

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

tener interferencia sustancial en las actividades de la vida diaria más allá de la reducción en herpes zoster (valor $p=0.045$). Entre los sujetos que desarrollaron herpes zoster, la vacunación contra zoster se asoció con una reducción del 31% en el puntaje de severidad por duración en las actividades de la vida diaria durante el período de seguimiento de 6 meses, después del inicio de la erupción cutánea por herpes zoster (57.0 para vacuna contra zoster, 83.0 para placebo; $p=0.002$) [Sec. 2.7.3.1.2.1.2-herpes zoster]. Por ello, de forma consistente con los puntajes de severidad por duración para carga de la enfermedad por herpes zoster y para casos de neuralgia postherpética (discutidos en la [Sec. 2.5.4.1.3.2]), estos resultados demuestran que incluso entre sujetos que desarrollaron herpes zoster a pesar de la vacunación, el impacto de la vacuna fue clínicamente evidente, debido a que tuvieron menos probabilidades de experimentar enfermedad severa.

2.5.4.1.3 Relevancia Clínica de los Datos sobre Eficacia

En el Protocolo 004, una sola dosis de vacuna viva contra zoster (Oka/Merck) demostró ser altamente eficaz en la prevención de herpes zoster y neuralgia postherpética, en la reducción de la carga de la enfermedad por dolor de herpes zoster, y para acortar la duración del dolor por herpes zoster clínicamente significativo. Debido a que la gran mayoría de las dosis de vacuna se administró cerca de la potencia proyectada en la expiración, se puede inferir la eficacia para todo el rango de potencias que el Solicitante propone durante la vida en anaquel de la vacuna. La magnitud de la reducción para cada uno de los puntos finales es clínicamente importante, y la evidencia de carga de la enfermedad por herpes zoster y la incidencia de neuralgia postherpética son particularmente apremiantes, debido a que el protocolo permitió la administración de medicamentos antivirales y analgésicos, de acuerdo con la preferencia del médico y del estándar de cuidado en vigor. Estas dos intervenciones terapéuticas pudieron tener un efecto en los grupos de vacunación, al aliviar el dolor y en consecuencia crear un sesgo tendiente a la nulidad de ambos puntos finales co-primarios. La vacuna fue altamente eficaz, rebasando los beneficios asociados con la terapia estándar y mostrando en consecuencia un impacto significativo que va más allá del enfoque de tratamiento más moderno. Con base en esto, los datos sobre eficacia apoyan fuertemente las indicaciones propuestas. Las siguientes sub-secciones

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUEZ
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

11

12

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

describen la importancia de estos datos y apoyan la noción de que los hallazgos del estudio pueden extrapolarse a la población en general.

2.5.4.1.3.1 Importancia de la Población del Estudio

La población del estudio en el Protocolo 004 fue grande y diversa. El estudio se llevó a cabo en 22 sitios ubicados geográficamente a lo largo de Estados Unidos. La población del estudio reportó una mezcla heterogénea de condiciones médicas subyacentes, como era de esperarse en un estudio en que participaran adultos de edad avanzada. El [Apéndice 2.7.4: 2] muestra que aproximadamente el 90% de los sujetos tenía una o más condiciones médicas previas, incluyendo enfermedades como hipertensión (41.4% en ambos grupos de vacunación), angina de pecho/enfermedad de las arterias coronarias (9.6%), diabetes mellitus (8.9%), artritis (27.7%), depresión (6.5%) y asma/enfisema (4.6%). El balance por sexo se inclinó hacia los hombres (59.0%), pero este hallazgo probablemente fue un subproducto del uso de sitios del Centro Médico para Asuntos de Veteranos que participaron en el estudio, aunque en el estudio participaron más de 15,000 mujeres. Los análisis de apoyo de las covariantes potenciales, presentado en la [Sec. 2.7.3.1.3.3-herpes zoster], no indica que el sexo de los pacientes genere diferencia significativa alguna sobre los resultados de eficacia del estudio. Los pacientes de origen étnico no blanco representaron un porcentaje relativamente pequeño del número total de pacientes participantes en el estudio, pero no hubo evidencia de diferencia alguna en la eficacia de la vacuna entre los grupos raciales.

En el Protocolo 004 participaron sujetos de 60 años de edad o mayores, con estratificación de la edad (60 a 69 años, ≥70 años). Como se describió en la [Sec. 2.7.3.1.1.2.2-herpes zoster], esta decisión se basó en consideraciones prácticas. Además de asegurar una muestra representativa con miras a la evaluación de seguridad e inmunogenicidad, esta decisión tomó en consideración el aumento relacionado con la edad en la incidencia de herpes zoster y neuralgia postherpética, y fue diseñada para aumentar el número requerido de casos evaluables de herpes zoster y neuralgia postherpética dentro del esquema de tiempo establecido para el estudio. Sin embargo, debido a la evidencia sólida de la eficacia contra herpes zoster en particular, en especial entre sujetos en el estrato de edad más

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 81.828

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

joven, la información en la [Sec. 2.5.1.4] constituye un argumento epidemiológico preciso para una indicación a los 50 años de edad o más, como lo propuso el solicitante. Cabe destacar en los resúmenes específicos para la edad sobre incidencia de herpes zoster, el aumento sustancial en la incidencia que comienza a los 50 años de edad. Por ejemplo, véase el [Apéndice 2.5: 3], que muestra la duplicación aproximada de la incidencia de los 40 a 49 años respecto de los 50 a los 59 años de edad. En consecuencia, más que manifestar un aumento gradual en la incidencia con la edad, al parecer hay un punto de acento a los 50 años de edad. Al combinar esta observación de la incidencia específica de la edad con la eficacia contra herpes zoster en la edad estratificada, en el estudio se puede inferir fácilmente el beneficio de la vacuna zoster para los individuos de 50 a 59 años de edad. En la [Sec. 2.5.6] se presenta una descripción adicional sobre el beneficio potencial de la vacunación contra zoster en las personas de 50 a 59 años de edad.

2.5.4.1.3.2 Importancia de los Puntos Finales del Estudio

Los análisis de la eficacia primaria en el Protocolo 004 se llevaron a cabo en una población de la intención de tratar modificada, que excluyó a los sujetos que tenían menos de 30 días de seguimiento o que desarrollaron herpes zoster en los primeros 30 días después de la vacunación. La explicación para adoptar este enfoque se presentó en la [Sec. 2.7.3.1.1.2.4-herpes zoster], habiendo sido justificada. Los resultados de los análisis de apoyo llevados a cabo en la población de la intención de tratar permanecieron esencialmente sin cambio en comparación con aquellos empleados en la población de la intención de tratar modificada.

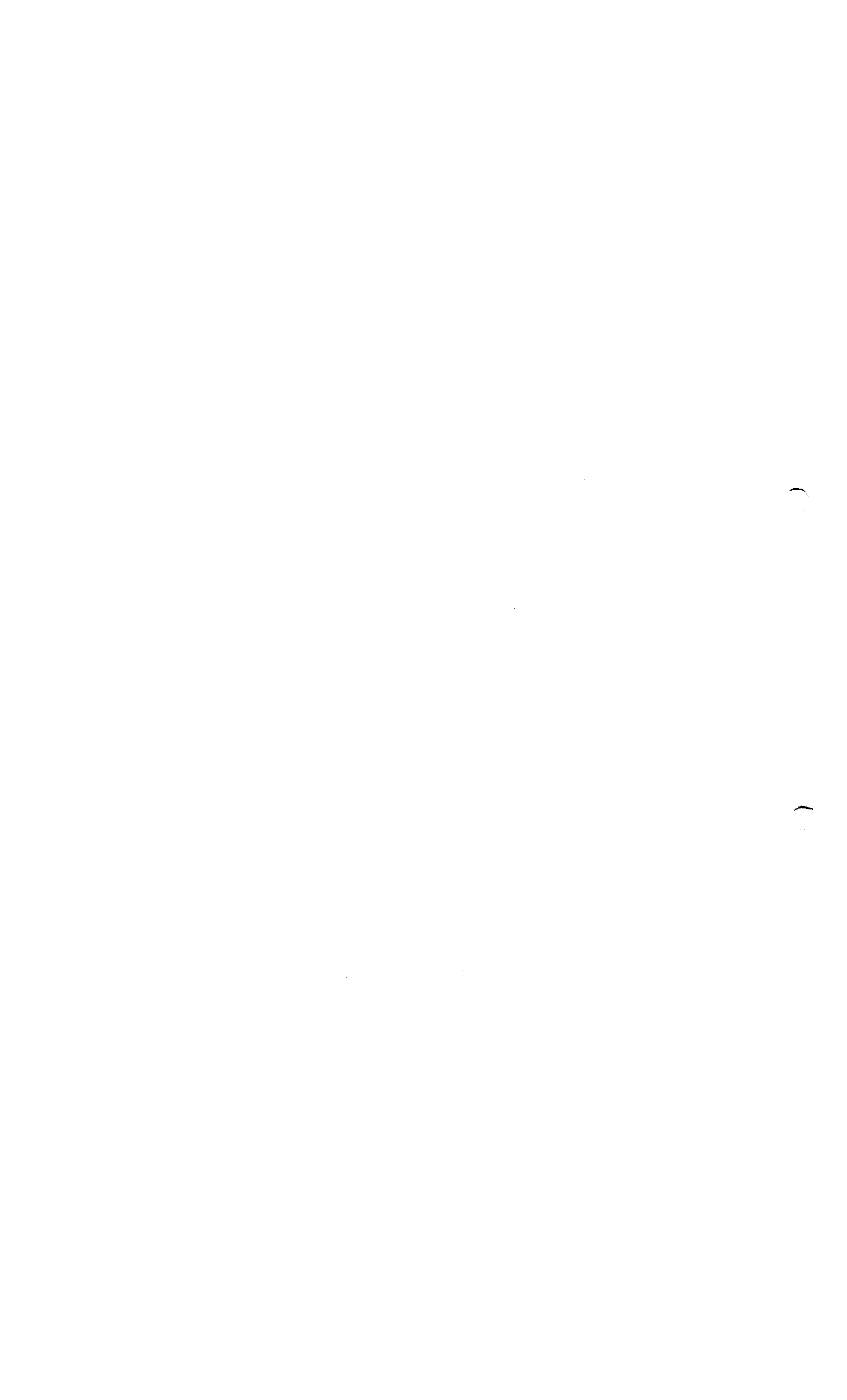
Los puntos finales evaluados en el Protocolo 004 fueron adecuados y se enfocaron en cuestiones clínicamente relevantes. El punto final co-primario para la carga de la enfermedad por herpes zoster fue un punto final compuesto, desarrollado para usarse en los estudios de la eficacia de la vacuna, sensible a la incidencia, severidad y duración del dolor [Ref. 5.4: 66]. El cuestionario del Inventario Breve del Dolor por Zoster, que había sido adaptado de una herramienta generalmente aceptada que originalmente se usó en el entorno del dolor por cáncer [Ref. 5.4: 67], se sometió a una validación completa antes de implementarse en el Protocolo 004 [Ref. 5.4: 63]. Un estudio piloto había encontrado

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 81.526

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 12574



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

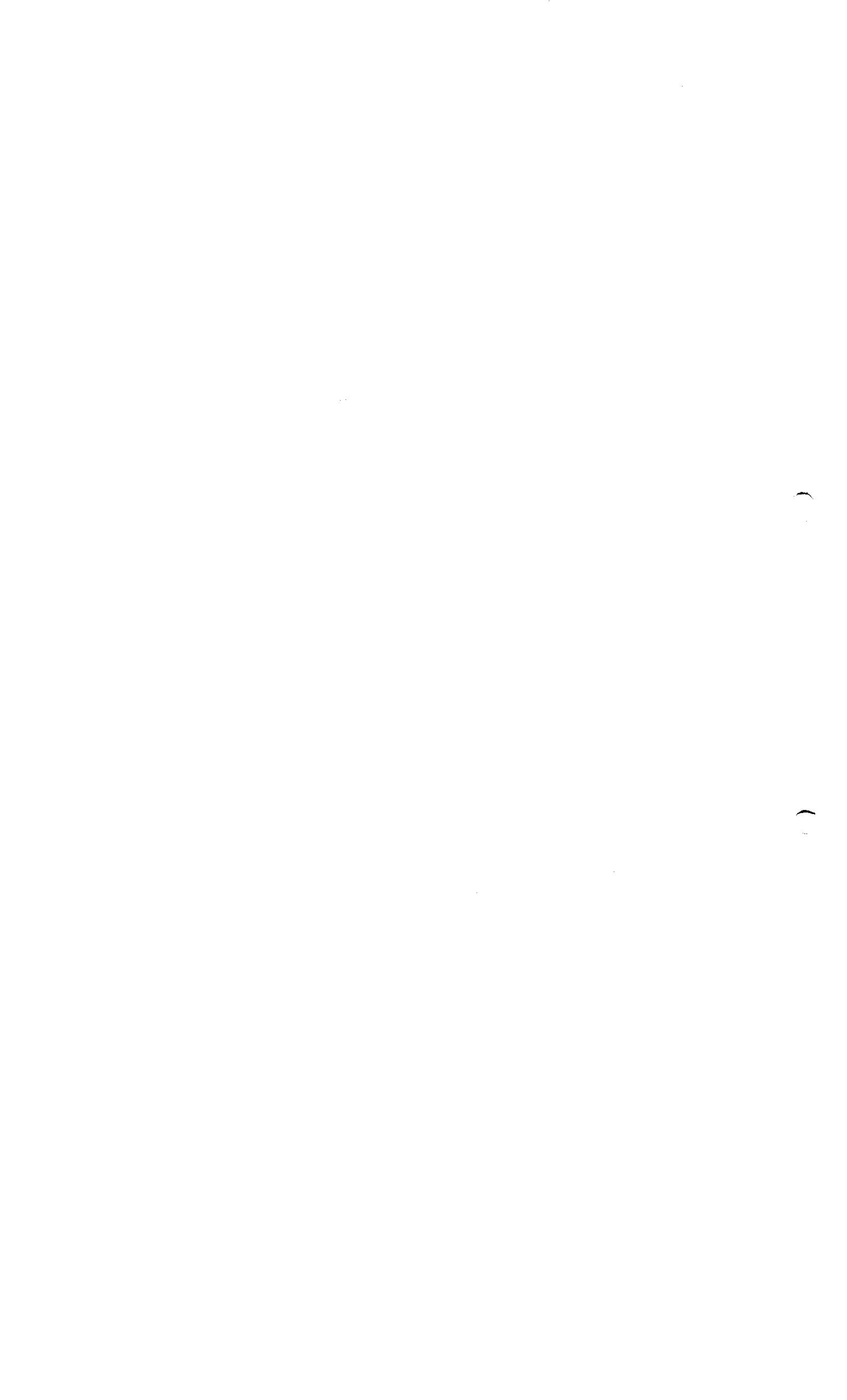
previamente que los puntajes de 1 o 2 para el peor dolor se asociaron con desorganización mínima [Ref. 5.4: 68]. En el estudio de validación formal, el Inventario Breve de Dolor por Zoster mostró una confiabilidad y validez adecuadas como medición de dolor y molestia por herpes zoster. El estudio de validación confirmó que los puntajes de 1 o 2 se asociaron con poco impacto en la función, mientras que la interferencia significativa se asoció con los puntajes de 3 para el peor dolor. Aunque los pacientes con puntajes de 4 mostraron mayor interferencia con las actividades de la vida diaria que aquellos con puntajes de 3, no se encontró una diferencia estadística con respecto a la calidad de vida. La medición de la severidad por duración del dolor por herpes zoster, usando el Inventario Breve de Dolor por Zoster y un enfoque del Área Bajo la Curva que más tarde se usó en el Protocolo 004, se correlacionó bien con las mediciones de las actividades de la vida diaria y se convirtió en un método útil con el cual evaluar la carga de la enfermedad ocasionada por herpes zoster [Ref. 5.4: 63]. Debido al estado del conocimiento al momento de iniciar el estudio, éste fue un punto final co-primario muy razonable, con un medio creíble para medirlo. Los resultados del estudio demostraron que la carga de la enfermedad por herpes zoster se redujo significativamente. Aunque no es parte del análisis de la eficacia primaria, quizá el resultado más preciso relacionado con la carga de la enfermedad provenga del análisis de la severidad por duración. Los análisis de apoyo en la [Sec. 2.7.3.1.2.1.3.1-herpes zoster] muestran que entre los sujetos que desarrollaron herpes zoster, los puntajes promedio de severidad por duración fueron menores en el grupo de la vacuna zoster que en el grupo placebo (141.2 versus 180.5, valor-p = 0.008). En puntajes de severidad más altos, las diferencias entre los grupos fueron más dramáticas. Por ejemplo, el grupo con puntajes de >600 para severidad por duración incluyeron únicamente 11 receptores de vacuna zoster, en comparación con 40 pacientes que recibieron placebo. Así mismo, entre los sujetos que desarrollaron neuralgia postherpética (por el límite especificado previamente de dolor a los 90 días después de iniciarse la erupción cutánea por herpes zoster), los puntajes promedio de severidad por duración hasta el final del seguimiento para herpes zoster fueron mucho menores que para el grupo con vacuna contra zoster, en comparación con el grupo placebo (346.7 versus 805.2; valor-p = 0.016). Estos análisis destacan el impacto de la vacuna para reducir la "cola" en la distribución en los puntajes más alto de severidad por duración, donde el herpes zoster ocasiona el sufrimiento humano más serio.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.526

