

4^{to}

Cuerpo

exp N^o

1806-07-5



U0130432555
CLIENTE
748
DOCADEA
583220

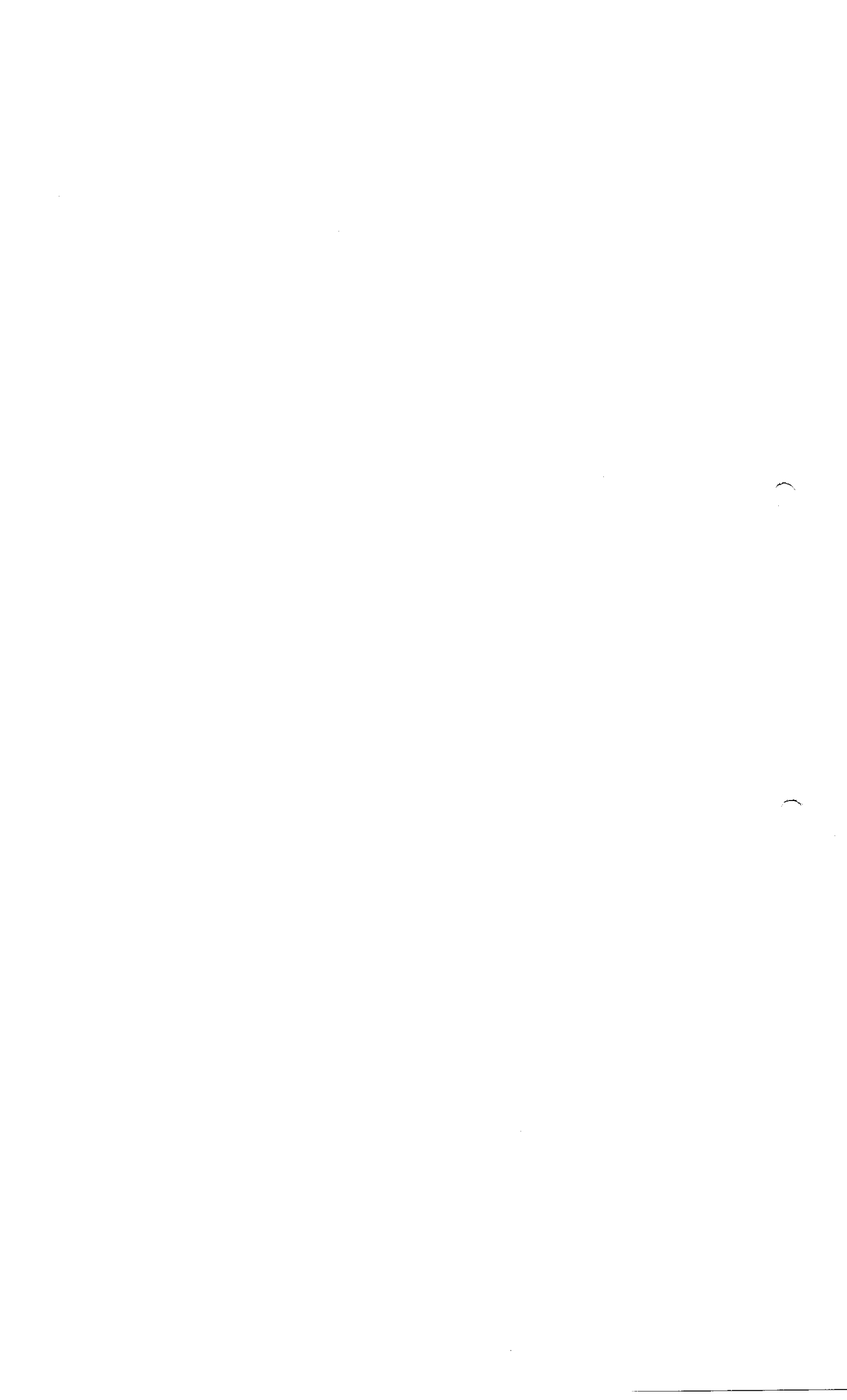
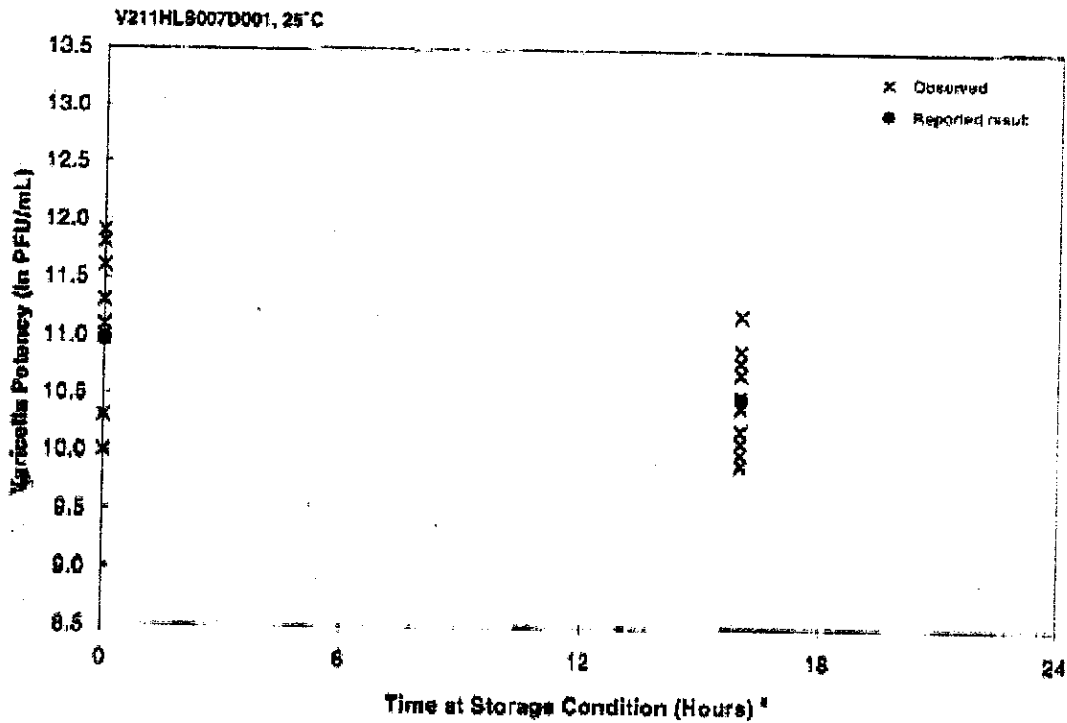




Figura 2.3.P.8-v0211-refr:36: Titulación de Infectividad de Varicela del Lote de Estabilidad Formal 2005 (V211HLS007D001) versus Tiempo de Almacenamiento entre 23 y 27°C

Los resultados son calibrados al Lote de Estándar de Referencia 0501130. Cada "X" representa un resultado replicado individual. Cada símbolo sólido representa el resultado reportado (media geométrica) para un tiempo dado. Los tiempos programados fueron a 0 y 16 horas



^a Cada vial replicado fue obtenido de la condición de almacenamiento de estabilidad y se mantuvo de 0 a 2 meses a -70°C antes de su evaluación.


 MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
 Dr. ALFREDO WILKINSON
 Director Médico
 Apoderado


 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Florencia Claddia Marrone
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULA NACIONAL 15241



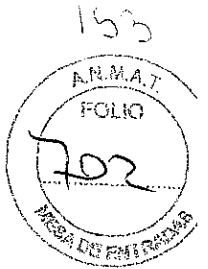
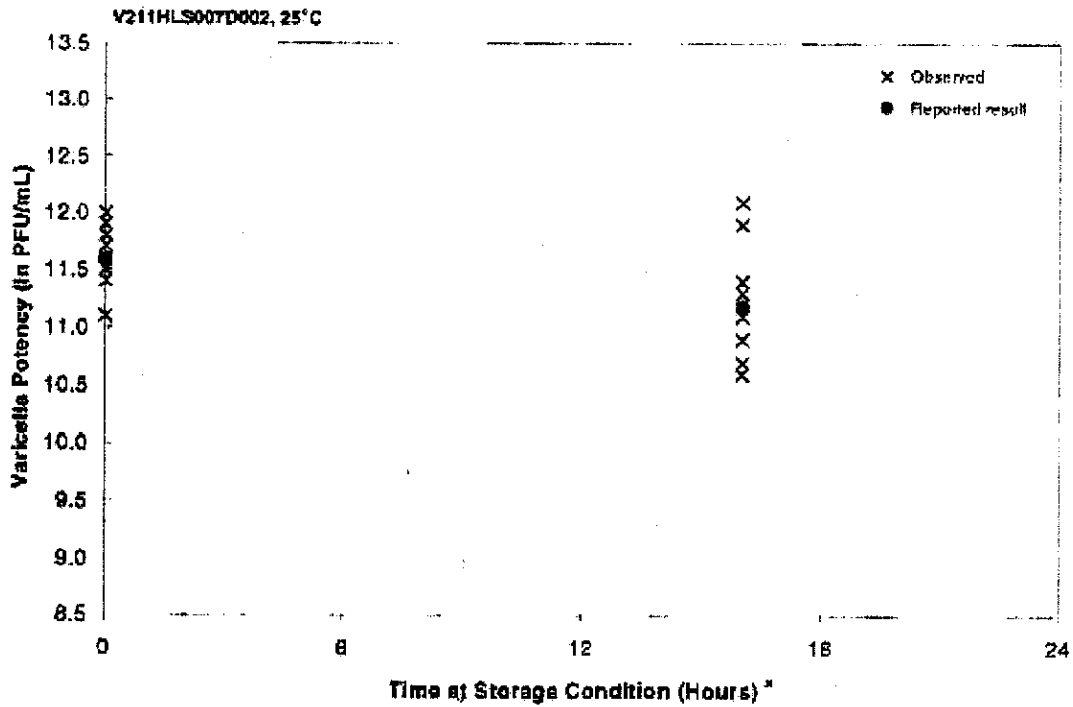


Figura 2.3.P.8-v0211-refr:37: Titulación de Infectividad de Varicela del Lote de Estabilidad Formal 2005 (V211HLS007D002) versus Tiempo de Almacenamiento entre 23 y 27°C

Los resultados son calibrados al Lote de Estándar de Referencia 0501130. Cada "X" representa un resultado replicado individual. Cada símbolo sólido representa el resultado reportado (media geométrica) para un tiempo dado. Los tiempos programados fueron a 0 y 16 horas



^a Cada vial replicado fue obtenido de la condición de almacenamiento de estabilidad y se mantuvo de 0 a 2 meses a -70°C antes de su evaluación.

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Dr. ALFREDO WILKINSON
 Director Médico
 Apoderado

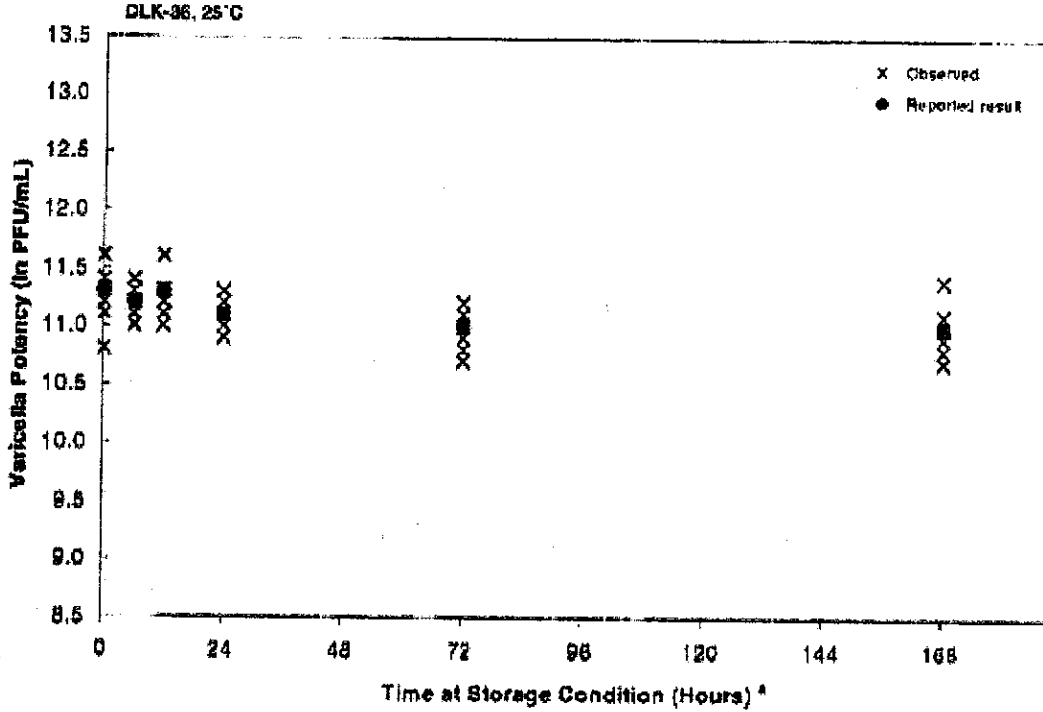
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Florencia Ciaddia Marrone
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULA NACIONAL 15241





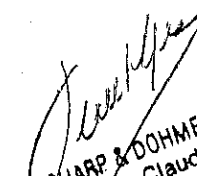
Figura 2.3.P.8-v0211-refr:38: Titulación de Infectividad de Varicela del Lote de Estabilidad A escala laboratorio (DLK-36) versus Tiempo de Almacenamiento entre 23 y 27°C

Los resultados son calibrados al Lote de Estándar de Referencia 0501130. Cada "X" representa un resultado replicado individual. Cada símbolo sólido representa el resultado reportado (media geométrica) para un tiempo dado. Los tiempos programados fueron 0, 0.25, 0.5, 1, 3 y 7 días.



^a Cada vial replicado fue obtenido de la condición de almacenamiento de estabilidad y se mantuvo de 0 a 1 meses a -70°C antes de su evaluación.


