

grupo fueron infectados por vía intranasal (cebado) con virus de A/Panamá/2007/99 (título de 5,12 UAH). En los días 28 y 49, los animales fueron inyectados por vía intramuscular con 0,5 ml de la vacuna de FCC (que contiene antígenos derivados de cultivo celular), Agrippal (vacuna control positivo derivada de huevos) o control negativo (agua para inyección). Las vacunas FCC y Agrippal contenían 15 µg de antígenos de A/New Caledonia/20/99 (H1N1, IVR-116 recombinante), A/New York/55/2004 (H3N2, X157 recombinante) y B/Jiangsu/10/2003 para un total de 45 µg por dosis. El día 56, los animales fueron expuestos por vía intranasal a virus A/New Caledonia/20/99 (título de 5,12 UAH). Los animales fueron sacrificados el día 61, cinco días post-exposición.

Se evaluaron los pesos corporales, temperatura corporal y síntomas clínicos incluyendo secreción nasal, estornudos, reducción de la actividad o inactividad. Los anticuerpos séricos fueron evaluados antes del estudio, y en los días 28, 49, 56 y 61. Se recolectaron lavados nasales en los días 57 a 61 para evaluaciones de eliminación viral y recuento de leucocitos. Después de la eutanasia en el día 61, se extrajeron los cornetes nasales y los pulmones y se analizaron para detectar la presencia del virus.

El objetivo primario del estudio fue examinar la eficacia de la vacuna de FCC. Sin embargo, debido a que Agrippal fue utilizado como control positivo de la vacuna, los resultados de Agrippal se discuten a continuación.

Uno de los animales control negativo fue sacrificado el día 5 del estudio por pérdida de peso después de la infección de cebado. Todos los demás animales sobrevivieron a la necropsia prevista para el día 61.

Durante la fase de exposición (días del estudio 56 a 61), los animales tratados con FCC y Agrippal perdieron menos peso corporal que los animales control negativo ($p = 0,022$ y $p = 0,001$, respectivamente). La suma de la pérdida de peso se redujo también en los animales tratados con FCC y Agrippal en comparación con los controles negativos ($p = 0,034$ y $p = 0,005$, respectivamente).

La temperatura corporal se midió dos veces al día (mañana y tarde). El cambio de la temperatura media máxima en los animales tratados con vacuna de FCC fue menor que en los animales control negativo por la mañana ($p = 0,04$), pero no fue significativamente diferente por la tarde. El cambio de la temperatura media máxima en los animales tratados con Agrippal fue mayor que en los animales control negativo y se acercó a la significación por la tarde ($p = 0,058$) pero no fue significativamente diferente por la mañana.

Los puntajes de síntomas clínicos durante la fase de exposición no fueron estadísticamente diferentes entre los grupos. La cantidad de virus eliminado recuperada de lavados nasales de animales vacunados fue menor en comparación al grupo control negativo. Esta reducción no fue estadísticamente significativa para el grupo tratado con la vacuna de FCC, sin embargo el grupo tratado con Agrippal alcanzó significación ($p = 0,028$). La proporción de animales que eliminaban el virus durante la fase de exposición alcanzó o se acercó a la significación para el grupo tratado con Agrippal en 4 de 5 días, pero las diferencias entre los grupos tratados con la vacuna de FCC y los grupos de control no fueron significativas.

Los recuentos máximos de leucocitos en lavados nasales registrados durante la fase de exposición se redujeron en el grupo tratado con la vacuna de FCC en comparación con el grupo control



negativo y se acercaron a la significación ($p = 0,089$). El grupo de Agrippal tuvo una disminución significativa del recuento de leucocitos en comparación con el grupo control negativo ($p = 0,030$).

Se midieron los títulos de anticuerpos durante el estudio. La mayoría de los animales que recibieron la vacuna de FCC (06/08) o Agrippal (08/05) tuvieron un aumento ≥ 4 veces en el título después de la primera vacunación. Todos los animales presentaron seroconversión y aumento mayor de títulos después de la segunda vacunación. Los anticuerpos persistieron durante todo el estudio. Los títulos de los animales de control negativo se mantuvieron en los niveles iniciales para todos los puntos de tiempo.

La vacuna de FCC se consideró comparable a Agrippal ya que las diferencias entre los dos grupos no fueron estadísticamente significativas. Ambas vacunas indujeron niveles protectores de anticuerpos, y aunque los animales vacunados mostraron algunos síntomas de influenza después de la exposición, la pérdida de peso corporal, el aumento de la temperatura corporal, y el recuento de leucocitos se redujeron en comparación con el grupo control negativo.