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

Con respecto al segundo punto final co-primario, la incidencia de neuralgia postherpética, la enmienda al protocolo del Solicitante cambió la duración desde el inicio de la erupción cutánea hasta la declaración de un caso de herpes zoster como caso de neuralgia postherpética, de 30 a 90 días. Como se describió en la [Sec. 2.5.1.4] y la [Sec. 2.5.4.1], esta fue una decisión sabia, para alinear el punto final del estudio con una definición más aceptada y relevante de la neuralgia postherpética. Como añadidura a los resultados de eficacia tan sólidos con este punto temporal primario, análisis de apoyo que usaron varios puntos temporales alternativos corroboraron el resultado primario. Debido a las variadas definiciones para la neuralgia postherpética en la comunidad médica, este resultado es importante. Sin importar como se defina el límite de tiempo para la neuralgia postherpética, la vacuna fue altamente eficaz. Como era de esperarse, con cada punto temporal sucesivamente más largo, el estimado de punto para la eficacia de la vacuna en la neuralgia postherpética aumentó, hasta llegar a 72.9% a los 182 días después de iniciarse la erupción cutánea por herpes zoster, mientras que el intervalo de confianza del 95% se ampliaba, debido al número más pequeño de sujetos con dolor. En general, los límites inferiores del intervalo de confianza del 95% permanecieron relativamente estables a lo largo de los puntos temporales evaluados [Sec. 2.7.3.1.2.1.3.2-herpes zoster] y [Apéndice 2.7.3-herpes zoster: 12]. La interacción del tratamiento por edad no indicó una diferencia estadística en la eficacia en las 2 cohortes de edad.

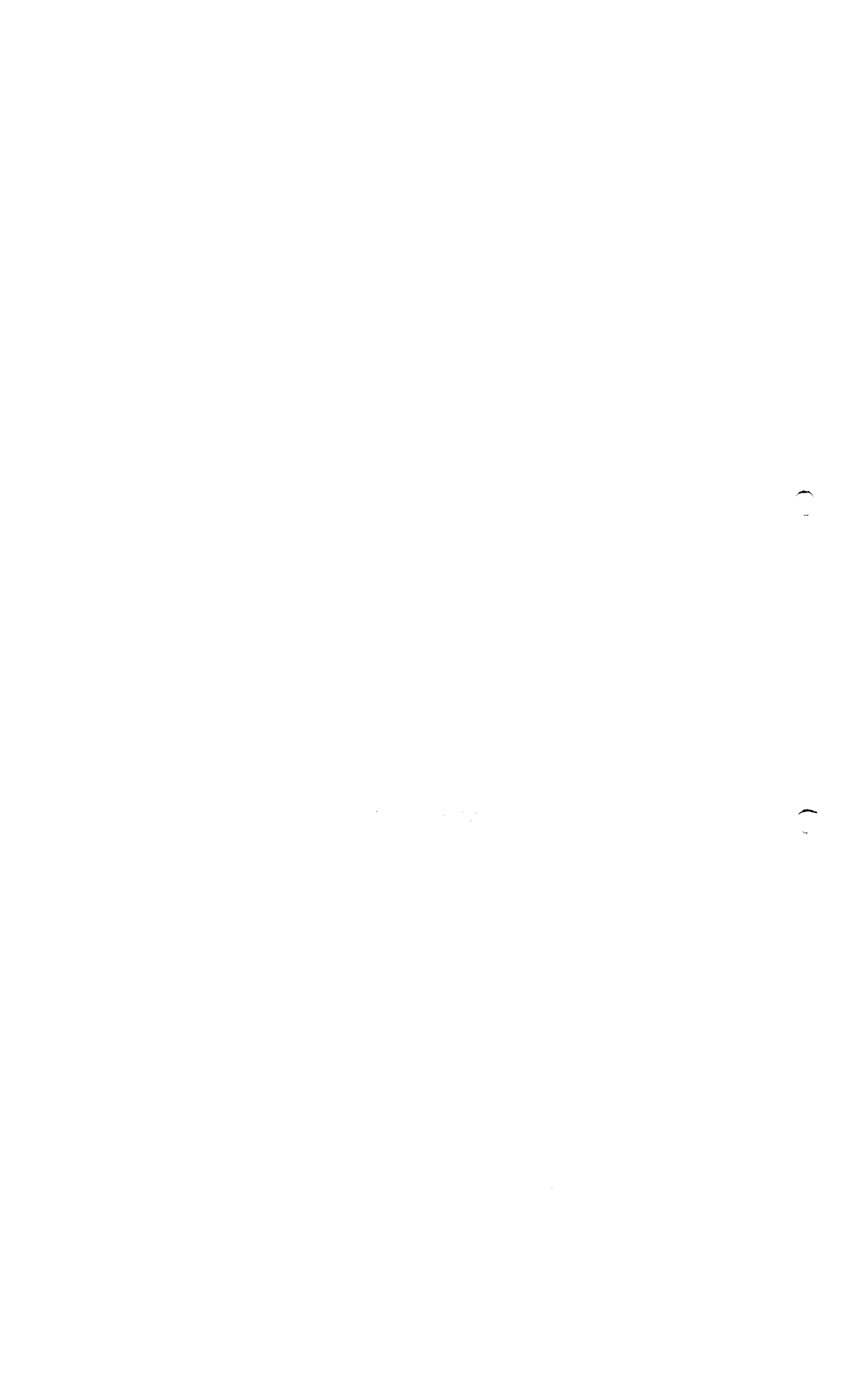
La importancia del punto final para la incidencia de herpes zoster no puede ser sobrestimada. Herpes zoster es el precursor obligado de la neuralgia postherpética. La forma más eficaz para que una persona reduzca la carga ocasionada por la enfermedad del herpes zoster y evite la neuralgia postherpética es, en primer lugar, no enfermarse de herpes zoster. Como se señaló previamente, la ausencia conspicua de la incidencia de herpes zoster como punto final primario en el protocolo original, así como su elevación a prominencia en un Documento Suplementario de Análisis de Datos, fueron decisiones que el Solicitante tomó basado en la ciencia. La eficacia estimada de la vacuna para herpes zoster fue particularmente alta en la cohorte de edad de 60 a 69 años, lo cual la convierte en un punto de referencia importante para la utilidad potencial de la vacuna en pacientes de 50 a 59 años de edad,

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

que tienen una incidencia apreciable de herpes zoster, pero que con menor frecuencia desarrollan neuralgia postherpética que las personas de edad más avanzada. La eficacia estimada de la vacuna para herpes zoster en los sujetos ≥ 70 años de edad, aunque es menor que en los sujetos más jóvenes, siguió siendo apreciable (37.6%; intervalo de confianza del 95% = [25.0%, 48.1%]).

2.5.4.1.3.3 Duración de la Eficacia

La duración de la protección clínica de una vacuna es un parámetro crucial a investigar. En el Protocolo 004, se dio seguimiento a los sujetos por un promedio de poco más de 3 años; a ningún sujeto se dio seguimiento por 5 años. Se llevaron a cabo algunos análisis sobre la duración del efecto; dichos análisis se presentan en la [Sec. 2.7.3.1.5-herpes zoster]. Estos análisis descubrieron que la eficacia disminuyó de cierta forma durante el curso de los primeros 1 a 1.5 años, pero que se estabilizó posteriormente. Con base en los datos disponibles, la vacuna ha demostrado tener una eficacia continua hasta el cuarto año después de la vacunación. En este momento no hay datos disponibles sobre la persistencia de la eficacia por 5 años o más. El Solicitante analiza actualmente opciones de diseño de estudio para evaluar la eficacia a largo plazo de la vacuna contra zoster.

2.5.4.1.4 Justificación para la Potencia en la Expiración, Basada en Datos de Eficacia

La potencia en la expiración está muy bien respaldada por los resultados del Protocolo 004, ya que más del 90% de las dosis de vacuna contra zoster administradas en dicho estudio fueron de lotes añejados a 2-8°C, cercanos a su fecha de expiración. Emplear un enfoque conciente para realizar la mayor parte del estudio cerca de la fecha de expiración fue inusual y potencialmente riesgoso, pero al final resultó exitoso. La eficacia en las potencias de la vacuna administrada en el Protocolo 004 fue respaldada por distintos análisis estadísticos, mismos que se presentan en la [Sec. 2.7.3.1.4-herpes zoster]. No se encontró evidencia de una respuesta a la dosis dentro del rango de dosis estudiadas en el Protocolo 004 con respecto a la eficacia de la vacuna en ninguno de los 3 puntos finales clave: incidencia de herpes zoster, incidencia de neuralgia postherpética o severidad por duración del dolor de herpes zoster. Los 6 lotes clínicos de vacuna que debían estar próximos a la expiración de la potencia

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Firma: MARÍA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374



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

representan la experiencia de 17,441 sujetos (tiempo total de seguimiento, 51,029 años-persona) en la población de la intención de tratar modificada. Las potencias estimadas que se administraron con estos 6 lotes a la población de la intención de tratar modificada fueron de 32,301 a 18,712 unidades formadoras de placa (UFP), con una mediana de 24,277 UFP y el quinto percentil de 19,391 UFP.

Debido a la falta de un efecto sobre la potencia, incluso a las potencias más bajas estudiadas, es posible pensar que la vacuna contra zoster puede ser eficaz a potencias un poco más bajas. Los datos disponibles son insuficientes para evaluar la eficacia clínica a potencias por debajo de las 19,391 UFP.

2.5.4.1.5 Conclusiones Acerca de la Eficacia Clínica de la Vacuna Zoster

Los datos sobre eficacia del estudio de Fase III, presentados en el Resumen de la Eficacia Clínica y descritos en este Resumen Clínico, apoyan las siguientes conclusiones:

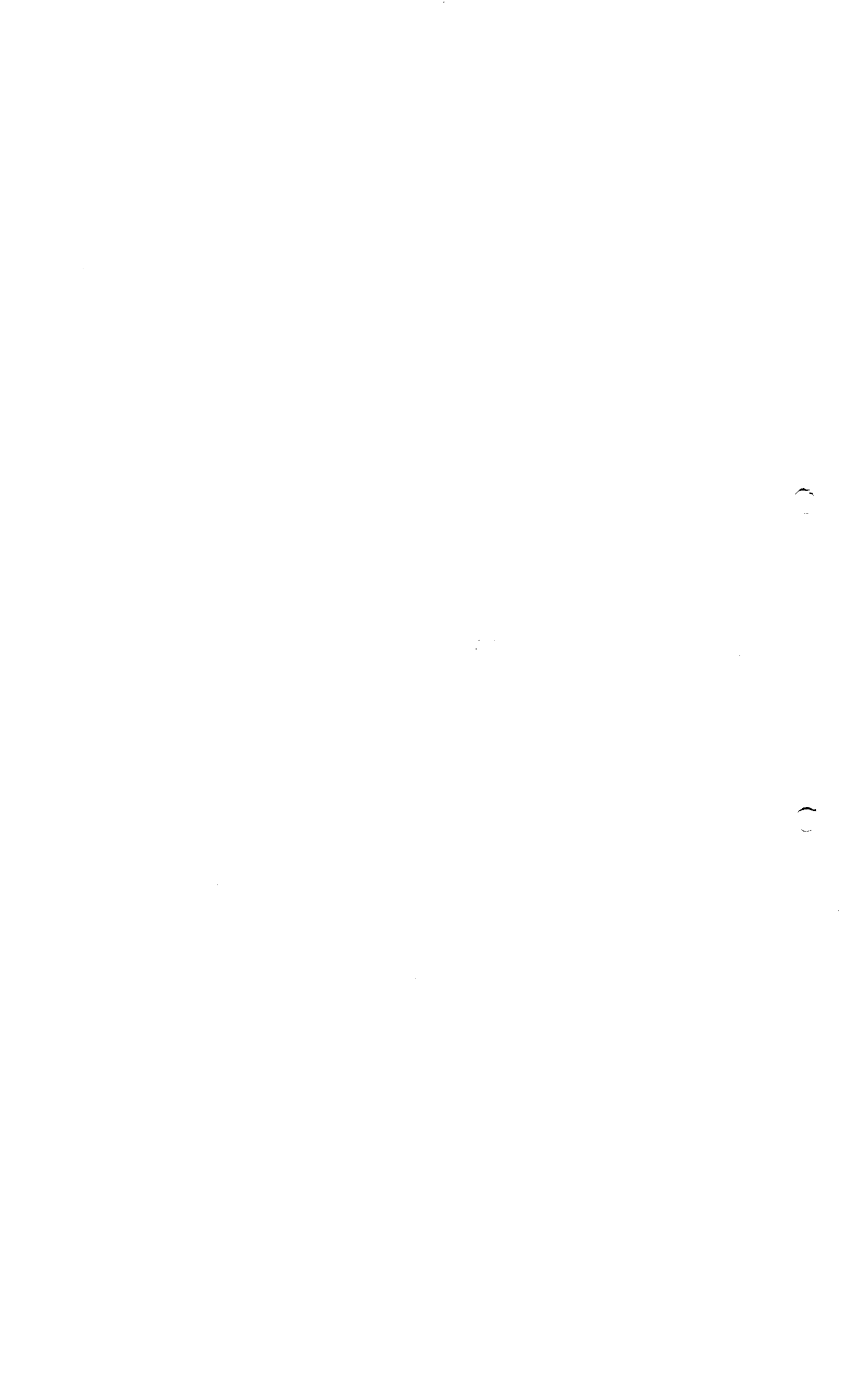
1. En comparación con el placebo, la vacuna zoster reduce significativamente la carga de la enfermedad relacionada con el dolor por herpes zoster.
2. En comparación con el placebo, la vacuna zoster reduce significativamente la incidencia de herpes zoster.
3. En comparación con el placebo, la vacuna zoster reduce significativamente la incidencia de herpes zoster.
4. En comparación con el placebo, la vacuna zoster no reduce significativamente la duración del dolor clínicamente significativo asociado con herpes zoster.
5. En comparación con el placebo, la vacuna zoster no reduce significativamente el riesgo de tener Interferencia Sustancial con las Actividades de la Vida Diaria, con base en una definición de puntaje combinado de actividad de la vida diaria de >2 por >7 días, más allá de la reducción en la incidencia de herpes zoster.
6. En comparación con el placebo, la eficacia de la vacuna zoster contra herpes zoster y neuralgia postherpética persiste durante 4 años de seguimiento.

