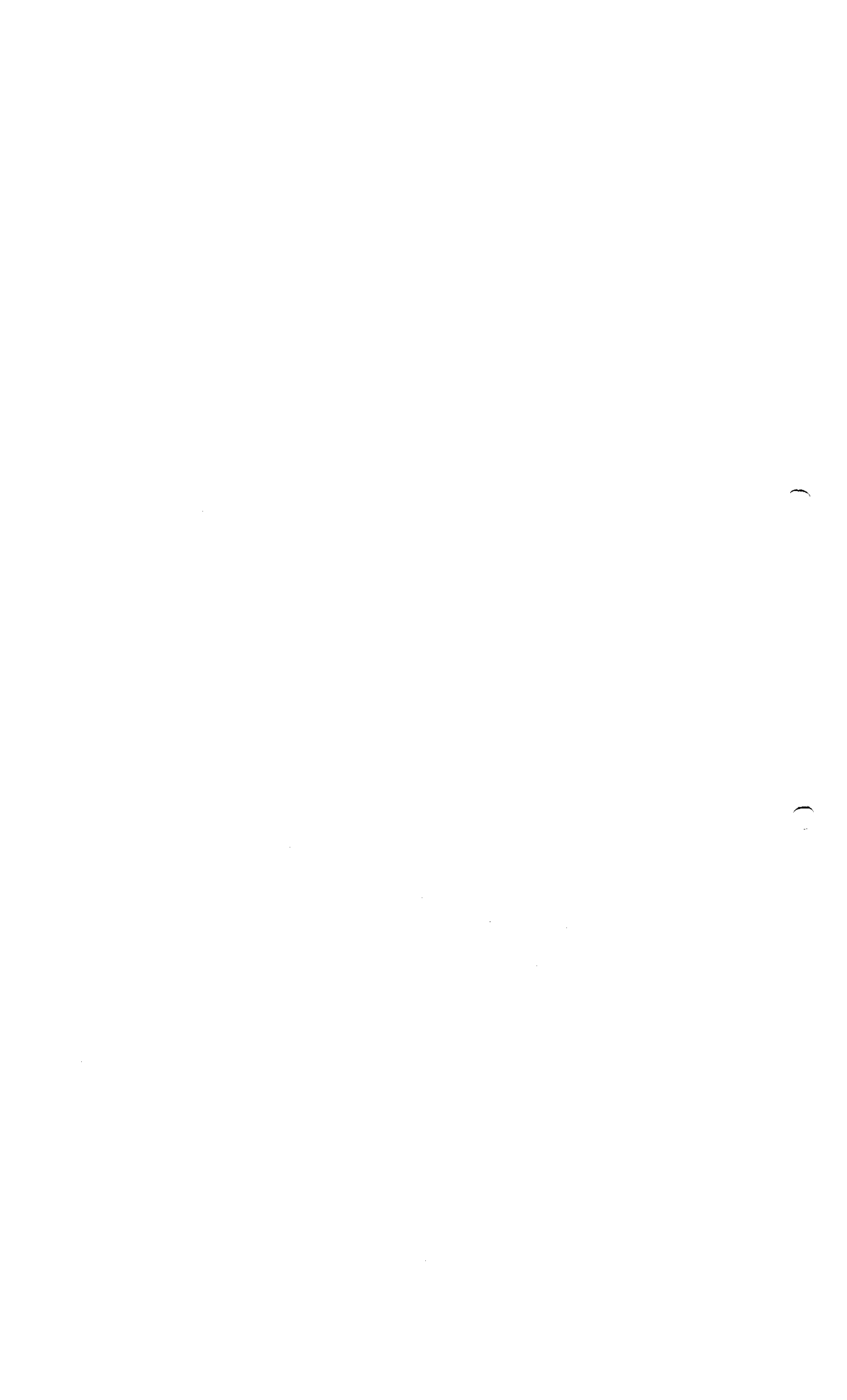
Los pacientes con neuralgia postherpética describen patrones característicos de dolor y la mayoría de ellos experimenta por lo menos 2 de los patrones siguientes: (1) dolor no muy intenso, palpitante, espontáneo y constante de quemadura profunda; (2) dolor lancinante, agudo, punzante e intermitente, que también puede ser espontáneo; y (3) alodinia (dolor de un estímulo inocuo) que generalmente perdura mucho más que la duración del estímulo (hiperpatia). La alodinia, que está presente en por lo

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Fam. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 12374



ZOSTAVAX®
Vacuna de virus vivos contra el herpes zóster (Oka/Merck)
Estudios Clínicos

menos el 90% de los pacientes con neuralgia postherpética, típicamente se describe como el componente más molesta y debilitador de la enfermedad. El examen de los pacientes con neuralgia postherpética típicamente revela cambios en la pigmentación y formación permanente de cicatrices en la piel involucrada, junto con alodinia y anomalías sensitivas en el dermatoma afectado (incluyendo sensibilidad reducida a la palpación ligera, a los alfilerazos, a la discriminación de la temperatura caliente y fría y a los umbrales del dolor, así como una disminución en la discriminación entre 2 puntos) y alodinia. Dichos cambios son menos comunes en los pacientes con herpes zoster que se resuelven sin neuralgia postherpética [Ref. 5.4: 29, 51, 52].

Entre los huéspedes inmunocomprometidos, el riesgo de herpes zoster diseminado, con su morbilidad severa asociada e incluso muerte, se eleva. El herpes zoster diseminado, que puede desarrollarse por extensión cutánea hacia dermatomas adyacentes o por propagación hematogénica, conlleva un índice de mortalidad de 20 a 40% en los receptores inmunosuprimidos de órgano sólido y trasplantes de médula ósea [Ref. 5.4: 29]. Una erupción cutánea generalizada sin una distribución dermatomal puede parecer clínicamente como varicela. Pueden surgir complicaciones viscerales de la extensión neural o la diseminación hematogénica del virus de varicela zoster, y pueden incluir hepatitis y neumonitis, poniendo ambas en peligro la vida del paciente.

Pueden ocurrir algunas otras complicaciones serias después del herpes zoster [Ref. 5.4: 28, 29]. Pueden ocurrir complicaciones cutáneas entre los pacientes previamente sanos; la superinfección bacteriana puede conducir a daño cicatrizal pronunciado, celulitis, gangrena superficial, septicemia, neumonía y/o muerte. El herpes zoster oftálmico puede dar por resultado ulceración de la córnea, deterioro de la visión y ceguera; las complicaciones oculares incluyen conjuntivitis, queratitis, uveítis, necrosis retinal y panofalmitis.

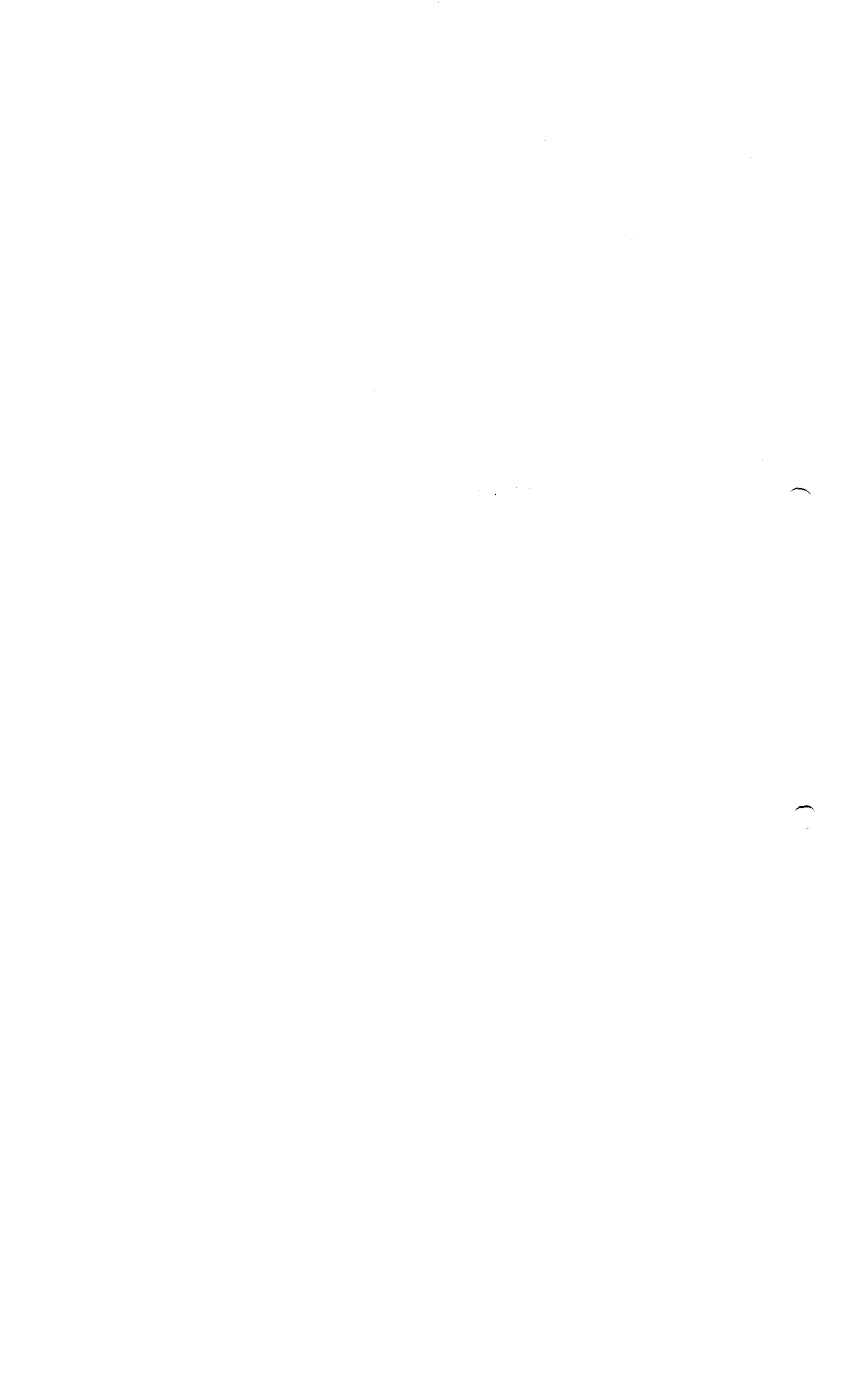
Se han reportado complicaciones neurológicas además de neuralgia postherpética asociada a herpes zoster. Se han reportado paresia y parálisis motoras segmentales en $\geq 5\%$ de los pacientes con herpes zoster, las cuales pueden involucrar a los nervios craneales, así como a las extremidades. La paresia subclínica probablemente ocurra incluso en un número más elevado de casos [Ref. 5.4: 53]. La