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Dr. ALFREDO WILKINSON
Director Médico
Apoderado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Florencia Claudia Marrone
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 15241



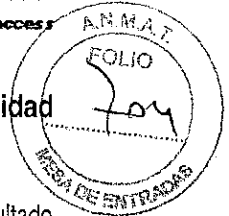
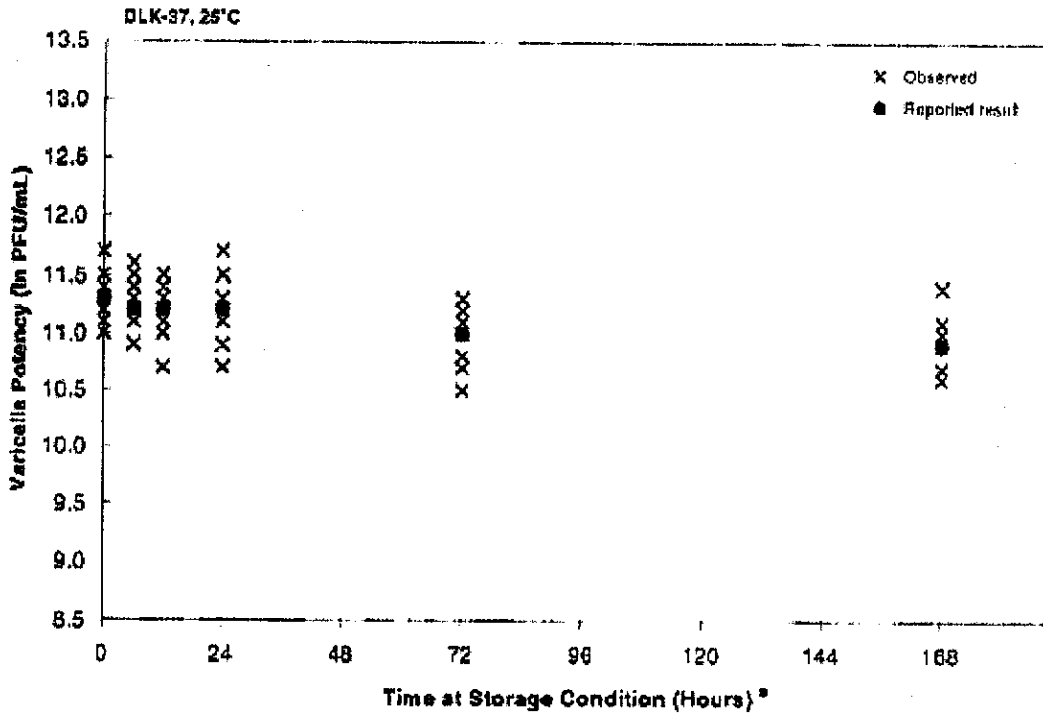



Figura 2.3.P.8-v0211-refr:39: Titulación de Infectividad de Varicela del Lote de Estabilidad A escala laboratorio (DLK-37) versus Tiempo de Almacenamiento entre 23 y 27°C

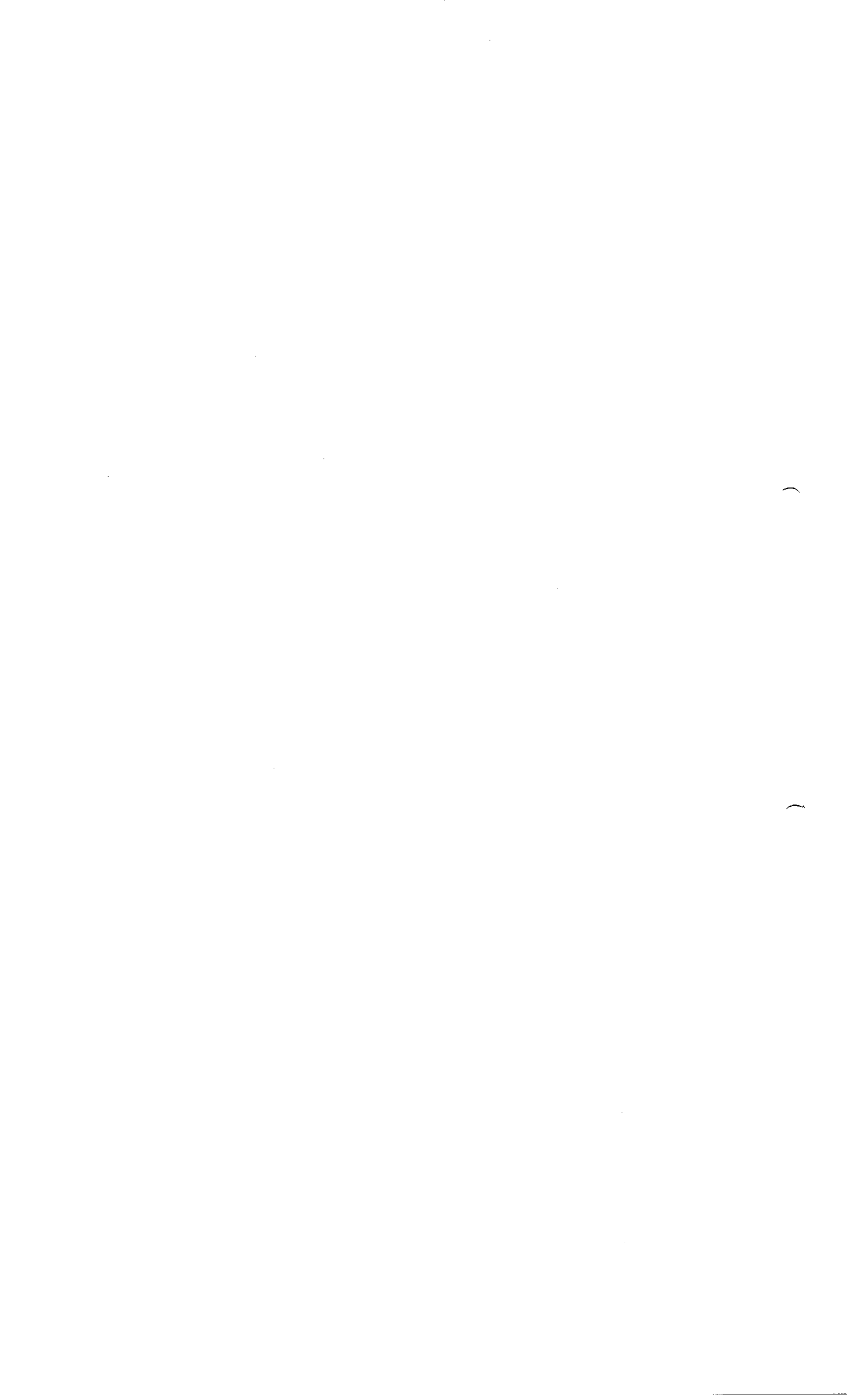
Los resultados son calibrados al Lote de Estándar de Referencia 0501130. Cada "X" representa un resultado replicado individual. Cada símbolo sólido representa el resultado reportado (media geométrica) para un tiempo dado. Los tiempos programados fueron 0, 0.25, 0.5, 1, 3 y 7 días.



^a Cada vial replicado fue obtenido de la condición de almacenamiento de estabilidad y se mantuvo de 0 a 1 meses a -70°C antes de su evaluación.


 MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
 Dr. ALFREDO WILKINSON
 Director Médico
 Apoderado


 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Florencia Claudia Marrone
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRÍCULA NACIONAL 15241



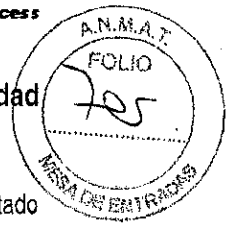
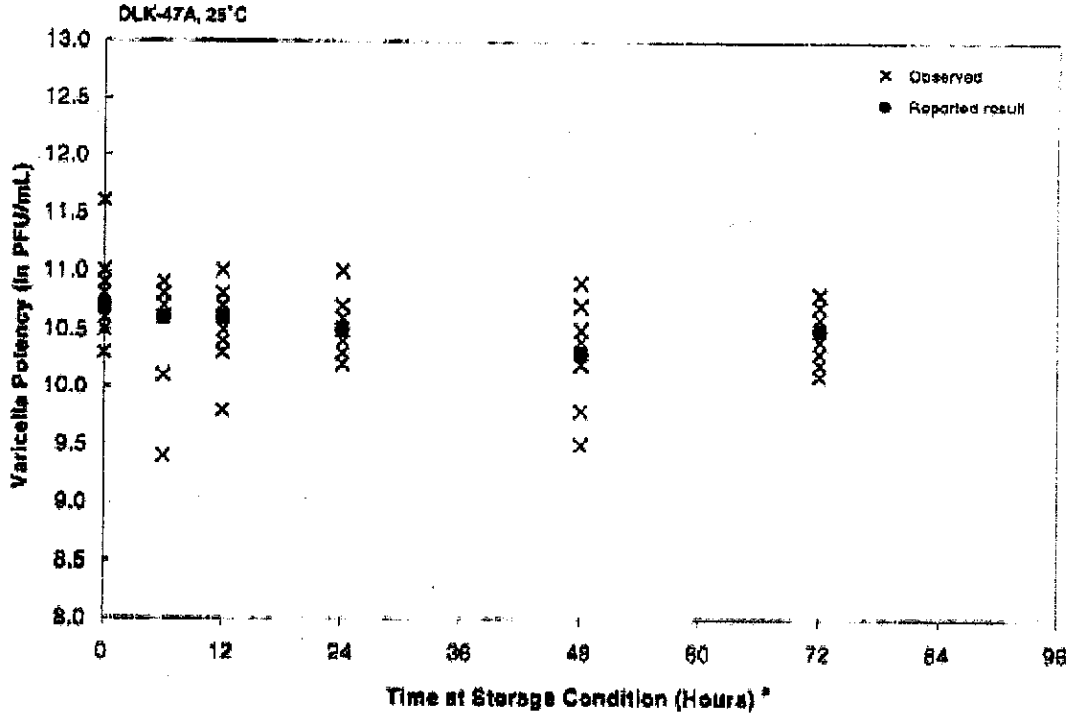



Figura 2.3.P.8-v0211-refr:40: Titulación de Infectividad de Varicela del Lote de Estabilidad A escala laboratorio (DLK-47A) versus Tiempo de Almacenamiento entre 23 y 27°C

Los resultados son calibrados al Lote de Estándar de Referencia 0501130. Cada "X" representa un resultado replicado individual. Cada símbolo sólido representa el resultado reportado (media geométrica) para un tiempo dado. Los tiempos programados fueron 0, 0.25, 0.5, 1, 3 y 7 días.



^a Cada vial replicado fue obtenido de la condición de almacenamiento de estabilidad y se mantuvo de 0 a 5 meses a -70°C antes de su evaluación.


 MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
 Dr. ALFREDO WILKINSON
 Director Médico
 Apoderado

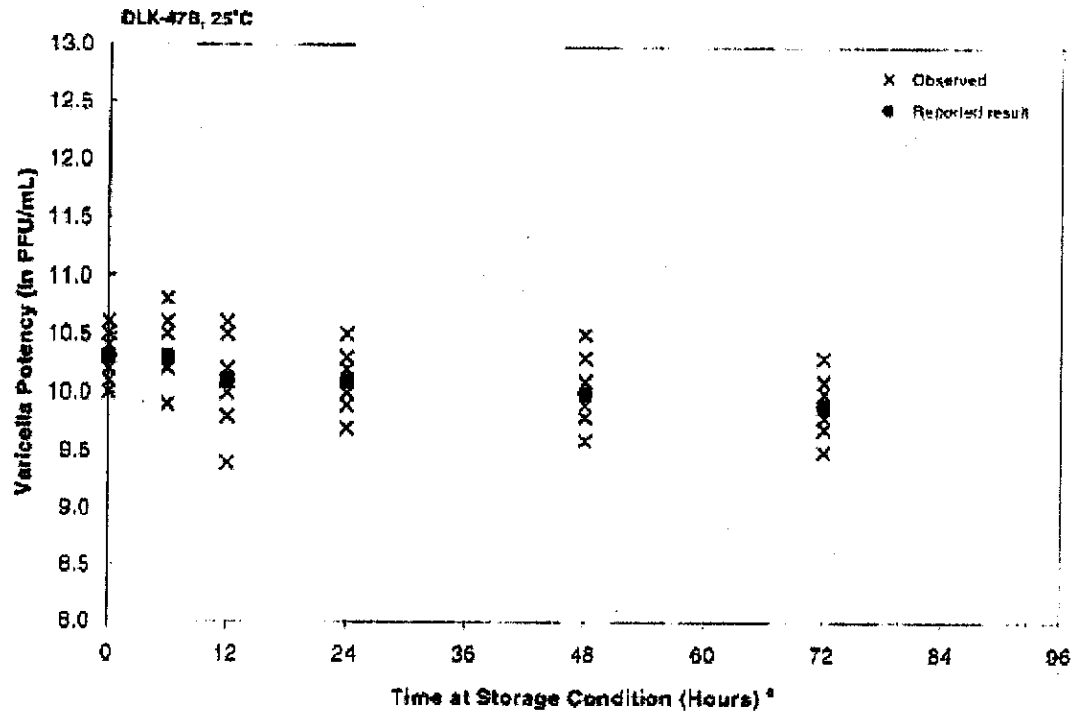

 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Florencia Claudia Marrone
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULA NACIONAL 15241





Figura 2.3.P.8-v0211-refr:41: Titulación de Infectividad de Varicela del Lote de Estabilidad A escala laboratorio (DLK-47B) versus Tiempo de Almacenamiento entre 23 y 27° C

Los resultados son calibrados al Lote de Estándar de Referencia 0501130. Cada "X" representa un resultado replicado individual. Cada símbolo sólido representa el resultado reportado (media geométrica) para un tiempo dado. Los tiempos programados fueron 0, 0.25, 0.5, 1, 2 y 3 días.



^a Cada vial replicado fue obtenido de la condición de almacenamiento de estabilidad y se mantuvo de 0 a 5 meses a -70° C antes de su evaluación.


 MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Dr. ALFREDO WILKINSON
 Director Médico
 Apoderado


 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Florencia Claudia Marrone
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULA NACIONAL 16241

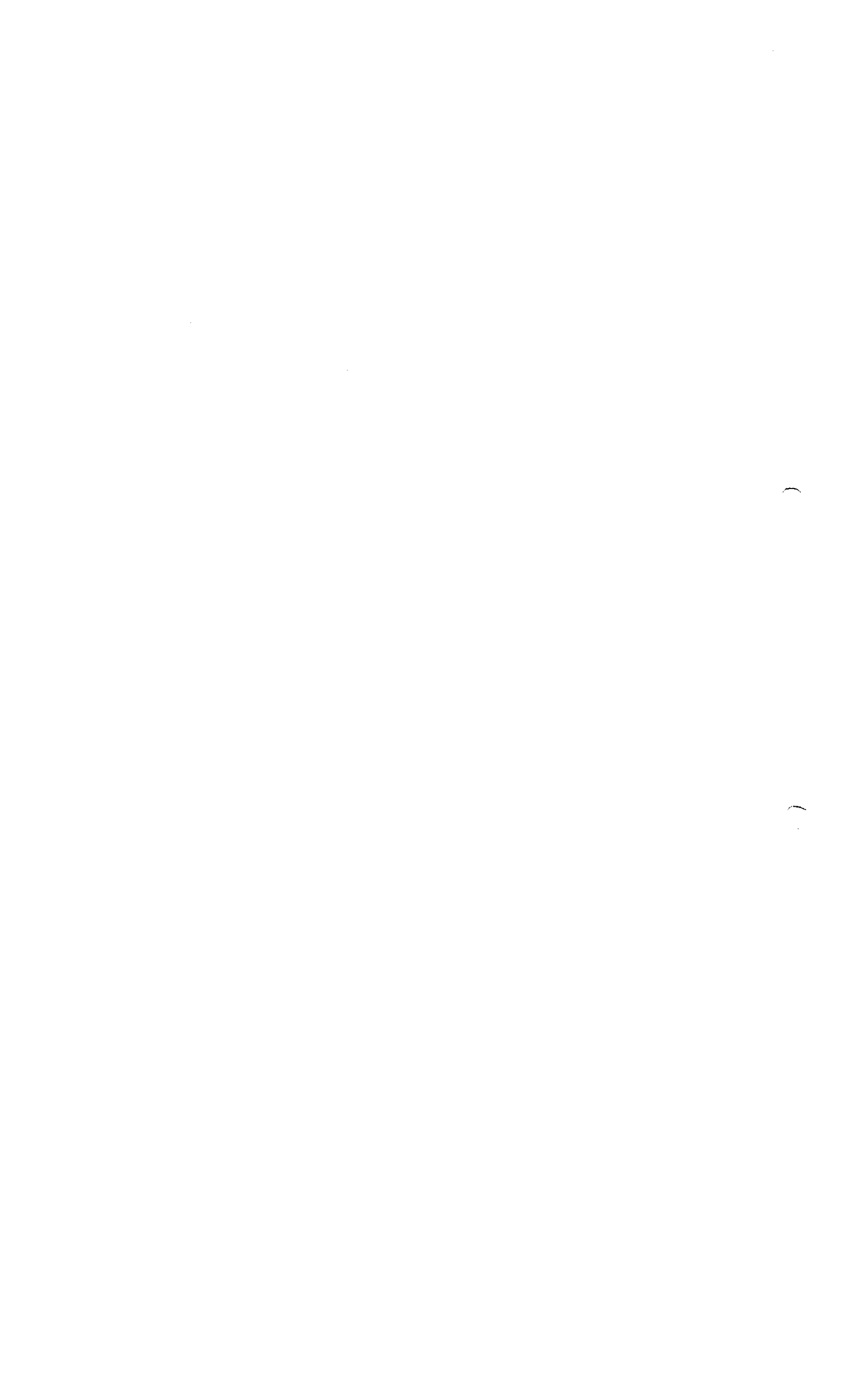
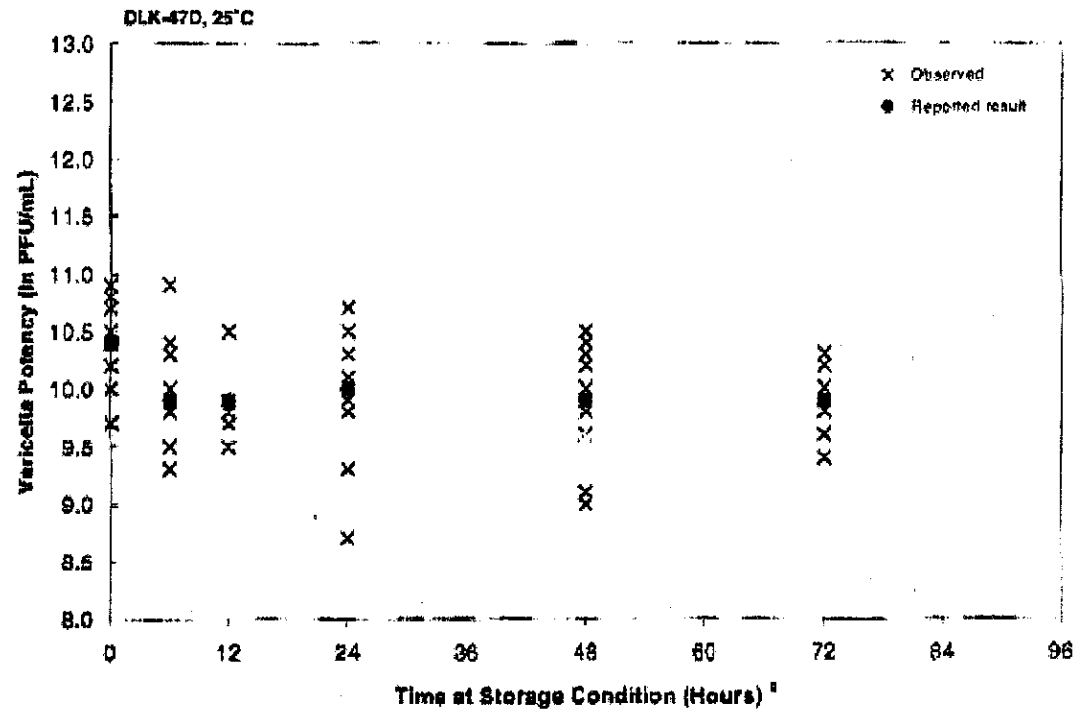





