

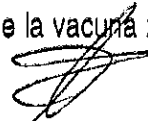
A lo largo de los dos grupos de formulaciones, la mayoría de los efectos adversos en el sitio de inyección relacionados con el dolor, se reportaron como leves. Además, la mayoría de los reportes de eritema e hinchazón fueron reportados como \leq de 2 pulgadas de diámetro (considerado leve) o $>$ 2 pero \leq 3 pulgadas de diámetro (considerado como moderado) en ambos grupos de formulaciones. Estos datos indican que ambos grupos de formulaciones fueron generalmente bien tolerados.

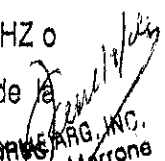
2.5.5.2.2 Experiencias adversas clínicas sistémicas

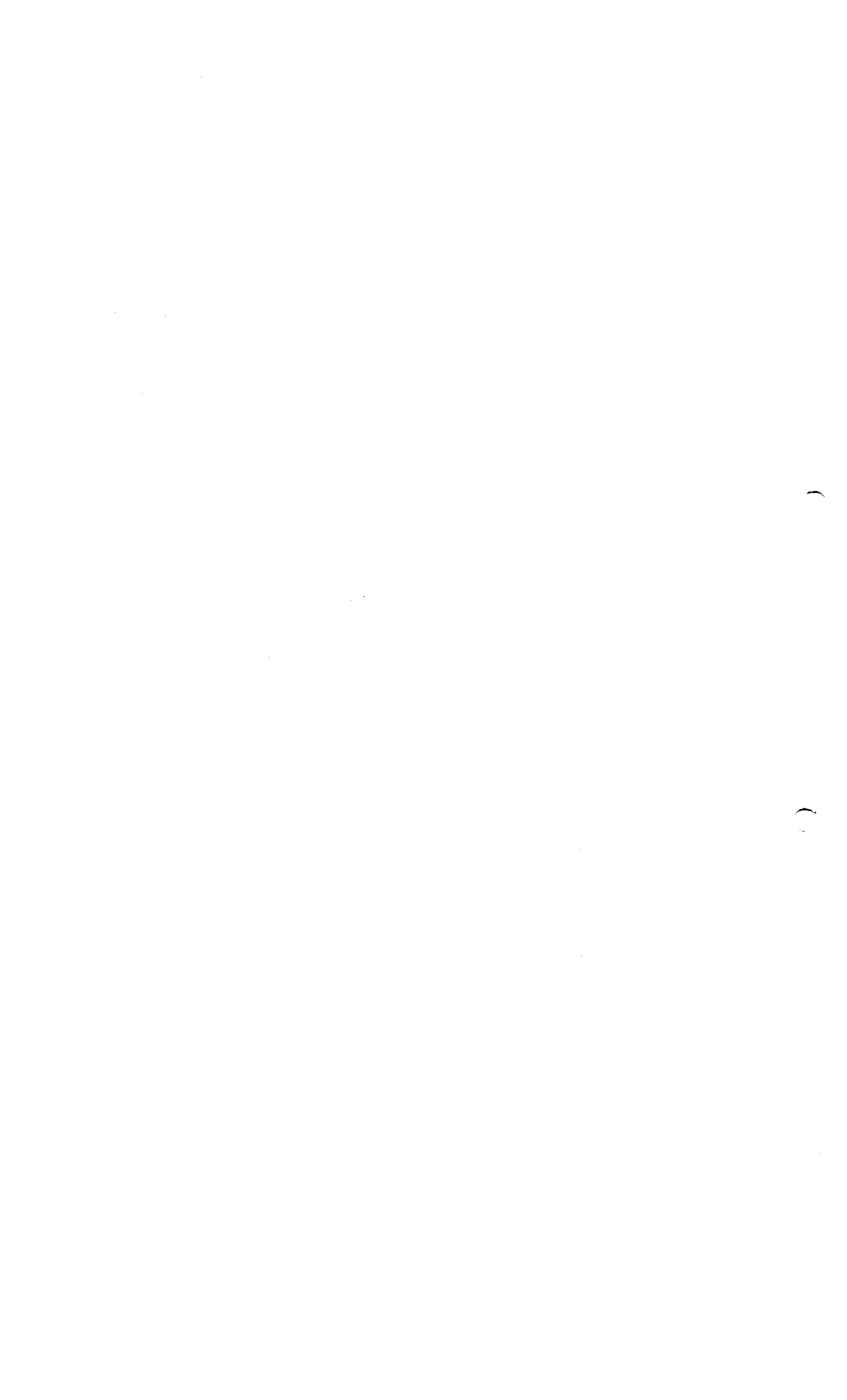
El riesgo estimado de las experiencias adversas clínicas sistémicas a lo largo de los 28 días postvacunación fueron similares entre los grupos de la formulación refrigerada y la congelada (19.0% y 21.2%, respectivamente) ([Apéndice 2.5:5]). Solo aproximadamente el 6% de los sujetos reportaron efectos clínicos sistémicos adversos en cada grupo de formulación. Las intensidades de estos efectos adversos fueron similares entre los dos grupos de vacunación, y la mayoría se reportaron como leves o moderador.

Los efectos adversos clínicos sistémicos más comúnmente reportados fueron dolor de cabeza (3.3% en cada grupo de vacunación). Entre los sujetos a los que se le realizó el seguimiento, 1.7% y 0.5% de los sujetos en el grupo de formulación refrigerada y en el de formulación congelada, respectivamente, reportaron dolores de cabeza que eran considerados relacionados a la vacuna. El prurito fue reportado por el 0.6% y 2.7% de los sujetos de los dos grupos de formulaciones, respectivamente. No se reportaron efectos adversos relacionados con trastornos cardíacos en este estudio. Las proporciones de sujetos reportando efectos adversos como trastornos generales, gastrointestinales y del sistema nervioso fueron más altos entre los de 50 a 59 años de edad que en esos \geq 60 años de edad. Los efectos adversos en esas clases de sistema de órganos incluyeron condiciones múltiples, y la diferencia en el reporte no se limitó a algún efecto adverso específico.

Una comparación estadística del número y porcentaje de sujetos reportando efectos adversos clínicos específicos a lo largo de los 28 días postvacunación, documentados en la tarjeta de reporte de vacunación, y otros efectos adversos con una incidencia \geq 1% uno de los dos grupos de vacunación, se presenta en el [Apéndice 2.5:8]. No se reportó sarpullido de varicela, de HZ o parecido a HZ durante el período de seguimiento de 28 días; un sujeto en el grupo de la formulación refrigerada de la vacuna zoster reportó un sarpullido parecido a varicela (3 lesiones).


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


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



en el día 6 postvacunación, y se determinó por un investigador que era probable que no esté relacionado con el estudio ciego de la vacuna


No se observaron diferencias estadísticamente significantes relacionadas a las proporciones de sujetos con efectos adversos clínicos sistémicos entre los 2 grupos de formulaciones en cualquier sistema de órganos, excepto por la categoría de Trastornos en el tejido musculoesquelético y conectivo. El riesgo estimado en esta categoría fue más alto en el grupo de la formulación refrigerada que en el grupo de la formulación congelada (5.6% y 1.6%, respectivamente). Sin embargo, esta diferencia no se debió a ningún efecto adverso específico y el número de efectos reportados fue bastante bajo en ambos grupos (< 2%). Ninguno de los trastornos del tejido musculoesquelético o conectivo fueron reportados como severos en intensidad. De hecho, no se observaron diferencias significantes entre los dos grupos de formulaciones por algún efecto adverso específico (artralgia, dolor de espalda, espasmos musculares, mialgia, dolor extremo y dolor de hombros) en esta categoría de sistema de órganos.


Una comparación estadística del número y porcentaje de sujetos reportando efectos clínicos adversos sistémicos relacionados con la vacuna, a lo largo de los 29 días de seguimiento postvacunación, reportados en la tarjeta de reporte de vacunación, y otros efectos adversos con una incidencia $\geq 0\%$ en cualquiera de los dos grupos, se presenta en el [Apéndice 2.5:9]. No se observaron diferencia estadísticamente significantes relacionadas a las proporciones de sujetos con efectos adversos clínicos sistémicos relacionados con la vacuna entre los dos grupos de formulaciones.

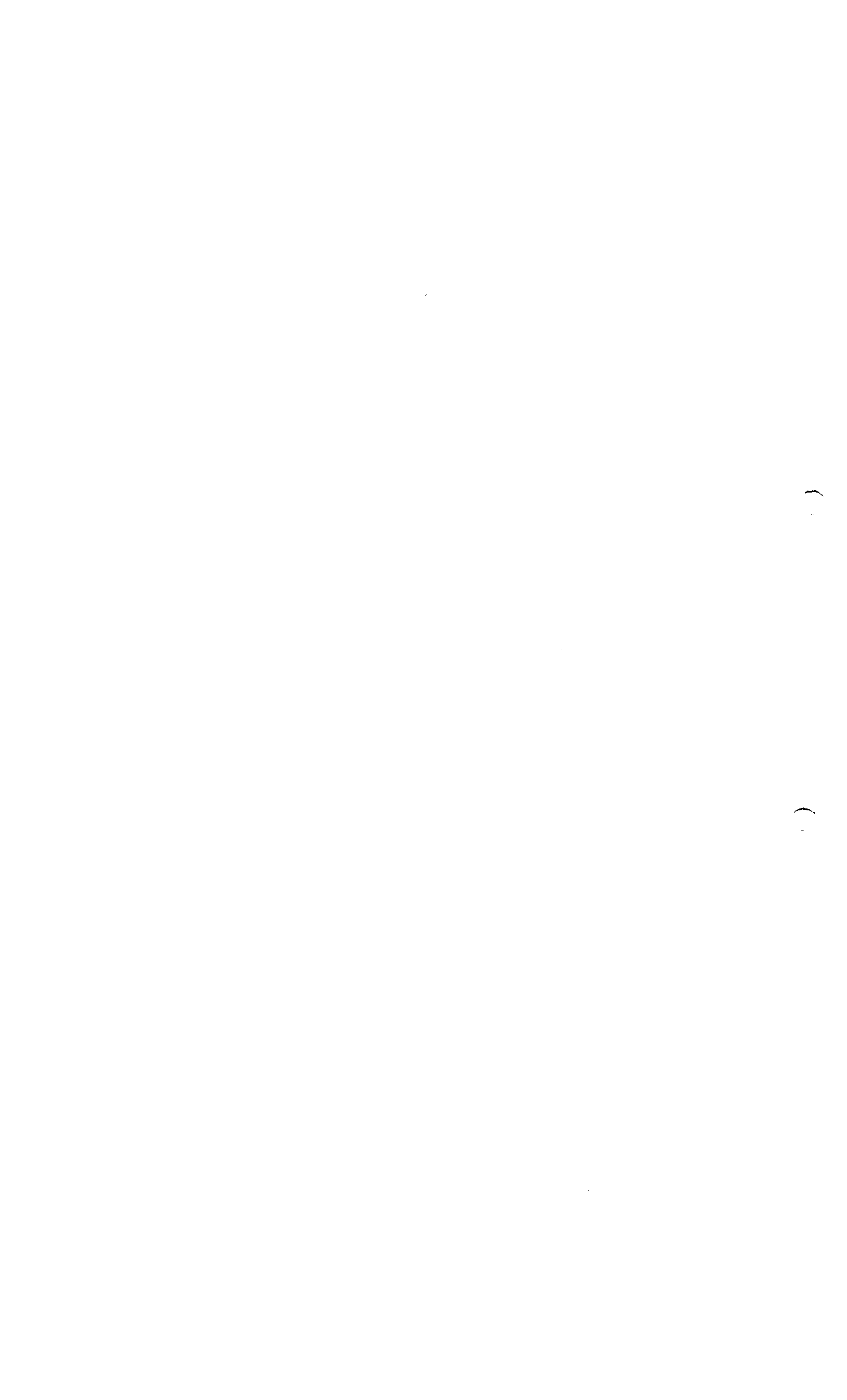
Estos datos indican que las proporciones de sujetos reportando efectos adversos sistémicos específicos son generalmente comparables entre los dos grupos de formulaciones y que ambas formulaciones, refrigerada y congelada, de la vacuna zoster son generalmente bien toleradas.