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

2.5.4.1.6 Inmunogenicidad

Los datos de inmunogenicidad presentados en esta Solicitud para apoyar el registro de la vacuna contra zoster se derivaron de los Protocolos 001, 002, 003, 004, 005, 007 y VARIVAX™ 049. Así mismo, la consistencia del proceso de manufactura para la Vacuna de Varicela con Actualización de Proceso (PUVV) que se usa para producir la vacuna contra zoster quedó demostrada exitosamente en el Protocolo 012 de ProQuad™ [Ref. 5.3.5.4: P012V221] al comparar las respuestas de los anticuerpos a la vacuna de 3 lotes de consistencia de ProQuad™ (vacuna de virus vivo [Oka/Merck] para sarampión, paperas, rubéola y varicela) administrada a niños seronegativos para el virus de varicela zoster. Las potencias de la vacuna administrada en ese estudio fueron de 25,118 a 53,703 UFP/dosis (esto es, un rango comparable a las potencias administradas en el Protocolo 004). En general, los datos presentados en esta sección demuestran que la vacuna zoster es inmunogénica.

Los ensayos clave validados, empleados para medir la inmunidad específica al virus de varicela zoster en el programa de desarrollo de la vacuna contra zoster, fueron el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzima de glucoproteína (gpELISA) y el ensayo de inmunotransferencia ligado a enzima de interferón gamma para virus de varicela zoster (ELISPOT IFN- γ para VVZ). El gpELISA ya había sido utilizado por muchos años en los programas de desarrollo para las vacunas contra varicela Oka/Merck. El ensayo ELISPOT IFN- γ para VVZ fue desarrollado y validado porque, en comparación con los ensayos CMI tradicionales (de respuesta inmune mediada por células), el ensayo ELISPOT fue considerado una alternativa más relevante, práctica, reproducible, sensible y específica. El ensayo de frecuencia de células con respuesta para virus de varicela zoster (RCF), que es un ensayo exploratorio y no validado, proporcionó datos de apoyo sobre inmunogenicidad. Adicionalmente, algunos de los estudios tempranos usaron otros ensayos exploratorios para evaluar las respuestas inmunes (por ejemplo, ELISA para citocina). Estos estudios posteriores se describen en esta sección, presentándose brevemente sus resultados.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUEZ
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 61.525

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

Los puntos finales inmunológicos clave para los estudios realizados en este programa se basaron en los títulos promedio geométricos (GMT) en el gpELISA y los conteos promedio geométricos (GMC9 en el ensayo ELISPOT IFN- γ para VVZ. Para ambos ensayos, también se evaluó la proporción de las respuestas inmunes (del grupo de vacuna zoster respecto al grupo placebo) a las 6 semanas posteriores a la vacunación y el incremento promedio geométrico en veces (GMFR) de la línea basal a las 6 semanas posteriores a la vacunación.

Todos los estudios de la vacuna contra zoster evaluaron la respuesta inmune a las 6 semanas después de la vacunación. El Protocolo 007 también evaluó un punto temporal adicional, a las 2 semanas posteriores a la vacunación. Se pensó que en el entorno de la inmunidad específica para virus de varicela zoster preexistente, las respuestas inmunes numéricamente más grandes se podían obtener a las 2 semanas posteriores a la vacunación, haciendo más fácil la interpretación y comparación de las respuestas posteriores a la vacunación. A un pequeño sub-conjunto de sujetos en el Protocolo 007 también se les tomó muestras de sangre a la semana 1 y 4 después de la vacunación, mismas que se ensayaron por ELISPOT IFN- γ para VVZ a fin de entender el perfil cinético de esta respuesta después de la vacunación.

2.5.4.2.1 Inmunidad Asociada con la Vacuna Antes y Después de la Vacunación

2.5.4.2.1.1 Análisis de las Respuestas Inmunes Específicas para el VVZ por Ensayo gpELISA y ELISPOT Interferón- γ

El ensayo gpELISA se llevó a cabo en los Protocolos 004 (un subgrupo participante en un "Sub-estudio de inmunidad mediada por células"), 007, 002 (únicamente postdosis 1), 003, Protocolo 049 de VARIVAX™ y ProQuad™ 012 [Ref. 5.3.5.1: P002, P003, P004, P007, P049V210] [Ref. 5.3.5.4: P012V221]. Este ensayo fue desarrollado por MRL específicamente para detectar las respuestas a la vacuna [Ref. 5.4: 69, 70, 71, 72]. Históricamente, este ensayo se ha usado para medir respuestas inmunes en los programas de desarrollo de vacuna contra varicela del Solicitante. Sin embargo, debido a que la respuesta inmune detectada por el ensayo gpELISA se sabe que es dependiente de las

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 61.528

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

células T, el ensayo también se usó en el programa de la vacuna contra zoster como indicador de la función inmune celular. Así mismo, en el Protocolo 004, este ensayo se usó como candidato inmunológico para correlacionar la protección.

Los individuos en la población objetivo para la vacuna zoster generalmente tienen títulos de anticuerpo para VVZ basales altos en el gpELISA. Sin embargo, después de una dosis de vacuna contra zoster, se observaron incrementos significativos respecto al valor basal a las 2 y 6 semanas posteriores a la vacunación, lo cual indica que la vacuna genera una respuesta anamnésica. Entre los sujetos participantes en el Sub-estudio del Protocolo 004 para inmunidad mediada por células [Sec. 2.7.3.2.2.1.1.1-herpes zoster], los títulos de elevación promedio geométricos estimados a las 6 semanas posteriores a la vacunación fueron de 478.7 unidades gpELISA/ml (aumento promedio geométrico respecto a la línea basal, 1.7) en el grupo de la vacuna zoster y de 287.8 unidades gpELISA/ml (aumento promedio geométrico respecto a la línea basal 1.0) en el grupo placebo. Las diferencias estimadas en la elevación para el título promedio geométrico y el aumento promedio geométrico entre el grupo con vacuna zoster y el grupo con placebo fueron de 1.7 (Intervalo de Confianza del 95% = [1.6, 1.8]). Se observaron tendencias similares en las respuestas para gpELISA en los Protocolos 007, 002 y 003 [Sec. 2.7.3.2.2.1.1-herpes zoster] y también entre los 27 sujetos seropositivos para virus de varicela zoster \geq 50 años de edad en el Protocolo 049 de VARIVAX™.

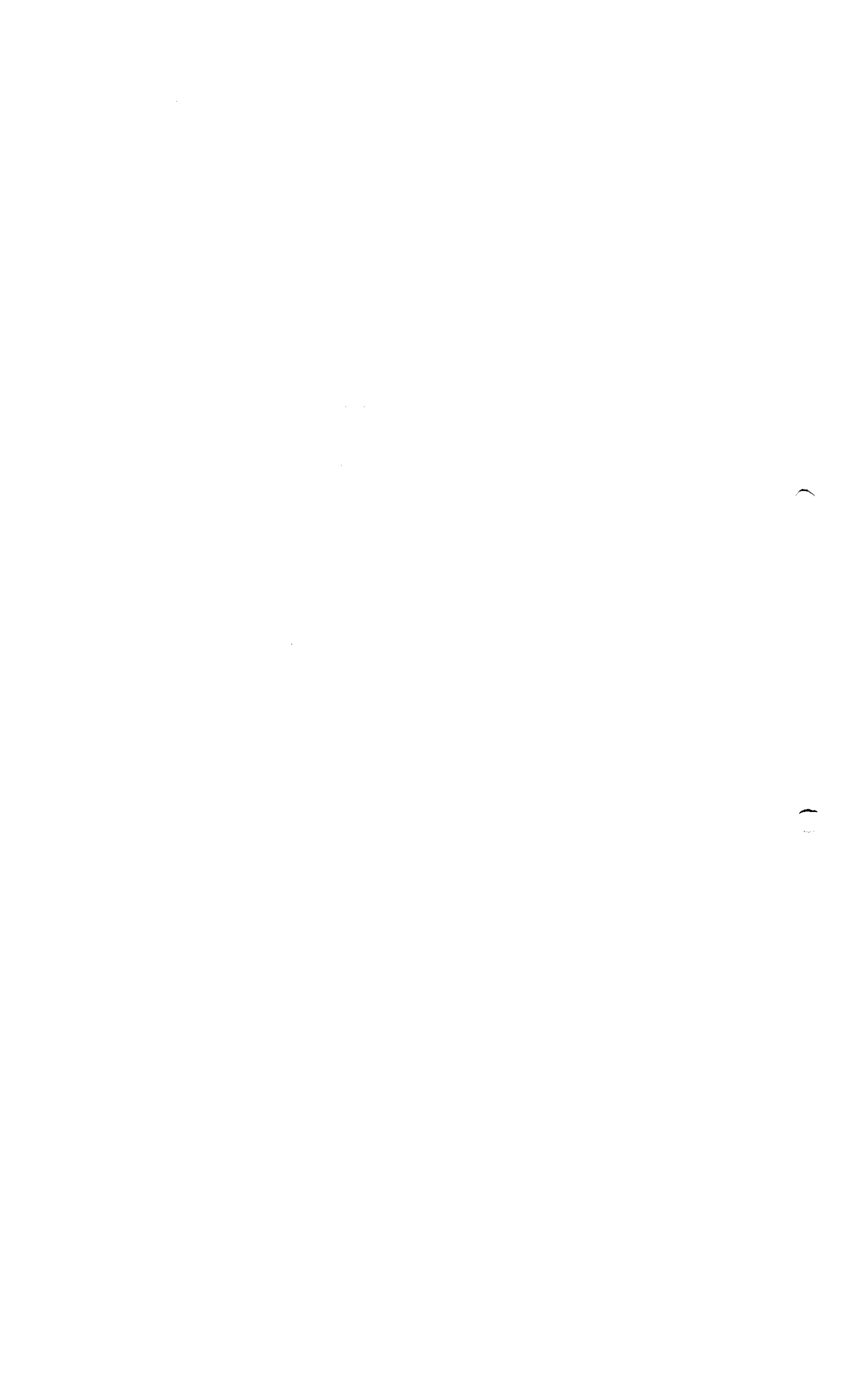
El ensayo ELISPOT IFN- γ para VVZ se llevó a cabo en los Protocolos 004, 007, 005 y 002 (únicamente Post-dosis 2) [Ref. 5.3.5.1: P002, P004, P007] [Ref. 5.3.5.2: P005]. Debido al gran número de muestras no válidas en el Protocolo 002, no es posible la interpretación significativa de los resultados de dicho estudio. Como se describió en la [Sec. 2.7.3.2.2.1.2.1-herpes zoster] para la población del sub-estudio de inmunidad mediada por células del Protocolo 004, la respuesta post-vacunación a las 6 semanas en el grupo con vacuna zoster fue significativamente más alta que en el grupo placebo, en términos del conteo promedio geométrico (69.8 células formadoras de punto [SFC]/10⁶ células mononucleares de sangre periférica (PBMC) del grupo con vacuna zoster, 31.8 SFC/10⁶ PBMC del grupo placebo) y el incremento promedio geométrico en número de veces del Día 0 (2.1 grupo con vacuna zoster, 0.9

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUEZ
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

grupo placebo). Las diferencias estimadas en veces para el conteo promedio geométrico y el aumento promedio geométrico en veces entre el grupo con vacuna zoster y el grupo placebo fueron de 2.2 (Intervalo de Confianza del 95% = [1.9, 2.5]).

Como se describió en la [Sec. 2.7.3.2.2.1.2.2-herpes zoster], en el Protocolo 007, las proporciones del conteo promedio geométrico para el ensayo ELISPOT IFN- γ y para VVZ del grupo con vacuna zoster respecto al grupo placebo fueron de 1.8 (Intervalo de Confianza del 95% = [1.2, 2.6]) a las 6 semanas posteriores a la dosis 1 y de 2.0 (Intervalo de Confianza del 95% = [1.2, 3.5]) a las 6 semanas posteriores a la dosis 2. La segunda dosis de la vacuna zoster, que se administró 6 semanas después de la dosis 1, generó un nivel de respuesta en el ensayo ELISPOT IFN- γ y para VVZ comparable al de la primera dosis. Los puntos temporales secundarios, incluyendo el subgrupo cinético, sugirieron que el pico de la respuesta ocurrió de 1 a 2 semanas después de la vacunación.

Como se describió en la [Sec. 2.7.3.2.2.1.2.3-herpes zoster], en el Protocolo 005 participaron sujetos que habían recibido vacunas que contenían virus de varicela zoster varios años antes de entrar al estudio. Los conteos promedio geométricos fueron de 75.1 SFC/10⁶ células mononucleares de sangre periférica en el Día 0 y 126.2 SFC/10⁶ células mononucleares de sangre periférica a las 6 semanas posteriores a la vacunación, con un incremento promedio geométrico en veces de 1.7 (Intervalo de Confianza del 95% = [1.5, 1.9]).

Con base en los resultados en estos estudios, la vacuna zoster generó una respuesta inmune según la medición del ensayo ELISPOT IFN- γ y para VVZ.