Figura 2.3.P.8-v0211-refr:42: Titulación de Infektividad de Varicela del Lote de Estabilidad A escala laboratorio (DLK-47D) versus Tiempo de Almacenamiento entre 23 y 27° C

Los resultados son calibrados al Lote de Estándar de Referencia 0501130. Cada "X" representa un resultado replicado individual. Cada símbolo sólido representa el resultado reportado (media geométrica) para un tiempo dado. Los tiempos programados fueron 0, 0.25, 0.5, 1, 2 y 3 días.



^a Cada vial replicado fue obtenido de la condición de almacenamiento de estabilidad y se mantuvo de 0 a 5 meses a -70°C antes de su evaluación.


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Dr. ALFREDO WILKINSON
Director Médico
Apoderado


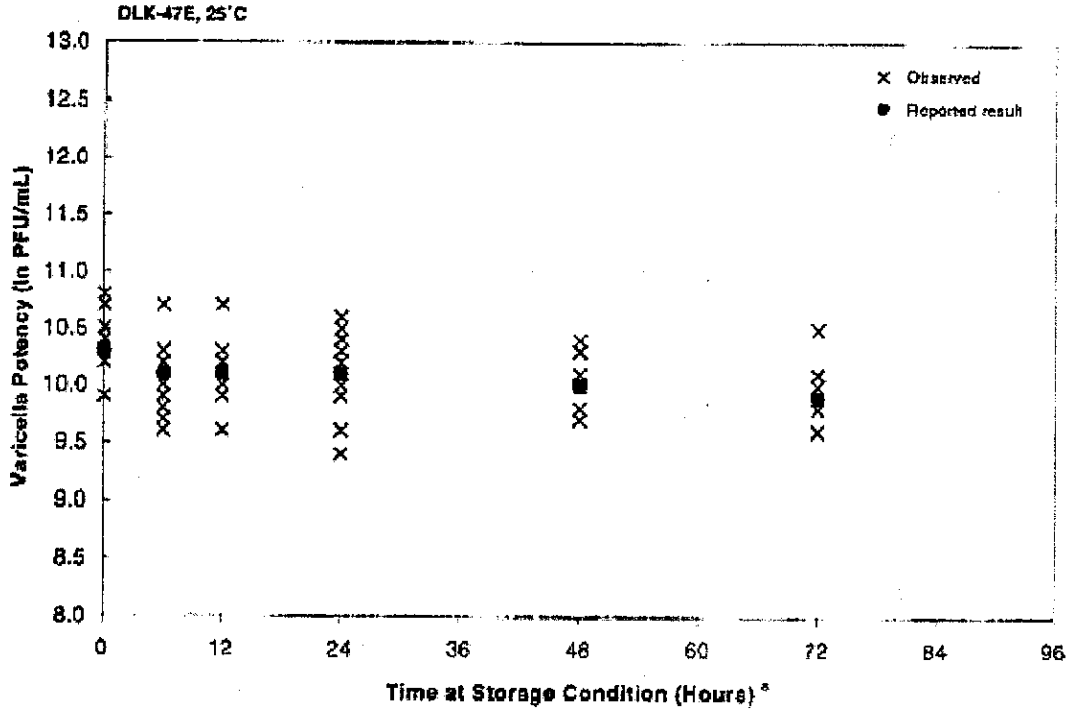

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Florencia Claudia Marrone
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 15241




Figura 2.3.P.8-v0211-refr:43: Titulación de Infectividad de Varicela del Lote de Estabilidad A escala laboratorio (DLK-47E) versus Tiempo de Almacenamiento entre 23 y 27°C

Los resultados son calibrados al Lote de Estándar de Referencia 0501130. Cada "X" representa un resultado replicado individual. Cada símbolo sólido representa el resultado reportado (media geométrica) para un tiempo dado. Los tiempos programados fueron 0, 0.25, 0.5, 1, 2 y 3 días.



^a Cada vial replicado fue obtenido de la condición de almacenamiento de estabilidad y se mantuvo de 0 a 5 meses a -70°C antes de su evaluación.


 MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
 Dr. ALFREDO WILKINSON
 Director Médico
 Apoderado


 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Florencia Claudia Marrone
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULA NACIONAL 15241

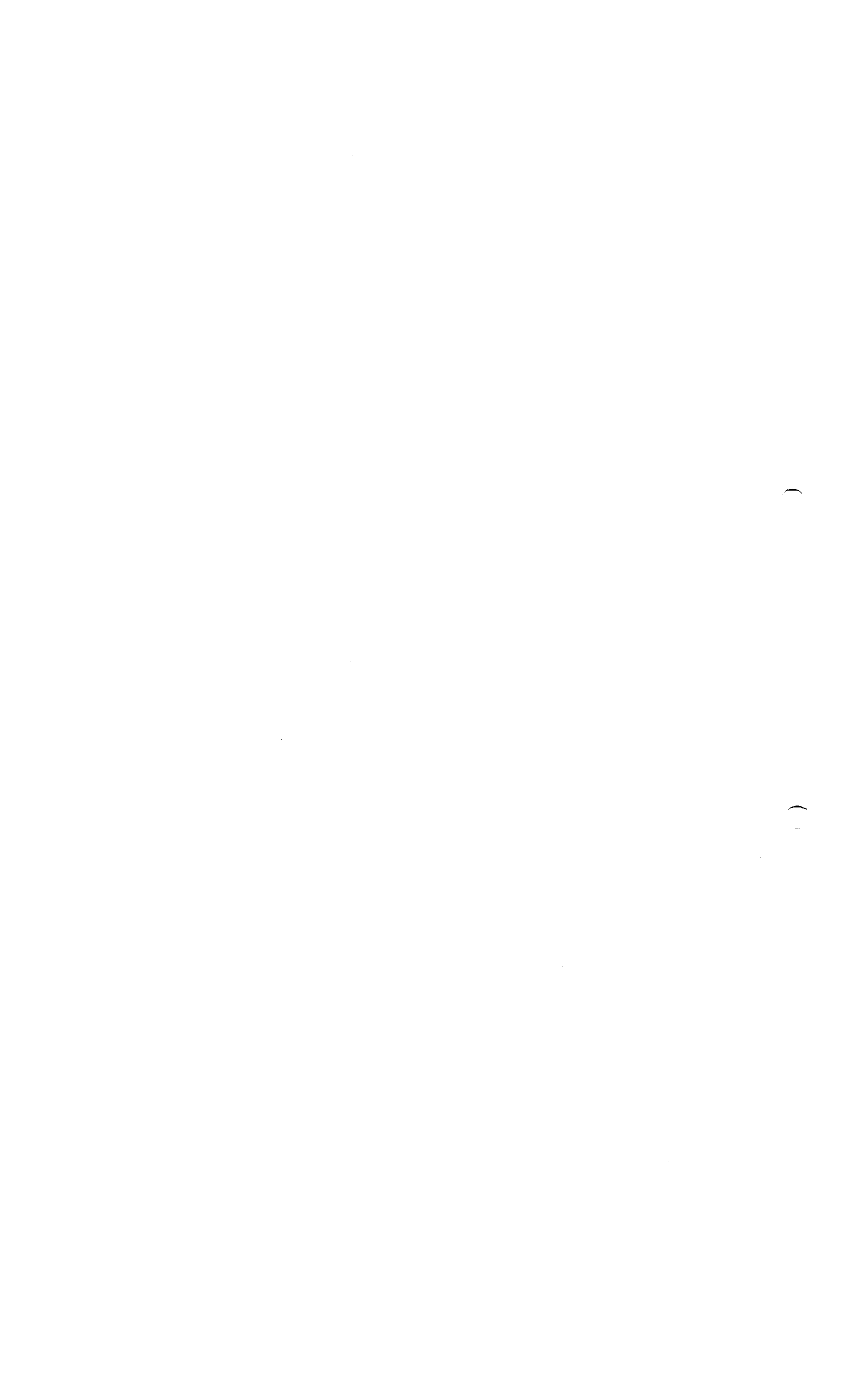
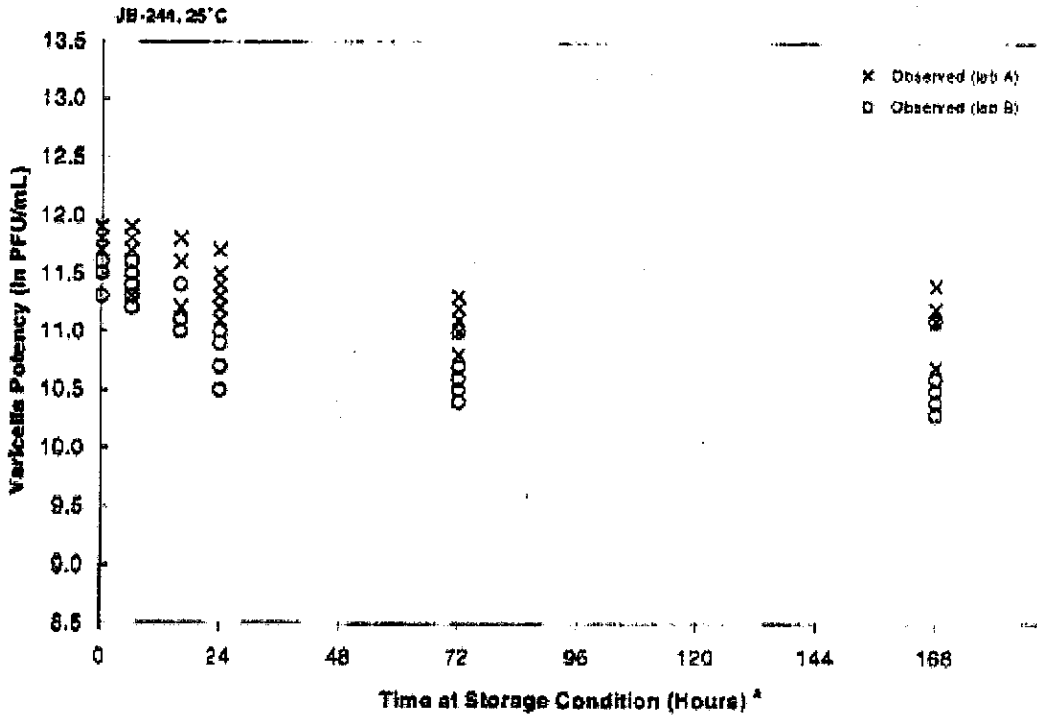




Figura 2.3.P.8-v0211-refr:44: Titulación de Infectividad de Varicela del Lote de Estabilidad A escala laboratorio (JB-244) versus Tiempo de Almacenamiento entre 23 y 27°C

Los resultados son calibrados al Lote de Estándar de Referencia 0501130. Cada "X" u "O" representa un resultado replicado individual. Las medias geométricas no fueron reportadas para estos tiempos, ya que la evaluación para cada uno se dividió en 2 laboratorios. Los tiempos programados fueron a 0, 0.25, 0.5, 1, 3 y 7 días.

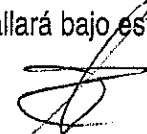


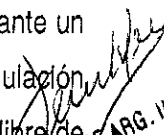
^a Cada vial replicado fue obtenido de la condición de almacenamiento de estabilidad y se mantuvo de 0 a 2 meses a -70°C antes de su evaluación.

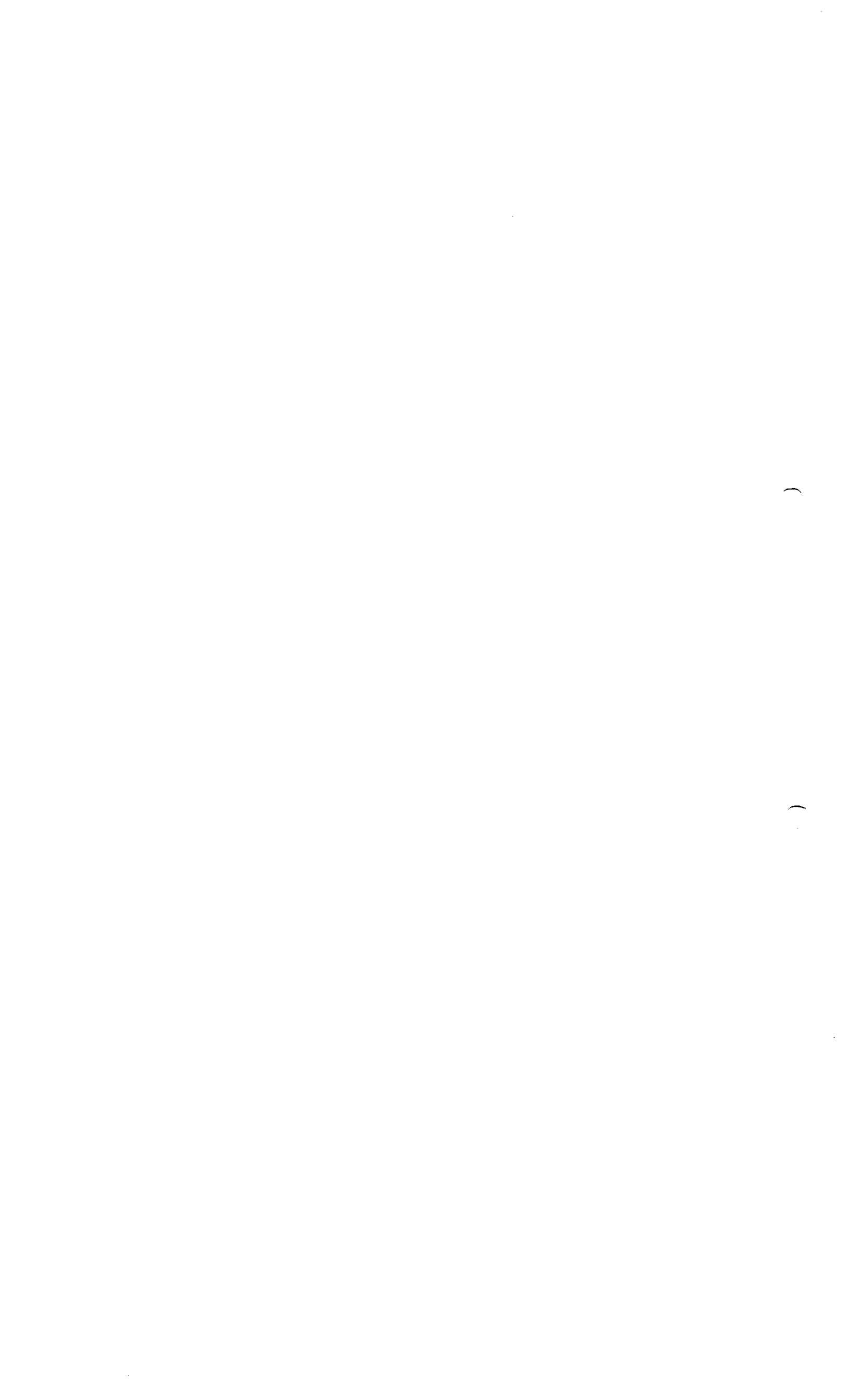
8.3.2.2 Otras condiciones de almacenamiento – Almacenamiento a -15°C (Libre de congelamiento)

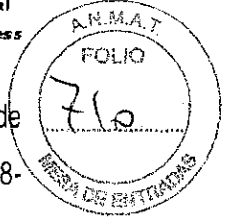
Se adquirieron datos de estabilidad para la formulación refrigerada de la vacuna zoster almacenada bajo una condición que no se encontrará en el producto comercializado. Este estudio provee caracterización adicional del producto final y no tiene un porte directo en las características críticas del mismo.