2.5.5.2.3 Muertes, Efectos adversos serios y discontinuaciones

No se reportaron muertes entre los 367 sujetos que recibieron cualquier formulación de ZOSTAVAX en el Protocolo 010 [Ref. 5.3.5.1: P010].


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




Un (1) sujeto de 72 años que recibió la formulación refrigerada de la vacuna zoster reportó un efecto adverso clínico serio en el día 7 postvacunación. Este efecto (hospitalización por gastroenteritis) fue considerado por el investigador de no estar relacionado definitivamente, a la vacuna de estudio.


Ningún sujeto discontinuó este estudio debido a un efecto adverso.

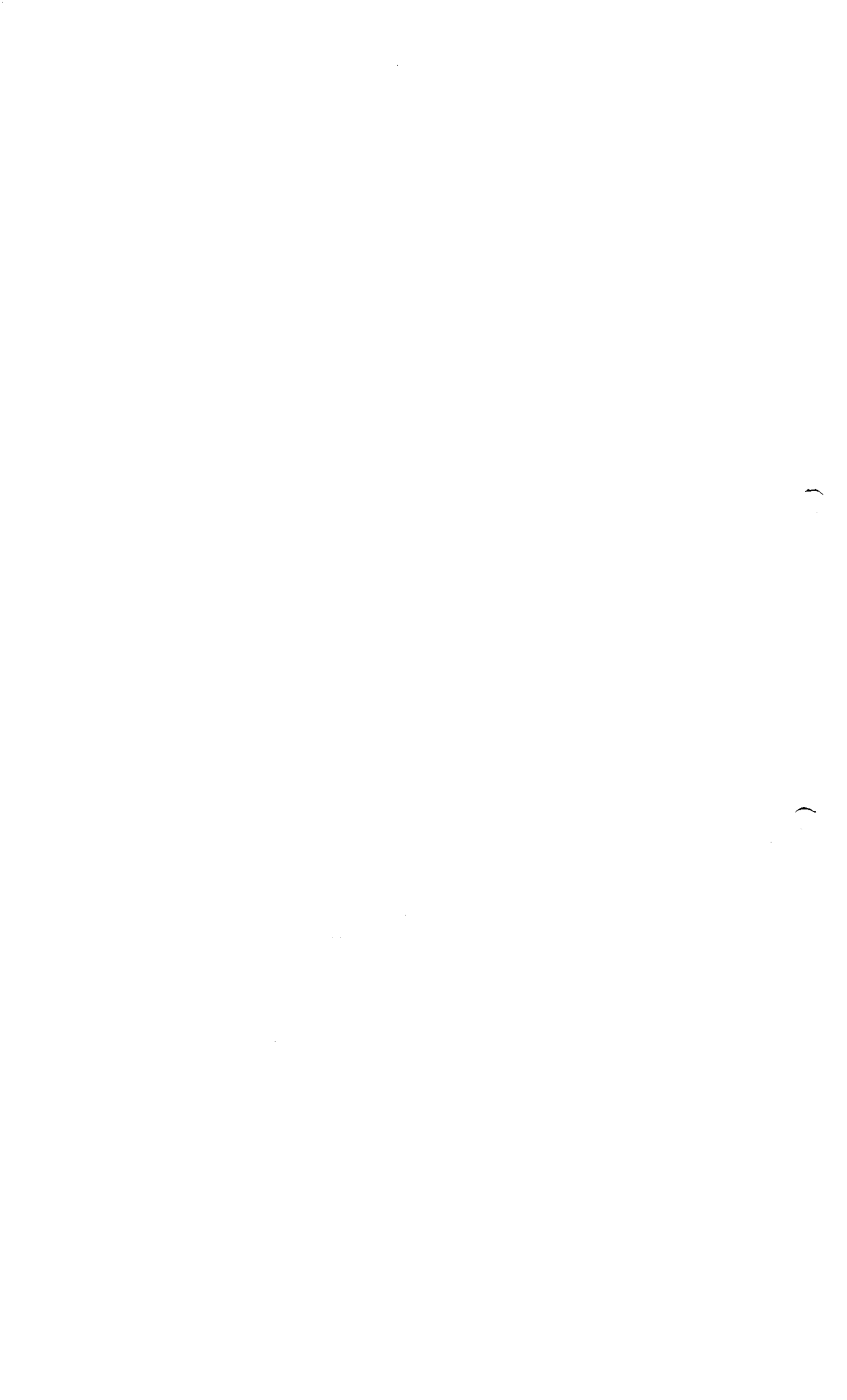
2.5.5.3 Limitaciones de la base de datos de seguridad

Los datos de seguridad demuestran que la formulación refrigerada de la vacuna zoster es generalmente bien tolerada. El número de sujetos evaluados (180 y 183 sujetos que recibieron la formulación refrigerada y la formulación congelada de la vacuna zoster, respectivamente, y que tuvieron seguimiento de seguridad postvacunación) fue razonable para ensayar los efectos adversos comunes. Si un efecto adverso no fue observado en los 180 sujetos con seguimiento postvacunación que recibieron la formulación refrigerada de la vacuna zoster, el promedio de efecto adverso verdadero fue $< 2.03\%$ (1 de cada 50 sujetos) con 97.5% confianza. Hubo un 80% de probabilidad de observar un efecto adverso ocurriendo en 1 de cada 112 sujetos (0.89%) que recibieron la formulación refrigerada de la vacuna zoster. Para un efecto adverso con una velocidad de incidencia de 1 cada 260 sujetos (0.38%), hubo un 50% de chance de observar al menos un efecto adverso. El número de sujetos que recibió la formulación refrigerada no fue adecuado para detectar efectos adversos moderadamente raros (ocurriendo a una velocidad de 1 cada 1000 o menos) o raros (ocurriendo en un promedio de 1 por 10000 o menos). Estos eventos pueden ser solamente detectados en vigilancia de rutina post-comercialización.

El agregado de 1% de urea a ZOSTAVAX constituye una modificación menor de la formulación de la vacuna y no debería causar ninguna preocupación de seguridad para esta formulación. De hecho, dos estudios clínicos previos (Protocolo 016 de ProQuad y Protocolo 051 de VARIVAX) demostraron la seguridad general y la tolerancia de las formulaciones conteniendo urea en infantes de 12 a 23 meses de edad. Además, la formulación refrigerada de Varivax (conteniendo urea) es actualmente usada a lo largo del mundo. Por lo tanto, el agregado de urea no representa una preocupación de seguridad cuando se agrega a ZOSTAVAX.


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


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



2.5.5.3.1 Plan de manejo de Riesgos

Ver [Ref. 5.3.5.4: R2] para el Plan de manejo de riesgo para ZOSTAVAX. La especificación de seguridad en ese plan coincide con que el perfil de seguridad de la vacuna es aceptable, con no señales de seguridad habiéndose identificado en ninguno de los estudios clínicos en el programa de desarrollo clínico de ZOSTAVAX. Un enfoque multifacético es propuesto, incluyendo farmacovigilancia pasiva de rutina, expansión de ZOSTAVAX al Programa de Identificación de Virus de Varicela-Zoster (VZV IP), y un registro para monitorear las consecuencias en mujeres que podrían inadvertidamente haberse expuesto a la vacuna zoster durante el embarazo.

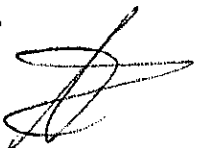
2.5.5.4 Conclusiones relacionadas a Seguridad

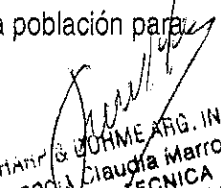
En sujetos que recibieron una dosis de la vacuna zoster, la formulación refrigerada de la vacuna zoster es generalmente bien tolerada, con una frecuencia más baja de efectos adversos en el lugar de inyección y una frecuencia similar de efectos adversos sistémicos reportados luego de la vacunación, comparados con la formulación congelada de la vacuna zoster.

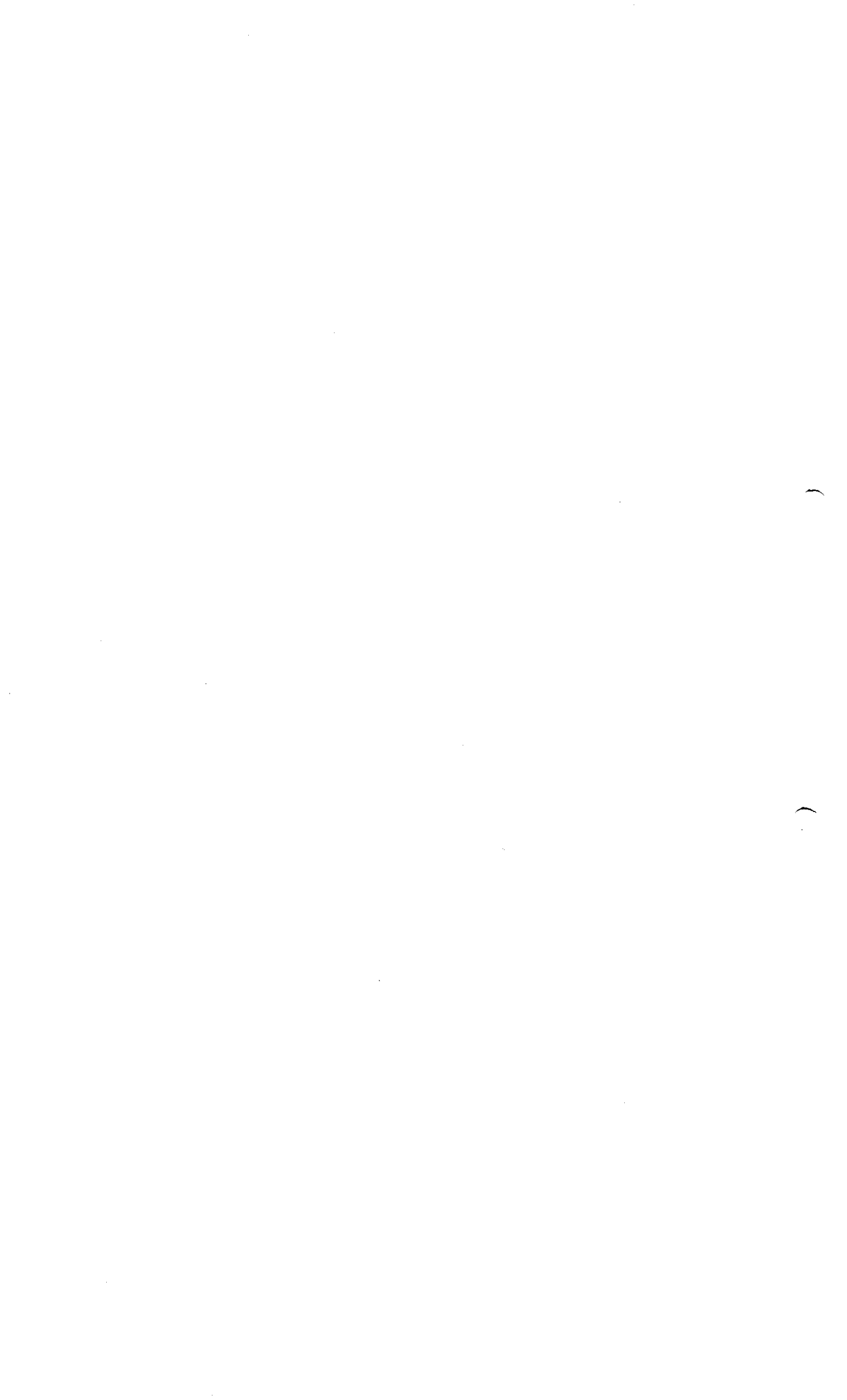
2.5.5 Conclusiones de riesgos y beneficios

La formulación congelada de ZOSTAVAX ha sido evaluada en ensayos clínicos antes de su certificación, para corroborar si es altamente eficaz en contra del HZ y sus complicaciones, que sea inmunogénica y bien tolerada. La magnitud del beneficio clínico es admirable. Datos de ensayos clínicos antes de la certificación, confirman que la vacuna tiene un muy buen perfil de seguridad. No se conocen riesgos significantes asociados con el uso de la formulación congelada de la vacuna zoster o su homólogo con una potencia más baja, VARIVAX. La vacuna ha demostrado una proporción beneficio/riesgo claramente favorable.