2.5.4.2.1.2 Respuestas Inmunes por Otros Ensayos

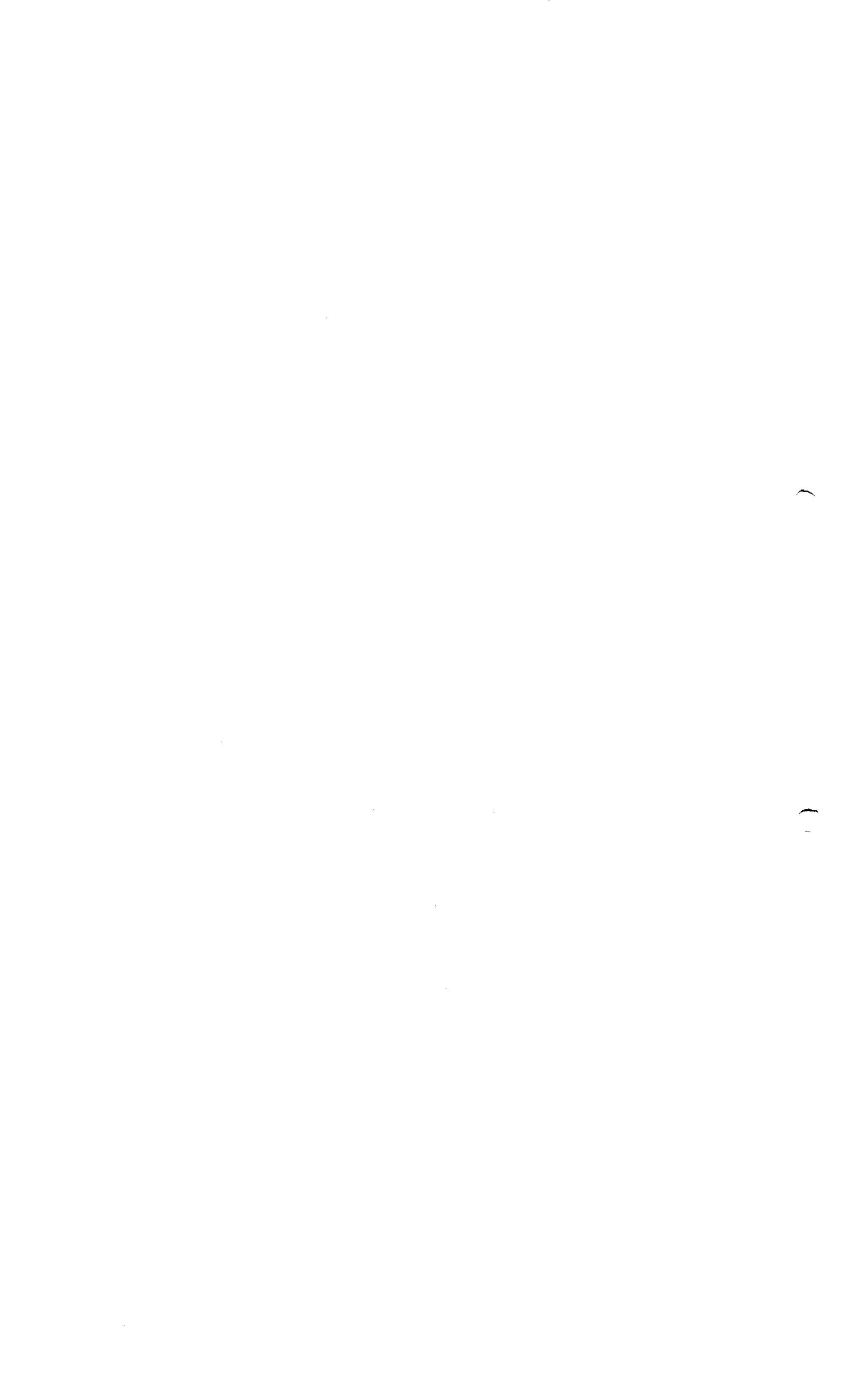
Se llevaron a cabo ensayos inmunológicos adicionales para evaluar la inmunidad mediada por células (CMI) en los estudios de la vacuna zoster. El ensayo ELISA para IFN- γ se midió en los Protocolos 001 y 002. La frecuencia de las células con respuesta (RCF) para VVZ se llevó a cabo en los Protocolos 004, 001, 002 y 005. En el Protocolo 001 se evaluó el ensayo de ELISA citocina para interleucina (IL)-2 e IL-10. Estos ensayos se consideraron de naturaleza exploratoria.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS REGULATORIOS
MAT. NAO 51.825

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

Farm. MARIA GECILIA CAMPOS
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 12374



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

En el Protocolo 004, se realizaron ensayos de frecuencia de células con respuesta para el virus de varicela zoster en 2 laboratorios del estudio. El análisis mostró que a las 6 semanas posteriores a la vacunación, las respuestas a la vacuna zoster fueron significativamente más altas que las respuestas al placebo, en términos del valor promedio generalizado (GMV) y el incremento promedio geométrico en veces (GMFR). Se encontraron resultados similares en los Protocolos 001, 002 y 005, en los cuales los valores de la frecuencia de células con respuesta fueron consistentemente más altos en el grupo con vacuna zoster que en el grupo placebo.

En el Protocolo 001 también se evaluó la inmunidad mediada por células al analizar las respuestas del ensayo de ELISA citocina para IL-2 e IL-10. Se observó una pequeña respuesta a la dosis en la respuesta de IL-2, pero para IL-10, al parecer hubo una ligera respuesta a la dosis. Así mismo, en el Protocolo 001, los resultados del ensayo de ELISA IFN- γ sugirieron que se generaron respuestas de inmunidad mediada por células en las potencias de vacuna que comenzaban en ~19,000 UFP; este resultado proporcionó parte de la justificación para evaluar la eficacia en el Protocolo 004 a una potencia aproximada en la expiración de ~20,000 UFP por dosis.

2.5.4.2.1.3 Respuestas Inmunes Pre y Post Vacunación como Apoyo de la Consistencia de la Manufactura

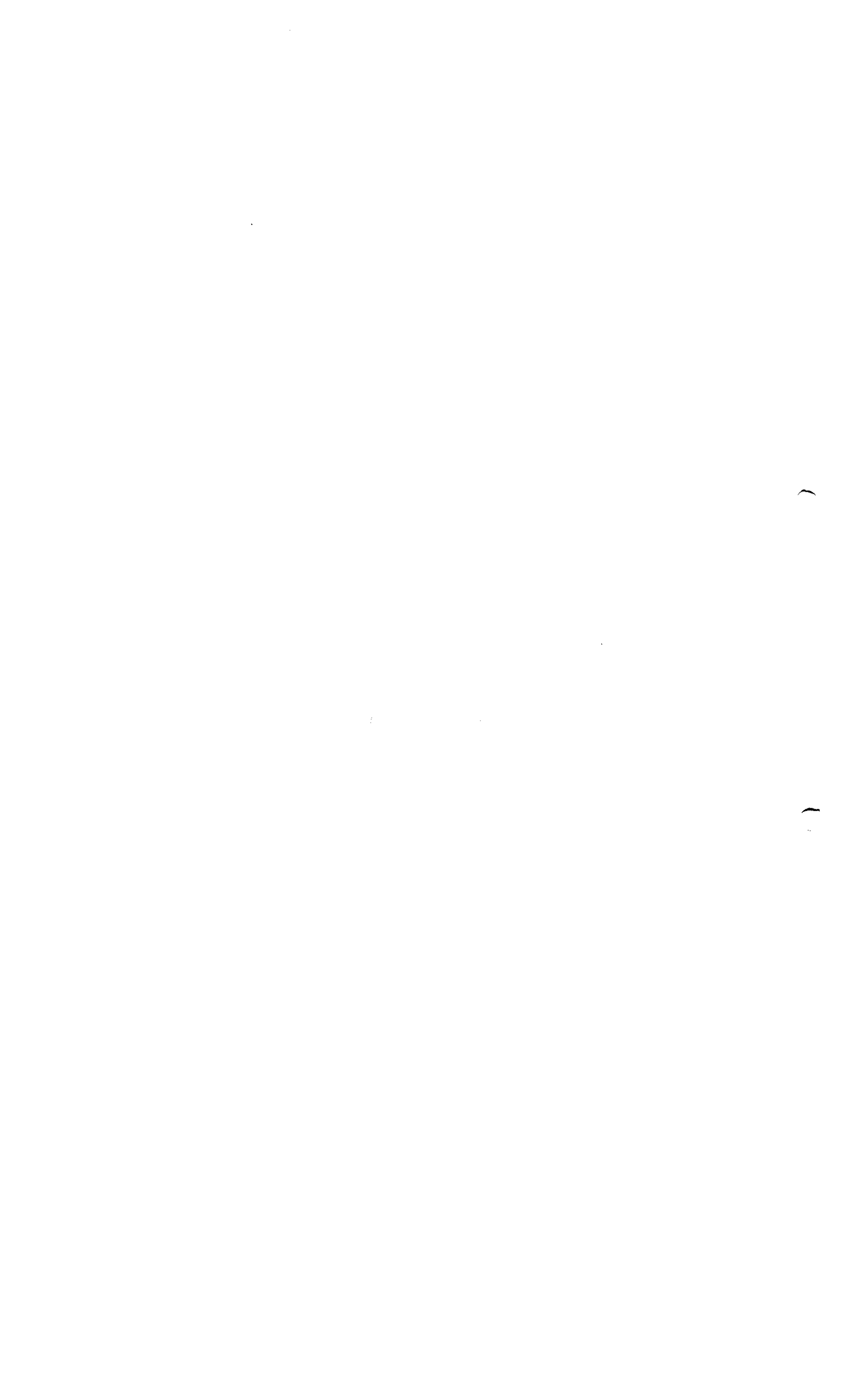
La capacidad para demostrar la consistencia clínica en el contexto del programa de la vacuna zoster fue limitada. Durante el programa de desarrollo clínico, todavía no se conocía un marcador inmunológico adecuado que sirviera para correlacionar la eficacia de la vacuna. Para los estudios del futuro, los resultados del Protocolo 004 sugieren que el ensayo gpELISA puede ser de utilidad como marcador inmunológico relevante [Sec. 2.7.3.2.3.2.5-herpes zoster] [Sec. 2.5.4.2.3]. El ensayo gpELISA está bien caracterizados y se ha empleado con seguridad en estudios de consistencia de vacuna para varicela en poblaciones pediátricas. Así mismo, este ensayo ya ha sido empleado con éxito para demostrar la consistencia en diferentes campañas de manufactura para vacunas contra virus de varicela zoster Oka/Merck. En el caso de la Vacuna de Varicela con Actualización del Proceso [PUVV],

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 81.528

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 consistencia del proceso de manufactura se estableció en el Protocolo 012 de ProQuad™. En este estudio, se estableció una respuesta consistente de los anticuerpos al virus de varicela zoster, tanto en el índice de respuestas como en el título medio geométrico, según se presenta en la [Tabla 2.7.3-herpes zoster: 34]. Las 3 comparaciones de pares que involucraron índices de respuesta y títulos promedio geométricos se declararon similares, con base en los criterios especificados previamente en las hipótesis primarias del estudio. En consecuencia, se demostró una respuesta consistente de los anticuerpos al VVZ en los 3 lotes de ProQuad™ hechos con Vacuna de Varicela con Actualización del Proceso.

En el Protocolo 004 no se llevó a cabo una comparación de inmunogenicidad estadísticamente formal de los lotes de consistencia, debido al número relativamente pequeño de sujetos en el Sub-estudio de inmunidad mediada por células que se esperaba recibieran la vacuna de cada uno de los lotes de consistencia. Sin embargo, resúmenes de apoyo de los 3 lotes de consistencia de la vacuna zoster sugirieron que las respuestas inmunes y las respuestas de eficacia de la vacuna generalmente eran comparables entre los lotes [Ref. 5.3.5.1: P004].

2.5.4.2.2 Evaluación Comparativa de las Respuestas Inmunes, de Acuerdo con la Medición de Diferentes Ensayos

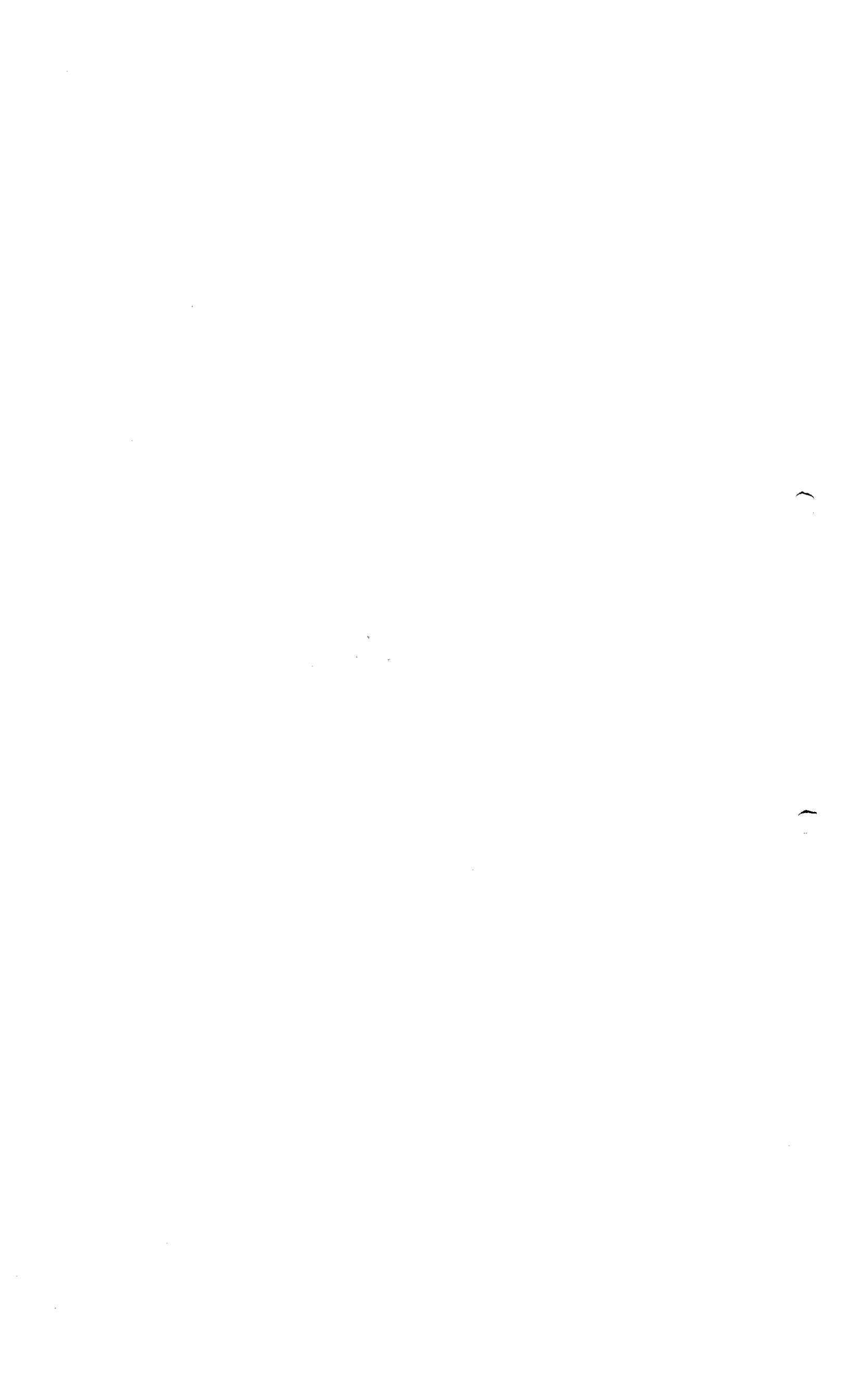
Las respuestas inmunes a la vacuna zoster se han medido usando una variedad de ensayos basados en células y basados en suero. Como se presenta en la [Sec. 2.7.3.2.2-herpes zoster], todos estos ensayos han demostrado una respuesta inmune inducida por la vacuna. El ensayo ELISPOT IFN- γ para VVZ mide una respuesta inmune mediada por células muy específica. En contraste, la respuesta de los anticuerpos por gpELISA probablemente mide el producto final de múltiples respuestas inmunológicas, y en consecuencia representa una medición resumida de la respuesta inmune específica para el virus de varicela zoster. En consecuencia, debido a que los ensayos miden funciones relacionadas, pero distintas, no es necesario esperar una sólida correlación estadística entre estos datos. Sin embargo, las respuestas postvacunación medidas por estos ensayos son de una magnitud similar.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MÉDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 51.526