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374



 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**



ZOSTAVAX®
Vacuna de virus vivos contra el herpes zóster (Oka/Merck)
Estudios Clínicos

afectación de los nervios faciales o auditivos puede dar como resultado el desarrollo del síndrome de Ramsay Hunt, que consiste en herpes zoster en el meato auditivo, parálisis facial ipsilateral y pérdida del sentido del gusto en las dos terceras partes anteriores de la lengua. Los hipervirus, incluido el virus de varicela zoster, pueden ser la causa de algunos casos de parálisis de Bell que previamente se consideraron como idiopáticos [Ref. 5.4: 54]. Otras complicaciones neurológicas incluyen anestesia en el dermatoma afectado, síndrome de Guillain-Barré, meningitis aséptica, mielitis transversa, meningoencefalitis o parálisis nerviosa autonómica que puede dar como resultado disfunción de vejiga neurogénica, íleo con obstrucción intestinal o incontinencia rectal. Semanas a meses después del herpes zoster oftálmico, puede ocurrir angitis cerebral granulomatosa y ocasionar una hemiplejía contralateral; se ha reportado un índice de mortalidad de ~25% entre los pacientes que desarrollan esta complicación poco común [Ref. 5.4: 55].

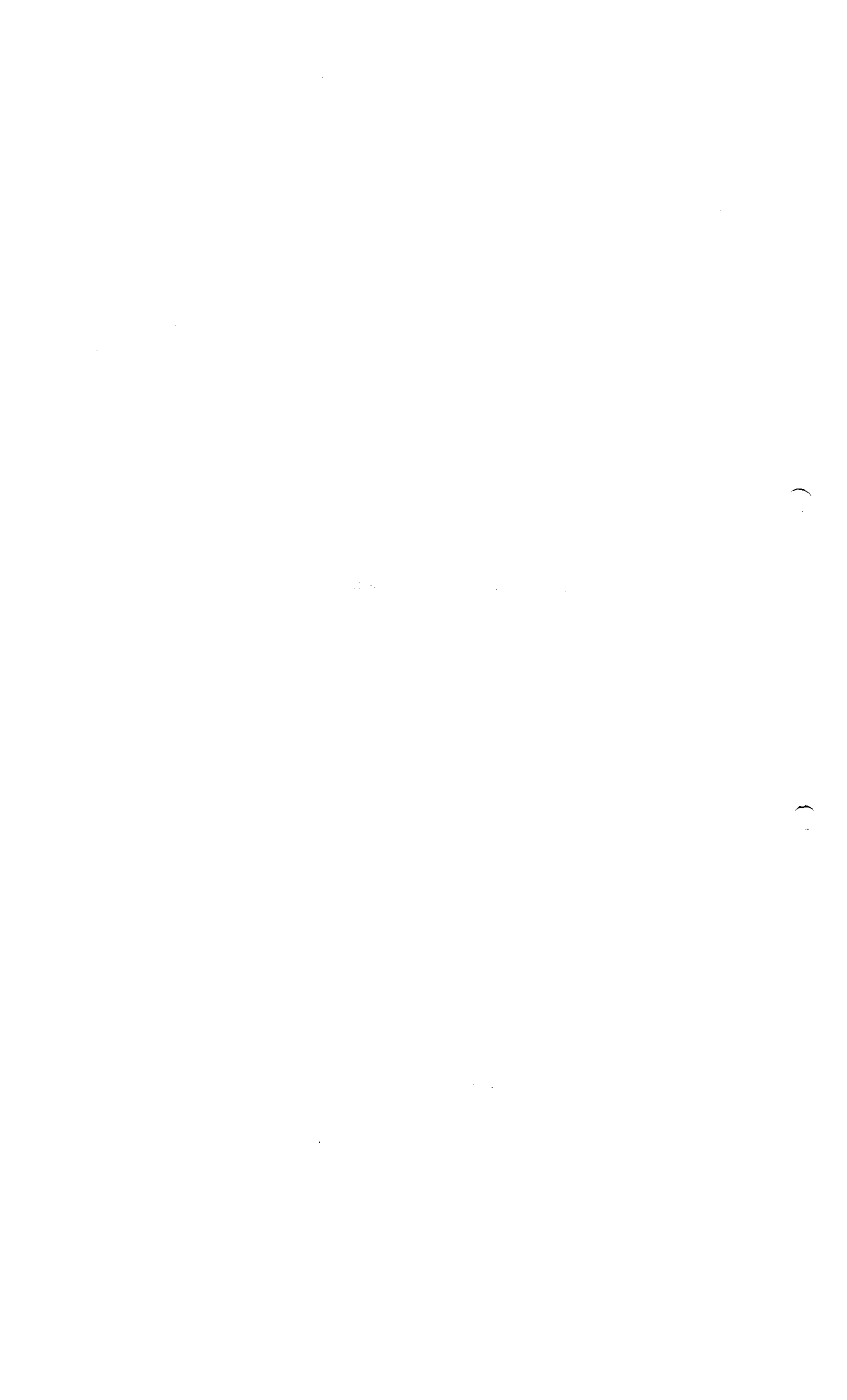
Se puede asociar morbilidad seria con el herpes zoster y sus complicaciones; ~2 a 3% de los casos de herpes zoster requieren hospitalización, incluyendo hasta el 10% de los pacientes de >65 años de edad [Ref. 5.4: 24, 56]. Datos recientes de Estados Unidos, Canadá, Australia y Europa indican que el índice anual de hospitalización con un diagnóstico primario de herpes zoster va de 4 a 10 por población de 100,000; mismo que es ligeramente más alto en Canadá, Australia y Europa que en Estados Unidos [Ref. 5.3.5.4: R1] [Ref. 5.4: 17, 56, 57, 58]. Aproximadamente del 70 al 80% de estas hospitalizaciones ocurren en individuos de \geq 50 años de edad [Ref. 5.3.5.4: R1] [Ref. 5.4: 24, 58, 59]. Es preciso señalar que del 70 al 80% de todos los pacientes hospitalizados con herpes zoster son inmunocompetentes, sea este el diagnóstico primario o no [Ref. 5.3.5.4: R1] [Ref. 5.4: 58]. En Estados Unidos se estima que de 12,000 a 19,000 individuos son hospitalizados cada año con un diagnóstico primario de herpes zoster, entre un estimado total de 50,000 a 60,000 hospitalizaciones asociadas a herpes zoster [Ref. 5.3.5.4: R1]. El índice real de hospitalizaciones relacionadas con herpes zoster puede ser incluso mayor, ya que las hospitalizaciones debidas a una complicación de herpes zoster pueden no tener un código de diagnóstico de herpes zoster.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