Los datos presentados en esta aplicación demuestran que la formulación refrigerada de la vacuna zoster es también generalmente bien tolerada e inmunogénica en adultos ≥ 50 años de edad. El análisis de datos del Protocolo 010 [Ref. 5.3.5.1: P010] muestra que la formulación refrigerada de la vacuna zoster es similar (no inferior) a la formulación congelada con respecto a la inmunogenicidad, seguridad y tolerancia. Estos datos sugieren que ambas formulaciones pueden ser usadas para la vacunación contra HZ, y que se esperaría que la formulación refrigerada tenga el mismo perfil de seguridad que la formulación congelada en la población para la que está indicada.


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


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Dra. Florencia Claudia Marrone
COORDINADORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 15241

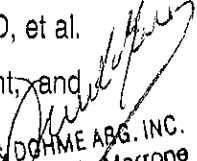


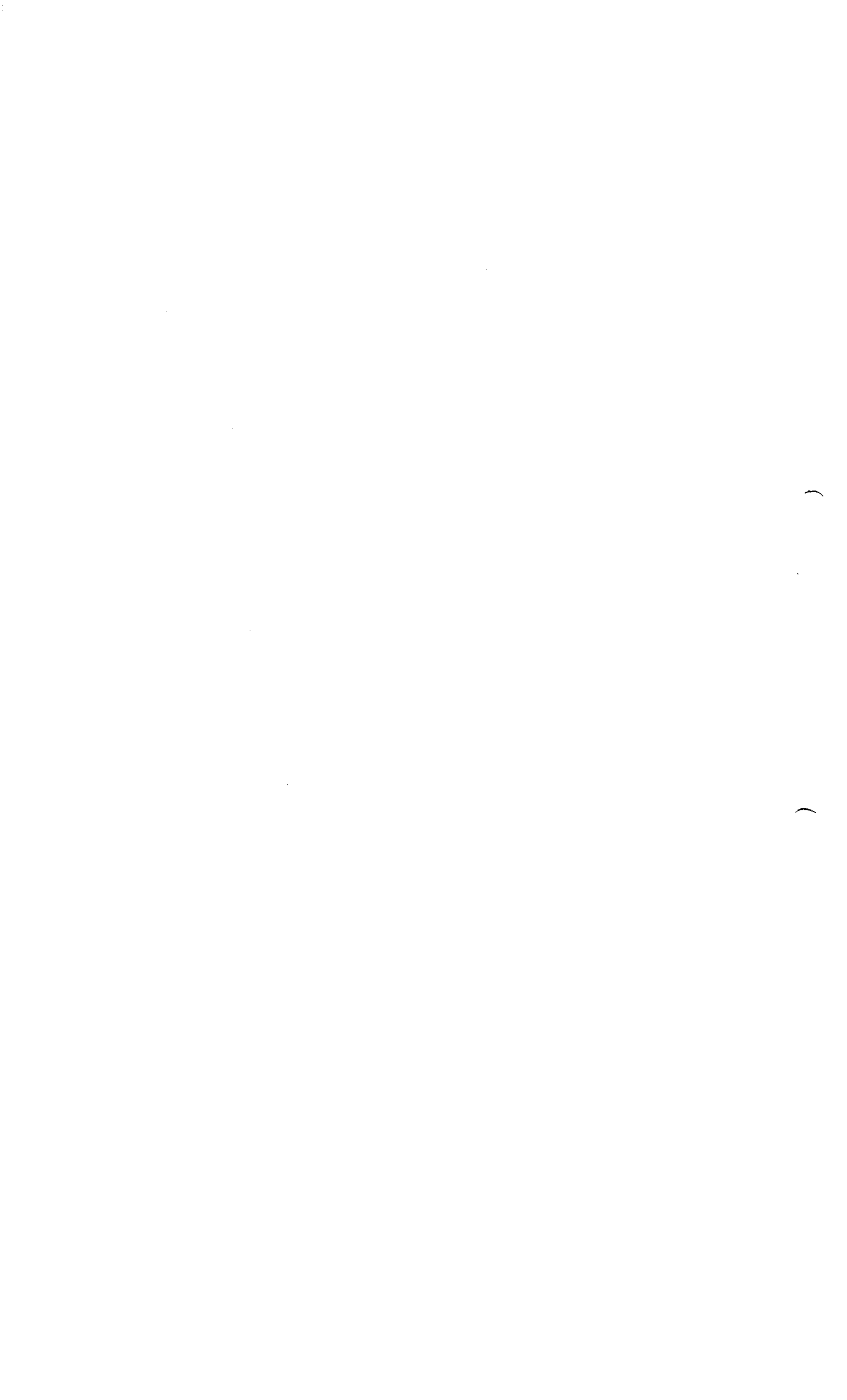
El programa de desarrollo clínico para la formulación refrigerada de la vacuna zoster es apropiado para garantizar que se apruebe. Dado el perfil de inmunogenicidad no inferior y un perfil de seguridad similar, así también como la capacidad de garantizar el uso de ZOSTAVAX en propiedades clínicas mas amplias, el estudio clínico presentado en esta aplicación demuestra un perfil beneficio/riesgo favorable. En particular, el perfil de seguridad de la formulación refrigerada de la vacuna zoster es similar al de la formulación congelada. No se han identificado efectos adversos específicos diferentes de los reportados con la formulación congelada. Esta aplicación por lo tanto, garantiza un cambio de formulación hacia la formulación refrigerada de la vacuna zoster. Con la excepción de las condiciones de almacenamiento, la indicación de la formulación refrigerada de la vacuna zoster es idéntica a la de la formulación congelada. En conclusión, basado en una comparación clínica de seguridad, tolerancia e inmunogenicidad, la formulación refrigerada de la vacuna zoster puede ser utilizada en lugar de la formulación congelada. La formulación refrigerada es inmunogénica y bien tolerada.

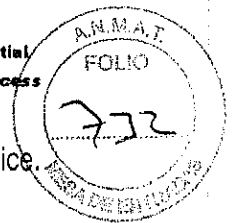
2.5.7 Referencias de literatura

4. [Ref. 5.4:4] Hope-Simpson RE. The nature of herpes zoster: a long-term study and a new hypothesis (section of general practice). Proc R Soc Med 1965; 59:9-20.
5. [Ref. 5.4:5] Ragozzino MW, Melton LJ, III, Kurland LT, Chu CP, Perry HO. Population-based study of herpes zoster and its sequelae. Medicine (Baltimore) 1982;61(5):310-6.
6. [Ref. 5.4:6] Straus SE, Reinhold W, Smith HA, Ruyechan WT, Henderson DK, Blaese RM, et al. Endonuclease análisis of viral DNA from varicella and subsequent zoster infections in the same patient. N Engl J Med 1984;311(21):1362-4.
7. [Ref. 5.4:7] Burgoon CF, JS, Baldrige GD. The natural history herpes zoster. JAMA 1957;164(3):265-9.
8. [Ref. 5.4:8] Kost RG, Strays SE. Postherpetic neuralgia – pathogenesis, treatment, and prevention. N Engl J Med 1966;335(1):32-42.
9. [Ref. 5.4:9] Gnann JW, Jr., Whitley RJ. Herpes zoster. N Engl J Med 2002;347(5):340-6.
10. [Ref. 5.4:10] Schmader K. Herpes zoster in older adults. Clin Infect Dis 2001; 32:1481-6.
11. [Ref. 5.4:11] Straus SE, Ostrove JM, Inchauspé G, Feiser JM, Freifeld A, Croen KD, et al. Varicella*zoster virus infections: biology, natural history, treatment, and prevention (NIH Conference). Ann Intern Med 1988;108(2):221-37.

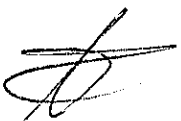

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Dr. ALFREDO WILKINSON
Director Médico
Apoderado

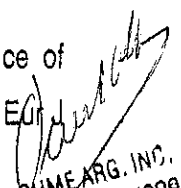

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Dra. Florencia Claudia Marrone
CO-DIRECTORA TÉCNICA
MATRICULA NACIONAL 15241






12. [Ref. 5.4:12] McGregor RM. Herpes zoster, Chicken-pox, and cancer in general practice. Br Med J 1957;1:84-7.
13. [Ref. 5.4:13] Harding SP, Lipton JR, Wells JCD. Natural History of herpes zoster ophthalmicus: predictors of postherpetic neuralgia and ocular involvement. Br J Ophthalmol 1987;71:353-8.
14. [Ref. 5.4:14] Donahue JG, Choo PW, Manson JE, Patt R. The incidence of herpes zoster. Arch Inter Med 1995;155:1605-9.
15. [Ref. 5.4:15] Hope-Simpson RE. Postherpetic neuralgia. J R Coll Gen Pract 1975;25:571-5.
16. [Ref. 5.4:16] de Moragas JM, Kierland RR. The outcome of patients with herpes zoster. AMA Arch Dermatol 1957;75:193-6.
17. [Ref. 5.4:17] Brisson M, Edmunds WJ. Epidemiology of Varicella-Zoster Virus in England and Wales. J Med Virol 2003;70:S9-S14.
18. [Ref. 5.4:18] Opstelten W, Mauritz JW, de Wit NJ, van Wijck AJM, Stalman WAB, van Essen GA. Herpes zoster and postherpetic neuralgia: incidence and risk indicators using a general practice research database. Fam Pract 2002;19(5):471-5.
19. [Ref. 5.4:19] di Luzio Papparatti U, Arpinelli F, Visoná G. Herpes zoster and its complications in Italy: An observational survey. J Infect 1999;38:116-9.
21. [Ref. 5.4:21] Law BJ, Chateau D, Walld R, Roos LL. Temporal trends in the annual population-based incidence of herpes zoster by age and gender: Manitoba, 1979-1988. 6th Canadian Immunization Conference; 2004 Dec 5-8. Montreal Wuebec, Canada, 2004.
22. [Ref. 5.4:22] Czernichow S, Dupuy A, Flahault A, Chosidow O. Herpes Zoster: incidence study among sentinel general practitioners. Ann Dermatol Venereol 2001; 128:497-501.
23. [Ref. 5.4:23] Chidiac C, Bruxelles J, Daures J-P, Hoang-Xuan T, Morel P, Leplege A, et al. Characteristics of patients with herpes zoster on presentation to practitioners in France. CID 2001;33:62-9.
25. [Ref. 5.4:25] Bowsher D. The Lifetime occurrence of herpes zoster and prevalence of post-herpetic neuralgia: a retrospective survey in an elderly population. Eur Pain 1999;3:335-42.