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

2.5.4.2.3 Correlación de las Respuestas Inmunes con la Eficacia Clínica

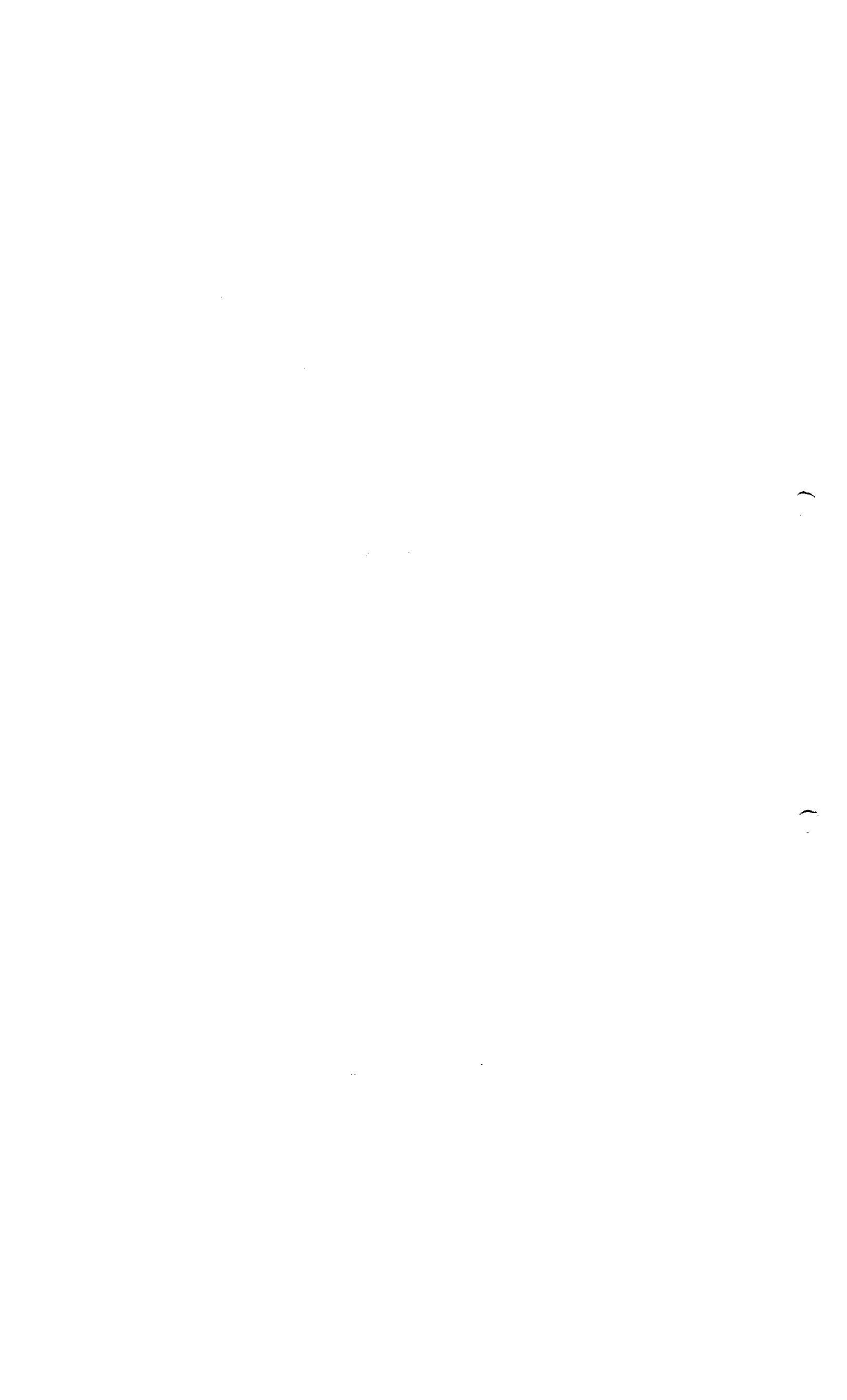
En el Protocolo 004, un subgrupo de 1395 sujetos participó en el sub-estudio de inmunidad mediada por células. A fin de evaluar si las respuestas inmunes específicas para el virus de varicela zoster inducidas por la vacuna se correlacionaban con la protección contra herpes zoster, se analizaron las respuestas del ensayo ELISPOT IFN- γ para VVZ, del ensayo de Frecuencia de Células con Respuesta al VVZ y del ensayo gpELISA, de acuerdo con el estado del herpes zoster. Este análisis de alguna manera fue limitado debido a que el sub-estudio representó únicamente al 3,6% de la población total del estudio, y a que relativamente pocos participantes en el sub-estudio desarrollaron herpes zoster durante el estudio. Sin embargo, se derivó información útil de los análisis basados en modelo que evaluaron la proporción del efecto de la vacuna sobre la incidencia de herpes zoster, cuya explicación residía en las respuestas inmunes postvacunación a las 6 semanas, medidas por el ensayo ELISPOT IFN- γ para VVZ, el ensayo de Frecuencia de Células con Respuesta al VVZ y el ensayo gpELISA. Estos análisis se presentan en la [Sec. 2.7.3.2.3.2.5-herpes zoster] y mostraron que la vacuna zoster pudo generar respuestas inmunes en los 3 ensayos a las 6 semanas posteriores a la vacunación. Así mismo, los 3 ensayos mostraron cierta capacidad para explicar una proporción del efecto de la vacuna. La respuesta del anticuerpo al virus de varicela zoster por el ensayo gpELISA (título más incremento respecto a la línea basal) a las 6 semanas después de la vacunación explicaron el 45,9% del efecto de la vacuna en la reducción de la incidencia de herpes zoster, demostrando una mejor correlación con la protección contra herpes zoster que el ensayo de ELISPOT IFN- γ para VVZ o el ensayo de Frecuencia de Células con Respuesta para VVZ. Adicionalmente, el ensayo gpELISA posee las ventajas operativas de una reproducibilidad y confiabilidad superiores (menos variabilidad) en todo el rango de valores encontrados, en comparación con los ensayos evaluados basados en células. En conclusión, el ensayo gpELISA puede reflejar mejor el estado de la inmunidad mediada por células de un sujeto, antes y después de la vacunación, y en consecuencia parece ser el determinante óptimo del efecto de la vacuna.

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Pharm. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 12374



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

2.5.4.2.4 **Persistencia de la Inmunidad**

La persistencia de la inmunidad al virus de varicela zoster inducida por la vacuna se evaluó en los Protocolos 004 y 007. En el Protocolo 004, se tomaron muestras a los 12, 24 y 36 meses después de la vacunación. Los resultados de estos análisis indicaron que los receptores de la vacuna zoster pudieron mantener un incremento de número de veces más alto en los conteos en el ensayo ELISPOT IFN- γ para VVZ, en comparación con los receptores de placebo hasta 36 meses después de la vacunación. Entre los puntos temporales evaluados, los aumentos en el número de veces de los valores de la frecuencia de células con respuesta para VVZ alcanzaron el nivel más alto a las 6 semanas después de la vacunación y después disminuyeron gradualmente al nivel previo a la vacunación, registrándose esto a las 36 semanas después de la vacunación. Los títulos de anticuerpos para virus de varicela zoster (gpELISA) también alcanzaron el nivel más alto a las 6 semanas posteriores a la vacunación y después descendieron gradualmente hasta un nivel ligeramente por encima, aunque todavía significativamente más alto que, el nivel previo a la vacunación.

En el Protocolo 007, se tomaron muestras a los 6 meses después de la dosis 2 y se analizaron en el ensayo ELISPOT IFN- γ para VVZ. El conteo promedio geométrico en el grupo de la vacuna zoster a los 6 meses después de la dosis 2 fue más alto que el conteo promedio geométrico basal y el conteo promedio geométrico del grupo placebo a los 6 meses postdosis 2, indicando que persistió la inmunidad mediada por células, específica para virus varicela zoster, en los pacientes que recibieron vacuna zoster.

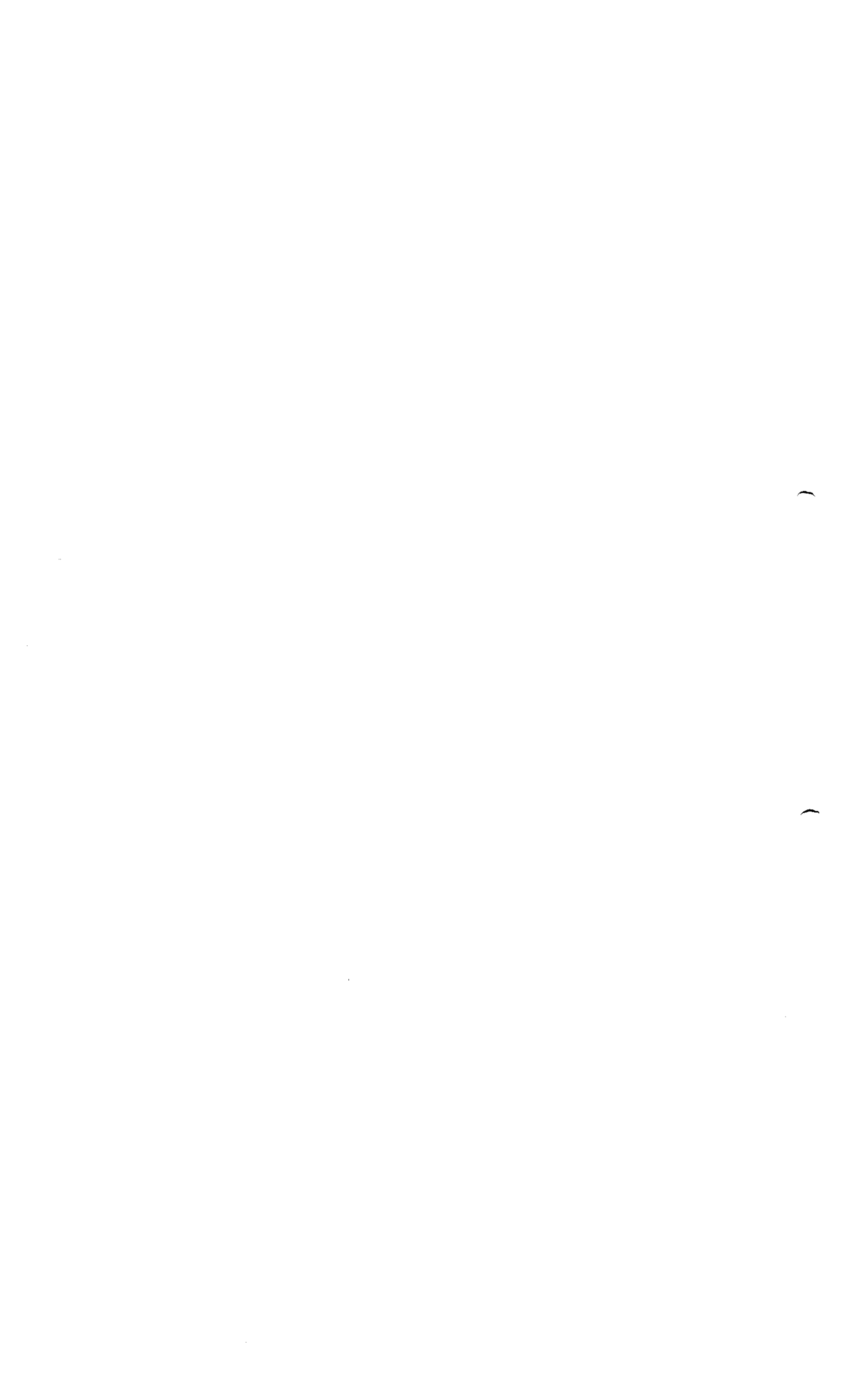
En este momento no se puede determinar la importancia clínica de la persistencia de la inmunidad.

2.5.4.2.5 **Respuestas Inmunes Postdosis 2 en los Protocolos 002, 005 y 007**

Como se describió en el [Apéndice 2.7.3-herpes zoster: 36], el [Apéndice 2.7.3-herpes zoster: 38] y el [Apéndice 2.7.3-herpes zoster: 39], 470 sujetos en los Protocolos 002, 005 y 007 [Ref. 5.3.5.1: P002, P007] [Ref. 5.3.5.2: P005] recibieron 2 dosis de vacuna zoster. El intervalo entre las dosis varió en cada

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
FATM. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 12374



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

protocolo (42 días en el Protocolo 007, ~18 meses en el Protocolo 002, y varios años en el Protocolo 005). En el Protocolo 002 se utilizó el ensayo ELISPOT IFN- γ para VVZ, pero los resultados no se pudieron interpretar significativamente debido a que una gran proporción de las muestras no eran válidas.

En el Protocolo 005 se emplearon el ensayo de Frecuencia de Células con Respuesta para VVZ y el ensayo ELISPOT IFN- γ para VVZ. La interpretabilidad de los datos de la frecuencia de las células con respuesta para el virus de varicela zoster fue limitada debido al rango dinámico estrecho del ensayo. Se encontró que el ensayo ELISPOT IFN- γ para virus de varicela zoster desencadenaba una respuesta inmune en estos sujetos. Como se muestra en la [Tabla 2.7.3-herpes zoster: 33], el conteo promedio geométrico se incrementó de un nivel de vacunación antes del refuerzo de 75.1 células formadoras de punto [SFC]/ 10^6 células mononucleares de sangre periférica, hasta un nivel de vacunación posterior al refuerzo de 126 células formadoras de punto / 10^6 células mononucleares de sangre periférica, lo cual representa un incremento promedio geométrico en veces de 1.7 (intervalo de confianza del 95% = [1.5, 1.9]).