2.4.3 Farmacocinética

No aplicable.

2.4.4 Toxicología

El programa de toxicología de Agrippal consta de dos estudios de toxicidad de dosis repetidas y dos estudios de toxicidad reproductiva y del desarrollo. Todos los estudios se realizaron en conejos utilizando la dosis y vía de administración clínicas, de conformidad con las GLP. Estos estudios analizaron el potencial de toxicidad local y sistémica en machos y hembras nulíparas (toxicidad de dosis repetidas), y el potencial de efectos en hembras preñadas, fetos y descendencia F_1 (toxicidad reproductiva y del desarrollo).

Las dosis de la vacuna administradas a los conejos en estos estudios superan el número previsto propuesto para una inmunización anual en una a cuatro dosis. En función del peso corporal, cada dosis fue equivalente a aproximadamente 15 veces la dosis administrada a seres humanos adultos (utilizando 60 kg para el hombre y 4 kg para el conejo). El programa preclínico han demostrado que Agrippal es inmunogénico y bien tolerado, y los datos clínicos apoyan este perfil.

Toxicidad de dosis repetidas

En los estudios de toxicidad de dosis repetidas (Estudio N° 940292 y 191-44), dos inyecciones de 0,5 ml por vía intramuscular de Agrippal administradas con 1-2 semanas de diferencia fueron bien toleradas en conejos blancos de Nueva Zelanda machos y hembras. No se observaron efectos adversos relacionados con el tratamiento en las observaciones clínicas, puntaje cutáneo, peso y temperatura corporal, patología clínica (hematología, coagulación y química clínica), peso de los órganos, o evaluaciones macroscópicas. Se evaluaron histopatológicamente tejidos seleccionados, los hallazgos se limitaron a las reacciones esperadas en los sitios de inyección, que se observaron en todos los grupos experimentales, y se atribuyeron a la inyección intramuscular. La inflamación del sitio de inyección se resolvió parcial a totalmente al final del período de recuperación.

Novartis Argentina S.A.
Firma: Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 18.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Aptoderada

Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Firma: Adriana G. Jimenez
Gte. Asuntos Regulatorios
Aptoderada



Estudio de toxicidad subaguda de 30 días en conejos por vía intramuscular

Este estudio (Estudio N° 940292) se llevó a cabo de conformidad con los Principios de la OCDE de Buenas Prácticas de Laboratorio (GLP). Se evaluaron dos dosis intramusculares de formulaciones de vacunas en conejos Nueva Zelanda blancos de ambos sexos. Los grupos de tratamiento fueron Agrippal solo, Agrippal + MF59W.1, o adyuvante MF59W.1 solo. Agrippal + adyuvante MF59W.1 es equivalente a Fluad®, una vacuna comercializada que es idéntica en su composición a Agrippal pero que incluye el novedoso adyuvante MF59C.1. No hubo grupo de control de solución salina en el estudio porque el objetivo primario del mismo fue comparar la toxicidad de Agrippal + MF59 con Agrippal, y un control de adyuvante fue más importante para ese propósito. La rama de Agrippal del estudio sigue siendo evaluable, ya que en general el adyuvante MF59 es sólo ligeramente más reactogénico que una inyección de solución salina.

Se administraron dos inyecciones intramusculares con 14 días de diferencia en las extremidades traseras en forma alternada. Cada inyección de 0,5 ml contenía la dosis estándar en humano de la vacuna trivalente (15 µg de HA de cada una de las tres cepas de virus por 0,5 ml).

Se evaluaron los siguientes parámetros a intervalos regulares en cuanto a posibles efectos relacionado con el tratamiento: apariencia física, comportamiento, signos clínicos, puntuación de Draize de reacciones en el sitio de inyección, temperatura rectal, ganancia de peso corporal, oftalmología, hematología, química clínica, patología macroscópica e histopatología de órganos y tejidos seleccionados, incluyendo los sitios de inyección. Se realizaron análisis estadísticos sobre la ganancia de peso corporal, temperatura corporal, hematología, química clínica, y peso de los órganos. Con el fin de evaluar la recuperación, la mitad de los animales (3 de cada sexo por grupo) fueron sometidos a necropsia en el día 17 y los animales restantes fueron sometidos a necropsia en el día 31.

No se evaluó la inmunogenicidad en este estudio.