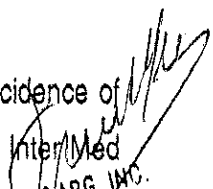

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC
Dr. ALFREDO WILKINSON
Director Medico
Apoderado

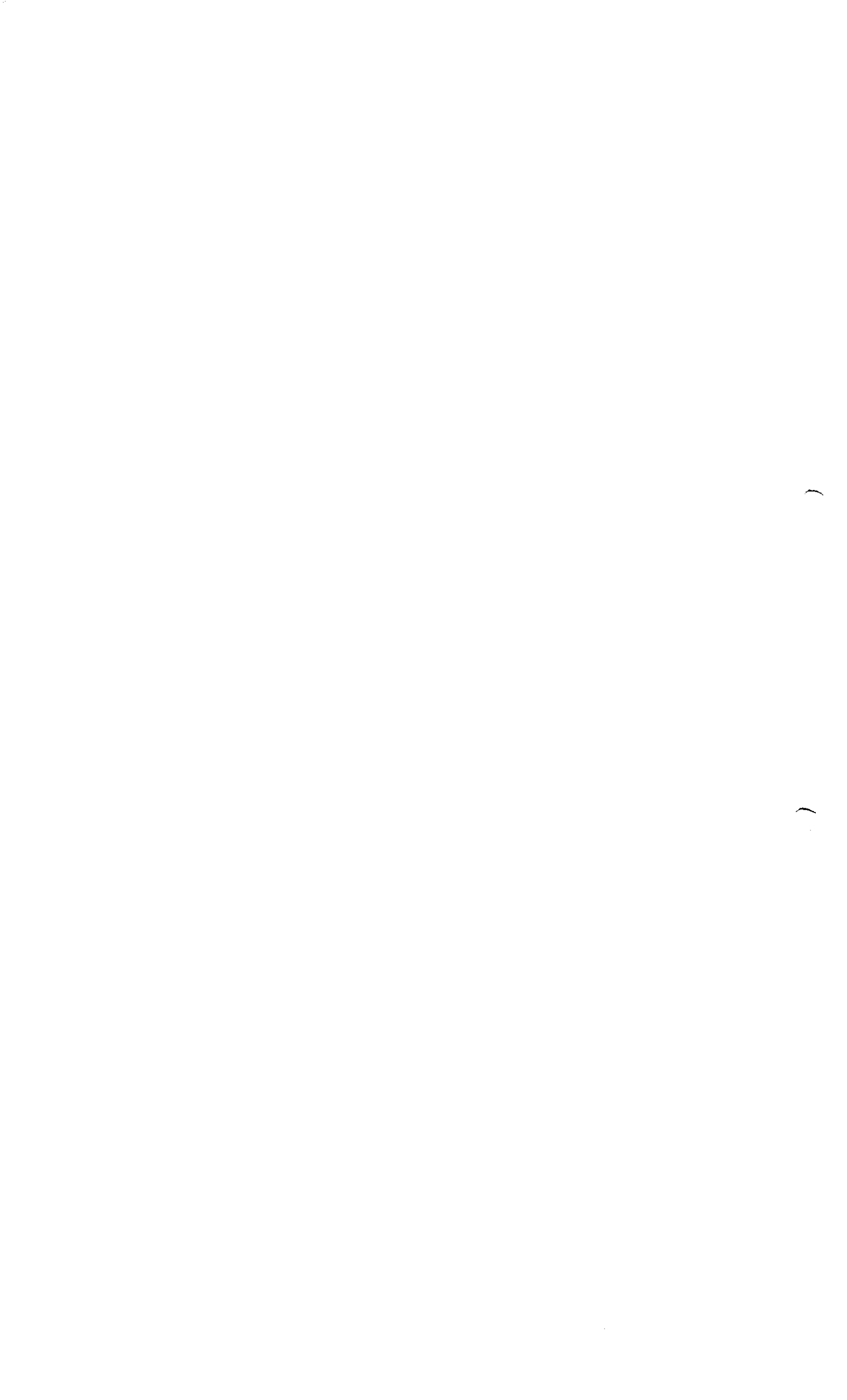

MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.
Farm. Florencia Claudia Marrone
CO-DIRECTORA TECNICA
MATRICULA NACIONAL 15241

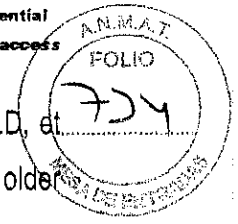


26. [Ref. 5.4:26] Petersen KL, Rice FL, Suess F, Berro M, Rowbotham MC. Relief of postherpetic neuralgia by surgical removal of painful skin, *Pain* 2002;98:119-26.
27. [Ref. 5.4:27] Papagallo M, Oaklander AL, Quatrano-Piacentini AL, Clark MR, Raja SN, Heterogenous patterns of sensory dysfunction in postherpetic neuralgia suggest multiple pathophysiologic mechanism. *Anesthesiology* 2009;92(3):691-8.
31. [Ref. 5.4:31] Arani RB, Soong S-J, Weiss HL, Wood MJ, Fiddian PA, Gnann JW, et al. Phase specific analysis of herpes zoster associated pain data: a new statistical approach. *Stat Med* 2001;20:2429-39.
32. [Ref. 5.4:32] Dworkin RH, Portenoy RK. Proposed classification of herpes zoster pain (Abstract). *Lancet* 1994; 343(8913):1648.
33. [Ref. 5.4:33] Cunningham AL, Dworkin RH. The management of post-herpetic neuralgia. If early treatment fails, patients should be referred to pain clinics. *BMJ* 2000;321:778-9.
34. [Ref. 5.4:34] Dworkin RH, Carrington D, Cunningham A, Kost RG, Levin MJ, McKendrick MW, et al. Assessment of pain in herpes zoster: lessons learned from antiviral trials. *Antiviral Res* 1997;33:73-85.
42. [Ref. 5.4:42] Wood MJ, Kay R, Dworkin RH, Soong S-J, Whitley RJ. Oral acyclovir therapy accelerates pain resolution in patients with herpes zoster: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Infect Dis* 1996;22(2):341-7.
47. [Ref. 5.4:47] Watson CPN, Watt VR, Chipman M, Birkett N, Evans RJ. The prognosis with postherpetic neuralgia. *Pain* 1991; 46:195-9.
48. [Ref. 5.4:48] Rogers RS, III, Tindall JP. Geriatric herpes zoster. *J Am Geriatr Soc* 1971;19(6):495-504.
49. [Ref. 5.4:49] Jung BF, Johnson RW, Griffin DRJ, Dworkin RH. Risk factors for postherpetic neuralgia in patients with herpes zoster. *Neurology* 2004;62:1545-51.
50. [Ref. 5.4:50] Crooks RJ, Jones DA, Fiddian AP. Zoster-associated chronic pain: An overview of clinical trials with acyclovir. *Scand J Infect Dis Suppl* 1991;78:62-8.
127. [Ref. 5.4:127] Insigna RP, Itzler RF, Pellissier JM, Saddier P, Nikas AA. The incidence of Herpes Zoster in a United States Administrative Database. *J Gen Intern Med* 2005;20:748-53.


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






128. [Ref. 5.4:128] Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. N Engl J Med 2005;252(22):2271-84.


2.5.7 Apéndice

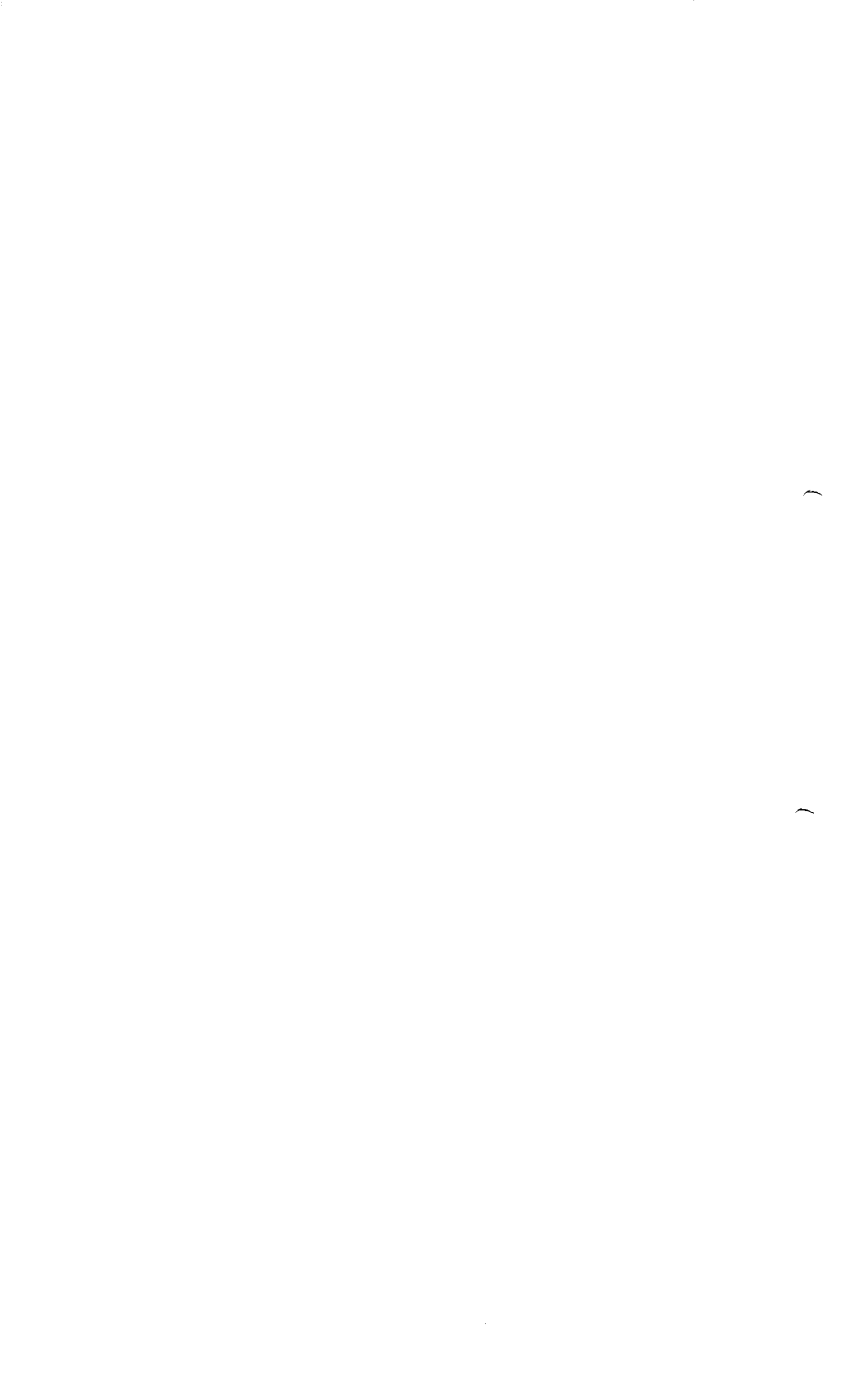
Apéndice 2.5:1

Aprobaciones de ZOSTAVAX a lo largo del mundo

País	Fecha de Licencia Actual
EE.UU.	25-Mayo-2006
Unión Europea	23-Mayo-2006
Australia	2-Mayo-2006