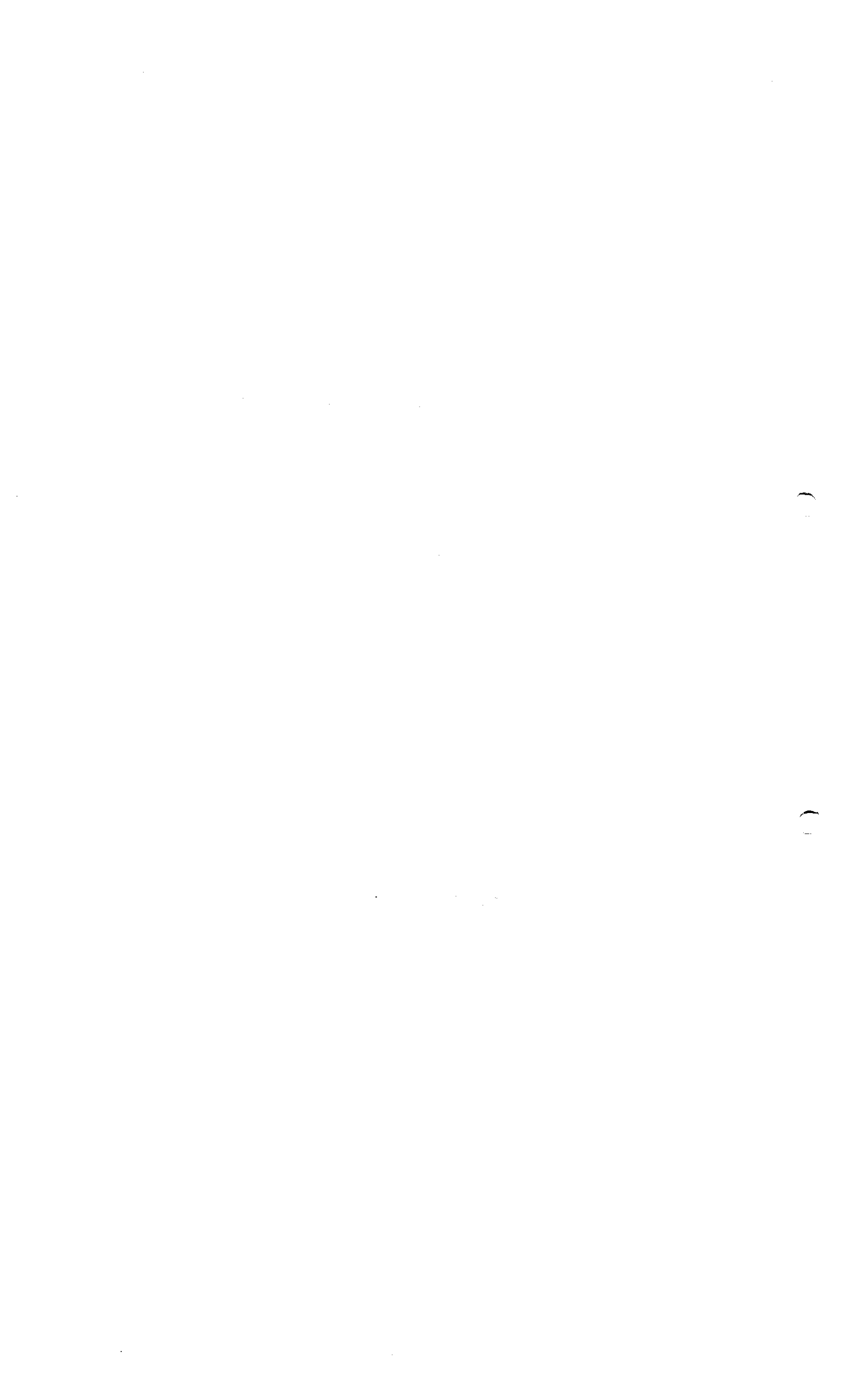
En el Protocolo 007 se midieron las respuestas del ensayo ELISPOT IFN- γ para VVZ y los títulos de anticuerpos para VVZ por el ensayo gpELISA, ocurriendo la evaluación primaria a las 6 semanas después de cada una de 2 dosis. En general, este estudio demostró que en comparación con el placebo, las dosis 1 y 2 de la vacuna zoster fueron inmunogénicas. En la [Tabla 2.7.3-herpes zoster: 31] se muestra que en el ensayo ELISPOT IFN- γ para virus de varicela zoster, los conteos promedio geométricos después de la Dosis 1 (30.9 células formadoras de punto/ 10^6 células mononucleares de sangre periférica) y la Dosis 2 (37.1 células formadoras de punto/ 10^6 células mononucleares de sangre periférica) fueron similares; estas respuestas fueron de 1.8 veces (Intervalo de confianza del 95% = [1.2, 2.6]; valor p = 0.006) y 2.0 veces (Intervalo de confianza del 95% = [1.2, 3.5]; valor p = 0.012) más altas que en los receptores de placebo en los puntos temporales respectivos. Así mismo, como se muestra en la [Tabla 2.7.3-herpes zoster: 25], los títulos promedio geométricos de anticuerpos para VVZ después de la Dosis 1 (561.9 unidades gpELISA/ml) y la Dosis 2 (559.2 unidades gpELISA/ml) también

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 151.528

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

fueron similares; estas respuestas fueron 1.7 veces (Intervalo de confianza del 95% = [1.5, 1.9]; valor p < 0.001) y 1.7 veces (Intervalo de confianza del 95% = 1.5, 2.0); valor p < 0.001) más altas que en los pacientes que recibieron placebo en los puntos temporales respectivos.

Con base en los resultados del Protocolo 005 y el Protocolo 007, una dosis de vacuna contra zoster ya sea 42 días o varios años después de la vacunación inicial contra virus de varicela zoster genera una respuesta inmune, específica para el virus de varicela zoster, de una magnitud que generalmente es similar a la observada después de una dosis inicial de vacunación.

2.5.4.2.6 Conclusiones Acerca de la Inmunogenicidad de la Vacuna Contra Zoster

Los datos de inmunogenicidad de los estudios de Fase II y Fase III presentados en el Resumen de la Eficacia Clínica y descritos en este Resumen Clínico apoyan las conclusiones siguientes:

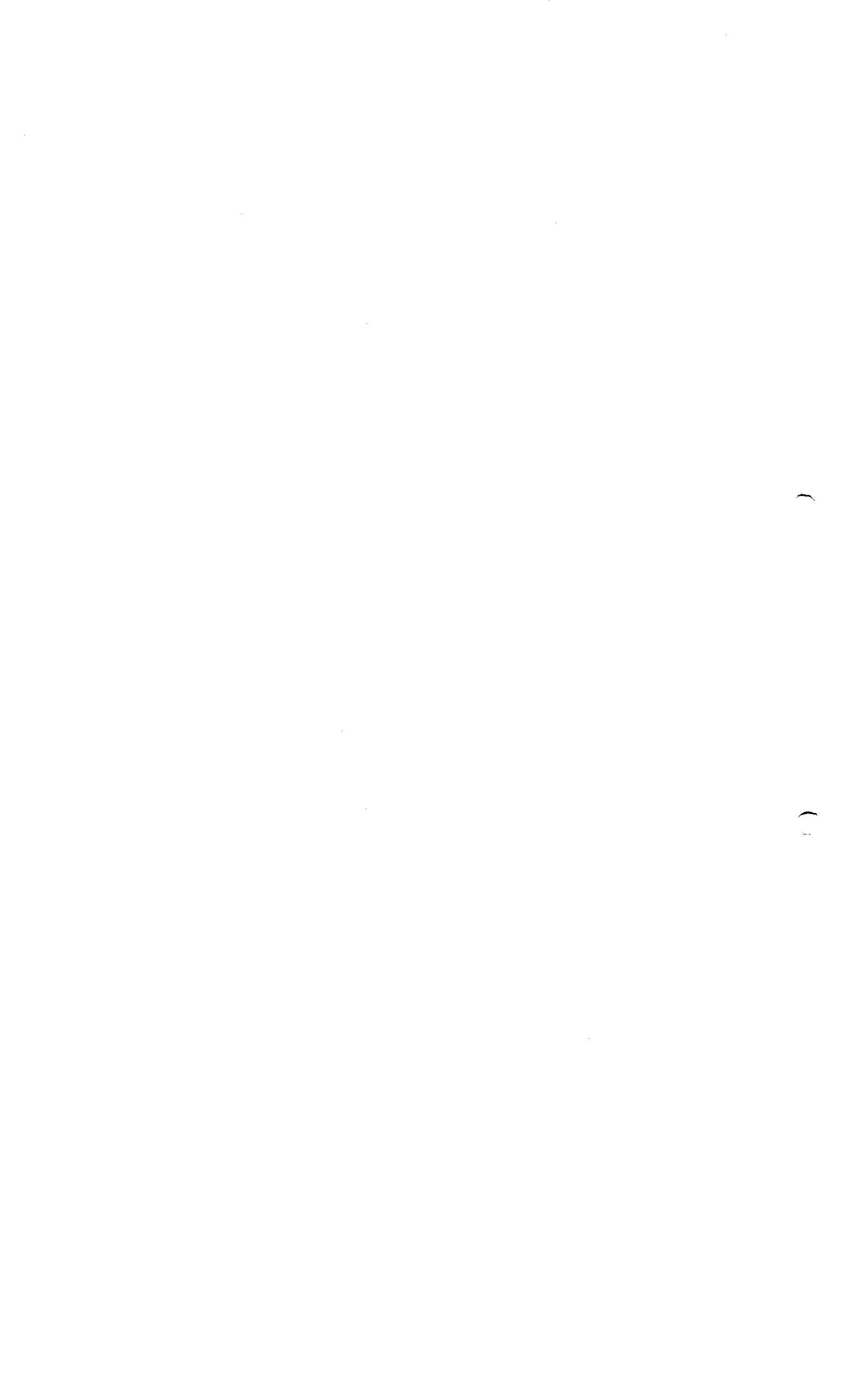
1. Entre los adultos con antecedentes positivos de varicela y negativos para herpes zoster ≥ 60 años de edad que reciben 1 dosis de vacuna zoster o placebo, la vacuna zoster genera respuestas inmunes específicas para el virus de varicela zoster significativamente más altas a las 6 semanas después de la vacunación, en comparación con el placebo, de acuerdo con las mediciones de los ensayos gpELISA y ELISPOT IFN- γ para virus de varicela zoster.
2. Las respuestas inmunes, según la medición de los ensayos gpELISA y ELISPOT IFN- γ para virus de varicela zoster, persisten por arriba de los títulos basales hasta 36 meses después de la vacunación.
3. La respuesta de los anticuerpos al virus de varicela zoster, medida por el ensayo gpELISA (título e incremento en número de veces respecto al valor basal a las 6 semanas después de la vacunación), se correlaciona razonablemente bien con la protección contra herpes zoster.
4. Los resultados del Protocolo 012 de ProQuad™ apoyan la consistencia clínica del proceso de manufactura a granel de la Vacuna de Varicela con Actualización del Proceso [PUVV] y su uso en las vacunas que contienen virus de varicela 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



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

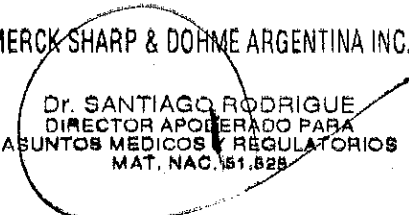
2.5.5 Generalidades de Seguridad

En esta sección se resumen los datos de seguridad para la vacuna contra zoster de 8 estudios clínicos (Protocolos 001, 002, 003, 004, 005, 007, 009 y el Protocolo 049 de VARIVAX™). Estos 8 estudios representan una base de datos de seguridad robusta, con información de más de 20,000 sujetos que recibieron por lo menos una dosis de la formulación final de la vacuna contra zoster. Todos estos sujetos recibieron seguimiento para seguridad, incluyendo todas las experiencias adversas serias durante 42 días posteriores a la vacunación, y todas las experiencias adversas serias relacionadas con la vacuna a lo largo de cada estudio. Aproximadamente 5000 sujetos (todos ellos participantes de los estudios, excepto aquellos en la Cohorte de Monitoreo Rutinario para Seguridad del Protocolo 004) registraron activamente todas las experiencias adversas sistémicas o en el sitio de inyección hasta el Día 42 después de la vacunación en Tarjetas estándares de Registro de Vacunación. Las temperaturas orales también se registraron en la Tarjeta de Registro de Vacunación, hasta el Día 21 o el Día 42 posteriores a la vacunación. La Tarjeta de Registro de Vacunación usada en los Protocolos 004, 005, 007, 009 y el Protocolo 049 de VARIVAX™ solicitaban la selección de experiencias adversas, incluyendo ciertas experiencias adversas en el sitio de la inyección (dolor/sensibilidad a la presión, hinchazón, enrojecimiento). En las Tarjetas para Registro de Vacunación usadas en los protocolos no se solicitó el registro de experiencias adversas clínicas sistémicas.

Casi toda la experiencia de seguridad con la vacuna contra zoster derivó de la administración de dosis únicas a sujetos que habían experimentado el virus de varicela zoster; también se estudió un número pequeño de sujetos sin experiencia con el virus de varicela zoster, y algunos cientos de sujetos recibieron una segunda dosis de la vacuna. En las sub-secciones siguientes se resume el grado global de la exposición, las experiencias adversas en el sitio de inyección, las experiencias adversas clínicas sistémicas y las temperaturas elevadas. Así mismo, se presentan los casos de muerte, otras experiencias adversas serias y demás experiencias adversas significativas.