La toxicidad sistémica y local se evaluó con base en los parámetros en vida. Las primera y segunda dosis se administraron en el miembro posterior izquierdo (día 1) y derecho (día 15), respectivamente. Por lo tanto, los sitios de inyección izquierdos se evaluaron 2 y 16 días después de la dosis (necropsia del día 17), y los sitios de inyección derechos se evaluaron 16 y 30 días después de la dosis (necropsia del día 31).

Ningún animal murió en este estudio. No se encontraron signos clínicos de toxicidad sistémica después de una dosis única o reacciones detectables en los sitios de inyección en ningún animal. Después de dos dosis, no hubo efectos relacionados con el tratamiento en ninguno de los parámetros del estudio de toxicidad local o sistémica en ningún grupo de tratamiento. Hubo algunas diferencias estadísticamente significativas en algunos valores de hematología y química clínica entre los grupos. Sin embargo, las diferencias fueron pequeñas, y dentro de los rangos normales esperados para los conejos no tratados (controles históricos), así que no se consideraron relacionadas con el tratamiento.

No hubo diferencias significativas entre los grupos en el peso de los órganos en ninguna de las dos necropsias programadas, y los valores individuales se encontraron dentro de los rangos normales. No hubo observaciones macroscópicas a excepción de los sitios de inyección. Los hallazgos macroscópicos en los sitios de inyección tratados dos días antes indicaron un aumento en la frecuencia de hemorragia focal leve en el grupo Agrippal + MF59 en comparación con los otros dos

grupos. No hubo hallazgos macroscópicos en los sitios de inyección tratados 16 o 30 días antes de la necropsia.

El examen histológico del sitio de inyección dos días después de la inyección reveló inflamación intersticial (principalmente aguda), hemorragia intersticial, y/o degeneración de la fibra muscular en casi todos los animales. Estas observaciones fueron más notables en el grupo Agrippal + MF59, seguido por el grupo Agrippal, y luego por el grupo MF59. Dieciséis días después de la inyección, los cambios inflamatorios y degenerativos aún estaban presentes, pero en menor medida en la mayoría de los animales. Treinta días después de la inyección, fue evidente la recuperación parcial o total en la mayoría de los animales. En los sitios de inyección 16 y 30 días después de esta, no hubo diferencias entre los grupos. No hubo otros tejidos con hallazgos relacionados con el tratamiento y los cambios observados fueron comparables en frecuencia y severidad con los que comúnmente se encuentran en conejos blancos de Nueva Zelanda no tratados de la misma edad en el centro analítico.

No se observaron efectos adversos locales o sistémicos en conejos tratados con dos inyecciones intramusculares de adyuvante MF59, Agrippal, o la formulación Agrippal + MF59.

Estudio de toxicidad intramuscular de dos dosis de formulaciones de vacuna contra la influenza en conejos Nueva Zelanda Blancos

Este estudio GLP (Estudio N° 191-44) se realizó para comparar la toxicidad local y sistémica de las vacunas contra la influenza Agrippal y de cultivo celular (FCC). Se evaluó también la inmunogenicidad.

Los conejos Nueva Zelanda Blancos recibieron dos administraciones de la vacuna. Agrippal fue el artículo de referencia, la vacuna de FCC el artículo de prueba, y una solución salina tamponada con fosfato (PBS) el artículo de control (placebo). El estudio consistió en tres grupos de 6 animales/sexo/grupo. Los conejos recibieron una inyección intramuscular de 0,5 ml del artículo de prueba o de referencia o placebo en los días 1 y 8, y se incluyó un período de recuperación para determinar la reversibilidad de los hallazgos o efectos diferidos.

Se evaluó la toxicidad potencial con base en los signos clínicos, puntajes cutáneos en los sitios de inyección, temperatura corporal, peso corporal, consumo de alimentos, examen oftalmológico, patología clínica (parámetros de hematología, coagulación, y química sérica), pesos de órganos blancos, examen macroscópico exhaustivo, y evaluación microscópica de tejidos seleccionados.

Los animales fueron observados dos veces al día en cuanto a mortalidad y una vez al día en busca de signos de toxicidad. Los sitios de inyección fueron evaluados en busca de signos de irritación y calificados sobre la base de una puntuación de Draize modificada antes de la administración, uno y dos días después de cada inyección, y en cada necropsia. Se tomó la temperatura corporal rectal antes de la administración, uno o dos días después de cada inyección, y en cada necropsia. El peso corporal se registró antes del tratamiento, en los días 8 y 15, y en la necropsia. El consumo de alimentos se midió una vez por semana. La evaluación oftalmológica se realizó antes del tratamiento y antes de cada necropsia. Se recolectaron muestras de sangre para hematología, bioquímica sanguínea, y coagulación (incluyendo fibrinógeno) antes del tratamiento, dos días después de cada dosis, y el día 22. Se recolectaron muestras adicionales de sangre antes de cada administración, el día 15, y en cada necropsia para análisis de anticuerpos. En cada necropsia se



llevó a cabo un examen macroscópico completo y la recolección de tejidos. Se determinó el peso de los órganos, y se examinaron por histopatología tejidos seleccionados.