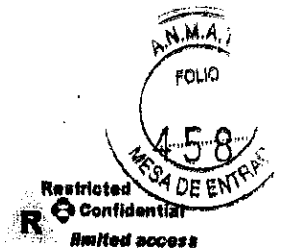
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 12374



 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**

ZOSTAVAX®
Vacuna de virus vivos contra el herpes zóster (Oka/Merck)
Estudios Clínicos



Con la edad avanzada, el herpes zoster puede poner en peligro la vida del paciente. Datos recientes de países que han implementado una clasificación mejorada de la causa primaria de muerte (por ejemplo, la muerte por herpes zoster en pacientes inmunocomprometidos se asigna a la condición subyacente, no a herpes zoster) permiten estimar el índice de mortalidad anual debida a herpes zoster en 0.6 a 1.0 por millón de habitantes, registrándose la mayoría de las muertes en personas > 65 años de edad [Ref. 5.4: 17, 58, 60]. En Estados Unidos, las muertes reportadas con herpes zoster como causa subyacente variaron de 123 a 152, de 1999 a 2001, ocurriendo el 80% de los decesos en individuos >65 años de edad [Ref. 5.4: 61]. Así mismo, se ha sugerido que las muertes en individuos >50 años de edad que se listan como atribuibles a varicela, pueden en realidad ser decesos debidos a herpes zoster diseminado que ha sido mal clasificado [Ref. 5.4: 62].

A pesar de haber disponibles agentes antivirales para tratar el herpes zoster, y una variedad de medicamentos y otras terapias para ayudar a controlar el dolor asociado, el herpes zoster y sus complicaciones representan un problema médico grande y creciente entre los adultos de edad avanzada. Un medio efectivo para prevenir el herpes zoster y sus complicaciones sería, en consecuencia, satisfacer una necesidad médica apremiante y no resuelta. Así mismo, el Solicitante ha desarrollado una vacuna para la prevención del herpes zoster, la prevención de la neuralgia postherpética y la reducción del dolor crónico y agudo asociado con el herpes zoster en individuos de 50 años de edad o mayores.

2.5.1.4 Resumen del Programa de Desarrollo Clínico

A principios de la década de 1980, los estudios de Fase I/II buscaban evaluar la seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de una vacuna zoster entre los adultos de edad avanzada. En un entorno clínico se probaron lotes de vacunas de distintas potencias, manufacturadas usando distintos procesos, así como lotes inactivados con calor.

Un resumen del diseño de los estudios clínicos incluidos en esta Solicitud está disponible en: [Apéndice 2.7.3-herpes zoster: 1], [Apéndice 2.7.3-herpes zoster: 35], [Apéndice 2.7.3-herpes zoster: 36],

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

MERCK SHARP & DOHME ARG INC

Firm: MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 12374



ZOSTAVAX®
Vacuna de virus vivos contra el herpes zóster (Oka/Merck)
Estudios Clínicos

[Apéndice 2.7.3-herpes zoster: 37], [Apéndice 2.7.3-herpes zoster: 38], [Apéndice 2.7.3-herpes zoster: 39], [Apéndice 2.7.3-herpes zoster: 40], [Apéndice 2.7.3-herpes zoster: 41] y el [Apéndice 2.7.4: 1]. En el [Apéndice 2.5:1] hay una presentación en forma tabulada que incluye el número y título del estudio, el objetivo y las potencias exactas de las vacunas, las fechas y ubicaciones en donde se llevaron a cabo los estudios, los tamaños de las muestras y los objetivos del estudio.

2.5.1.5 Procedimientos de Investigación Normalizados

2.5.1.5.1 Realización y Diseño del Estudios

Los detalles de la metodología del estudio, la selección de los sujetos, la evaluación de la seguridad, los ensayos inmunológicos y la selección de los puntos finales concordaron con las prácticas establecidas para la realización de estudios clínicos con vacunas.

2.5.1.5.2 Tarjeta de reporte de vacunación

A todos los sujetos participantes se les dio seguimiento para seguridad durante 42 días posteriores a la vacunación. Los datos de seguridad de todos los sujetos (excepto aquellos en la Cohorte de Monitoreo de Seguridad de Rutina del Protocolo 004 [Sec. 2.7.4.1.1]) se colectaron con una Tarjeta de Reporte de Vacunación (TRV) que fue llenada por el paciente, padre o encargado legal del paciente, de manera diaria. En la Tarjeta de Reporte de Vacunación se registraron las temperaturas, experiencias adversas en el sitio de inyección, experiencias adversas clínicas sistémicas, así como cualquier otro medicamento o vacuna administrada. El investigador fue responsable de determinar la seriedad, la acción a tomar, la relación con la vacuna del estudio y la intensidad máxima.

El llenado e integridad satisfactoria de la Tarjeta de Reporte de Vacunación fueron sumamente importantes para evaluar la seguridad, y en consecuencia, los investigadores y el personal del estudio adoptaron todas las medidas razonables para asegurar el llenado y devolución de la Tarjeta de Reporte de Vacunación.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 12374



ZOSTAVAX®
Vacuna de virus vivos contra el herpes zóster (Oka/Merck)
Estudios Clínicos

2.5.1.5.3 Análisis estadístico

Los análisis estadísticos de cada estudio clínico se especificaron previamente en un Plan de Análisis de Datos (PAD) e incluyeron en los Reportes de Estudio Clínico (REC) respectivos [Ref. 5.3.5.1: P001, P002, P003, P004, P007, P009, P049V210] [Ref. 5.3.5.2: P005] [Ref. 5.3.5.4: P012V221]. Todos los análisis se llevaron a cabo de acuerdo con métodos normalizados y validados.

2.5.1.6 Pautas y Consejos Regulatorios

Los protocolos para todos los estudios clínicos realizados en apoyo de esta Solicitud se presentaron a los Centros para Evaluación e Investigación de Productos Biológicos (CBER), de la Agencia para Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos. Se logró la aceptación de la FDA en junta para la pre-Fase III del 7 de julio de 1998, o en la junta tipo C sostenida el 12 de diciembre de 2002, acerca de los siguientes puntos con respecto al diseño y realización de los estudios clínicos: (1) el estudio de eficacia central, el Protocolo 004, probaría la vacuna zoster en la mayoría de los sujetos en o cerca de la potencia de expiración, alcanzada al someter los lotes clínicos de vacuna zoster a 3 meses de añejamiento a 2-8°C antes de usarse en el estudio; (2) los datos de los programas de desarrollo clínico para VARIVAX™ y ProQuad™ se podían usar como respaldo de la consistencia de la manufactura de la vacuna zoster, ya que usa el mismo granel de Vacuna de Varicela con Actualización del Proceso que estas otras vacunas. Así mismo, el Plan de Análisis de Datos para el Protocolo 004, presentado a la FDA el 16 de diciembre de 2003, los Documentos de Análisis de Datos Complementarios presentados el 17 de junio de 2004 y el 11 de noviembre de 2004, y la correspondencia con la FDA sobre estos documentos, establecieron, con miras a incluirse en la información para prescribir de la vacuna zoster, criterios previamente acordados para el éxito y estrategias de comparación múltiple para controlar el error tipo I para los puntos finales co-primarios de la carga de dolor de la enfermedad (CDE) asociada con herpes zoster (véase en [Sec. 2.5.4.1.1] una explicación de la carga de dolor de la enfermedad herpes zoster) y la incidencia de la neuralgia postherpética, y para los puntos finales secundarios sobre la incidencia de herpes zoster, la duración del dolor por herpes zoster clínicamente significativo, y la reducción de la interferencia con la actividad de la vida diaria (AVD).

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUEZ
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.828

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 12374



ZOSTAVAX®
Vacuna de virus vivos contra el herpes zóster (Oka/Merck)
Estudios Clínicos

No se solicitó asesoría científica formal del Comité para Productos Medicinales para Uso Humano (CHMP) en Europa acerca de esta vacuna.

2.5.1.7 Buenas Prácticas Clínicas

Durante la preparación de este Resumen Clínico se contó con Reportes de Estudio Clínico y DAP. Los estudios clínicos se llevaron a cabo de acuerdo con los enfoques de investigación normalizados en vigor respecto al diseño, realización y análisis de estudios clínicos. Los estudios se realizaron siguiendo los lineamientos correspondientes de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y las consideraciones para el tratamiento ético de sujetos humanos, en vigor al momento de los estudios. Así mismo, el Protocolo 004 se realizó de acuerdo con los lineamientos del Programa de Estudios en Colaboración del Departamento de Asuntos para Veteranos (VA CSP). Los datos presentados en esta Solicitud fueron auditados por organizaciones de Aseguramiento de la Calidad de MRL y (sólo para el Protocolo 004) de VA CSP, basándose en Procedimientos Normalizados de Operación (SOP) aprobados y en vigor al momento de la auditoría. La información presentada en este Resumen Clínico se auditó contra la documentación de soporte proporcionada aquí, de acuerdo con los Procedimientos Normalizados de Operación sobre Recursos de Aseguramiento de la Calidad de Todo el Mundo de MRL.