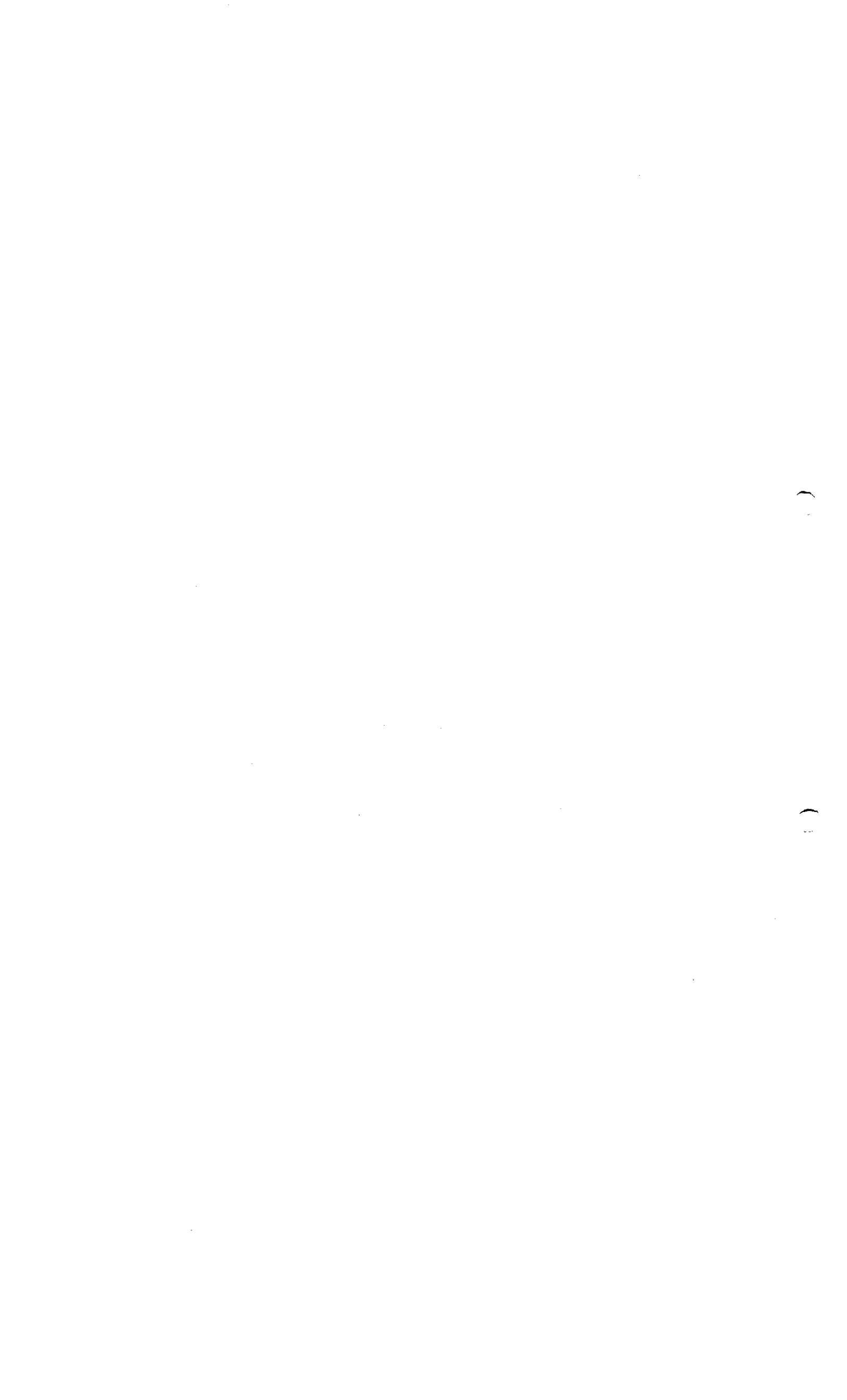
Además de la gran experiencia de seguridad previa a la obtención del registro con la vacuna zoster, hay disponibles datos de seguridad de la experiencia posterior a la comercialización de VARIVAX™,

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.


Dr. SANTIAGO RODRIGUE
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 151.525

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.


Farm. MARIA GEOLIA CAMPOS
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 12374



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

misma que se ha comercializado durante 10 años. La población objetivo de VARIVAX™ son los individuos que no han experimentado el virus de varicela zoster. Los datos para VARIVAX™, que se describen en la [Sec. 2.5.5.4], representan más de 9.5 años de vigilancia posterior a la comercialización, con una distribución aproximada de 53 millones de dosis de VARIVAX™ en todo el mundo.

La base de datos sobre seguridad más grande para la vacuna zoster proviene del Protocolo 004, en el cual 38,546 pacientes participaron (19,270 sujetos recibieron vacuna y 19,276 pacientes recibieron placebo). A todos los sujetos en el Protocolo 004 se les pidió que reportaran las experiencias adversas que ocurrieran durante los primeros 42 días posteriores a la vacunación; también se recolectaron datos sobre todas las muertes y las experiencias adversas serias relacionadas con la vacuna más allá de 42 días posteriores a la vacunación. Al momento de la vacunación, 6616 fueron admitidos en el Sub-estudio de Monitoreo de Evento Adverso, a fin de estimar la frecuencia de las experiencias adversas a lo largo de 42 días después de la vacunación y la frecuencia de las hospitalizaciones que ocurrieron a lo largo de todo el estudio. En el Sub-estudio de Monitoreo de Evento Adverso participaron los 22 sitios del estudio. Todos los sujetos que participaron en el Sub-estudio de Monitoreo de Evento Adverso recibieron una Tarjeta para Registro de Vacunación estándar, a fin de facilitar el registro de las experiencias adversas que ocurrieran hasta el Día 42 después de la vacunación. A los otros sujetos que participaron en el Protocolo 004, denominados como la Cohorte de Monitoreo Rutinario de Seguridad, no se les pidió que llenaran una Tarjeta para Registro de Vacunación, pero se les contactó a través del personal del estudio el Día 43 o en fecha próxima posterior a la vacunación, con la finalidad de obtener información sobre erupciones cutáneas, otras experiencias adversas y cualquier síntoma de herpes zoster.

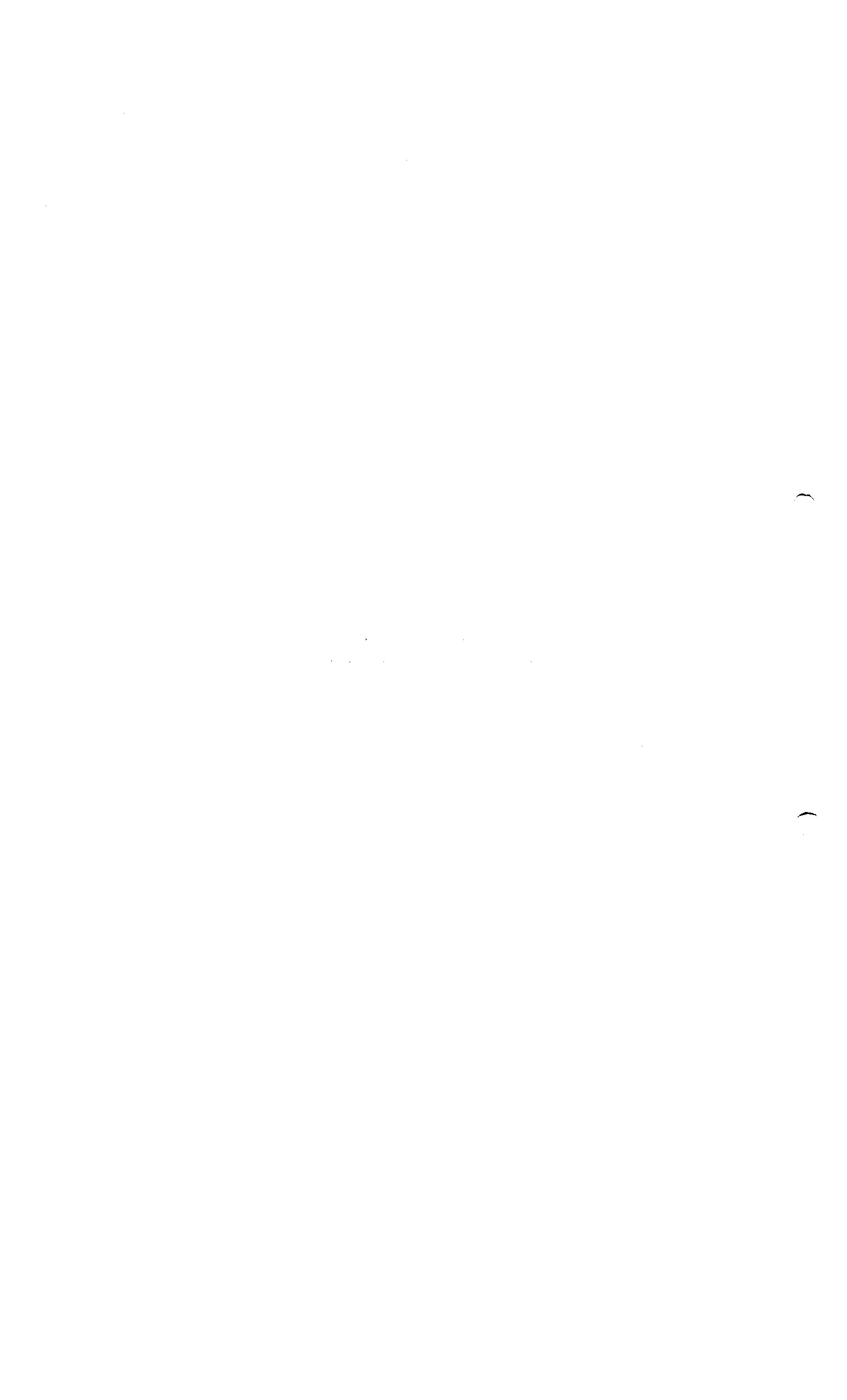
El Protocolo 009 fue diseñado para evaluar el perfil de seguridad de una dosis de potencia alta de vacuna contra zoster. El lote de potencia alta incluido en el estudio fue formulado específicamente para ayudar a definir la potencia de liberación máxima de la vacuna para uso clínico. El estudio evaluó el desempeño de seguridad del lote de potencia alta (203,244 UFP/dosis) y un lote de potencia inferior

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Farm. MARIA GEGILIA CAMPOS
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 12374



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

(56,845 UFP/dosis). Los puntos finales de la seguridad primaria para el estudio fueron: no inferioridad del lote de potencia alta en comparación con el lote de potencia inferior, respecto a la incidencia de experiencias adversas serias relacionadas con la vacuna durante los primeros 42 días después de la vacunación; y la incidencia en el lote de potencia alta de un punto final compuesto de dolor/sensibilidad a la presión/inflamación o hinchazón moderada o severa en el sitio de inyección que ocurriera antes del Día 5 después de la vacunación, respecto a una marca histórica del programa de desarrollo clínico de PNEUMOVAX™ 233.

Los resultados de la seguridad global demuestran que la vacuna contra zoster generalmente fue bien tolerada, sin experiencias adversas, excepto reacciones en el sitio de la inyección, que ocurrieron con una frecuencia sustancialmente más alta que con placebo, incluso en la potencia más alta probada.

2.5.5.1 Población del Estudio y Grado de la Exposición

En términos generales, 40,335 sujetos ≥ 50 años de edad participaron y recibieron ya sea vacuna activa o placebo en los estudios clínicos incluidos en esta Solicitud, a fin de apoyar la seguridad de la vacuna contra zoster. Los protocolos 001, 002, 004, 005 y 007 admitieron a sujetos ≥ 60 años de edad. En el Protocolo 009 participaron sujetos ≥ 50 años de edad. En el Protocolo 003 participaron sujetos de países tropicales ≥ 30 años de edad, en un intento por aprovechar al máximo la captación de sujetos seronegativos al virus de varicela zoster. El Protocolo 049 de VARIVAX™ tuvo como objetivo sujetos con antecedentes negativos para varicela ≥ 13 años de edad; la población del estudio incluyó tanto a sujetos seronegativos como seropositivos para el virus de varicela zoster, siendo una pequeña minoría ≥ 30 años de edad. Debido a que el número de pacientes muy jóvenes fue pequeño, aunque su contribución a la seguridad fue relevante, se revisaron los datos de los sujetos seronegativos para el virus de varicela zoster de 30 años de edad como mínimo. Para la población que había experimentado el virus de varicela zoster, se revisaron los datos de sujetos ≥ 50 años de edad.

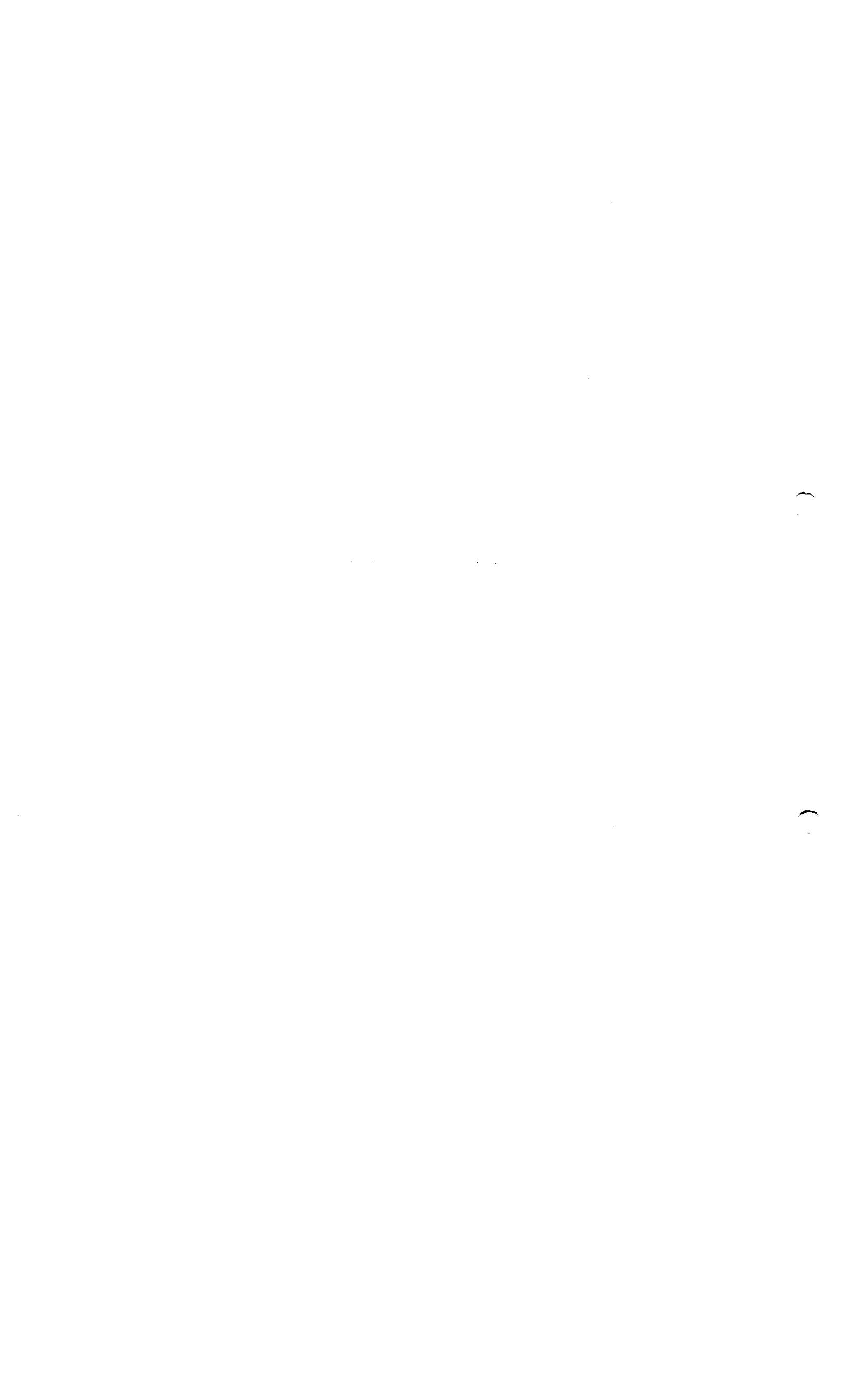
***PNEUMOVAX es una marca registrada de Merck and Co., Inc., Whitehouse Station, New Jersey, EE.UU.**

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

En total, 20,841 sujetos ≥ 30 años de edad fueron vacunados con por lo menos una dosis de vacuna zoster, o con por lo menos una dosis de vacuna contra varicela con proceso actualizado a una potencia dentro del rango de liberación propuesto para la vacuna contra zoster. Entre estos sujetos, 20,697 eran ≥ 50 años de edad, de los cuales 20,456 sujetos recibieron una segunda dosis de vacuna zoster (rango de potencia, ~25,550 a ~50,000 UFP/dosis) o vacuna para varicela con proceso actualizado de título alto (potencia ~50,000 UFP/dosis). De los sujetos que recibieron una segunda dosis, 481 tuvieron ≥ 50 años de edad. El índice de culminación del estudio fue del 93.3 al 100% en los protocolos para la vacuna zoster [Ref. 5.3.5.1: P001, P002, P003, P004, P007, P009] [Ref. 5.3.5.2: P005]. Los detalles específicos sobre este asunto en particular en todos los estudios se encuentran en la [Sec. 2.7.4.1.3] y en la [Tabla 2.7.4: 3]. La población del estudio fue completamente heterogénea. En los estudios clínicos participaron más hombres que mujeres; la edad promedio se acercó a los 69 años en ambos sexos. Como se indicó en la [Sec. 2.5.4.1.3] y en el [Apéndice 2.7.4: 2], la mayoría de los sujetos tenía una o más condiciones médicas subyacentes. Los criterios de exclusión se centraron generalmente en los sujetos inmunosuprimidos. La población del estudio fue predominantemente blanca. En estos estudios, los pacientes que recibieron vacuna contra zoster y placebo generalmente presentaron un balance con respecto a la edad, grupo étnico y sexo.