Un estudio de estabilidad en un lote de desarrollo clínico 2004 (V211HLS006D002) almacenado a -15°C (libre de congelamiento) fue conducido para determinar el perfil de estabilidad de la formulación refrigerada de la vacuna zoster cuando es almacenada en una condición durante un estudio clínico con la formulación congelada de la vacuna zoster. Se anticipa que la formulación refrigerada no se hallará bajo esta condición; por lo tanto, los datos de potencia a -15°C (libre de


 MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
 Dr. ALFREDO WILKINSON
 Director Médico
 Apoderado


 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Florencia Claudia Marrone
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULA NACIONAL 15241

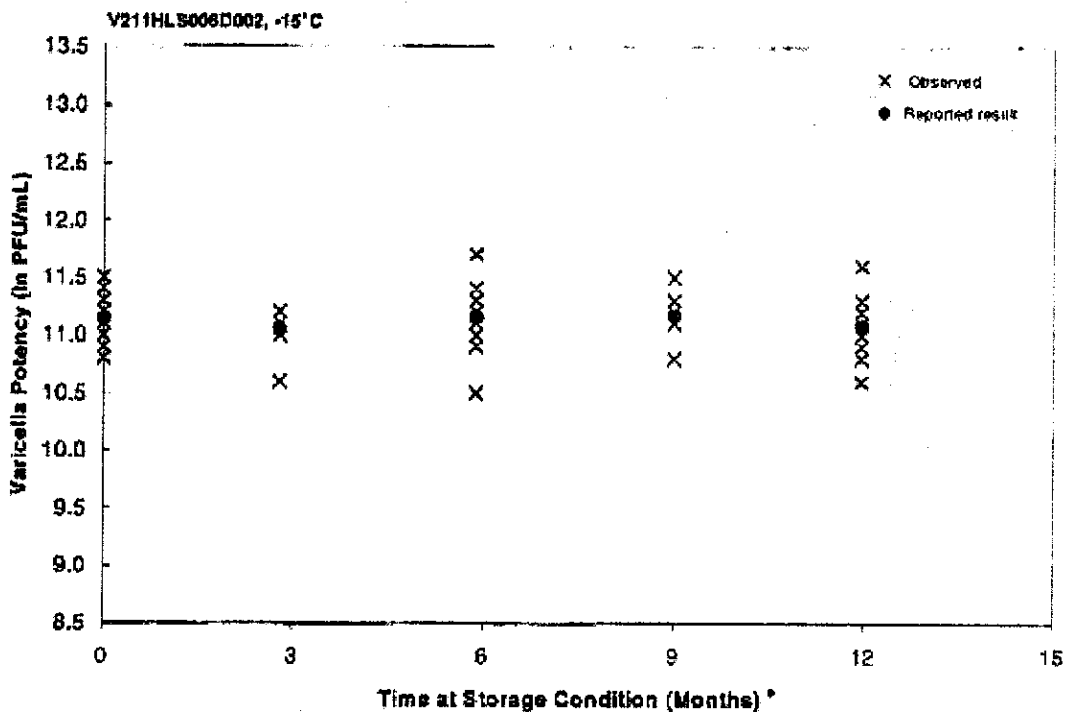




congelamiento) no son usados en el cálculo de la mínima potencia de liberación. Los datos de este estudio de la titulación de infectividad de varicela (potencia) se proveen en la figura 2.3.P.8-v0211-refr:45.

Figura 2.3.P.8-v0211-refr:45: Titulación de Infectividad de Varicela del Lote de desarrollo clínico 2004 (V211HLS006D002) versus Tiempo de Almacenamiento a -15°C (libre de congelamiento)

Los resultados son calibrados al Lote de Estándar de Referencia 0501130. Cada "X" representa un resultado replicado individual. Cada símbolo sólido representa el resultado reportado (media geométrica) para un tiempo dado. Los tiempos programados fueron a 0, 3, 6, 9 y 12 meses.

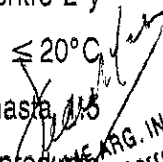


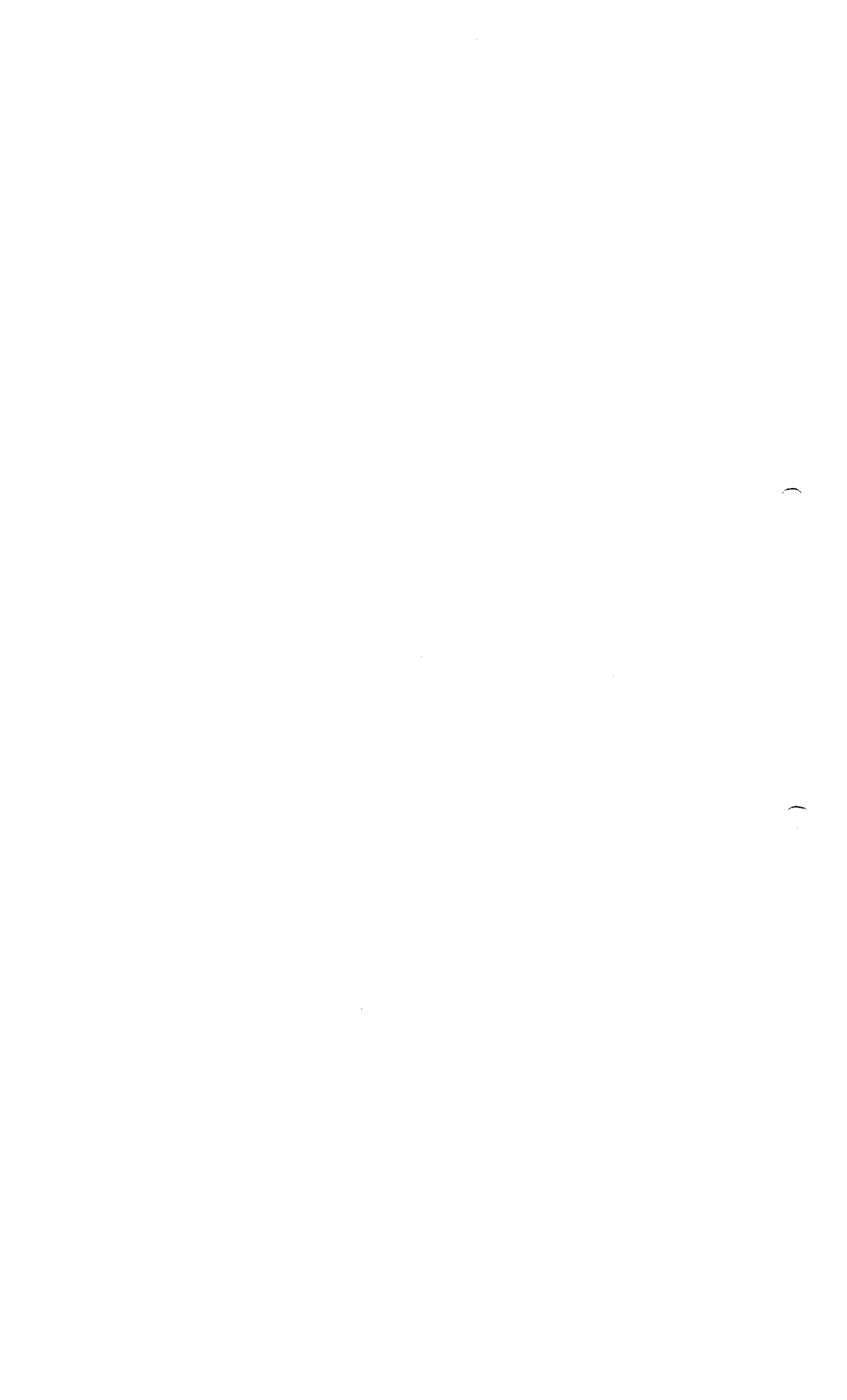
^a Cada vial replicado fue obtenido de la condición de almacenamiento de estabilidad y se mantuvo de 0 a 2 meses a -70°C antes de su evaluación.

8.3.3 Bases para las especificaciones de potencia mínima de liberación

Los datos acumulativos de todos los estudios de estabilidad elaborados en los lotes de la formulación refrigerada de la vacuna zoster indican que este producto es satisfactoriamente estable por al menos 18 meses luego del empaquetamiento, cuando es almacenado entre 2 y 8°C. El tiempo máximo de almacenamiento permitido también incluye hasta 4.5 horas a ≤ 20°C para el sellado y la inspección, hasta 5 horas a ≤ 15°C para el empaquetamiento, hasta 15 horas a ≤ 27°C para el manejo en el sitio, hasta 5 días a ≤ 8°C para el transporte del producto.


 MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
 Dr. ALFREDO WILKINSON
 Director Médico
 Apoderado


 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Florencia Claudia Marrone
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULA NACIONAL 15241





sin etiquetar; hasta 9 meses de almacenamiento a $\leq -20^{\circ}\text{C}$ para el almacenamiento antes del empaquetamiento; y hasta 30 minutos a temperatura ambiente luego de la reconstitución, inmediatamente antes del uso. En el caso de que la vacuna sea almacenada a $\leq -20^{\circ}\text{C}$ por más de 9 meses antes del empaquetamiento, el tiempo demás de los 9 meses será sustraído de la vida útil permitida entre 2 y 8°C.

8.3.3.1 Límite de potencia mínima de liberación

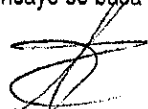
Las estimaciones de pérdida y el error estándar reportado para la potencia fueron usadas para determinar el límite de especificación mínimo de liberación post-liofilización necesitado para asegurar, con un 95% de confianza, que la formulación refrigerada de la vacuna zoster contiene al menos 29.900 UFP por mL (luego de la reconstitución y hasta 30 minutos a temperatura ambiente) en cualquier tiempo durante su vida útil. Estas variables se resumen en la tabla 2.3.P.8-v0211-refr:26

Tabla 2.3.P.8-v0211-refr:26

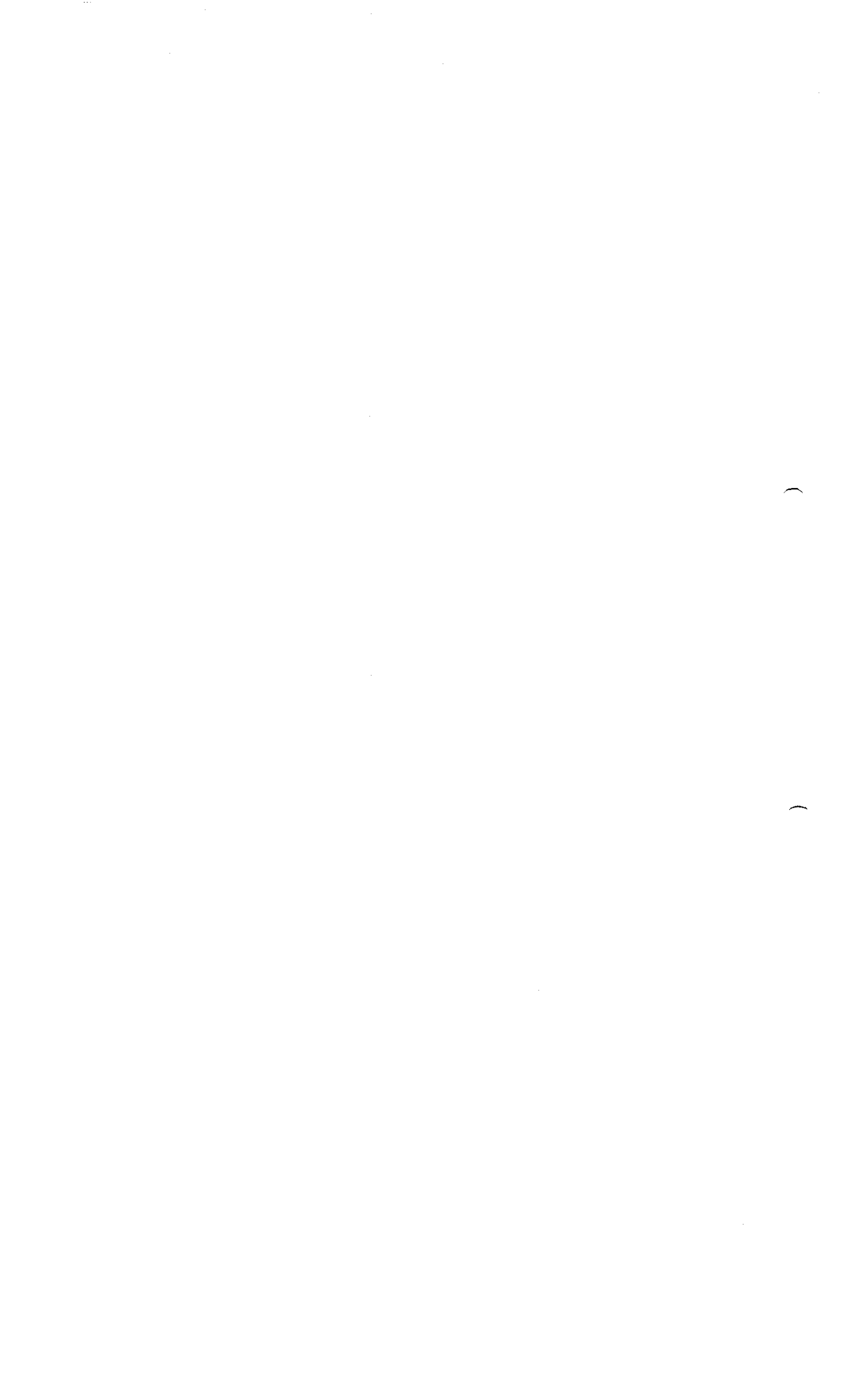
| Almacenamiento | Velocidad de pérdida (en UFP / unidad de tiempo) | Error Estándar (en UFP) | Duración |
|---|--|-------------------------|-------------------|
| Almacenamiento entre 18 y 22 °C (Sellado / Inspección) | 0.00688/hora | 0.00111 | 4.5 horas |
| Almacenamiento entre 13 a 17 °C (Empaquetamiento) | 0.00496/hora | 0.00087 | 5 horas |
| Almacenamiento entre 23 a 27°C (Manejo en el sitio) | 0.02033/hora | 0.00220 | 1.5 horas |
| Almacenamiento a $\leq -20^{\circ}\text{C}$ (Almacenamiento en el sitio) | 0.00629/mes | 0.00255 | 9 meses |
| Almacenamiento entre 2 y 8°C (5 días de traslado + 18 meses de vida útil) | 0.002916/mes | 0.00164 | 18 meses + 5 días |
| Almacenamiento a temperatura ambiente post-reconstitución (Administración de la dosis) | -0.09953/hora ^a | 0.07398 | 0.5 horas |
| Varibilidad del Ensayo de Liberación de Potencia | N/A | 0.07823 ^b | N/A |

^a El valor negativo refleja un aumento observado en la potencia en el estudio de estabilidad. Un valor de cero fue usado para esta velocidad de pérdida de los cálculos.