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


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



APÉNDICE 2.5 : 2

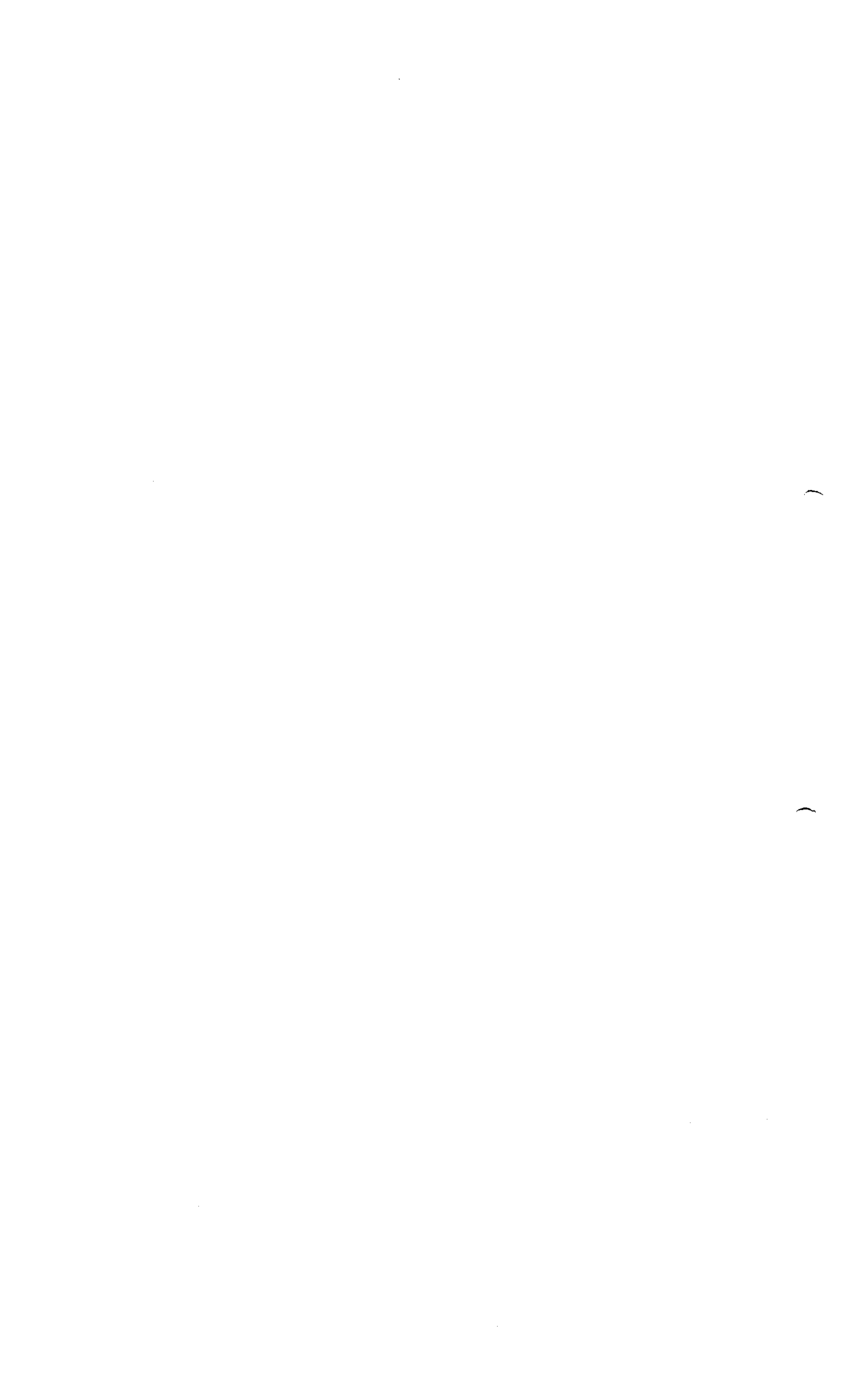
Descripción de la Inmunogenicidad y Seguridad Clínica en el Protocolo 010

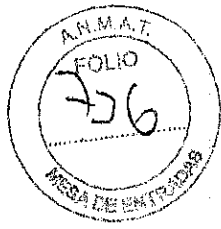
[Ref]	Investigador Primario (Prot. No.)	Metodología	Población de Estudio		Diagnóstico / Criterio de Inclusión	Posología / Duración	Criterio de Evaluación	Resultados
			M	F				
[Ref. 5.3.5.1 :P010]	Multicentro (010)	Al azar, controlado, doble ciego, estudio multicentro	165	203	Positivo en antecedentes de Varicela, negativo en antecedentes de HZ (herpes Zoster), sujetos femeninos o masculinos \geq 50 años de edad (las mujeres tenían que ser postmenopáusicas o tener test de embarazo de orina o de suero negativo). Los sujetos tenían que tener: ningún antecedente de reacción de hipersensibilidad a la gelatina, neomicina, o ningún componente de la vacuna; ninguna recepción de alguna vacuna anterior de varicela o zoster, ningún producto de inmunoglobulina y/o sangre dado en el rango de 5 meses antes de la vacunación o esperado a dar durante los 28 días luego de la vacunación; ninguna vacuna de virus vivos dadas en el rango de 4 semanas antes de o esperada durante los 28 días luego de la vacunación; ninguna vacuna de virus vivos inactivados dados durante 7 días antes de la vacunación, o esperada a dar durante los 28 días luego de la vacunación; ninguna enfermedad intercurrente aguda o enfermedad significativa; ninguna disfunción inmune causada por una condición médica, uso de terapia inmunosupresiva, u otra causa; ningún uso concomitante de terapia antiviral con actividad en contra del herpesvirus, y no participación en una droga que se esté investigando o algún estudio de vacuna en el rango de 30 días antes de la vacunación.	Los sujetos fueron divididos al azar en una proporción 1:1 para recibir una dosis de ya sea ZOSTAVAX con PGSU (~45000 UFP/0.65 mL dosis) o ZOSTAVAX con PGS (~57000 UFP/0.65 mL); el proceso fue estratificado en una proporción 1:2 por grupo de edad (50 a 59 años y \geq 60 años, respectivamente). Los sujetos fueron controlados por seguridad en los 28 días postvacunación. Muestras de sangre fueron obtenidas en el Día 1 y en la Semana 4 para ensayar la respuesta del anticuerpo VZV.	IMMUNOGENECIDAD: Puntos co-primarios: (1) el título medio geométrico (GMT) del título de anticuerpo de virus de varicela zoster (VZV) medido por el ensayo inmunobosrvante ligado a enzima de glicoproteína (gpELISA) en la semana 4 postvacunación en cada grupo de vacunación; (2) el Incremento promedio geométrico en veces (GMFR) de los títulos de anticuerpo de VZV desde la prevacunación hasta la semana 4 postvacunación en el grupo con ZOSTAVAX con PGSU. Puntos secundarios: el GMFR de los títulos de anticuerpo de VZV de la prevacunación hasta la semana 4 postvacunación en el grupo de ZOSTAVAX con PGS es aceptable. SEGURIDAD: Parámetro de interés primario: la ocurrencia de experiencias adversas serias relacionadas con la vacuna. Otros parámetros de seguridad: La ocurrencia de sarpujido de varicela, parecido a varicela, de HZ, y parecido a HZ, y los efectos adversos en el lugar de inyección documentados en la Tarjeta de Reporte de Vacunación, y los efectos adversos clínicos sistémicos.	1) El GMT de las respuestas de anticuerpo VZV a las 4 semanas postvacunación inducidas por la formulación refrigerada estable (ZOSTAVAX con PGSU) es similar a la inducida por la formulación congelada (ZOSTAVAX con PGS). 2) La respuesta del anticuerpo a ZOSTAVAX con PGSU es aceptable. 3) La respuesta del anticuerpo a ZOSTAVAX con PGS es aceptable. 4) ZOSTAVAX con PGSU es generalmente bien tolerada, con una menor frecuencia de efectos adversos en el sitio de inyección y una frecuencia similar de efectos adversos sistémicos reportados luego de la vacunación, comparado con ZOSTAVAX con PGS.

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









APÉNDICE 2.5 :3
Análisis Estadístico (No inferioridad) del Título de Anticuerpo gpELISA VZV a la semana 4 postvacunación
(Población Pre-protocolo)

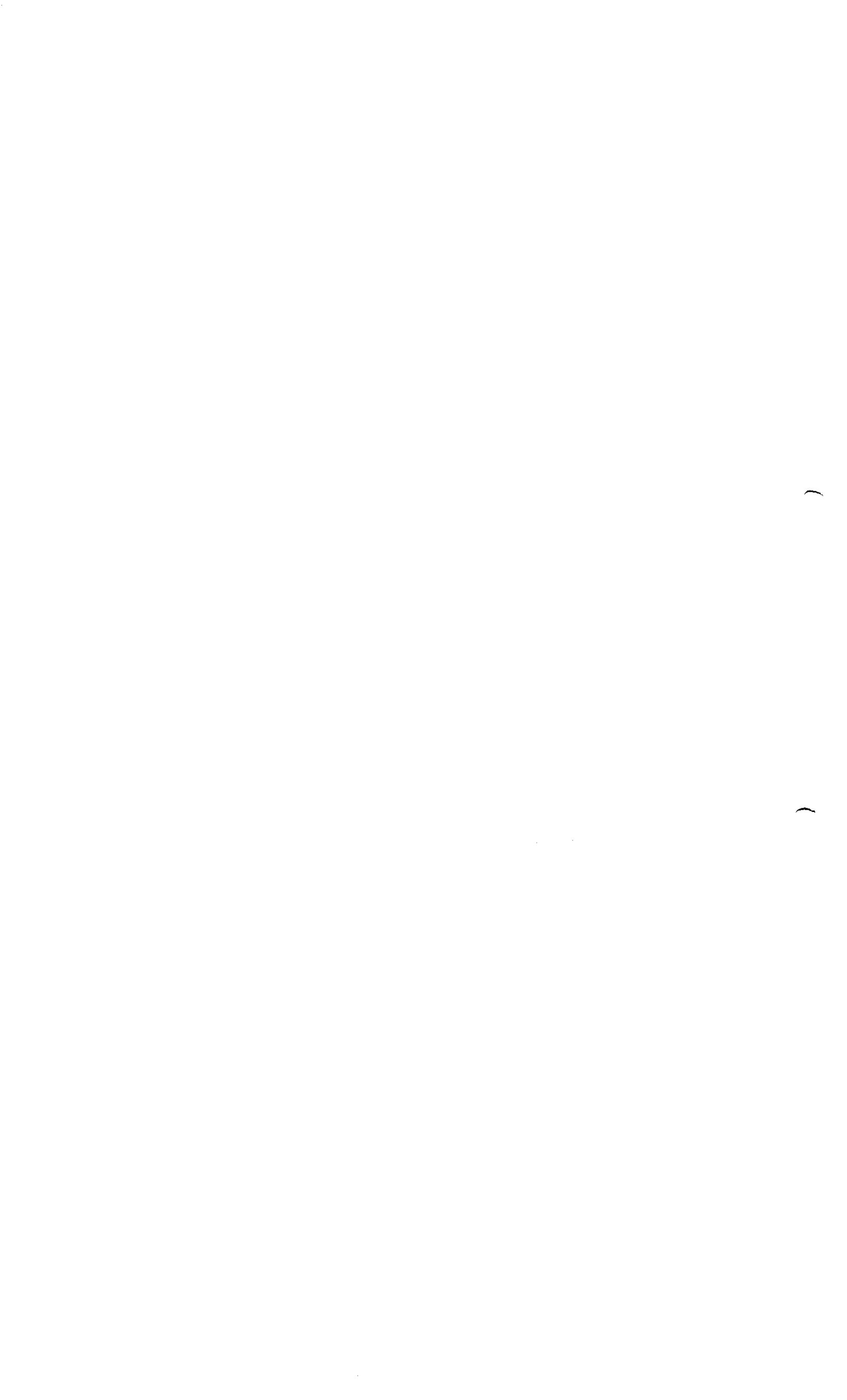
Punto final	ZOSTAVAX con PGSU (N=182)		ZOSTAVAX con PGs (N=185)		Proporción GMT estimada (PGSU/PGS) (IC 95%)†	Valor pf	Conclusión
	n	GMT estimado†	n	GMT estimado†			
GMT	182	727.4	185	834.4	0.87 (0.71, 1.07)	0.005	Similar

† Las respuestas, GMT, ICs 95%, y el valor p estimados para la evaluación de no inferioridad (GMT [PGSU/PGS]>0.67) son computadas basados en un modelo de regresión longitudinal ajustado para los títulos de anticuerpo VZV, edad (años), y centro de estudio antes de la vacunación. El valor p para evaluar la interacción tratamiento-por-estrato-de-edad fue de 0.496. El valor p para evaluar la interacción tratamiento-por-centro fue 0.656.
 N = número de sujetos vacunados
 n = número de sujetos que tuvieron resultados ya sea en la línea base o en la semana 4, contribuyendo al análisis de inmunogenecidad.