La seguridad de la vacuna zoster se evaluó a potencias tan altas como de 207,000 UFP por dosis. Excepto por un aumento moderado en las experiencias adversas en el sitio de la inyección, el perfil de seguridad del lote de potencia más alta de la vacuna generalmente fue similar al de la vacuna con la potencia menor [Sec. 2.7.4.2.1]. Esta observación proporcionó respaldo suficiente para el establecimiento sugerido de 207,000 UFP/dosis como la máxima potencia de liberación para la vacuna.

2.5.5.2 Análisis de las Experiencias Adversas

2.5.5.2.1 Experiencias Adversas en Sujetos con Experiencia en el Virus de Varicela Zoster

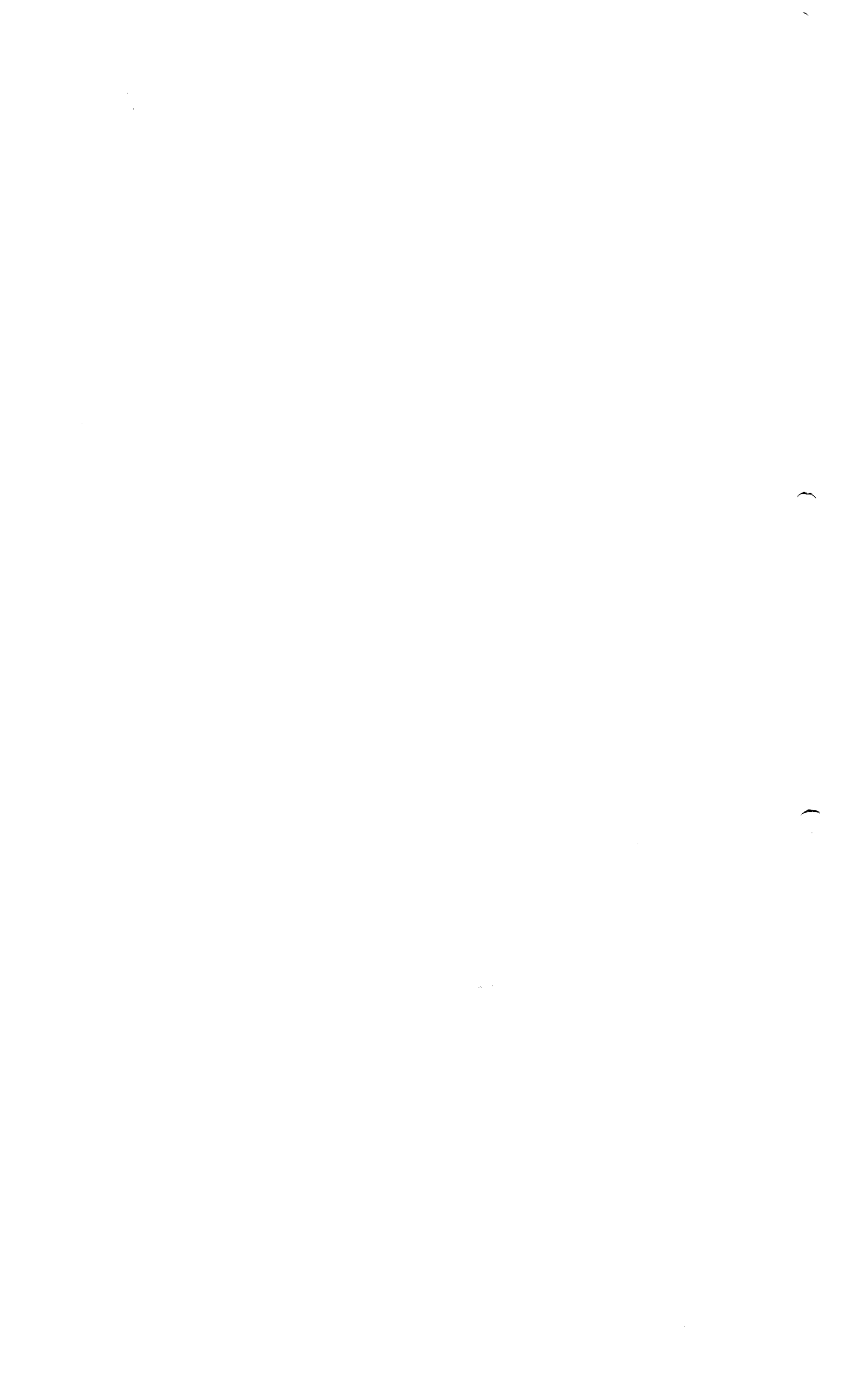
La fuente principal de datos sobre experiencias adversas en el programa de desarrollo de la vacuna zoster es el Protocolo 004. Los datos de este estudio a gran escala demostraron que entre todos los

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Firm. MARÍA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 12374



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

sujetos (vacuna contra zoster, 19,270 sujetos; placebo, 19,276 sujetos) la vacuna generalmente fue bien tolerada.

En la [Sec. 2.7.4.2.1] se presenta un resumen de las experiencias adversas ocurridas desde el Día 0 hasta el Día 42, reportadas por los 6616 sujetos (vacuna contra zoster, 3345 sujetos; placebo, 3271 sujetos) en el Sub-estudio para Monitoreo de Evento Adverso del Protocolo 004. El 58.0% de los sujetos en el grupo con vacuna zoster y 34.4% de los sujetos en el grupo placebo reportaron una o más experiencias adversas.

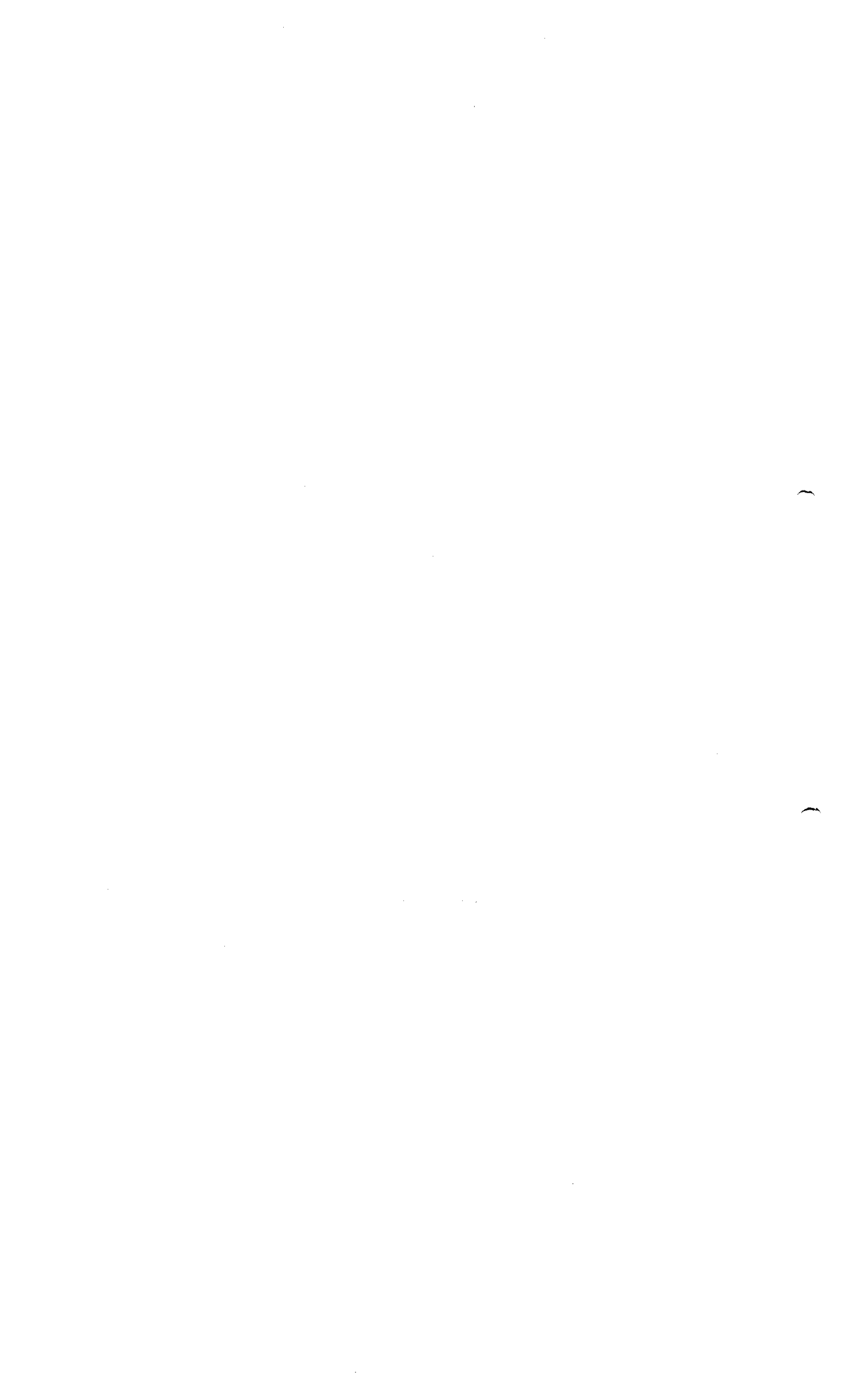
La diferencia fue marcada principalmente por reacciones en el sitio de la inyección; el porcentaje de sujetos que reportaron experiencias adversas en el sitio de la inyección fue mayor en el grupo de la vacuna zoster (48.2%) en comparación con el grupo placebo (16.6%). Como se presentó en la [Sec. 2.7.4.2.1.1.1.1], un análisis estadístico encontró un riesgo elevado de experiencias adversas en el sitio de la inyección dentro del grupo con la vacuna zoster, en comparación con el grupo placebo para los siguientes eventos adversos: eritema (35.7% versus 7.0%, valor $p < 0.001$), dolor/sensibilidad a la presión (34.5% versus 8.6%, valor $p < 0.001$) e inflamación (26.2% versus 4.5%, valor $p < 0.001$). Así mismo, el grupo con la vacuna zoster tuvo una frecuencia más alta de prurito y sensación de calor en el sitio de inyección que el grupo con placebo. La mayoría de las experiencias adversas en el sitio de la inyección se reportaron como leves (~85%) y, de breve duración, habiéndose resuelto en el Día 4 después de la vacunación. Las proporciones de sujetos con una o más experiencias adversas sistémicas en los 2 grupos de vacunación fueron similares (aproximadamente del 25% en cada grupo). Un porcentaje más alto de sujetos en el grupo con la vacuna zoster reportaron experiencias adversas clínicas sistémicas, relacionadas con la vacuna, que en el grupo placebo. Sin embargo, las proporciones fueron bajas en ambos grupos (6.3% en el grupo con vacuna zoster; 4.9% en el grupo placebo) y no se agruparon alrededor de ninguno de los órganos del cuerpo o un síndrome clínico. Los análisis estadísticos de experiencias adversas clínicas sistémicas específicas se presentan en la [Sec. 2.7.4.2.1.1.1.4]. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la vacuna zoster y el placebo en el riesgo para ninguna de las experiencias adversas clínicas sistémicas que ocurrieron con

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

Dr. SANTIAGO RODRIGUEZ
DIRECTOR APODERADO PARA
ASUNTOS MEDICOS Y REGULATORIOS
MAT. NAC. 87.828

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.

Dr. MARIA CECILIA CAMPOS
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 12374



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

una incidencia de $\geq 1\%$. De hecho, las únicas experiencias adversas clínicas sistémicas reportadas con una incidencia $\geq 2\%$ en uno o más de los grupos con vacuna zoster fueron cefalea, infección respiratoria y erupción cutánea. Entre las experiencias adversas clínicas sistémicas relacionadas con la vacuna, la cefalea fue la única experiencia adversa para la cual el límite inferior del Intervalo de Confianza del 95% en la diferencia del riesgo (vacuna zoster menos placebo) fue mayor a cero. En general, los perfiles de experiencia adversa clínica sistémica fueron comparables entre los grupos de vacuna zoster y placebo.

En la [Sec. 2.7.4.2.1.1.1.8] se presenta un resumen de la incidencia de temperatura oral elevada ($\geq 101.0^{\circ}\text{F}$ [$\geq 38.3^{\circ}\text{C}$] que ocurrió desde el Día 0 hasta el Día 21 posterior a la vacunación en el Sub-estudio para Monitoreo de Evento Adverso. Los porcentajes de sujetos con temperaturas reportadas $\geq 101.0^{\circ}\text{F}$ ($\geq 38.3^{\circ}\text{C}$) fueron bajos ($< 1\%$) y similares en los 2 grupos de vacunación.

A los sujetos en el Protocolo 003 y el Protocolo 049 de VARIVAX™ se les analizó previamente su estado sérico para el virus de varicela zoster, en contraste con los sujetos en los otros protocolos incluidos en esta Solicitud. Dos (2) sujetos ≥ 50 años de edad fueron seropositivos al virus de varicela zoster en el Protocolo 003, al igual que 12 sujetos ≥ 50 años de edad en el Protocolo 049 de VARIVAX™.

Los 2 sujetos seropositivos para el virus de varicela zoster del Protocolo 003 no reportaron ninguna experiencia adversa en el sitio de la inyección, ni experiencias adversas clínicas sistémicas o temperaturas elevadas. Cinco (5) de 12 sujetos seropositivos para el virus de varicela zoster reportaron experiencias adversas en el sitio de inyección y experiencias adversas clínicas sistémicas, pero ninguno reportó temperaturas elevadas en el Protocolo 049 de VARIVAX™.

Los índices de incidencia de experiencias adversas clínicas sistémicas y en el sitio de la inyección y de temperaturas elevadas en los receptores de la vacuna en los Protocolos 001, 002, 003, 007, 009 y el Protocolo 049 de VARIVAX™ generalmente fueron similares a las experiencias reportadas por los sujetos vacunados en el Protocolo 004. Sin embargo, en el Protocolo 009, al parecer los sujetos de 50 a 59 años de edad tuvieron una incidencia más alta de experiencias adversas en el sitio de la inyección

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.

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

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC

Farm. MARIA-GEOLIA CAMPOS
DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 12374