2.5.2 Generalidades Biofarmacéuticas

Como apoyo para esta Solicitud no se realizaron estudios biofarmacéuticos tradicionales. Los estudios biofarmacéuticos no son aplicables a las vacunas. La vacuna zoster viva (Oka/Merck) es una vacuna inyectable de virus vivo y, en consecuencia, inmediatamente está biodisponible. La biodisponibilidad de la vacuna es confirmada por el desarrollo de respuestas inmunes, como se indica en la [Sec. 2.5.4.2] y la [Sec. 2.7.3.2-herpes zoster].

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Firma: MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 12374



ZOSTAVAX®
Vacuna de virus vivos contra el herpes zóster (Oka/Merck)
Estudios Clínicos

2.5.3 Generalidades de Farmacología Clínica

No se realizaron estudios de farmacología clínica que describieran las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de la vacuna zoster viva (Oka/Merck) como apoyo para esta Solicitud. Rutinariamente no se realizan estudios de farmacología clínica como parte de la evaluación de las vacunas. Como se indicó en la Sección 3.2.1 de la "Nota con Lineamientos sobre la Evaluación Clínica de Vacunas Nuevas" elaborada por el Comité para Productos Medicinales Registrados (CPMP), de fecha 19 de mayo de 199, generalmente no se requieren estudios de farmacocinética para las vacunas inyectables, debido a que estos no proporcionan información útil para establecer recomendaciones de dosificación adecuadas.

2.5.4 Generalidades de la Eficacia

En la [Sec. 2.5.4.1] se presentan la eficacia clínica global, los puntos finales primarios y otros puntos clave, la importancia clínica de los datos sobre eficacia, la dosis en la fecha de expiración de la vacuna y las conclusiones sobre la eficacia. La eficacia clínica de la vacuna contra zoster se demostró únicamente en el Protocolo 004. La población de estudio evaluada en el Protocolo 004 fue representativa de la población de adultos de edad avanzada objetivo de esta vacuna. La población del estudio fue un grupo heterogéneo, con reportes de distintas condiciones médicas subyacentes y terapias concomitantes, típicas de este grupo de edad. Los criterios de exclusión para este protocolo fueron consistentes con otros criterios en el programa de desarrollo para la vacuna contra zoster. Aunque el Protocolo 004 fue un estudio del Programa de Estudios en Colaboración del Departamento de Asuntos para Veteranos, más de 15,786 sujetos (41.0% del número total de pacientes participantes) fueron mujeres. La población fue predominantemente blanca (36,774 [95.4%]), pero la población estudiada también incluyó a 1765 (4.6%) sujetos no blancos (7 sujetos no reportaron su origen étnico).

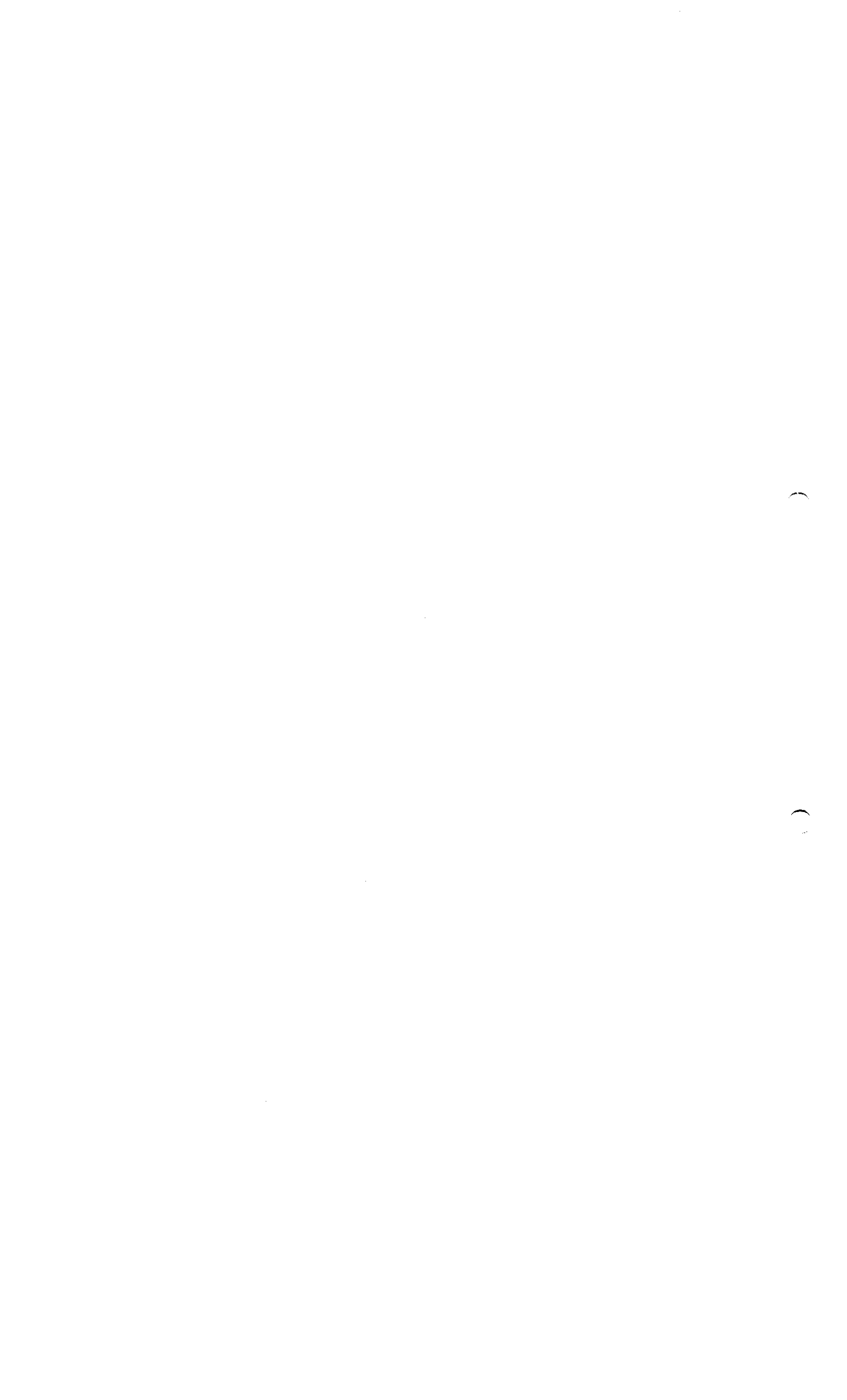
En la [Sec. 2.5.4.2] se presentan los datos de inmunogenicidad de los Protocolos 001, 002, 003, 004, 005 y 007, del Protocolo 049 de VARIVAX™ y del Protocolo 012 de ProQuad™. En particular, el Sub-

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 12374



ZOSTAVAX®
Vacuna de virus vivos contra el herpes zóster (Oka/Merck)
Estudios Clínicos

estudio de inmunidad mediada por células (CMI) del Protocolo 004, que fue diseñado para evaluar la inmunogenicidad entre un subgrupo de sujetos a los que se les dio seguimiento para eficacia, se resume en la [Sec. 2.5.4.2].

2.5.4.1 Eficacia Clínica

Los datos sobre eficacia presentados en esta Solicitud se derivaron de un estudio a gran escala, de importancia vital, del Protocolo 004 [Ref. 5.3.5.1: P004]. El Protocolo 004 fue un estudio multicéntrico, controlado con placebo, de doble ciego y aleatorizado, para determinar si la vacunación de adultos de 60 años de edad y mayores con vacuna contra zoster podía disminuir la incidencia y/o severidad del herpes zoster y sus complicaciones, incluyendo la neuralgia postherpética. Un resumen del diseño del estudio se muestra en el [Apéndice 2.7.3-herpes zoster: 1]. Los datos de eficacia de este estudio se presentan aquí y en la [Sec. 2.7.3.1.2.1-herpes zoster]. Los datos de este estudio clínico demostraron que en comparación con el placebo, la vacuna contra zoster fue altamente eficaz en la prevención del herpes zoster y la neuralgia postherpética, reduciendo los puntajes de la Carga por la Enfermedad del herpes zoster, y acortando la duración del dolor clínicamente significativo por herpes zoster.