[Ref. 5.3.5.1: P010]


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


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





APÉNDICE 2.5.4
Análisis estadístico de GMFR (Aceptabilidad) del Título de anticuerpo VZV desde la prevacunación hasta la semana 4 postvacunación por grupo de vacunación (por Población de Protocolo)

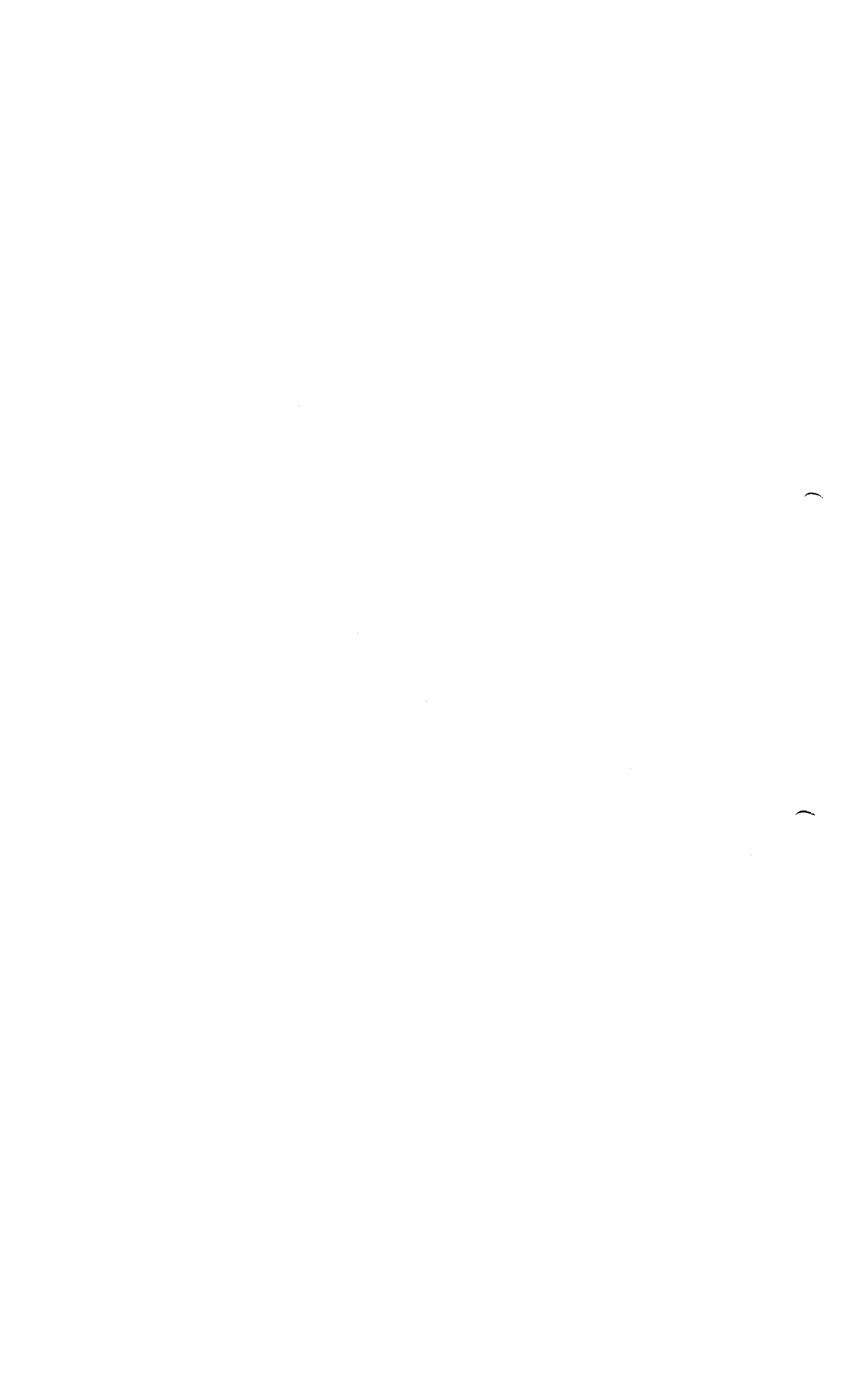
Punto Final	ZOSTAVAX con PGSU (N=182)				ZOSTAVAX con PGS (N=185)			
	n	GMFR estimado (IC 95%)†	Valor p‡	Conclusión‡	n	GMFR estimado (IC 95%)†	Valor p‡	Conclusión‡
GMFR	174	2.6 (2.2, 3.0)	<0.001	Aceptable	177	2.9 (2.4, 3.4)	<0.001	Aceptable

† El valor p para la evaluación de la aceptabilidad para el GMFR (>1.2) es computado basado en la prueba-t. Los ICs 95% son también computados basados en una distribución t.
 ‡ Un límite menor de IC 95% en el GMFR siendo > 1.2 implica que el GMFR es estadísticamente mayor que el límite clínicamente relevante prespecificado de 1.2 y permite una conclusión de aceptabilidad de la formulación. El valor p para evaluar la aceptabilidad (≤ 0.025) también respalda esta conclusión. Estos resultados son también aceptables basados en el límite requerido de FDA de 1.4.
 N = Número de sujetos vacunados.
 n = Número de sujetos que tuvieron resultados evaluables válidos tanto en la línea base como en la semana 4 postvacunación.

[Ref. 5.3.5.1: P010]


 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



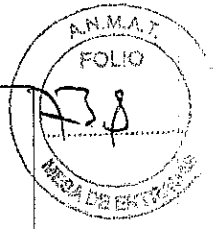
APÉNDICE 2.5:5
Análisis Estadístico de las Experiencias Adversas Clínicas
(Días 1 a 28 postvacunación)

	ZOSTAVAX con PGSU (N=182)		ZOSTAVAX con PGS (N=185)		Diferencia de riesgo estimada en Puntos de Porcentaje (IC 95%)
	n	Riesgo estimado (%)	n	Riesgo estimado (%)	
Número de sujetos vacunados	182		185		
Número de sujetos sin seguimiento	2		2		
Sujetos con seguimiento	180		183		
Número (%) de sujetos vacunados					
Sin experiencia adversa	98	(54.2)	82	(45.0)	-9.2 (-19.1, 0.8)
Con una o más experiencias adversas	82	(45.8)	101	(55.0)	-10.5 (-20.2, -0.6)
Experiencias adversas en el sitio de inyección	64	(35.8)	85	(46.3)	-2.2 (-10.5, 6.0)
Experiencias adversas sistémicas	34	(19.0)	39	(21.2)	-9.4 (-19.2, 0.6)
Con experiencias adversas relacionadas a la vacuna §	68	(38.0)	87	(47.4)	-10.5 (-20.2, -0.6)
Experiencias adversas en el sitio de inyección	64	(35.8)	85	(46.3)	-0.4 (-5.5, 4.7)
Experiencias adversas sistémicas	10	(5.6)	11	(6.0)	0.5 (-1.5, 3.1)
Con experiencias adversas serias	1	(0.5)	0	(0.0)	0.0 (-2.1, 2.1)
Con experiencias adversas sistémicas relacionadas con la vacuna	0	(0.0)	0	(0.0)	
Que murieron	0	(0.0)	0	(0.0)	N/A
Discontinuaron debido a experiencias adversas	0	(0.0)	0	(0.0)	N/A
Discontinuaron debido a experiencias adversas relacionadas con la vacuna	0	(0.0)	0	(0.0)	N/A
Discontinuaron debido a experiencias adversas serias	0	(0.0)	0	(0.0)	N/A
Discontinuaron debido a experiencias adversas serias relacionadas con la vacuna	0	(0.0)	0	(0.0)	N/A

El riesgo estimado en proporción se calcula como un promedio corregido de los riesgos observados estratificados por grupo de edad con correcciones proporcionales al número total de sujetos en cada grupo de edad. Los intervalos de confianza son computados basados en un método asintótico para la diferencia de dos proporciones binomiales.

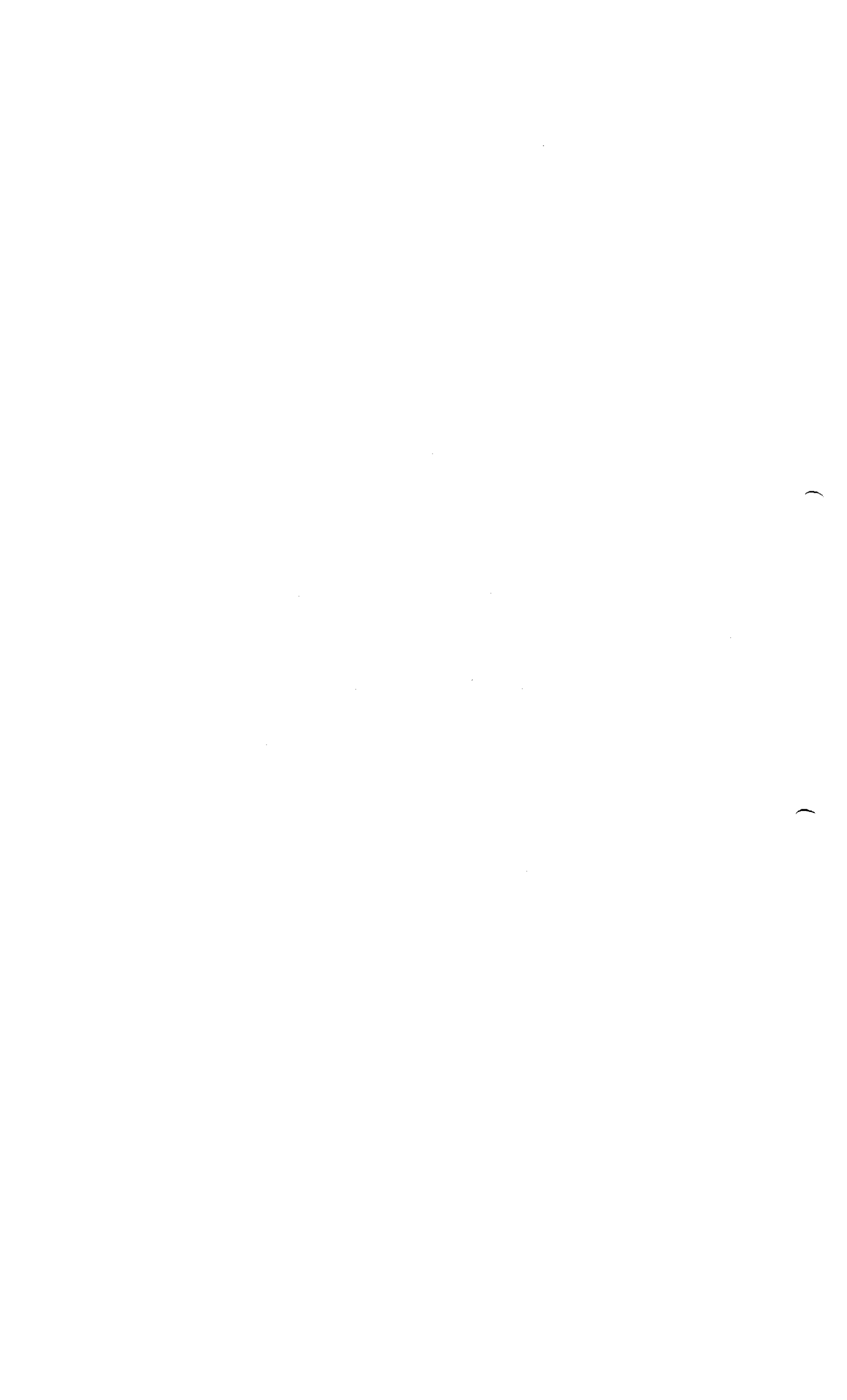
§ Definido por el investigador de ser posible, probable o definitivamente relacionado a la vacuna en estudio.