^b El error estándar de ensayo se basa en una estimación de la varianza usando 16 resultados de ensayo.


 MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
 Dr. ALFREDO WILKINSON
 Director Médico
 Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
 Farm. Florencia Claudia Marrone
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 MATRICULA NACIONAL 15241





Se requiere que la potencia mínima de liberación asegure, con un 95% de confianza, una potencia ≥ 29900 UFP por mL en cualquier tiempo durante la vida útil del producto. La potencia mínima de liberación se calcula usando la pérdida de pasos totales (por ejemplo, la sumatoria de la velocidad de pérdida x duración = 0.67258) y la variabilidad total calculada usando la construcción de la propagación estándar de errores (raíz cuadrada de la varianza total, $\sqrt{0.008956} = 0.0946$). Usando el valor crítico 95% de una distribución normal estándar (1.65), la potencia mínima de liberación necesitada para asegurar una confianza del 95% de exceder la potencia mínima al final de la vida útil es:

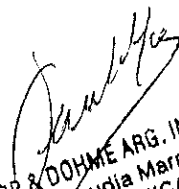
Potencia de liberación mínima

$$\begin{aligned} &= \text{Exp} (\ln(\text{potencia de expiración}) + \text{pérdida de pasos total} + 1.645 \times \text{varianza total}) \\ &= \text{Exp} (\ln(29.900 \text{ UFP por mL}) + 0.6726 + 1.645 \times 0.0946) \\ &= \text{Exp} (11.1339) \\ &= 68.451 \text{ UFP por mL} \end{aligned}$$

Redondeando a 3 cifras significativas, esto se traduce a un valor de 68.500 UFP por mL. Una especificación de potencia mínima de liberación ≥ 68500 UFP por mL asegura, con un 95% de confianza, que la formulación refrigerada de la vacuna zoster se formula para contener al menos 29.900 UFP por mL en cualquier tiempo durante la vida útil del producto.

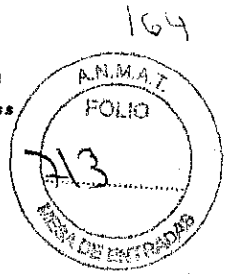


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Dr. ALFREDO WILKINSON
Director Médico
Apoderado



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Florencia Claudia Marrone
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 15241

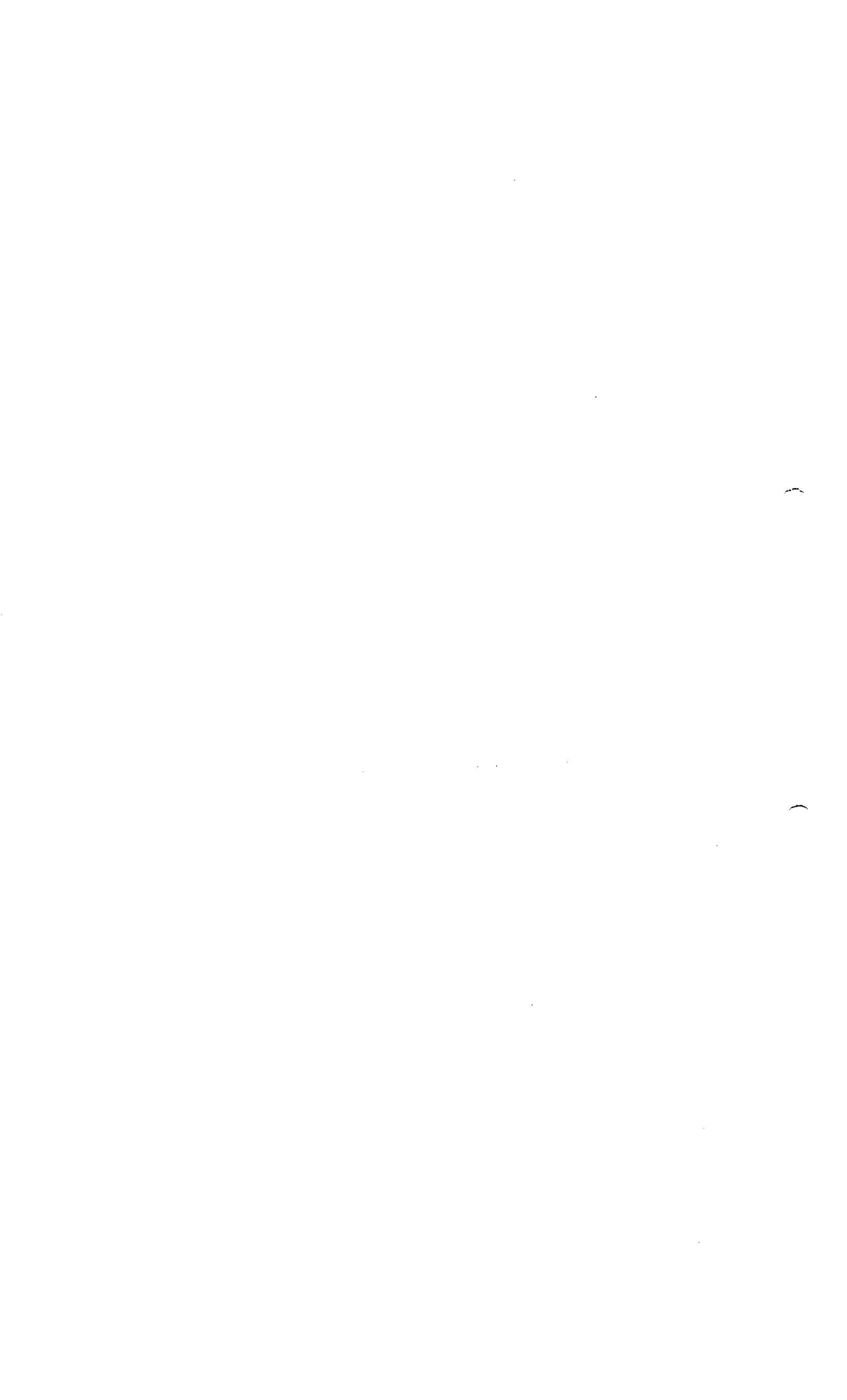




ESTUDIOS CLÍNICOS

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Dr. ALFREDO WILKINSON
Director Médico
Apoderado

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Florencia Claudia Marrone
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 15241





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).

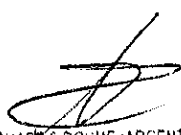
2.5.1.1 Propiedades químicas y farmacéuticas

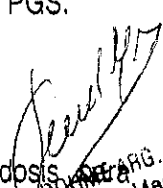
La vacuna zoster es una vacuna de virus vivo, exenta de conservadores, estéril y de dosis única. La cepa del virus de varicela-zoster (VVZ) (cepa Oka padre) de la cual se deriva la vacuna atenuada se obtuvo inicialmente de un niño japonés infectado con varicela que ocurrió de manera natural. La cepa 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 posterior traslado 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 y gelatina procesada como estabilizadores.

La formulación refrigerada de la vacuna zoster, contiene, en comparación con la formulación congelada, el agregado de urea a ZOSTAVAX durante el proceso de elaboración de la mezcla del granel viral. El agregado de urea a los estabilizadores (PGSU) permite a la vacuna ser almacenada refrigerada de 2 a 8°C. La formulación refrigerada de la vacuna zoster tiene una vida útil de 18 meses. Cuando es reconstituida, cada dosis de 0.65 mL contiene un mínimo de 19400 UFP de la cepa Oka/Merck de VZV. En la aplicación actual, la formulación refrigerada de la vacuna zoster es también denominada como ZOSTAVAX con PGSU, mientras que la formulación congelada de la vacuna zoster es también llamada como ZOSTAVAX con PGS.

2.5.1.3 Indicaciones

Esta aplicación no propone ningún cambio en la indicación o esquema de dosis de ZOSTAVAX.


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Dr. ALFREDO WILKINSON
Director Médico
Apoderado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Florencia Claudia Marrone
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 15241



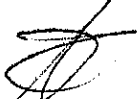


2.5.1.4 Antecedentes científicos

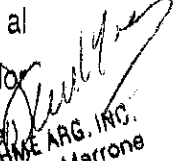
El herpes zoster es causado por la reactivación del VZV (virus de varicela zoster), el mismo que ocasiona varicela durante la infección primaria. Después de la recuperación de la infección primaria con VZV, el virus permanece latente en los ganglios sensitivos. En algunos individuos, la reactivación y replicación del virus ocasionará herpes zoster, quizás como consecuencia de menguar la inmunidad mediada por células (IMC). 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 de 7 a 10 días, pero pueden requerir más de un mes para sanar. 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 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 (HZ). La incidencia y severidad de HZ aumenta marcadamente con la edad avanzada [Ref: 5.4: 8, 9, 10, 11]. Ocurren complicaciones, que relativamente son infrecuentes 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, 17]. En Estados Unidos, Canadá y Europa, la incidencia anual global de HZ se ha estimado consistentemente en 3 a 4 por población de 1000. [Ref. 5.4: 14, 15, 17, 18, 19, 21, 22, 23, 127]. El riesgo anual de HZ comienza a elevarse marcadamente alrededor de los 50 años de edad, aumentando en forma aguda en adelante, para representar más de 10 por millar anualmente entre personas de más de 75 años de edad. En los países industrializados del Oeste, dos terceras partes de los casos de herpes zóster ocurren en individuos mayores de 50 años de edad [Ref. 5.4: 15, 17, 19]. Se espera que el número de casos de HZ aumente con el aumento de edad de la población y la prevalencia aumentada de individuos que están inmunocomprometidos debido a un manejo médico de condiciones autoinmunes y transplantes de órganos.

Una de las manifestaciones clínicas más significantes del HZ es el dolor. El dolor relacionado al Herpez Zoster puede ocurrir en 3 períodos: 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 de la piel se hayan curado.



MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Dr. ALFREDO WILKINSON
Director Médico
Apoderado



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Florencia de los Andes
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 15241


agudas de la piel sanan, o por un período de tiempo prolongado después del inicio (neuralgia postherpética = NPH) [Ref 5.4: 26, 27]. La neuralgia postherpética constituye una complicación mayor y es causa de morbilidad por herpes zoster en el huésped inmunocompetente. 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]. A pesar de que varias definiciones del NPH han sido usadas en trabajos publicados, el modelo matemático y consensos contemporáneos indican que la definición debería considerar a NPH como la presencia de dolor significativo remanente o incrementado 90 días o más luego de la aparición del sarpullido [Ref. 5.4: 31, 32, 33, 34].


A pesar de la disponibilidad de agentes antivirales para tratar el HZ y una variedad de medicaciones y otras terapias para ayudar el control del dolor asociado, HZ y sus complicaciones representan un gran problema médico a lo largo de adultos mayores. Un medio efectivo de prevenir el HZ y sus complicaciones sería por lo tanto dirigirse a la necesidad de un médico. Consecuentemente, el Aplicante ha desarrollado ZOSTAVAX, una vacuna para la prevención del HZ, prevención de NPH y reducción de un dolor agudo y crónico asociado con HZ.

En los ensayos clínicos pre-licencia, más de 21000 sujetos fueron vacunados con la formulación congelada de ZOSTAVAX, demostrando que la formulación congelada de la vacuna zoster es eficaz, inmunogénica y generalmente bien tolerada.

Datos de seguridad de los ensayos clínicos pre-licencia demuestran que luego de una dosis simple de ZOSTAVAX:

- 1) Las reacciones del sitio de inyección, a pesar de ser más comunes en los que reciben la vacuna que en los que reciben placebo, son generalmente leves en intensidad y de corta duración;
- 2) Los efectos adversos clínicos sistémicos relacionados a la vacuna son un poco más comunes luego de una dosis de ZOSTAVAX que luego de una dosis de placebo, pero el aumento no es debido a ningún tipo particular de experiencia adversa; y
- 3) Los sarpullidos del tipo varicela y HZ son observados a una frecuencia substancialmente más baja que en los individuos VZV-seronegativos luego de recibir VARIVAX.


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Dr. ALFREDO WILKINSON
Director Médico
Apoderado


MERCK SHARP & DOHME ARG INC.
Farm. Florencia Claudia Marrone
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 15241





2.5.1.5 Resumen del programa de Desarrollo Clínico

El propósito de esta aplicación es obtener aprobación para un cambio de elaboración para ZOSTAVAX, de una formulación congelada a una refrigerada y estable.

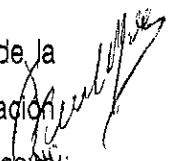
La formulación congelada de la vacuna zoster debe ser almacenada a -15°C o más frío. Este requerimiento de almacenamiento limita el uso a lo largo del mundo de la vacuna. El agregado de urea al granel combinado de virus demostró que aumenta y mejora la estabilidad de las vacunas conteniendo VZV a temperaturas de 2 a 8°C . Un estudio clínico comparativo [Ref. 5.3.5.1: P010], se condujo con las formulaciones congeladas y refrigeradas de ZOSTAVAX.

Se agregó previamente Urea durante el desarrollo de formulaciones refrigeradas de otras dos vacunas conteniendo VZV: VARIVAX y ProQuad. Dos estudios clínicos separados se desarrollaron con la formulación refrigerada y estable de VARIVAX y ProQuad, respectivamente. Ambos estudios demostraron que las formulaciones refrigeradas de VARIVAX y ProQuad inducían respuestas similares de anticuerpos VZV postvacunación a las formulaciones congeladas. Esta formulación refrigerada fue generalmente bien tolerada. VARIVAX refrigerada ha sido aprobada por las agencias regulatorias y ha sido distribuida en más de 32 países. ProQuad refrigerada ha sido presentada para licencia en Estados Unidos, Unión Europea, Australia, Nueva Zelanda, Suiza y México.

El estudio clínico incluido en esta aplicación, el Protocolo 010, enlistó aproximadamente 360 adultos HZ-negativos ≥ 50 años de edad (aproximadamente 180 sujetos por grupo de vacunación) [Ref. 5.3.5.1: P010]. El enlistamiento fue estratificado según la edad en un promedio de 1:2 (de 50 a 59 años y ≥ 60 años, respectivamente). Los sujetos fueron aleatoriamente asignados en un promedio 1:1. Para recibir ya sea la formulación refrigerada de la vacuna zoster o la formulación congelada de la misma, y luego fueron expuestos a varicela o HZ o al desarrollo de cualquier tipo de sarpullido de varicela o parecido a varicela o de HZ o parecido a HZ, como así también de otras experiencias adversas, por 4 semanas post-vacunación. Los niveles de anticuerpos VZV-específicos fueron medidos antes de la vacunación y 4 semanas post-vacunación.

Dado que no se produjo ningún cambio en las indicaciones, y la seguridad y tolerancia de la formulación conteniendo urea ha sido establecida en otros programas de vacuna, la evaluación clínica de la población enlistada en el Protocolo 010 es adecuada para permitir un ensayo general de la formulación refrigerada de la vacuna zoster.