A todos los sujetos que participaron en el Protocolo 004 se les dio seguimiento para el desarrollo de sospecha de herpes zoster, comenzando en el día posterior a la vacunación. Los casos de sospecha de herpes zoster se debían evaluar clínicamente antes de transcurrir 24 horas del primer síntoma reportado, y después entraron a un seguimiento especificado por protocolo. A los sujetos que se evaluaron antes de 72 horas del inicio de la erupción cutánea se les ofreció famciclovir. El dolor por herpes zoster se manejó de acuerdo con la opinión del investigador en el sitio del estudio. La definición de un caso de sospecha de herpes zoster fue amplia a propósito, para asegurar la captura de casos leves/atípicos, así como casos clásicos de herpes zoster.

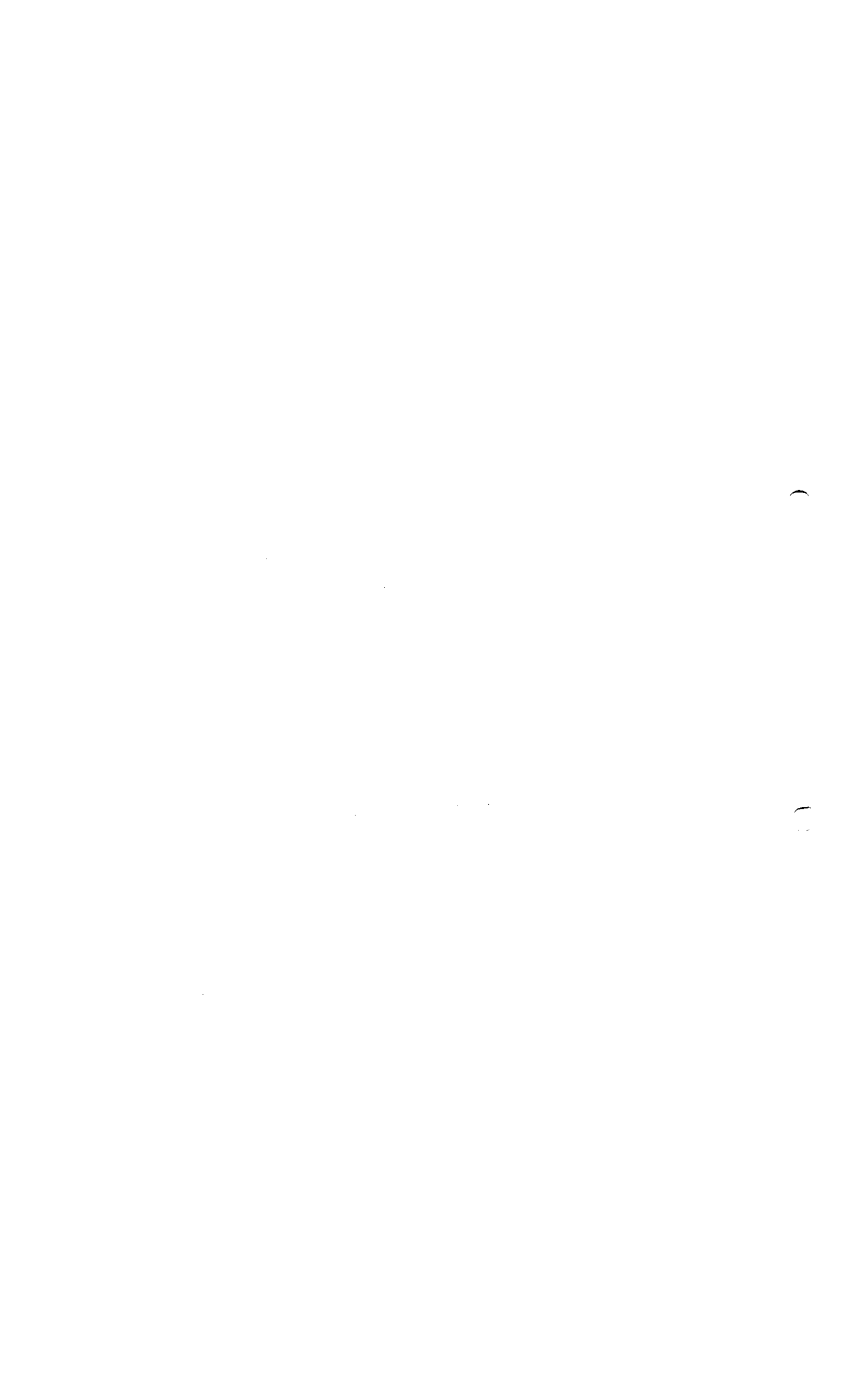
Se recolectaron especímenes de lesiones de todos los casos de sospecha de herpes zoster al momento de la primera evaluación para detección de virus de herpes zoster, mediante análisis de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). También se obtuvo un espécimen para cultivo de virus en

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Fátm. MARIA GECILIA CAMPOS
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 12374



ZOSTAVAX®
Vacuna de virus vivos contra el herpes zóster (Oka/Merck)
Estudios Clínicos

caso de haber disponible un laboratorio de virología local en el sitio del estudio. La confirmación de los casos evaluables de herpes zoster se determinó de acuerdo con un algoritmo jerárquico que primero consideró el resultado del ensayo de reacción en cadena de la polimerasa y del cultivo de virus. Se tomaron determinaciones finales en los casos que no fueron resueltos por los resultados de laboratorio de acuerdo con la decisión consensuada de un Comité para Evaluación Clínica de 5 miembros (CEC). Todos los casos con sospecha de herpes zoster (incluyendo aquellos en los cuales la decisión final se tomó de acuerdo con los datos de laboratorio y aquellos casos en los que no se pudo tomar una decisión final) fueron adjudicados clínicamente por el Comité para Evaluación Clínica de manera ciega, de acuerdo con un Procedimiento Normalizado de Operación (SOP) y sin acceso a los datos de laboratorio. Las sospechas de erupción cutánea en que se determinó que la causa no fue herpes zoster o que no se pudieron determinar se etiquetaron como "casos no evaluables", de acuerdo con el algoritmo.

El protocolo original definió a la neuralgia postherpética como cualquier dolor clínicamente significativo (puntaje ≥ 3 en una escala del 0 al 10, en la cual 0 = sin dolor y 10 = el peor dolor posible), presente por más de 30 días después del inicio de la erupción cutánea. Durante la realización del estudio, una enmienda al protocolo alteró el límite de la admisión primaria para neuralgia postherpética hasta 90 días después del inicio de la erupción cutánea por herpes zoster, aunque se conservaban otros puntos temporales (30, 60, 120 y 182 días después del inicio de la erupción cutánea por herpes zoster) como límites de apoyo. Según se indicó en la [Ref. 5.3.5.1: P004], este intervalo más prolongado desde el inicio de la erupción cutánea por herpes zoster hasta la neuralgia postherpética es más consistente con la definición de dolor crónico, incluyendo la neuralgia postherpética, que actualmente es aceptada por los expertos.

El protocolo 004 fue diseñado para investigar la eficacia de la vacuna contra zoster cerca de la potencia de expiración anticipada. Los lotes de vacuna usados en el estudio abarcaron el extremo inferior del rango de potencia anticipada para el producto comercializado (~19,000 a 60,000 UFP al administrarse). El estudio proporcionó una prueba sumamente rigurosa de la eficacia de la vacuna, debido a que más

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MÉDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 61.525

MERCK SHARP & DOHME ARG INC.

Firma: MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374



ZOSTAVAX®
Vacuna de virus vivos contra el herpes zóster (Oka/Merck)
Estudios Clínicos

del 90% de los receptores de vacuna contra zoster en el Protocolo 004 recibieron sus dosis a una potencia calculada de 32,300 UFP o menos. El Solicitante propone un rango de potencia durante la vida en anaquel que va de una potencia de liberación máxima de 207,000 UFP/dosis [Sec. 2.5.5.1] a una potencia de expiración de 19,400 UFP/dosis.

Los análisis de la eficacia primaria en este estudio se llevaron a cabo en una población de la intención de tratar modificada (ITTM), que excluyó a los sujetos que tuvieron menos de 30 días de seguimiento o que desarrollaron herpes zoster en los primeros 30 días después de la vacunación. Análisis de la población de la intención de tratar (ITT) completa generaron resultados muy similares. Según lo diseñado por el Programa de Estudios en Colaboración del Departamento de Asuntos para Veteranos, el protocolo tenía un solo punto final primario (Carga de la enfermedad de herpes zoster), un solo punto final secundario (Incidencia de neuralgia postherpética) y un gran número de puntos finales terciarios y exploratorios.