No hubo muertes ni efectos adversos relacionados con el tratamiento en los signos clínicos, temperatura corporal, peso corporal, consumo de alimentos, u oftalmología. No se observó eritema o edema en los sitios de inyección. No hubo cambios en los parámetros de hematología, coagulación, o química clínica que se consideraran relacionados con el tratamiento.

La administración de Agrippal no produjo hallazgos macroscópicos. Los hallazgos histopatológicos se limitaban a las reacciones esperadas en los sitios de inyección. Estas consistían en hallazgos mínimos a leves en el sitio de la inyección. Los hallazgos en el sitio de la inyección fueron atribuidos al trauma causado por la inyección intramuscular, que se produjo en todos los grupos (incluido el control), y se resolvieron parcial a totalmente al final del período de recuperación. La inmunogenicidad fue confirmada mediante un ensayo de inhibición de la hemoaglutinación no-GLP.

Toxicidad reproductiva y para el desarrollo

La toxicidad reproductiva y para el desarrollo se evaluó en conejos Nueva Zelanda Blancos. Esta especie ha demostrado sensibilidad a los tóxicos del desarrollo, se dispone de datos históricos y se producen anticuerpos por el tratamiento con Agrippal en este modelo animal.

El potencial para causar efectos reproductivos o de desarrollo se examinó en dos estudios GLP en conejos. En el primer estudio (Estudio N° UBA00040), se evaluaron los estadios A a E del Lineamiento de ICH S5 (R2) (con excepción de los efectos sobre la fertilidad masculina y el ciclo del estro). El estudio fue diseñado para cumplir con la guía de la FDA (Consideraciones sobre estudios de toxicidad del desarrollo en vacunas preventivas y terapéuticas para indicaciones de enfermedades infecciosas) y el Lineamiento de ICH S5 (R2).

Los estudios fueron diseñados de acuerdo con el asesoramiento recibido de la FDA con respecto a una vacuna contra la influenza similar (vacuna de FCC; BB-IND 11580, 27 de septiembre de 2006). Los grupos de conejas recibieron cinco dosis intramusculares de Agrippal o solución salina (control) durante un período anterior al apareamiento (días 1, 15 y 29) y durante la gestación (días 7 y 20), a continuación se sometieron a cesárea en el día de gestación 29 o tuvieron parto natural. En el primer estudio (Estudio N° UBA00040), no hubo evidencia de toxicidad sistémica en las conejas. Agrippal no se asoció con toxicidad reproductiva o del desarrollo en las crías hasta el día 29 de gestación; no hubo hallazgos relacionados con el artículo de prueba en madres o fetos en el momento de la cesárea. Sin embargo, una mortalidad elevada tanto en los animales control como en los tratados en los grupos de parto natural dejó camadas insuficientes para la evaluación de parámetros del desarrollo. No se encontró la causa luego de una investigación, por lo que se inició un segundo estudio (Estudio N° UBA00043) para repetir sólo el aspecto de parto natural del estudio. Se utilizó el mismo diseño del estudio, pero el protocolo fue modificado para reducir el manipuleo de las conejas y las camadas inmediatamente después del parto. Estos cambios dieron lugar a disminución de la mortalidad y el número de camadas sobrevivientes hasta el día 29 de lactancia se consideró suficiente para la evaluación de los efectos de la vacuna Agrippal sobre los parámetros de parto natural, incluyendo el desarrollo físico y de los reflejos. No hubo efectos relacionados con el tratamiento en los animales madres, ni efectos adversos sobre el desarrollo de la descendencia F₁.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 16.576
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Novartis Argentina S.A.
Vacunas e Inmunológicos
Farm. Adriana P. Jimenez
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada



A partir de estos dos estudios, no hubo evidencia de toxicidad sistémica en conejas y Agrippal no se asoció con toxicidad embriofetal, reproductiva o del desarrollo o teratogenicidad.