El riesgo estimado = Sujeto discontinuado de terapia.
 Los riesgos son calculados basados en el número de sujetos con días de seguimiento de 1 a 28 postvacunación.
 N = número de sujetos vacunados
 n = número de sujetos reportando experiencias adversas en la categoría respectiva.



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

[Ref: 305 a: P010]
 MERCK SHARP & DOHME, INC.
 Kenilworth, NJ, USA
 07033-1624





Apéndice 2.5:6
Resumen de Características de sujeto por Grupo de Vacunación

	ZOSTAVAX con PGSU (N=182) n (%)	ZOSTAVAX con PGS (N=185) n (%)
Género		
Masculino	85 (46.7)	79 (42.7)
Femenino	97 (53.3)	106 (57.3)
Edad (años)		
50 a 59	66 (36.3)	69 (37.3)
60 a 69	69 (37.9)	71 (38.4)
≥70	47 (25.8)	45 (24.3)
Promedio	63.4	63.2
DS	9.25	8.44
Mediana	62.0	63.0
Rango	50 a 88	50 a 85
Masculino	50 a 81	50 a 77
Femenino	50 a 88	50 a 85
Raza		
Sudeste de Asia o China	6 (3.3)	6 (3.2)
Asiáticos	1 (0.5)	4 (2.2)
Negros	19 (10.4)	15 (8.1)
Hispanoamericanos	30 (16.5)	34 (18.4)
Indios	1 (0.5)	0 (0.0)
Americanos Nativos	1 (0.5)	0 (0.0)
Blancos	124 (68.1)	126 (68.1)
N = Número de sujetos vacunados en cada grupo		
n = Número de sujetos en cada categoría		

[Ref. 5.3.5.1: P010]

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



APÉNDICE 2.5.7
Análisis estadístico de las experiencias adversas en el sitio de inyección (Incidencia $\geq 1\%$ en uno o ambos grupos de vacunación)
Días 1 al 5 postvacunación

	ZOSTAVAX con PGSU (N=182)		ZOSTAVAX con PGS (N=185)		Diferencia de riesgo estimado en puntos de porcentaje (IC 95%)§	Valor p §
	n	Riesgo estimado † (%)	n	Riesgo estimado (%)		
Número de sujetos vacunados	182		185			
Sujetos con seguimiento	180		183			
Sujetos sin seguimiento	2		2			
Número (%) de sujetos con una o mas experiencias adversas en el sitio de inyección	64	(35.8)	84	(45.7)		
Eritema en el sitio de inyección †	52	(29.1)	65	(35.3)	-6.3 (-15.6, 3.1)	0.190
Dolor en el sitio de inyección †	48	(26.8)	70	(38.1)	-11.2 (-20.8, -1.8)	0.019
Prurito en el sitio de inyección	13	(7.3)	15	(8.2)	-0.9 (-6.7, 4.8)	
Sarpullido en el sitio de inyección	1	(0.6)	2	(1.1)	-0.5 (-3.4, 2.0)	
Hinchazón en el sitio de inyección †	44	(24.7)	60	(32.6)	-7.9 (-16.9, 1.1)	0.083
Calentamiento en el sitio de inyección	3	(1.7)	2	(1.1)	0.6 (-2.5, 3.9)	

† El riesgo estimado en proporción se calcula como un promedio corregido de los riesgos observados estratificados por grupo de edad con correcciones proporcionales al número total de sujetos en cada grupo de edad.

§ La diferencia de riesgo se calcula sustrayendo el riesgo estimado para el grupo PGS del grupo PGSU. El intervalo de confianza en la diferencia del riesgo y el valor p para la evaluación de la diferencia de riesgo, se computa basado en el método asintótico para la diferencia de dos proporciones binomiales. Los valores p se proporcionan solo para eventos documentados en la Tarjeta de Reporte de Vacunación.

† Estos ítems fueron documentados en la TRV.

A pesar de que un sujeto podría haber tenido 2 o mas experiencias adversas en una misma categoría (por ejemplo, múltiples episodios de eritema), se cuenta al sujeto solo una vez por categoría. El mismo sujeto podría aparecer en diferentes categorías de experiencias adversas.

N = Número de sujetos vacunados

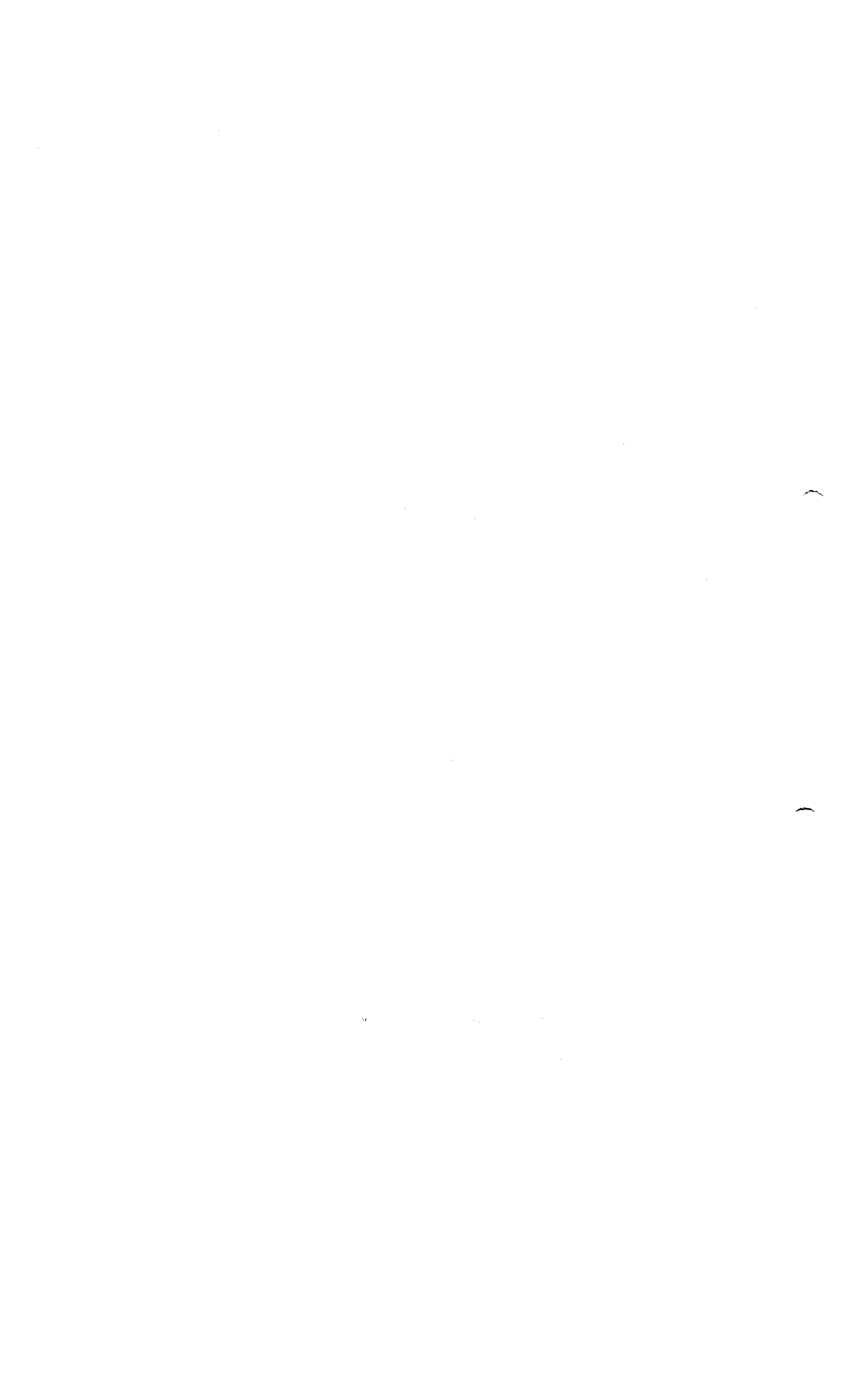
n = número de sujetos en la categoría respectiva

[Ref. 5.3.5.1: P010]

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



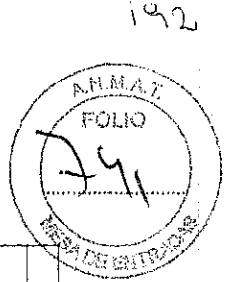



Apéndice 2.5:8
Análisis estadístico de las experiencias adversas Clínicas Sistémicas por Clase de sistema de Órgano (Incidencia $\geq 1\%$ en uno o ambos grupos de vacunación)
Días 1 al 28 postvacunación

	ZOSTAVAX con PGSU (N=182)		ZOSTAVAX con PGS (N=185)		Diferencia de riesgo estimado ² en puntos de porcentaje (IC 95%)
	n	Riesgo estimado ¹ (%)	n	Riesgo estimado (%)	
Número de sujetos vacunados	182		185		
Sujetos con seguimiento	180		183		
Sujetos sin seguimiento	2		2		
Número (%) de sujetos con una o más experiencias adversas sistémicas.	34	(19.0)	39	(21.2)	
Trastornos del oído y laberinto	1	(0.5)	2	(1.1)	-0.5 (-3.3, 2.0)
Trastornos Gastrointestinales	3	(1.7)	6	(3.2)	-1.6 (-5.5, 2.0)
Diarrea	2	(1.1)	1	(0.5)	0.6 (-2.0, 3.5)
Nauseas	2	(1.1)	2	(1.1)	0.0 (-2.9, 3.1)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	3	(1.7)	3	(1.6)	0.1 (-3.3, 3.5)
Fatiga	1	(0.6)	2	(1.1)	-0.5 (-3.5, 2.2)
Trastornos del sistema inmune	2	(1.1)	3	(1.6)	-0.5 (-3.7, 2.5)
Alergia estacional	1	(0.6)	3	(1.6)	-1.1 (-4.2, 1.6)
Infecciones e infestaciones	5	(2.8)	9	(4.9)	-2.1 (-6.7, 2.1)
Nasofaringitis	2	(1.1)	1	(0.6)	0.5 (-2.1, 3.5)
Infección del tracto respiratorio superior	1	(0.6)	2	(1.1)	-0.5 (-3.4, 2.2)
Daño, envenenamiento y Complicaciones de procedimiento	4	(2.2)	3	(1.6)	0.6 (-2.8, 4.1)
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético	10	(5.6)	3	(1.6)	3.9 (0.1, 8.5)
Artralgia	2	(1.1)	1	(0.6)	0.5 (-2.1, 3.5)
Dolor de espalda	2	(1.1)	1	(0.5)	0.6 (-2.1, 3.6)
Mialgia	3	(1.7)	2	(1.1)	0.6 (-2.4, 3.9)
Trastornos del sistema nervioso	7	(3.9)	9	(4.9)	-0.9 (-5.7, 3.7)
Mareos	0	(0.0)	3	(1.6)	-1.6 (-4.7, 0.5)
Dolor de Cabeza	6	(3.4)	6	(3.2)	0.1 (-4.1, 4.4)
Trastornos mediastinales, torácicos y respiratorios	1	(0.5)	5	(2.7)	-2.2 (-5.8, 0.6)
Tos	1	(0.5)	3	(1.6)	-1.1 (-4.2, 1.6)