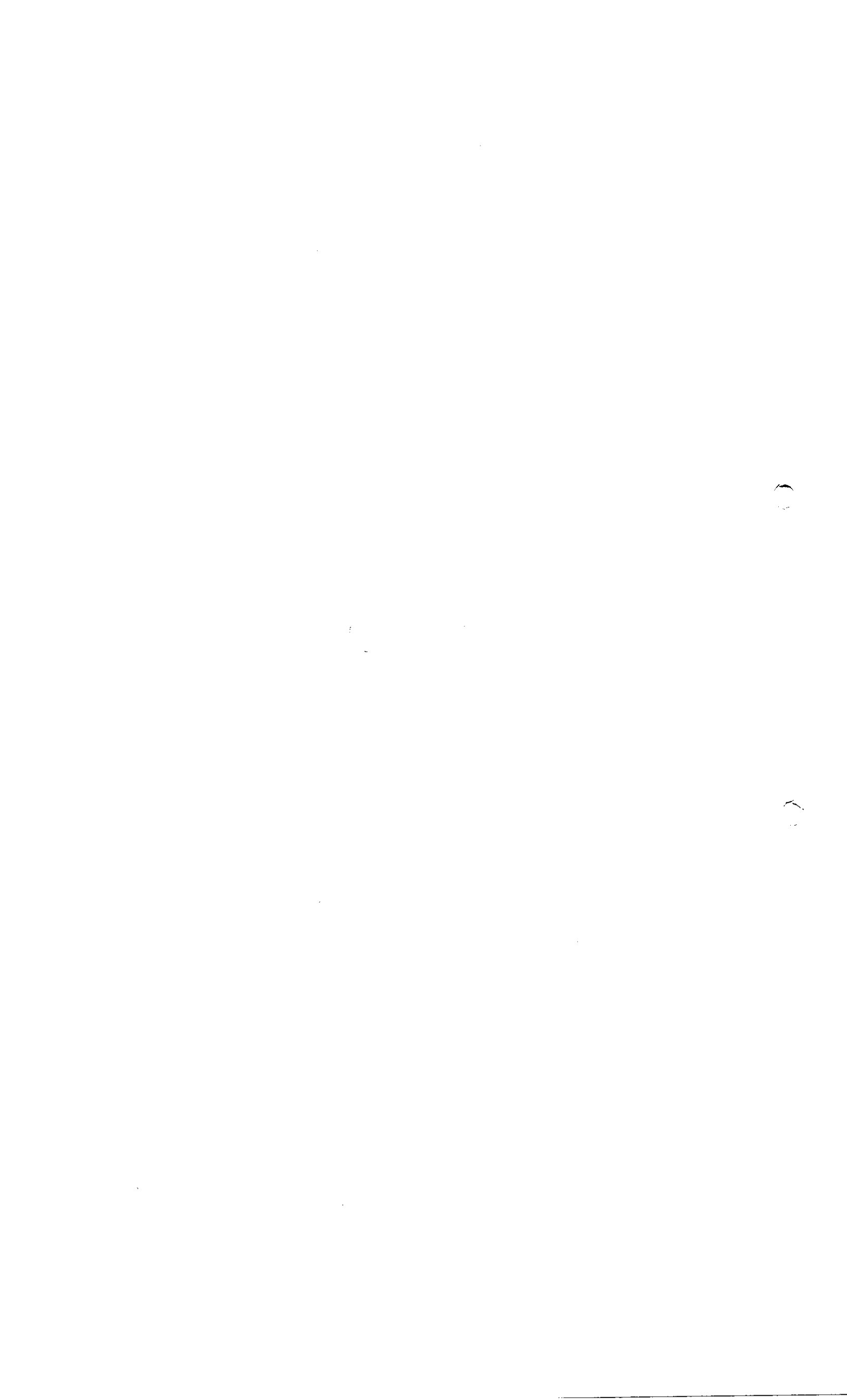
Como se resume en la [Sec. 2.5.1.7], el Solicitante y la FDA de Estados Unidos acordaron al inicio que la carga de la enfermedad de herpes zoster y la incidencia de neuralgia postherpética se considerarían aspectos co-primarios para propósitos del registro, de tal forma que el éxito en cualquiera de los puntos finales, con el ajuste de multiplicidad adecuado, representaría un estudio exitoso. La incidencia de herpes zoster, la duración del dolor por herpes zoster clínicamente significativo y la interferencia con las actividades de la vida diaria debida a herpes zoster fueron otros puntos finales clave de la eficacia. En la correspondencia subsiguiente con la FDA de Estados Unidos antes de romper el ciego del estudio, el Solicitante elevó estos 3 puntos finales terciarios a puntos finales secundarios, acompañando esto con criterios y estrategias de éxito especificadas previamente para ajuste de multiplicidad. El Solicitante desarrolló un plan para evaluar todos estos puntos finales en una secuencia jerárquica (de 3 niveles), usando el procedimiento de elevación de Hochberg para ajuste de multiplicidad dentro de cada nivel. La progresión hacia la prueba de la hipótesis en el nivel siguiente fue condicionada por el éxito en los niveles previos. En las sub-secciones siguientes, [Sec. 2.5.4.1.1] y [Sec. 2.5.4.1.2], se describen brevemente los 3 niveles del plan de análisis estadístico, junto con los resultados de cada uno de los

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

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



ZOSTAVAX®
Vacuna de virus vivos contra el herpes zóster (Oka/Merck)
Estudios Clínicos

puntos finales clave de eficacia y el ajuste de multiplicidad. En la [Sec. 2.7.3.1.1.2.4-herpes zoster] se muestra una revisión detallada del análisis estadístico y de los criterios especificados previamente para el éxito. En el [Apéndice 2.5:2] se muestra una representación visual del diseño e implementación del procedimiento de prueba estadístico de 3 niveles, incluyendo los criterios especificados previamente para el éxito y los resultados observados en cada paso.

2.5.4.1.1 Eficacia Basada en la Carga de la Enfermedad de Herpes Zoster e Incidencia de Neuralgia Postherpética

Los análisis de la eficacia primaria de dolor asociado a herpes zoster compararon el puntaje de la carga de la enfermedad de herpes zoster en el grupo de la vacuna zoster contra el puntaje en el grupo placebo. El puntaje de la carga de la enfermedad por dolor de herpes zoster, descrito a detalle en la [Sec. 2.7.3.1.2.1.1-herpes zoster], fue un punto final compuesto, sensible a la incidencia, severidad y duración del dolor por herpes zoster. Se obtuvo un puntaje del "peor dolor" usando el cuestionario validado del Inventario Breve de Dolor por Zoster (ZBPI). Estos puntajes se usaron para calcular un puntaje total de "severidad por duración" durante 6 meses de seguimiento después del inicio de la erupción cutánea por herpes zoster. En un estudio de validación anterior, el cuestionario ZBPI demostró tener una confiabilidad y validez adecuadas para medir el dolor y malestar por herpes zoster, asociándose el puntaje del peor dolor de ≥ 3 con un impacto en la calidad de vida y la capacidad para realizar actividades de la vida diaria [Ref. 5.4: 63].

El análisis estadístico del punto final co-primario de la carga de la enfermedad de herpes zoster indicó que comparada con el placebo, la vacuna zoster redujo significativamente la carga de la enfermedad relacionada con el dolor por herpes zoster. La eficacia estimada de la vacuna para la carga de la enfermedad (VE_{BoI}) fue de 61.1% (intervalo de confianza del 95% [IC] = [51.1%, 69.1%], misma que satisfizo el criterio de éxito especificado previamente ($VE_{BoI} \geq 47\%$, límite inferior del intervalo de confianza del 95% > 25%) para este punto final.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

Farm. MARÍA GECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374



ZOSTAVAX®
Vacuna de virus vivos contra el herpes zóster (Oka/Merck)
Estudios Clínicos

La eficacia de la vacuna contra la neuralgia postherpética (VE_{PHN}) se definió como la reducción relativa en el índice de incidencia de neuralgia postherpética en el grupo de la vacuna zoster en comparación con el grupo placebo. La neuralgia post-herpética se definió como el dolor asociado a herpes zoster calificado como ≥ 3 (en una escala del 0 al 10), persistente o apareciendo por más de 90 días después del inicio de la erupción cutánea por herpes zoster. El análisis de este punto final co-primario indicó que en comparación con el placebo, la vacuna zoster redujo la incidencia de neuralgia postherpética (27 casos de neuralgia postherpética en el grupo de la vacuna zoster versus 80 casos de neuralgia postherpética en el grupo placebo). La eficacia estimada de la vacuna para la neuralgia postherpética fue del 66.5% (IC del 95% = [47.5%, 79.2%]), misma que satisfizo el criterio de éxito especificado previamente ($VE_{PHN} \geq 62\%$; índice inferior del intervalo de confianza del 95% $> 25\%$) para este punto final. Los análisis estadísticos usando puntos de admisión alternativos (30, 60, 120 y 182 días después del inicio de la erupción cutánea) mostraron efectos muy consistentes de la vacuna sobre la neuralgia postherpética con base en diferentes definiciones para neuralgia postherpética. Usando 120 días después del inicio de la erupción cutánea, que es otro punto temporal ampliamente aceptado para definir la neuralgia postherpética, la VE_{PHN} fue del 68.7% (Intervalo de Confianza del 95% = [45.2%, 83.0%]).