Estudio de toxicidad reproductiva y del desarrollo intramuscular de la vacuna Agrippal en conejos, incluyendo una evaluación postnatal

En este estudio (Estudio N° UBA00040), se evaluaron los estadios A a E del Lineamiento de ICH S5 (R2) (con excepción de los efectos sobre la fertilidad masculina y el ciclo del estro). El estudio fue diseñado para cumplir con la guía de la FDA (Consideraciones sobre estudios de toxicidad del desarrollo en vacunas preventivas y terapéuticas para indicaciones de enfermedades infecciosas) y el Lineamiento de ICH S5 (R2).

Las conejas (27 por grupo) fueron asignadas a los Grupos I, II, III o IV. Los animales del Grupo I y II fueron asignados a cesárea y los del Grupo III y IV fueron asignados a parto natural (ver la tabla a continuación). Todos los animales recibieron cinco inyecciones de 0,5 ml por vía intramuscular de solución salina (grupos I y III) o Agrippal (grupos II y IV). Cada dosis clínica de Agrippal contenía un total de 45 µg de antígeno (15 µg de HA de cada una de las tres cepas siguientes: IVR-142 cepa similar A/Wisconsin/67/2005, IVR-116 cepa similar A/New Caledonia/20/99, y B/Malaysia/2506/2004). Se administraron tres inyecciones antes del apareamiento en los días 1, 15 y 29 para garantizar que los anticuerpos a Agrippal se produjeran antes del apareamiento y la gestación. Se administraron dos inyecciones adicionales en los días 7 (tiempo de implantación) y 20 (final de la organogénesis principal) de la gestación.

Los siguientes parámetros fueron evaluados en todos los conejos: viabilidad, observaciones clínicas y reacciones de la piel, peso corporal y cambios en el peso corporal, consumo de alimento, apareamiento y fertilidad y lesiones macroscópicas. Las conejas fueron evaluadas en cuanto al estado de preñez: pesos de útero grávido, número y la distribución de cuerpos lúteos, sitios de implantación y contenido del útero (fetos vivos y muertos y resorciones tempranas y tardías). Las asignadas a parto natural fueron evaluadas también en cuanto a viabilidad de la descendencia al nacer y comportamiento materno. Los fetos nacidos por cesárea fueron pesados y examinados en cuanto a alteraciones fetales externas macroscópicas, sexo fetal, órganos cavitados, y alteraciones en la estructura del esqueleto. En el momento de la eutanasia, las crías por parto natural fueron evaluadas en cuanto a parámetros paralelos. Se examinaron las placentas para determinar el tamaño, color y forma. La descendencia F₁ en el grupo de parto natural fue evaluada en cuanto a peso corporal, sexo, desarrollo de reflejos (enderezamiento en el aire, sobresalto acústico y constricción pupilar) y físico (apertura de los ojos y crecimiento del pelo).

Se recolectó sangre y se preparó el suero durante el estudio para medir los niveles de anticuerpos anti-Agrippal en las madres y sus fetos (agrupados por camada) o la descendencia F₁. La inmunogenicidad se evaluó mediante el ensayo de inhibición de la hemaglutinación (HI).

Agrippal no causó efectos adversos relacionados con el tratamiento en la mortalidad, observaciones clínicas, reacciones de la piel, peso corporal o cambios en el peso corporal, peso corporal corregido por peso del útero grávido (Grupos I y II únicamente), o consumo de alimentos absoluto o relativo. El tratamiento con Agrippal antes del apareamiento y durante la gestación no afectó los índices de apareamiento o fertilidad. No se encontraron lesiones macroscópicas evidentes en la necropsia atribuible al tratamiento con Agrippal.



En los grupos de cesárea, todos los fetos estaban vivos en el momento de la eutanasia programada de las 22 y 23 camadas disponibles para la evaluación en los Grupos I y II, respectivamente, no hubo diferencia en la incidencia de alteraciones fetales (incluyendo malformaciones macroscópicas externas, de tejido blando o esqueléticas) y los promedios de sitios de osificación fueron comparables entre los Grupos I y II. Además, los promedios de las camadas para el número y distribución de cuerpos lúteos, número y distribución de sitios de implantación, tamaño de camada, fetos vivos, reabsorciones, porcentaje de fetos machos vivos, peso corporal del feto, y reabsorción porcentual de productos de la concepción fueron comparables entre los Grupos I y II. Todas las placentas parecían normales.

Agrippal fue inmunogénico basado en el análisis de HI de un subconjunto de muestras contra el virus A/New Caledonia. Se observaron niveles similares de anticuerpos en los conejos del Grupo II en el día 29 del estudio y el día 7 de gestación, y en los conejos de los Grupos II y IV en el día 20 de gestación. Los títulos se redujeron en las madres del Grupo II en el día 29 de gestación y en el Grupo IV en el día 29 de lactancia. En general, los títulos de sueros fetales fueron similares a los títulos maternos en el día 29 de gestación. Los títulos en la descendencia F₁ fueron generalmente más bajos en comparación con los títulos maternos en el día 29 de lactancia.