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Dr. ALFREDO WILKINSON
Director Médico
Apoderado


MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA
Farm. Florencia Claudia Marrone
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 15241





2.5.1.6 Procedimiento de Investigación Estándar

2.5.1.6.1 Conducta y diseño del estudio

El Protocolo 010 fue un estudio multicéntrico, doble-ciego, controlado y aleatorio para ensayar la seguridad, tolerancia e inmunogenicidad de la formulación refrigerada de la vacuna zoster comparado con la formulación congelada [Ref. 5.3.5.1: P010] (ver [Apéndice 2.5:2] para un resumen de la inmunogenicidad clínica y seguridad en el Protocolo 010). Un total de 367 adultos HZ-negativos de 50 años de edad y mayores fueron estratificados 1:2 por edad (50 a 59 años y ≥ 60 años de edad, respectivamente) y fueron distribuidos aleatoriamente en una proporción 1:1 en el Día 1 para recibir una dosis de ya sea la formulación refrigerada de la vacuna zoster (44846 UFP/0.65 mL) o la formulación congelada de la vacuna zoster (56845UFP/0.65 mL). Las muestras de suero fueron obtenidas antes de la vacunación en el Día 1 y en la semana 4 post-vacunación, y fueron evaluadas para los niveles de anticuerpos VZV usando el ensayo inmunoabosorbente ligado a enzima de glicoproteína (gpELISA). La evaluación del suero se desarrolló en MRL, Wayne, Pennsylvania, EEUU.

La metodología del ensayo, selección de sujeto, ensayo de seguridad, ensayo inmunológico y selección de puntos de tiempo están en acordanza con las prácticas establecidas para la conducción de ensayos clínicos de vacunas.

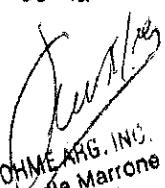
2.5.1.6.2 Seguimiento de Seguridad y Tarjeta de reporte de vacunación

Todos los sujetos enlistados fueron estudiados para evaluar la seguridad hasta el día 28 post-vacunación. Los sujetos en ensayos clínicos previos de la formulación congelada de la vacuna zoster fueron estudiados hasta el día 42 post-vacunación. Esta modificación fue realizada para los estudios que fueron iniciados subsecuentemente a la finalización del ensayo de eficacia crucial, dado que los resultados del estudio de eficacia indicaron que casi todas las experiencias adversas ocurrieron en los 28 días post-vacunación. Además, una revisión de los datos de seguridad de estudios previos de la formulación congelada de la vacuna zoster en la aplicación original indicaron que:

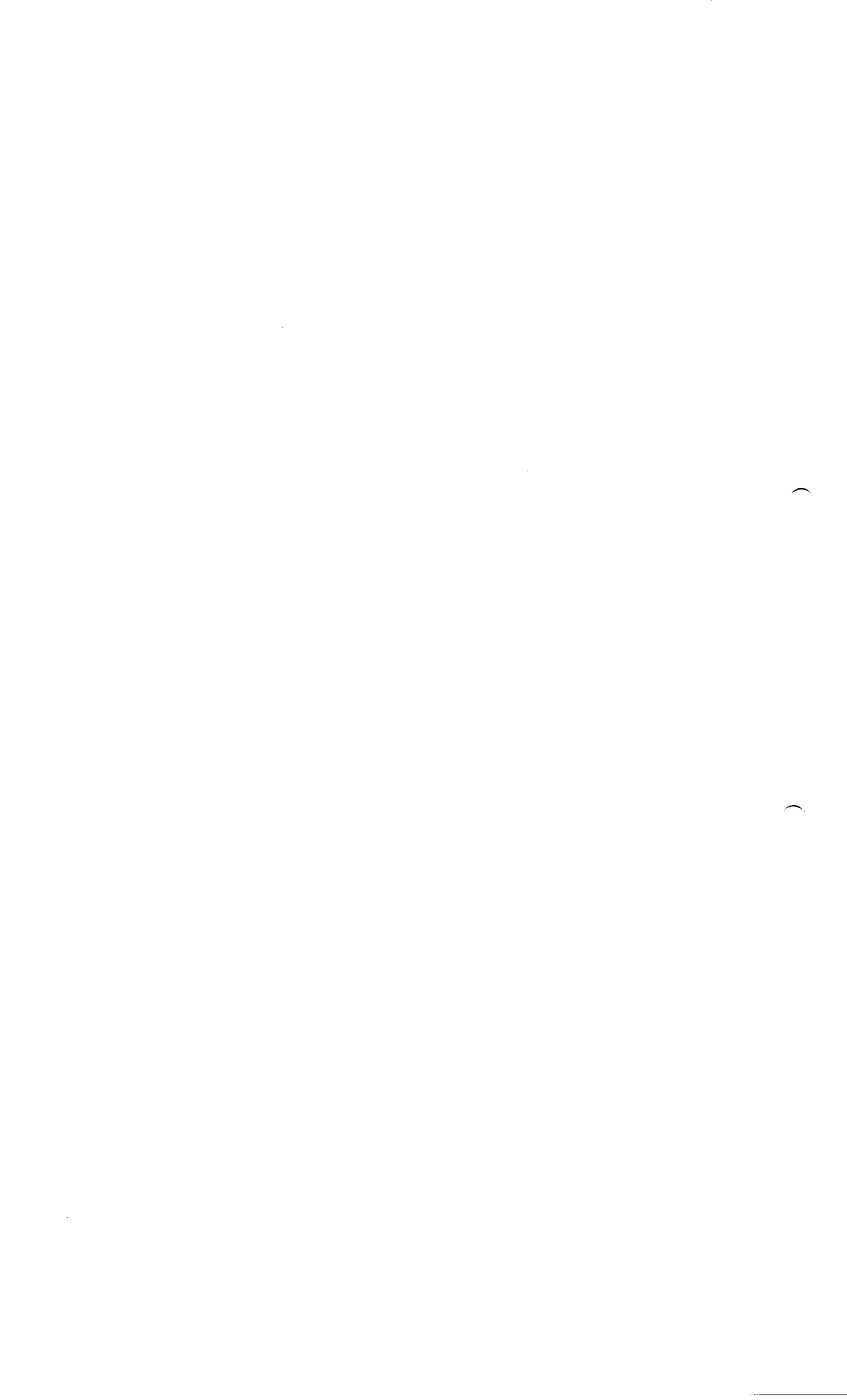
- 1) la formulación congelada de la vacuna zoster fue generalmente bien tolerada, y
- 2) las experiencias adversas durante la semana 5 y 6 post-vacunación fueron infrecuentemente reportadas, y no se observaron mayor cantidad luego de la administración de ZOSTAVAX que de Placebo.

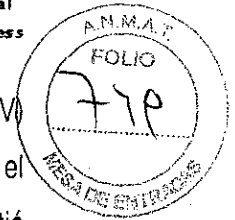


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Dr ALFREDO WILKINSON
Director Medical
Apoderado



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Florencia Claudia Marrone
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 15241





Los datos de seguridad se colectaron a través de una Tarjeta de reporte de vacunación (TRV) que fue completada por el sujeto en una base diaria y que apuntó a los efectos adversos en el lugar de inyección, a los sarpullidos parecidos a varicela y a HZ, temperatura (si el sujeto sintió fiebre), y efectos adversos clínicos sistémicos. Todas las experiencias adversas serias que ocurrieron durante el período de seguimiento fueron documentadas. Además, todos los efectos serios adversos que ocurrieron en cualquier momento luego de la finalización del período de seguimiento de 28 días y que fueron determinados por el investigador de ser posible, probables o definitivamente relacionados a la vacuna, también fueron documentados.


El llenado satisfactorio e íntegro de la Tarjeta de Reporte de Vacunación fue crítico para el ensayo de seguridad. Todos los pasos razonables fueron tomados por los investigadores y el staff para asegurar la completitud y el regreso de dicho documento. El estudio clínico contenido en esta aplicación usó los términos del Diccionario Médico de Actividades Regulatorias (MedDRA) cuando reportó efectos adversos (condiciones médicas), su clasificación asociada al sistema de órganos, procedimientos médicos y circunstancias sociales.

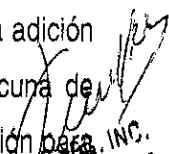
2.5.1.6.3 Análisis Estadístico

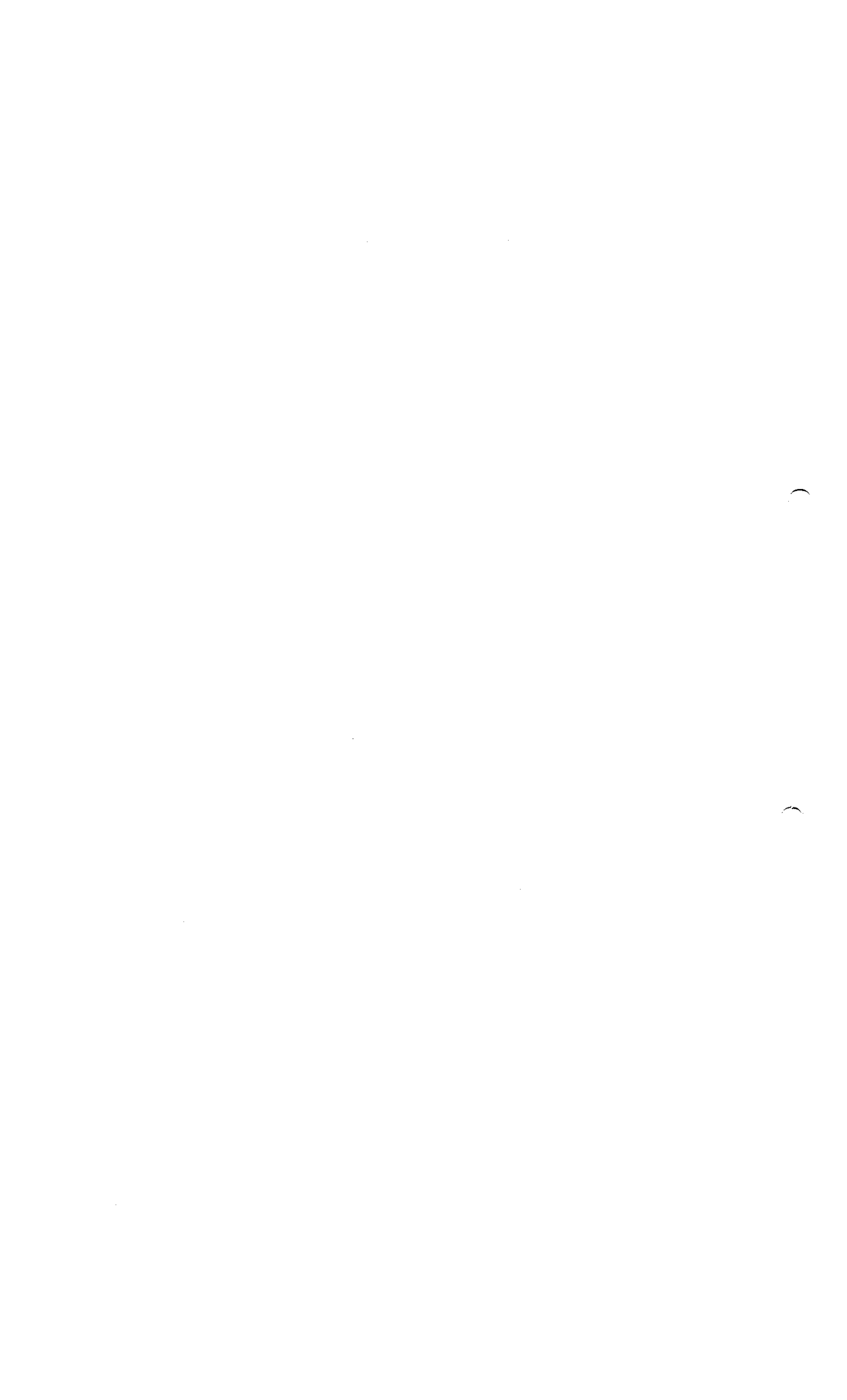
Los análisis estadísticos para este estudio clínico fueron preespecificados en el Protocolo 010 y en el Plan de Análisis Estadístico (PAS) y están incluidos en el Reporte de Estudio Clínico (REC) para el Protocolo 010 [Ref. 5.3.5.1: P010]. Específicamente, el éxito del estudio se basó en la no inferioridad inmunológica de la formulación PGSU comparada con la formulación PGS (95% intervalo de confianza (IC) en proporción de los títulos medios geométricos (GMTs) (PGSU/PGS) excluyendo una disminución de 1.5 veces o más) y aceptabilidad de las respuestas inmunes a la formulación PGSU (límite más bajo de IC 95% doble-lado sobre el GMFR (Incremento promedio geométrico en veces) > 1.2). Todos los análisis fueron desarrollados de acuerdo a métodos estandarizados y validados.

2.5.1.7 Pautas y consejos regulatorios

El cambio de formulación relacionado al agregado de urea para permitir a ZOSTAVAX ser almacenado en un refrigerador es similar al usado para las formulaciones estables de VARIVAX y ProQuad. Merck previamente condujo un estudio clínico puente para demostrar que la adición de urea no afectó adversamente la seguridad, tolerabilidad o inmugenicidad de la vacuna de Varivax o ProQuad. Basado en este precedente, Los Centros de Evaluación e Investigación de


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Dr. ALFREDO WILKINSON
Director Médico
Apoderado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Florencia Claudia Marrone
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 18241





Biológicos (CBER), FDA, indicó que un estudio clínico confirmatorio adicional no sería un requisito necesario para la presentación de un suplemento de elaboración para el cambio a una formulación refrigerada estable de ZOSTAVAX. Sin embargo, un estudio puente fue desarrollado para comparar la seguridad, tolerabilidad e inmugenicidad de la formulación congelada de ZOSTAVAX con la formulación congelada de ZOSTAVAX para respaldar las aplicaciones a lo largo del mundo para la licenciatuara de la formulación refrigerada.

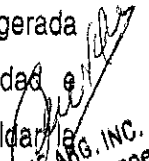
El protocolo para el ensayo clínico inmunológico puente conducido en respaldo de esta aplicación fue presentado en CBER. Luego de la presentación del protocolo y SAP, CBER requirió que el criterio de aceptación para la inmunogenicidad (el límite más bajo del IC 95% doble lado GMFR del anticuerpo VZV desde la prevacunación hasta la semana 4 postvacunación) sea cambiado de 1.2 a 1.4 veces. Como los datos del estudio eran ya no-ciegos y el CSR había sido escrito para el tiempo que este pedido fue recibido por el aplicante, los documentos no fueron cambiados para reflejar este nuevo criterio. Sin embargo, el criterio para el éxito sobre la hipótesis GMFR para ambas formulaciones, fueron cumplidas usando el mínimo propuesto por CBER de 1.4 veces, ya que el límite más bajo del IC 95% estuvo también por encima de 1.4 (≥ 2.2).

2.5.1.8 Buenas Prácticas Clínicas

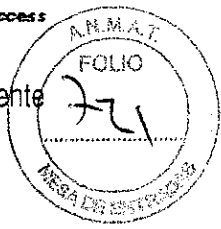
EL Reporte de Estudio Clínico y DAP para el protocolo [Ref. 5.3.5.1: P010] estuvieron directamente disponibles en la preparación de este Resumen Clínico. El estudio clínico fue conducido de acuerdo a los enfoques de investigación normalizadas en vigor respecto al diseño, realización y análisis de los ensayos clínicos. Los estudios se realizaron siguiendo los lineamientos de las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y de las consideraciones para el tratamiento ético de sujetos humanos, en vigor al momento de los estudios. Los datos presentados en esta solicitud fueron auditados contra la documentación de soporte proporcionada aquí por el Departamento de Investigación Clínica y Biológica de MRL.

El diseño, poder, y número de sujetos para el estudio fueron elegidos para proporcionar datos suficientes para ensayar la seguridad y comparar la inmugenicidad de la formulación refrigerada de la vacuna zoster con la de la Formulación Congelada. Los datos de seguridad e Inmunogenicidad obtenidos de este estudio son, por lo tanto, adecuados para respaldar la


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Dr. ALFREDO WILKINSON
Director Médico
Apoderado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Florencia Claudia Marrone
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 15241





similitud de las formulaciones refrigeradas y congeladas de ZOSTAVAX, y garantizan claramente el cambio en el producto final a comercializar de la formulación congelada a la refrigerada.