Como se muestra en el [Apéndice 2.5: 2], se demostró el éxito en los dos puntos finales de incidencia de neuralgia postherpética y de carga de la enfermedad por herpes zoster en el nivel de significancia de 0.05 de 2 lados. En consecuencia, se declaró que el Protocolo 004 fue exitoso, habiendo satisfecho los criterios especificados previamente para éxito en sus dos puntos finales co-primarios. Así mismo, para ambos puntos finales, los límites inferiores de los intervalos de confianza del 95% fueron mucho más altos que el criterio del 25% que había sido establecido en el protocolo y DAP.

Para ambas cohortes de edad, la carga de la enfermedad por herpes zoster observada [Apéndice 2.7.3 herpes zoster: 4] y el índice de incidencia de neuralgia postherpética [Apéndice 2.7.3-herpes zoster: 6] fueron mucho menores en el grupo de la vacuna zoster que en el grupo placebo, y la eficacia de la vacuna fue similar entre las 2 categorías de edad. En consecuencia, para los dos puntos finales co-

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAQ. 51.826

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 12374



ZOSTAVAX®
Vacuna de virus vivos contra el herpes zóster (Oka/Merck)
Estudios Clínicos

primarios del estudio, la edad no tuvo un impacto sobre la protección brindada por la vacuna. Sin embargo, los resúmenes y análisis de datos sugieren que, independientemente del grupo de vacunación, la carga por la enfermedad de herpes zoster y el índice de incidencia observado de neuralgia postherpética fueron sustancialmente más altos en los sujetos ≥ 70 años de edad que en los sujetos de 60 a 69 años de edad.

2.5.4.1.2 Eficacia Basada en la Incidencia de Herpes Zoster, Duración del Dolor Asociado a Zoster, e Interferencia Sustancial con las Actividades de la Vida Diaria

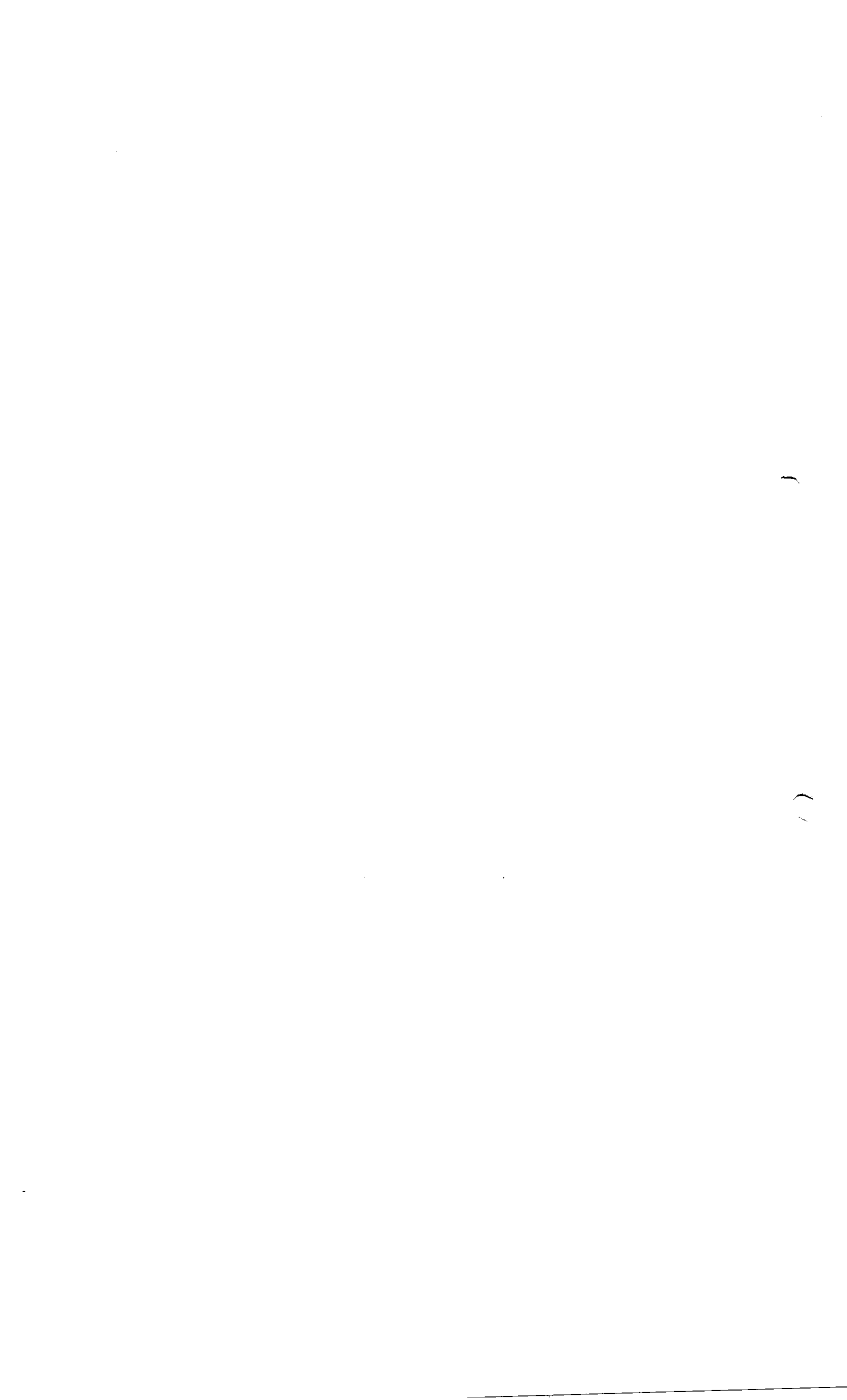
La incidencia de herpes zoster, la duración del dolor por herpes zoster clínicamente significativo y la interferencia con las actividades de la vida diaria debida a herpes zoster fueron otros puntos finales clave de la eficacia en el estudio. Al momento de escribir el protocolo, la incidencia de herpes zoster se listó como un objetivo terciario, debido a que la experiencia en ese tiempo sugería que la vacuna únicamente brindaría beneficio en términos de mejoría del dolor, pero no en la prevención del herpes zoster en su conjunto [Ref. 5.4: 64]. Sin embargo, durante la realización del estudio, se comprendió que un régimen de dosis múltiple de vacuna contra virus de varicela zoster Oka/Merck inactivado con calor previno el herpes zoster en receptores de trasplante de células de tejido hematopoyético [Ref. 5.4: 65]. Esta información nueva generó el fundamento para elevar el punto final de la incidencia de herpes zoster a un estado secundario. El enfoque del Solicitante resultó científicamente lógico y basado en los datos disponibles, tanto en el diseño original del protocolo como en la elevación posterior del punto final de la incidencia de herpes zoster. El criterio de éxito para este punto final (límite inferior del intervalo de confianza del 95% de por lo menos 25%) fue el mismo que para los puntos finales co-primarios, y con base en este enfoque riguroso, se justifica su inclusión como un tercer indicador en la información para prescribir del producto. Antes de deshacer el ciego, además del punto final de incidencia de herpes zoster, los puntos finales de la duración del dolor por herpes zoster clínicamente significativo y la interferencia con las actividades de la vida diaria debida al herpes zoster se elevaron para ser puntos finales clave de la eficacia secundaria; estableciéndose criterios especificados previamente para el éxito y estrategias de multiplicidad para controlar el error estadístico de tipo 1.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

MERCK SHARP & DOHME ARG INC

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 12374



ZOSTAVAX®
Vacuna de virus vivos contra el herpes zóster (Oka/Merck)
Estudios Clínicos

La incidencia de herpes zoster y la duración del dolor por herpes zoster clínicamente significativo se probaron en el segundo nivel del procedimiento de análisis, después de demostrarse el éxito en el primer nivel para la incidencia de la carga de la enfermedad por herpes zoster y para la neuralgia postherpética. Como sucede con la eficacia de la vacuna para la neuralgia postherpética, la eficacia de la vacuna para el herpes zoster (VE_{HZ}) se definió como la reducción relativa en el índice de incidencia de herpes zoster en el grupo de vacuna zoster en comparación con el grupo placebo. En comparación con el grupo placebo, la vacuna zoster redujo la incidencia de casos evaluables de herpes zoster (315 [5.4/1000 años-persona] en el grupo de la vacuna zoster, versus 642 [11.1/1000 años-persona] en el grupo placebo). La eficacia estimada de la vacuna contra herpes zoster fue del 51.3% (intervalo de confianza del 95% = [44.2%, 57.6%]), misma que rebasa el criterio de éxito especificado previamente.