Después de cinco inyecciones intramusculares de Agrippal, no hubo evidencia de toxicidad sistémica en conejos hembras. Agrippal no se asoció con toxicidad reproductiva o del desarrollo en las crías hasta el día 29 de gestación, como se evidencia por la ausencia de hallazgos relacionados con el artículo de prueba en el momento de la cesárea.

Como se mencionó anteriormente, los índices de fertilidad fueron comparables entre las madres de control (88,9% y 92,3%, Grupos I y III, respectivamente) y tratadas con Agrippal (96,2% y 87,5%, Grupos II y IV, respectivamente). Sin embargo, en la conclusión del aspecto del desarrollo del estudio hubo 16 y 9 de animales disponibles para evaluación en los Grupos III y IV, respectivamente, debido a mortalidad de la descendencia F₁ y muerte fetal. En los grupos de parto natural, la pérdida de las camadas y las madres en los Grupos III y IV luego del parto redujo apreciablemente el número de camadas para la evaluación.

Los valores de los números de madres que parieron camadas, duración de la gestación, promedios para los sitios de implantación por camada y tamaño de la camada viva, índice de gestación (número de hembras con una o más crías nacidas vivas/número de conejas preñadas), números de madres con crías nacidas muertas y madres sin crías nacidas vivas, proporciones de sexo de la descendencia, tamaño de la camada y peso corporal de las crías fueron comparables entre los dos grupos asignados a parto natural.

No pudo encontrarse una relación clara entre las actividades específicas del estudio y las pérdidas de camadas. El número limitado de camadas en los Grupos III y IV fue considerado inapropiado para permitir una interpretación significativa de los posibles efectos de Agrippal sobre los parámetros del parto natural. Los datos fueron comparables hasta el final de la gestación y el parto, sin embargo, en ausencia de una explicación para la pérdida de camadas, debido al número bajo de camadas disponibles para la evaluación y a fin de obtener confianza suficiente para interpretar los posibles efectos del tratamiento materno con Agrippal en el desarrollo de la descendencia, se inició un nuevo estudio para evaluar sólo los criterios de valoración del parto natural (Estudio N° UBA00043).

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orsag
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Farm. Adriañ G. Jimenez
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada



Estudio de toxicidad reproductiva y del desarrollo intramuscular de la vacuna Agrippal en conejos, incluyendo una evaluación post-natal (Estudio N° UBA00043)

Este estudio (Estudio N° UBA00043) se inició después de la pérdida apreciable de camadas/descendencia en los grupos control y tratados con Agrippal en el Estudio N° UBA00040. En ausencia de una explicación para la pérdida de camadas, debido al número bajo de camadas disponibles para la evaluación en el estadio pre-destete y a fin de obtener confianza suficiente para interpretar los posibles efectos del tratamiento materno con Agrippal en el desarrollo de la descendencia, se inició un nuevo estudio (Estudio N° UBA00043) para evaluar sólo los criterios de valoración del parto natural. El diseño del estudio fue idéntico al de UBA00040 para los Grupos III y IV (descritos anteriormente) con la excepción de que las madres y la descendencia no fueron molestados por los primeros cuatro días siguientes al comienzo del parto con el fin de reducir el posible estrés asociados a la manipulación.

Las conejas (27 por grupo) fueron asignadas al Grupo I (control) o al Grupo II (Agrippal). Todos los animales recibieron cinco inyecciones de 0,5 ml por vía intramuscular de solución salina (grupo I) o Agrippal (Grupo II). Cada dosis clínica de Agrippal contenía un total de 45 µg de antígeno (15 µg de HA de cada una de las tres cepas siguientes: NYMC X-161B cepa similar A/Wisconsin/67/2005, IVR-145 cepa similar A/Solomon Islands/3/2006, y B/Malaysia/2506/2004). Se administraron tres inyecciones antes del apareamiento en los días 1, 15 y 29 para garantizar que los anticuerpos a Agrippal se produjeran antes del apareamiento y la gestación. Se administraron dos inyecciones adicionales en los días 7 (tiempo de implantación) y 20 (final de la organogénesis principal) de la gestación. Se permitió el parto natural de las conejas y las madres y sus crías fueron seguidas hasta la eutanasia en el día 29 de lactancia.