2.5.2 Generalidades Biofarmacéuticas

No se realizaron estudios tradicionales biofarmacéuticos para garantizar esta aplicación. Los estudios biofarmacéuticos no son aplicables para las vacunas de virus vivos.

La formulación refrigerada de la vacuna zoster es una vacuna inyectable de virus vivos, y en consecuencia, inmediatamente biodisponible.

2.5.3 Generalidades de Farmacología Clínica

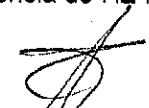
No se realizaron estudios de farmacología clínica. Los estudios de farmacología clínica no son rutinariamente realizados como parte de la evaluación de las vacunas de virus vivos.


2.5.4 Generalidades de Eficacia e Inmunogenicidad.

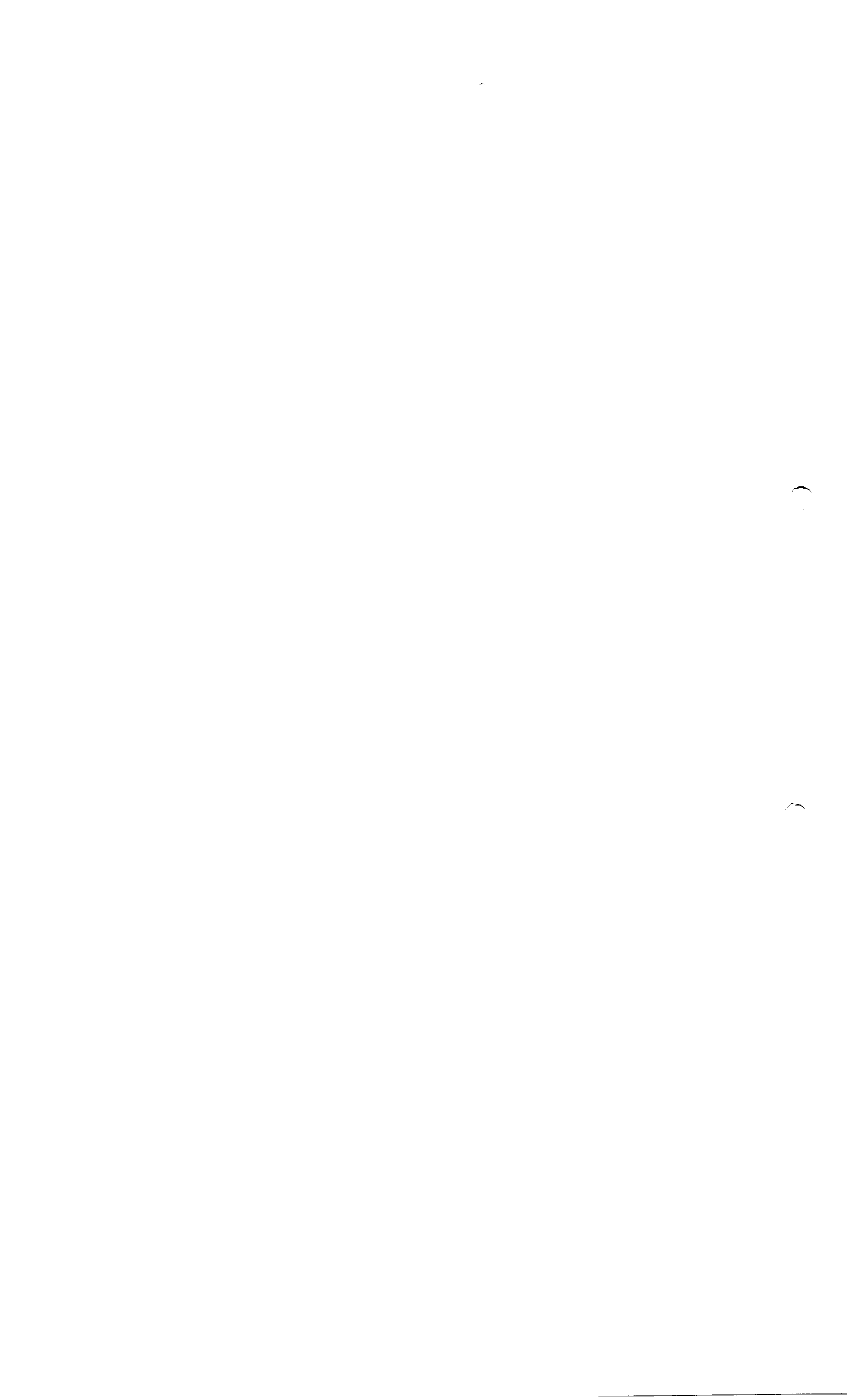
2.5.4.1 Eficacia

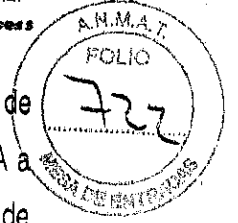
La eficacia de la formulación congelada de la vacuna zoster fue previamente demostrada en un estudio de eficacia multicentro, doble-ciego, placebo controlado, aleatorio en adultos ≥ 60 años de edad [Ref. 5.4: 128]. Los datos de este estudio clínico demostraron que comparado con placebo, la formulación congelada de la vacuna zoster fue altamente eficaz en prevenir HZ y el dolor asociado a HZ, incluyendo Neuralgia Post-herpética. No se desarrollaron estudios subsecuentes de la eficacia de la formulación refrigerada de la vacuna zoster. Se garantiza la formulación refrigerada de la vacuna zoster es garantizada por la finalización exitosa del estudio inmunológico puente presentado aquí-

En el protocolo 010, la respuesta del anticuerpo VZV fue medido por gpELISA a las 6 semanas postvacunación [Ref. 5.3.5.1: P010]. Otros ensayos midiendo la respuesta de Inmunidad Mediada por Células (IMC) VZV-específica obtenida por la vacunación ha sido usada en otros estudios clínicos en el programa de desarrollo para ZOSTAVAX como así también para el Subestudio IMC del Estudio de Prevención de Herpes. A pesar de que estos estudios se correlacionaron de algún modo con la protección contra el HZ, el efecto de la vacuna en la reducción de la incidencia de HZ fue mejor reflejado por la medida de la respuesta de anticuerpo


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.
Dr. ALFREDO WILKINSON
Director Médico
Apoderado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Florencia Claudia Marrone
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 15241





de VZV por el gpELISA (titulación de prevacunación). En el Subestudio IMC del Estudio de Prevención de Herpes, un análisis de regresión mostró que el aumento en los títulos gpELISA a las 6 semanas postvacunación se asoció con una reducción significativa en el riesgo de desarrollar HZ ($p < 0.001$).

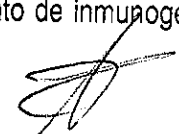
El diseño del estudio para ZOSTAVAX, con respecto a la inmunogenicidad, fue inicialmente correlacionado al de VARIVAX, que midió la respuesta inmune VZV-específica a las 6 semanas postvacunación. Este tiempo fue considerado el óptimo para la medición del desarrollo de la respuesta inmune en los sujetos VZV-naives. Los estudios iniciales de ZOSTAVAX también midieron las respuestas inmunes a las seis semanas postvacunación. Sin embargo, datos de Protocolo 007 indicaron que la respuesta del anticuerpo VZV llegó a su pico a las 2 semanas postvacunación, y permaneció elevado hasta las 6 semanas postvacunación. Dado que el seguimiento de seguridad fue acortado a 28 días postvacunación en el Protocolo 010 y subsiguientes estudios, la colección de la muestra de inmunogenicidad fue combinada con la revisión de la Tarjeta de Reporte de Vacunación en una visita postvacunación simple, para simplificar los procedimientos del estudio para los sujetos y los sitios de estudio.

Además, el gpELISA es un ensayo bien caracterizado que ha sido usado exitosamente para relacionar formulaciones y para demostrar la consistencia de lotes en ensayos de vacunas de varicela pediátricas. Estas características del gpELISA la hacen la herramienta perfecta para las correlaciones inmunológicas entre las formulaciones de ZOSTAVAX.

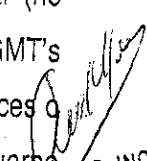
2.5.4.2 Inmunogenicidad

Los datos de inmunogenicidad presentados en esta aplicación fueron derivados del Protocolo 010 [Ref. 5.3.5.1: P010] que demostró que una dosis simple de la formulación refrigerada de la vacuna zoster induce una respuesta de anticuerpo VZV-específica similar a la de la formulación congelada de la vacuna zoster y que la respuesta de anticuerpo VZV-específica obtenida por ambas formulaciones son aceptables, basados en el criterio pre-establecido.

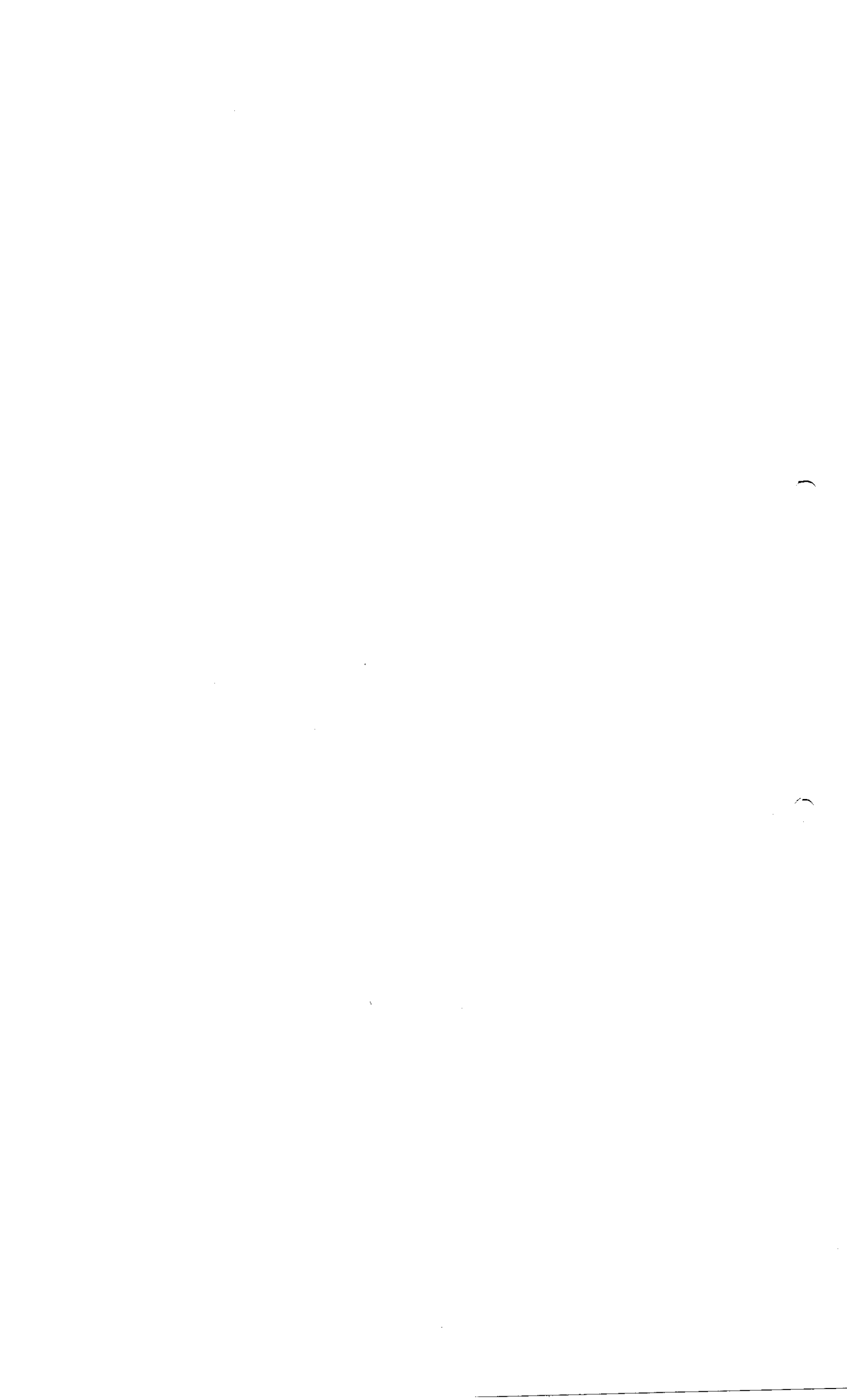
El primer punto de inmunogenicidad a comparar entre la formulación refrigerada y la formulación congelada fue el GMT (título medio geométrico) de la respuesta del anticuerpo por gpELISA a las 4 semanas postvacunación. Para que la formulación refrigerada sea considerada similar (no inferior) a la formulación congelada, el límite menor del IC 95% en proporción del GMT's [formulación refrigerada/formulación congelada] tuvo que excluir una disminución de 1.5 veces o más. El primer punto de inmunogenicidad para la aceptabilidad de la respuesta del anticuerpo

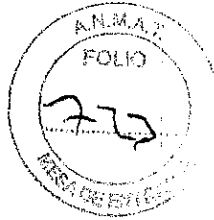


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Dr. ALFREDO WILKINSON
Director Médico
Apoderado



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Florencia Claudia Marrone
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 15241





obtenida de la formulación refrigerada fue el GMFR del título del anticuerpo VZV desde la prevacunación hasta 4 semanas postvacunación. Para que la formulación refrigerada sea aceptable, el límite menor del IC 95% del GMFR tuvo que exceder 1.2 veces. Los márgenes no inferiores/equivalentes y el límite menor de aceptabilidad usado en este estudio fueron elegidos basado en la velocidad de respuesta aceptable obtenido en el ensayo de eficacia crucial.

Como hipótesis secundaria de inmunogenicidad, el límite menor del IC 95% del GMFR de los títulos de anticuerpo VZV desde la prevacunación hasta 4 semanas postvacunación para la formulación congelada tuvo que también exceder 1.2 veces.

El éxito del ensayo requirió satisfacer ambas hipótesis de inmunogenicidad primarias (no inferioridad de la velocidad de respuesta del anticuerpo para la formulación refrigerada y la aceptabilidad de la misma). Los resultados de los análisis de inmunogenicidad en GMTs se muestran en [Apéndice 2.5: 3]. La proporción de GMT estimada (formulación refrigerada / formulación congelada) fue de 0.87 (IC 95%: 0.71 a 1.07). Dado que el límite más bajo del IC 95% fue > 0.67 y el valor p para evaluar la hipótesis de no inferioridad fue de < 0.025 , se concluyó que la respuesta del anticuerpo VZV inducida por la formulación refrigerada era similar (no inferior) a la inducida por la formulación congelada.

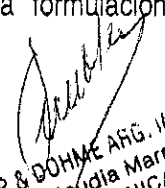
Los resultados de los análisis de inmunogenicidad para la aceptabilidad se muestran en el [Apéndice 2.5: 4]. El GMFR estimado de la respuesta del anticuerpo VZV fue 2.6 (IC 95%: 2.2 a 3.0) en el grupo de la formulación refrigerada y 2.9 (IC 95%: 2.4 a 3.4) en el grupo de la formulación congelada. Dado que el límite menor del IC 95% fue > 1.2 y que el valor p para la evaluación de la hipótesis de aceptabilidad (GMFR >1.2) fue < 0.025 para ambas formulaciones, el criterio de aceptabilidad para la respuesta de anticuerpo VZV obtenida por ambas formulaciones se cumplió.

Por lo tanto, en sujetos que recibieron una dosis de la vacuna zoster:

- El GMT de la respuesta de anticuerpo gpELISA a las 4 semanas postvacunación obtenida por la formulación refrigerada es similar al obtenido por la formulación congelada.
- La respuesta de anticuerpo a ZOTAVAX con PGSU es aceptable.
- La respuesta de anticuerpo a ZOSTAVAX con PGS es aceptable.