La reducción en la incidencia de herpes zoster fue de 63.9% (intervalo de confianza del 95% = [55.5%, 70.9%]) en sujetos de 60 a 69 años de edad y de 37.6% (intervalo de confianza del 95% = [25.0%, 48.1%]) en sujetos ≥ 70 años de edad. Para este punto final secundario, la prueba del tratamiento por interacción de la edad-grupo fue estadísticamente significativa. Sin embargo, incluso dentro de la sub-población de edad más avanzada, el límite inferior del intervalo de confianza del 95% satisfizo el criterio de éxito del 25%, y en consecuencia siguió siendo estadísticamente significativo.

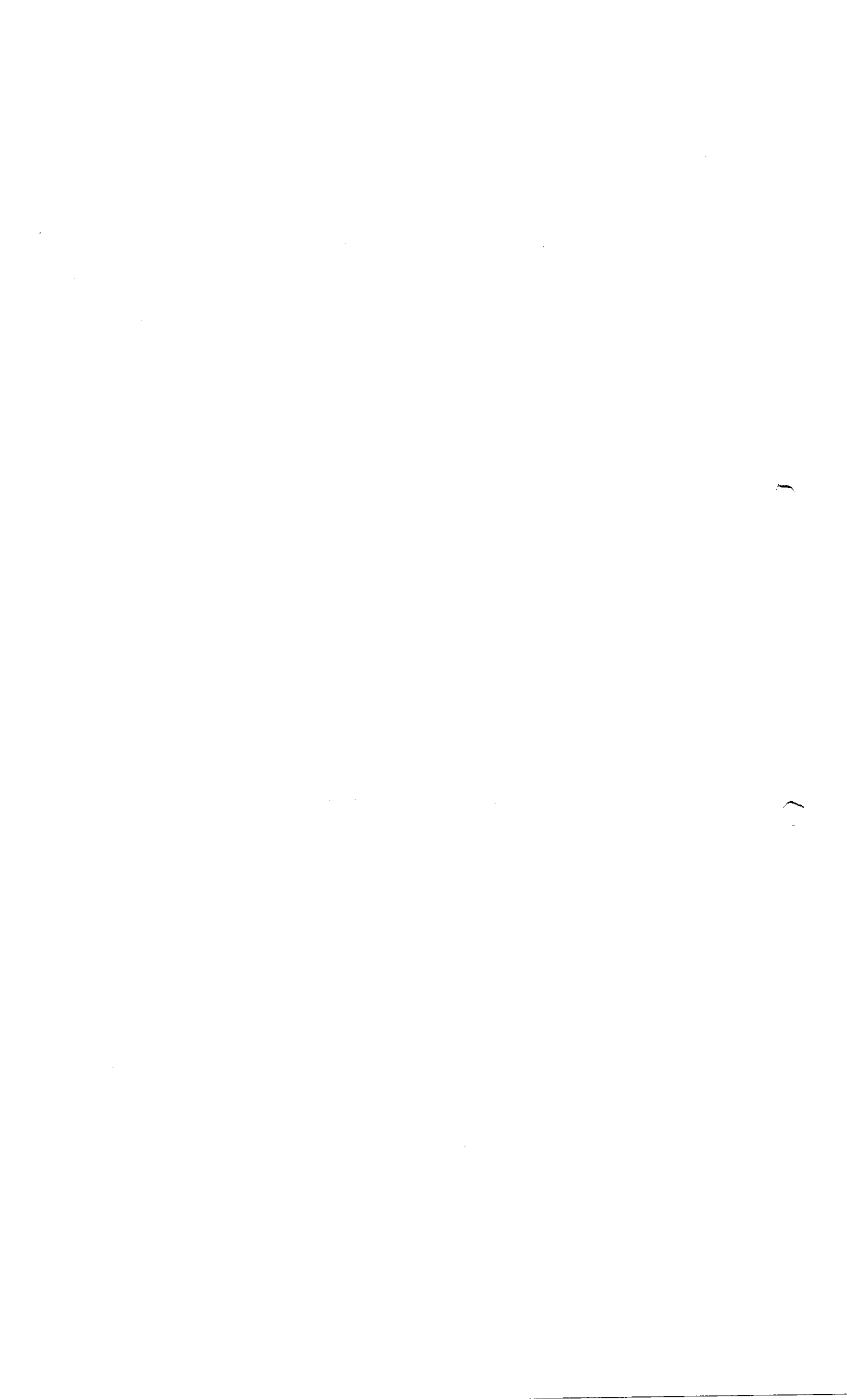
El alto grado de protección para herpes zoster demostrado en este estudio representa una reducción clínicamente importante en la incidencia de la enfermedad, incluso en el grupo de edad de ≥ 70 años de edad. El efecto de la edad en la reducción de la incidencia de herpes zoster es una observación biológica interesante. Puede ser que la eficacia de la vacuna se alcance junto con un continuo biológico, previniendo más a menudo el herpes zoster en su conjunto en los sujetos más jóvenes; sin embargo, la vacuna proporciona una protección estadísticamente significativa contra el herpes zoster en sujetos ≥ 70 años de edad, y también produce una mejoría significativa en el dolor asociado con herpes zoster en la sub-población de edad avanzada. Este cambio biológico sutil en las características del desempeño de la vacuna puede ser una función de una respuesta inmune más vigorosa en la cohorte más joven. Sin embargo, como lo hizo con la carga de la enfermedad de herpes zoster y la

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374



ZOSTAVAX®
Vacuna de virus vivos contra el herpes zóster (Oka/Merck)
Estudios Clínicos

incidencia de la neuralgia postherpética, la vacuna proporcionó una protección estadísticamente significativa contra herpes zoster en ambas cohortes de edad.

Otro punto final de la eficacia secundaria en el segundo nivel del análisis estadístico consideró el efecto de la vacuna sobre la duración del dolor clínicamente significativo por herpes zoster (definida como el número de días entre el primer día después del inicio de la erupción cutánea por herpes zoster cuando el sujeto tuvo un puntaje para el peor dolor de ≥ 3 , y la primera visita cuando el puntaje del peor dolor fue de < 3 y permaneció en < 3 por el resto del período de seguimiento [hasta 6 meses después del inicio de la erupción cutánea por herpes zoster]). En comparación con el placebo, la vacuna zoster redujo la duración del dolor clínicamente significativo asociado con herpes zoster (mediana en los grupos de vacuna zoster y placebo: 20 días, versus 22 días; valor $p < 0.001$ a partir del análisis con base en la población de la intención de tratar modificada). En consecuencia, como se muestra en el [Apéndice 2.5. 2], se demostró el éxito en los puntos finales de incidencia de herpes zoster y duración del dolor clínicamente significativo por herpes zoster en el nivel de significancia de 0.05 de 2 lados.

La hipótesis de la eficacia final, en el tercer nivel de la estrategia de análisis, fue para la eficacia de la vacuna en las actividades de la vida diaria sustanciales más allá de la eficacia de la vacuna para herpes zoster (VE_{SADLI:HZ}), con base en un puntaje combinado de actividades de la vida diaria (el promedio de 7 preguntas sobre actividades de la vida diaria en el Inventario Breve de Dolor por Zoster (ZBPI), cada una medida en una escala del 0 al 10). En comparación con el placebo, la vacuna zoster dio por resultado una reducción del 8.2% en el riesgo de tener interferencia sustancial en las actividades de la vida diaria (definida como un puntaje de interferencia combinada en las actividades de la vida diaria de ≥ 2 por < 7 días). La prueba de la hipótesis en este punto final no fue estadísticamente significativa (valor de $p = 0.341$), y en consecuencia el Solicitante no pudo demostrar la eficacia en este último punto final especificado previamente.

Usando una definición de puntaje combinado de interferencia con las actividades de la vida diaria de ≥ 3 por ≥ 7 días en un análisis de apoyo, el grupo de la vacuna zoster tuvo una reducción del 21.3% (intervalo de confianza del 95% = [0.5%, 37.7%]), en comparación con el grupo placebo, en el riesgo de

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