Los siguientes parámetros fueron evaluados en todos los conejos: viabilidad, observaciones clínicas y reacciones de la piel, peso corporal y cambios en el peso corporal, consumo de alimento, apareamiento y fertilidad, y lesiones macroscópicas. Después del parto se evaluó la conducta materna. Las crías fueron también evaluadas en cuanto a viabilidad al nacer, alteraciones macroscópicas externas y esqueléticas, sexo, peso corporal, desarrollo de reflejos (enderezamiento en el aire, sobresalto acústico y constricción pupilar) y físico (apertura de los ojos y crecimiento del pelo). Las placentas fueron examinadas en cuanto al tamaño, forma y color. En comparación con el Estudio N° UBA00040, se efectuaron los siguientes cambios para minimizar la manipulación de las conejas y sus crías durante el parto y el periodo post-parto inmediato: (1) no se recolectaron los pesos corporales de las madres en el día de nacimiento, sino que se empezó en el día 5 de la lactancia; (2) no se realizó el examen en la jaula de las madres o las crías en los días 1, 2 o 3 de la lactancia; (3) no se comprobó la viabilidad en la caja de anidación hasta el día 4 de la lactancia cuando se realizaron controles de viabilidad una vez al día; y (4) o se realizó el recuento de la descendencia en una camada hasta el día 5 de la lactancia.

Se recolectó sangre y se preparó el suero durante el estudio para medir los niveles de anticuerpos neutralizantes en un subconjunto de madres y sus descendientes. Se evaluó la inmunogenicidad mediante el ensayo de inhibición de la hemaglutinación (HI).

No hubo efectos adversos relacionados con el tratamiento de Agrippal en las conejas en la mortalidad, observaciones clínicas, reacciones de la piel, peso corporal o cambios en el peso




corporal, consumo de alimentos absoluto o relativo. El tratamiento con Agrippal no afectó los índices de apareamiento o la fertilidad. De los animales que se aparearon en cada grupo, 25 (92,6%) del Grupo I y 21 (80,8%) del Grupo II quedaron preñados. Todos (100%) los animales de control parieron una camada mientras que 18 de 21 animales (85,7%) del Grupo II hicieron lo mismo. Tres animales del Grupo II fueron encontrados muertos (2 animales) o fueron sacrificados debido a aborto en el día 28 de gestación (un animal), poco antes de la final de la gestación. En estos animales, no hubo observaciones en vida u observaciones de necropsia que sugirieran un efecto de Agrippal. Todos los animales mostraron una marcada disminución en el consumo de alimentos y pérdida de peso acompañante en las semanas anteriores a la muerte/aborto, lo que no es infrecuente en las conejas preñadas; la mortalidad en el Grupo II estuvo dentro del rango observado históricamente en los conejos de control en este centro.

La viabilidad de las crías fue similar en ambos Grupos I y II hasta el período postparto; no hubo diferencias significativas en el número de crías nacidas muertas o el número de madres con pérdida total de la camada. De hecho, la viabilidad de la descendencia se incrementó ligeramente en las madres tratadas con Agrippal. No hubo efectos relacionados con el tratamiento con Agrippal en observaciones clínicas u observaciones de necropsia, apertura ocular, crecimiento del pelo, enderezamiento en el aire, sobresalto acústico o constricción pupilar en la descendencia.

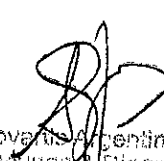
Al final del estudio, había 21 camadas de control y 15 camadas tratadas con Agrippal disponibles para la evaluación (en comparación con 16 camadas de control y 9 camadas tratadas con Agrippal en el Estudio N° UBA00040). La tasa de preñez para las conejas en este estudio (UBA00043) fue comparable a la de los animales en el Estudio N° UBA00040. La mortalidad materna fue también comparable entre los estudios. Sin embargo, el número total de camadas sobrevivientes al día 29 de lactancia, expresado como porcentaje del número total de madres que parieron fue mayor en el segundo estudio (84% en UBA00043 vs. 61% en UBA00040). Esta mejora refleja un mayor número de crías sobrevivientes en los grupos de control y tratados con Agrippal y se atribuye a los cambios que se hicieron para reducir al mínimo la manipulación de las crías y las madres durante el parto y el período post-parto inmediato. Como resultado, el número de camadas sobreviviente hasta el día 29 de lactancia en UBA00043 se considera suficiente para la evaluación del efecto de la vacuna Agrippal sobre los parámetros del parto natural, incluyendo el desarrollo físico y de los reflejos.