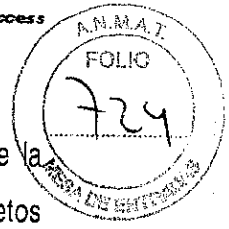


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Dr. ALFREDO WILKINSON
Director Médico
Apoderado



MERCK SHARP & DOHME ARG. INTL.
Farm. Florencia Claudia Marrone
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 15241





2.5.5 Resumen de Seguridad

Datos de ensayos clínicos previos evaluaron la seguridad de la formulación congelada de la vacuna zoster. A lo largo de estos estudios clínicos, en los cuales más de 20000 sujetos recibieron dicha formulación, la vacuna fue generalmente bien tolerada.

La seguridad y tolerancia de la formulación refrigerada de la vacuna zoster fue evaluada en el Protocolo 010 [Ref. 5.3.5.1: P010]. Los datos de este estudio demostraron que la formulación refrigerada es bien tolerada, con un perfil de seguridad comparable al de la formulación congelada. Estos datos corroboran los descubrimientos de los estudios previos con las formulaciones refrigeradas de VARIVAX y ProQuad, por las cuales perfiles de seguridad similares fueron observados a esos con las formulaciones congeladas.


Las experiencias adversas en el lugar de la inyección y las experiencias adversas clínicas sistémicas fueron documentadas por 28 días luego de la vacunación a través de la Tarjeta de Reporte de Vacunación. Un análisis de las experiencias adversas clínicas en este estudio es presentado en [Apéndice 2.5:5].

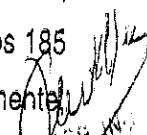
2.5.5.1 Población de estudio y Extensión de exposición

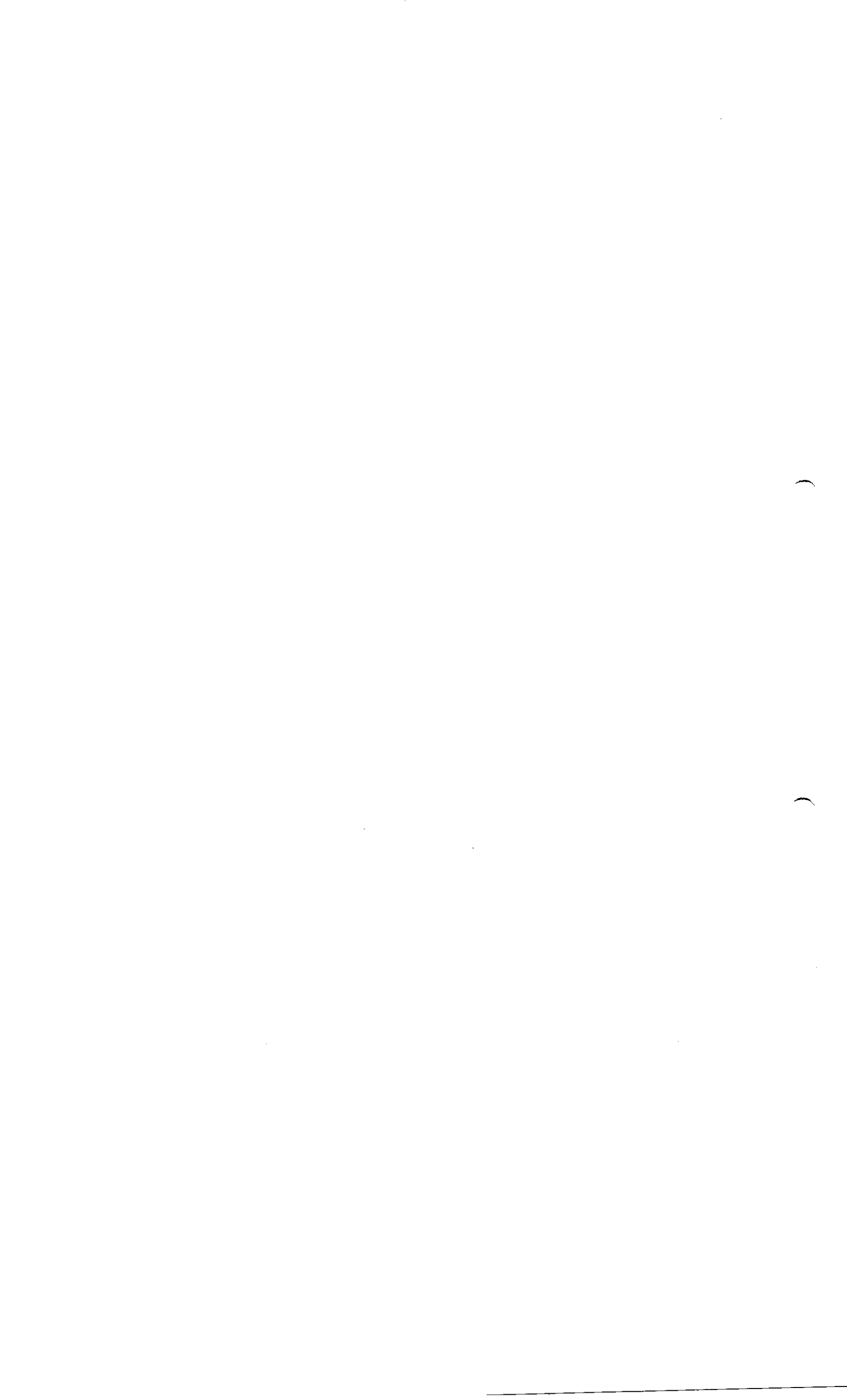
Un total de 367 sujetos, de 50 años de edad y mayores, fueron vacunados en el Protocolo 010 [Ref. 5.3.5.1: P010]. De esos, 182 fueron distribuidos aleatoriamente al grupo de la formulación refrigerada y 185 al grupo de la formulación congelada. La población de estudio incluyó sujetos \geq 50 años de edad, para proveer datos de seguridad e inmunogenicidad en un grupo de edad expandido. El enlistamiento fue estratificado en edades en una proporción 1:2 (de 50 a 59 años y \geq 60 años, respectivamente).

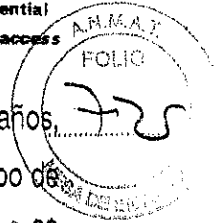
Entre los sujetos distribuidos aleatoriamente, más del 98% completó el estudio. Se considera que un sujeto completa el seguimiento de seguridad cuando el sujeto haya recibido las vacunas requeridas y completado los 28 días de seguimiento de seguridad.

En general, los 2 grupos de vacunación se encontraban balanceados con respecto al género, edad y etnia. De los 182 sujetos enlistados en el grupo de la formulación refrigerada y de los 185 sujetos enlistados en el grupo de la formulación congelada, 46.7% y 42.7%, respectivamente, eran hombre. La edad media en los grupos de la formulación refrigerada y en la formulación congelada


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Dr. ALFREDO WILKINSON
Director Médico
Apoderado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Florencia Claudia Marrone
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 15241





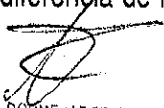
congelada, respectivamente, era de 62.0 y 63.0 (rango, de 50 a 88 años, y 50 a 85 años, respectivamente). Un total de 135 sujetos de 50 a 59 años fueron enlistados dentro del grupo de la formulación refrigerada (n=66) y en el grupo de la formulación congelada (n=69). Sujetos ≥ 60 años de edad fueron divididos entre los dos grupos de vacunación (116 sujetos en cada grupo). Los grupos étnicos más grandes a lo largo del estudio eran Caucásicos (68.1% en ambos grupos de vacunación), Hispanoamericanos (16.5% y 18.4%, respectivamente), y Negros (10.4% y 8.1%, respectivamente). Más detalles de la demografía puede ser encontrado en [Apéndice 2.5:6].

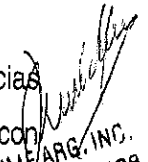
2.5.5.2 Análisis de Experiencias adversas

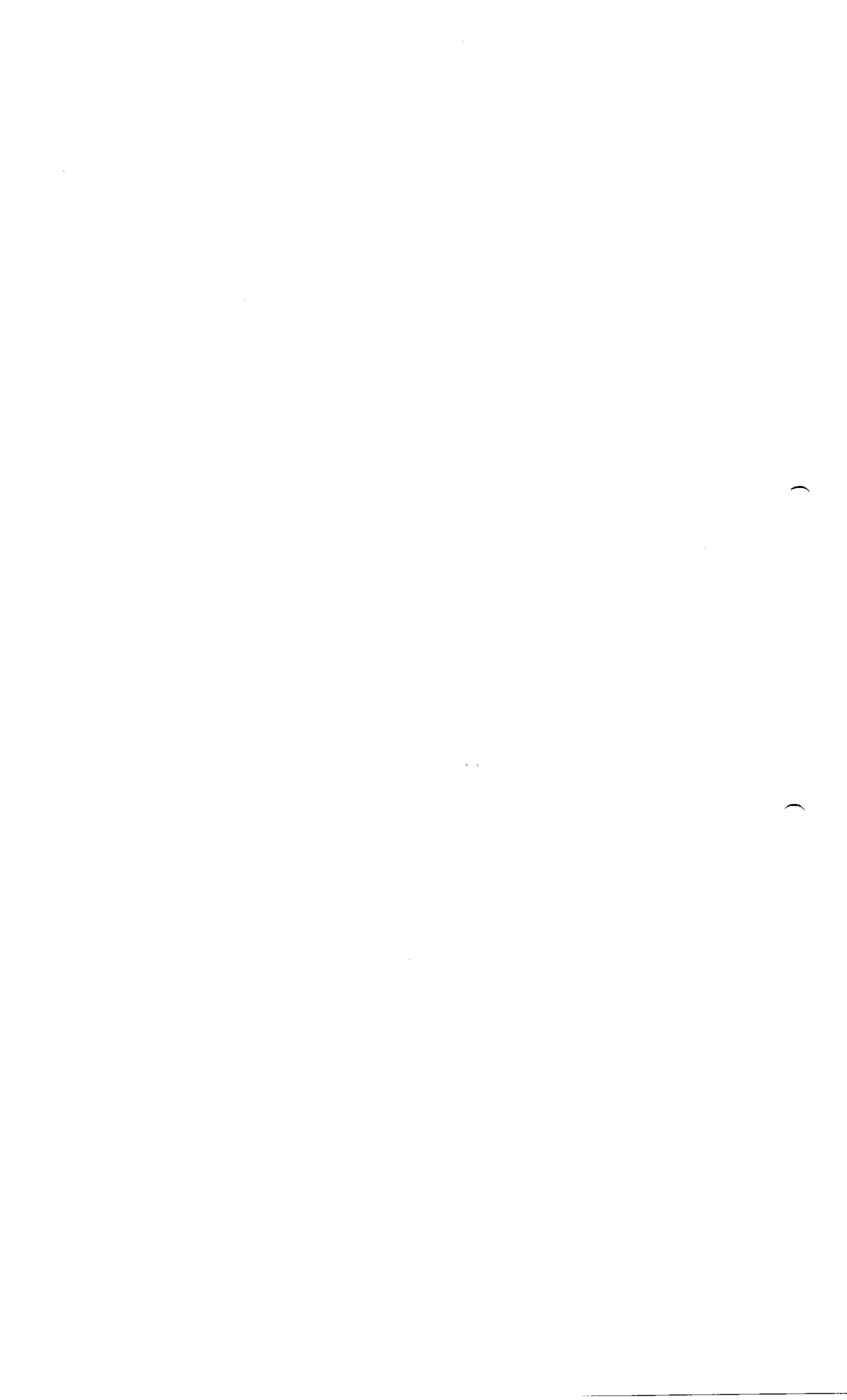
Los datos de seguridad del Protocolo 010 [Ref. 5.3.5.1: P010] confirman que la formulación refrigerada de la vacuna zoster es generalmente bien tolerada. [Apéndice 2.5:5] proporciona una comparación general de las experiencias adversas clínicas documentadas durante el período de seguimiento de 28 días postvacunación por sujetos que recibieron la formulación refrigerada de la vacuna zoster (ZOSTAVAX con PGSU) y sujetos que recibieron la formulación congelada de la vacuna zoster (ZOSTAVAX con PGS).

El riesgo estimado entre sujetos con seguimiento para los efectos clínicos adversos ocurridos a lo largo de los 28 días postvacunación en el grupo de formulación refrigerada y en el de formulación congelada fue, respectivamente, 45.8% y 55.0% para uno o más efectos clínicos adversos; 35.8% y 46.3% para los efectos adversos en el lugar de la inyección; y 19.0% y 21.2% para los efectos adversos sistémicos. Estos riesgos estimados de ambos grupos de vacunación son consistentes con los descubrimientos en otros estudios clínicos realizados con la formulación congelada de la vacuna zoster. En general, el riesgo estimado para los efectos adversos clínicos fue un poco más bajo para sujetos que recibieron la formulación refrigerada de la vacuna zoster que para esos que recibieron la formulación congelada. Adicionalmente, en consistencia con lo que ha sido observado en estudios anteriores, el riesgo de los efectos adversos fue mayor en el estrato de sujetos de 50 a 59 años de edad que en el estrato de 60 años de edad o mayores. Esta diferencia de riesgo por estrato de edad se observó para ambas formulaciones.

Los dos grupos de formulaciones fueron similares respecto a la incidencia de las experiencias adversas clínicas sistémicas y a las experiencias adversas clínicas sistémicas relacionadas con la vacuna. Sin embargo, la diferencia de riesgo para las experiencias adversas en el


MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Dr. ALFREDO WILKINSON
Director Médico
Apoderado


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Florencia Claudia Marrone
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 15241



inyección fue estadísticamente significativa, con una menor proporción de sujetos en el grupo de la formulación refrigerada reportando experiencias adversas en el lugar de inyección, que en el grupo de la formulación congelada.

Un (1) sujeto que recibió la formulación refrigerada de la vacuna zoster reportó un efecto clínico adverso serio no relacionado con la vacuna, en el rango de los 28 días luego de la vacunación.

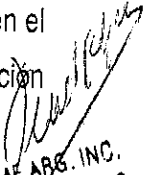
No hubo sujetos que hayan discontinuado debido a los efectos adversos.

2.5.5.2.1 Efectos adversos en el lugar de inyección

La proporción de sujetos (con seguimiento de seguridad) que reportaron uno o más efectos adversos en el lugar de la inyección en el Protocolo 010 durante el período de 28 días postvacunación, se muestra en el [Apéndice 2.5:5]. Los efectos adversos más comunes reportados para ambos grupos de formulaciones, fueron documentados en la Tarjeta de Reporte de Vacunación e incluyeron dolor, eritema, e hinchazón. La mayoría ocurrió del Día 1 hasta el Día 5 luego de la vacunación. El riesgo estimado para estos efectos adversos fue menor en el grupo de la formulación refrigerada de la vacuna zoster, que en el grupo de la formulación congelada (29.1% y 35.3% para eritema, 26.8% y 38.1% para dolor, y 24.7% y 32.6% para la hinchazón, respectivamente) ([Apéndice 2.5:7]). La diferencia fue estadísticamente significativa para el dolor (valor $p = 0.019$). Se reportó prurito en proporciones similares en los dos grupos. Las proporciones de sujetos reportando estos efectos adversos específicos en el lugar de la inyección son consistentes con descubrimientos del Estudio de Prevención de Herpes [Ref. 5.4:128] y de otros estudios clínicos realizados con la formulación congelada de la vacuna zoster.

En general, los efectos adversos en el lugar de la inyección fueron reportados a velocidades más altas por sujetos de 50 a 59 años de edad que en sujetos ≥ 60 años de edad. Las diferencias relacionadas con la edad al momento de reportar, no fueron limitadas a ningún efecto adverso específico en el sitio de inyección. En ambos estratos de edad, las proporciones de sujetos reportando los efectos adversos en el lugar de la inyección fueron numéricamente más bajo en el grupo de formulación refrigerada de la vacuna zoster que en el grupo de la formulación congelada.


MERC SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Dr. ALFREDO WILKINSON
Director Médico
Apoderado


MERC SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Florencia Claudia Marrone
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 15241