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





Apéndice 2.5:8 (Continuación)
Análisis estadístico de las experiencias adversas Clínicas Sistémicas por Clase de sistema de Órgano (Incidencia $\geq 1\%$ en uno o ambos grupos de vacunación)
Días 1 al 28 postvacunación

	ZOSTAVAX con PGSU (N=182)		ZOSTAVAX con PGS (N=185)		Diferencia de riesgo estimado ² en puntos de porcentaje (IC 95%)
	n	Riesgo estimado ¹ (%)	n	Riesgo estimado (%)	
Trastornos de piel y del tejido subcutáneo	6	(3.4)	14	(7.7)	-4.3 (-9.5, 0.5)
Dermatitis	0	(0.0)	3	(1.6)	-1.6 (-4.7, 0.5)
Prurito	1	(0.6)	5	(2.7)	-2.2 (-5.7, 0.6)
Sarpullido	2	(1.1)	1	(0.6)	0.6 (-2.0, 3.5)

¹ El riesgo estimado en proporción se calcula como un promedio corregido de los riesgos observados estratificados por grupo de edad con correcciones proporcionales al número total de sujetos en cada grupo de edad.

² La diferencia de riesgo se calcula sustrayendo el riesgo estimado del grupo PGS del grupo PGSU. El IC en la diferencia del riesgo se computa basado en el método asintótico para la diferencia de las dos proporciones binomiales.

A pesar de que un sujeto podría haber tenido dos o más experiencias adversas en una categoría de experiencias adversas, el sujeto se cuenta como uno solo en la misma. El mismo sujeto podría aparecer en diferentes categorías de experiencias adversas. Todos los sistemas del cuerpo que están listados, son los que al menos 1 sujeto tuvo una experiencia adversa.

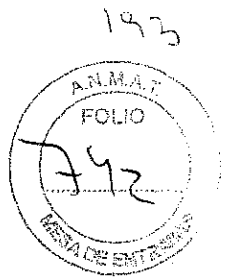
N = Número de sujetos vacunados

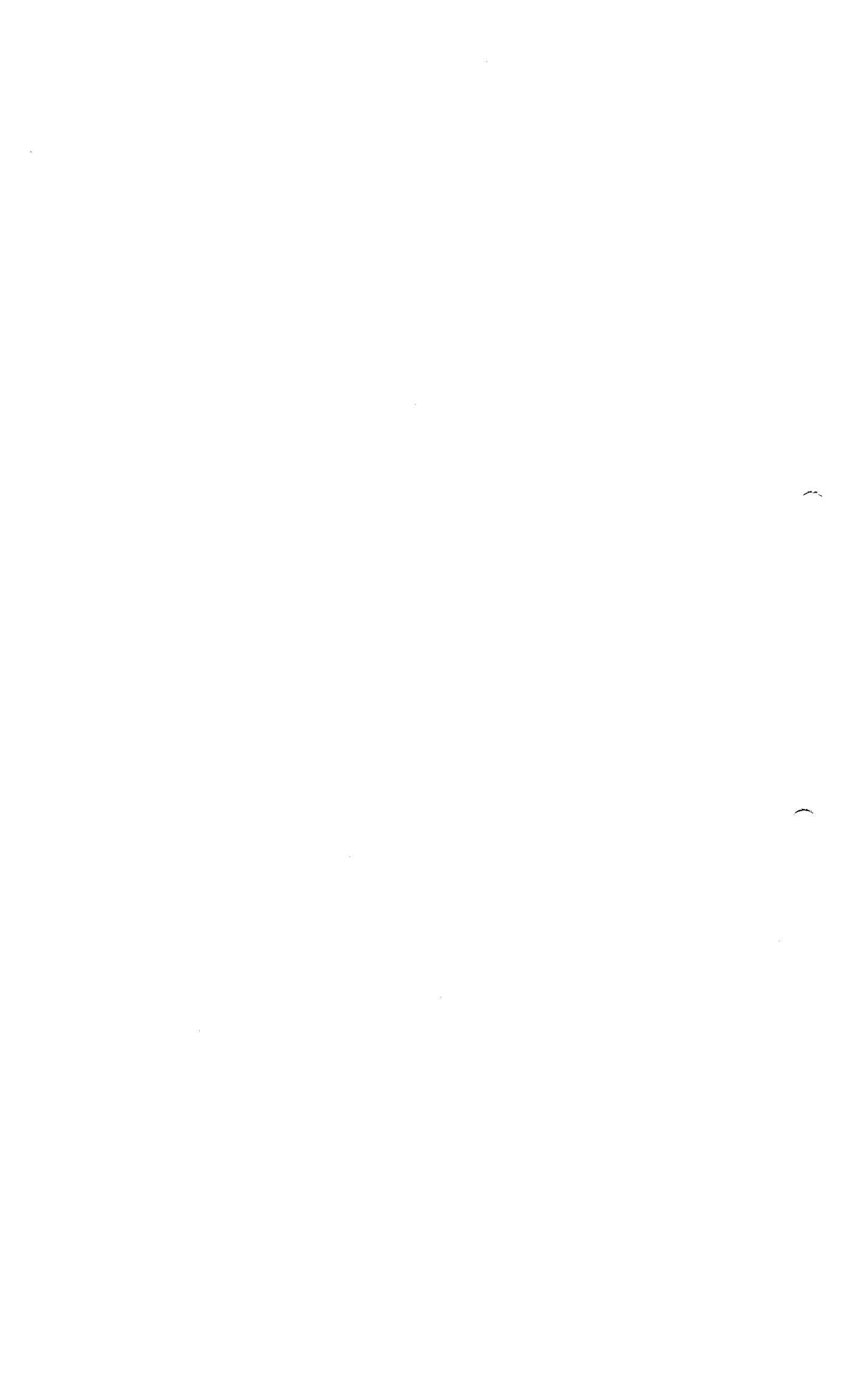
n = número de sujetos en la categoría respectiva

[Ref. 5.3.5.1: P010]

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

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





APÉNDICE 2.5:9

Análisis estadístico de las experiencias adversas clínicas sistémicas relacionados con la vacuna (incidencia > 0% en uno o más grupos de vacunación)

(Días 1 a 28 postvacunación)

	ZOSTAVAX con PGSU (N=182)		ZOSTAVAX con PGS (N=185)		Diferencia de riesgo estimado ² en puntos de porcentaje (IC 95%)
	n	Riesgo estimado ¹ (%)	n	Riesgo estimado (%)	
Número de sujetos vacunados	182		185		
Sujetos con seguimiento	180		183		
Sujetos sin seguimiento	2		2		
Número (%) de sujetos con una o más experiencias adversas sistémicas.	34	(19.0)	39	(21.2)	
Trastornos gastrointestinales	1	(0.6)	3	(1.6)	-1.1 (-4.2, 1.7)
Incomodidad abdominal	0	(0.0)	1	(0.6)	-0.6 (-3.1, 1.6)
Diarrea	1	(0.6)	1	(0.5)	0.0 (-2.6, 2.7)
Náuseas	1	(0.6)	1	(0.5)	0.0 (-2.6, 2.7)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	2	(1.1)	2	(1.1)	0.0 (-2.9, 3.0)
Astenia	1	(0.5)	0	(0.0)	0.5 (-1.5, 3.1)
Fatiga	0	(0.0)	1	(0.5)	-0.5 (-3.0, 1.6)
Dolor	0	(0.0)	1	(0.5)	-0.5 (-3.0, 1.6)
Pirexia	1	(0.6)	1	(0.5)	0.0 (-2.6, 2.7)
Infecciones e infestaciones	0	(0.0)	1	(0.6)	-0.6 (-3.1, 1.6)
Infección en el tracto respiratorio superior	0	(0.0)	1	(0.6)	-0.6 (-3.1, 1.6)
Daños, Envenenamiento y complicaciones de procedimiento	0	(0.0)	1	(0.6)	-0.6 (-3.1, 1.6)
Tensión muscular	0	(0.0)	1	(0.6)	-0.6 (-3.1, 1.6)
Trastornos del tejido conectivo y musculoesquelético	4	(2.2)	1	(0.6)	1.7 (-1.1, 5.1)
Mialgia	2	(1.1)	1	(0.6)	0.6 (-2.0, 3.5)
Dolor en extremidad	1	(0.5)	0	(0.0)	0.5 (-1.5, 3.1)
Dolor de hombros	1	(0.5)	0	(0.2)	0.5 (-1.5, 3.1)
Trastornos del sistema nervioso	3	(1.7)	3	(1.6)	0.1 (-3.3, 3.4)
Mareos	0	(0.0)	2	(1.1)	-1.1 (-3.9, 1.0)
Dolor de cabeza	3	(1.7)	1	(0.6)	1.1 (-1.5, 4.3)
Letargia	0	(0.0)	1	(0.5)	-0.5 (-3.0, 1.6)

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



APÉNDICE 2.5.9 (Continuación)

Análisis estadístico de las experiencias adversas clínicas sistémicas relacionados con la vacuna (incidencia > 0% en uno o más grupos de vacunación)

(Días 1 a 28 postvacunación)

	ZOSTAVAX con PGSU (N=182)		ZOSTAVAX con PGS (N=185)		Diferencia de riesgo estimado ² en puntos de porcentaje (IC 95%)
	n	Riesgo estimado ¹ (%)	n	Riesgo estimado (%)	
Trastornos Mediastinales, torácicos y respiratorios	0	(0.0)	1	(0.6)	-0.6 (-3.1, 1.6)
Incomodidad Nasal	0	(0.0)	1	(0.6)	-0.6 (-3.1, 1.6)
Trastornos en el tejido subcutáneo y piel	0	(0.0)	3	(1.6)	-1.6 (-4.7, 0.5)
Sarpullido	0	(0.0)	1	(0.5)	-0.5 (-3.0, 1.6)
Prurito	0	(0.0)	2	(1.1)	-1.1 (-3.9, 1.0)

¹ El riesgo estimado en proporción se calcula como un promedio corregido de los riesgos observados estratificados por grupo de edad con correcciones proporcionales al número total de sujetos en cada grupo de edad.

² La diferencia de riesgo se calcula sustrayendo el riesgo estimado del grupo PGS del grupo PGSU. El IC en la diferencia del riesgo se computa basado en el método asintótico para la diferencia de las dos proporciones binomiales.

A pesar de que un sujeto podría haber tenido dos o más experiencias adversas en una categoría de experiencias adversas, el sujeto se cuenta como uno solo en la misma. El mismo sujeto podría aparecer en diferentes categorías de experiencias adversas. Todos los sistemas de órganos que están listados, son los que al menos 1 sujeto tuvo una experiencia adversa.

N = Número de sujetos vacunados

n = número de sujetos en la categoría respectiva

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








PROYECTO DE RÓTULOS



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