No se detectaron anticuerpos en muestras de animales de control en ningún punto de tiempo examinado. Se midieron anticuerpos neutralizantes contra una cepa de influenza A (H1N1) similar Salomón Islands/3/2006 en el suero de los animales del Grupo II. Los títulos de anticuerpos en el Grupo II no fueron detectables en el día 15 del estudio (dos semanas después de una sola inyección) antes del apareamiento y en general fueron más altos en el día 20 de gestación (dos semanas después de la cuarta inyección). Al día 29 de la lactancia los títulos de anticuerpos en las madres habían disminuido. Los títulos en la descendencia en el día 29 de la lactancia eran más bajos que los títulos maternos correspondientes, pero confirmaron la transferencia de anticuerpos.

En conclusión, en las condiciones del estudio, Agrippal no fue tóxico para la reproducción o el desarrollo en conejos.



Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
-Apoderada



Novartis Argentina S.A.
Vacunas y Diagnóstico
Farm. Adriana G. Jimenez
Gte. Asuntos Regulatorios
-Apoderada



2.4.5 Resumen integrado y conclusiones

La evaluación preclínica de Agrippal incluyó la evaluación no GLP de inmunogenicidad en ratones, conejos y hurones. La vacuna fue inmunogénica en todas las especies estudiadas y se confirmó la inmunogenicidad clínica.

Se realizaron estudios de exposición a influenza en ratones y hurones; Agrippal confirió protección en ambas especies.

No se justificaban estudios de investigación de farmacología secundaria, seguridad farmacológica, o interacciones farmacodinámicas entre medicamentos sobre la base de la naturaleza del producto y los perfiles de seguridad/tolerabilidad preclínicos y clínicos existentes.

Se realizan pruebas generales de seguridad/toxicidad anormal de cada lote clínico en ratones y cobayos (CFR y Ph.Eur.). Estos estudios, junto con las pruebas de liberación bioquímicas/biofísicas, garantizan la seguridad de los distintos lotes clínicos o comerciales.


Los resultados de dos estudios GLP de toxicología general en conejos apoyan la seguridad y eficacia de Agrippal. Agrippal se administró en dos inyecciones de 0,5 ml por vía intramuscular con una o dos semanas de diferencia y se incluyó un período de recuperación de 14 días en los diseños del estudio para analizar la reversibilidad de los efectos o respuestas tardías.

No se observaron efectos adversos relacionados con el tratamiento en observaciones clínicas, puntajes cutáneos, peso y temperatura corporal, patología clínica (hematología, coagulación y química clínica), peso de los órganos, o evaluaciones macroscópicas. Se evaluaron tejidos seleccionados en cuanto a histopatología, los hallazgos se limitaron a reacciones esperadas en los sitios de inyección. En estos estudios, no se evaluó la lista completa de tejidos de la OMS en cuanto a histopatología, sin embargo, esto se justifica en base al perfil de seguridad bien caracterizado de las vacunas contra la influenza derivadas de huevos.

El potencial para causar efectos reproductivos o del desarrollo se examinó en dos estudios GLP en conejos. Grupos de conejas recibieron cinco dosis intramusculares de Agrippal o solución salina (control) durante el periodo previo al apareamiento (días 1, 15 y 29) y en la gestación (días 7 y 20), a continuación fueron sometidas a cesárea o tuvieron parto natural. En el primer estudio, la mortalidad elevada tanto en los animales de control como en los tratados en los grupos de parto natural dejó camadas insuficientes para la evaluación de los parámetros de desarrollo. No se encontró la causa en una investigación, por lo que se inició un segundo estudio para repetir sólo el aspecto de parto natural del estudio. El protocolo se modificó ligeramente para disminuir el manipuleo de las conejas y las camadas inmediatamente después del parto. En estudios de toxicidad reproductiva y del desarrollo, las conejas recibieron un total de cinco dosis de 0,5 ml de Agrippal administradas con una diferencia de aproximadamente 2 semanas. Se administraron tres dosis por vía intramuscular antes del apareamiento y dos durante la gestación. Los grupos de animales fueron sometidos a cesárea o tuvieron parto natural, y se realizaron evaluaciones integrales en los fetos y la descendencia F₁ además de en las madres. Agrippal fue bien tolerado a nivel local y sistémico, y no causó toxicidad materna o fetal. Agrippal no fue teratogénico y no afectó negativamente los parámetros del desarrollo evaluados en la descendencia F₁.

Se examinó una formulación de Agrippal con adyuvante MF59 en cuanto a sensibilización cutánea en un estudio GLP en cobayos. Agrippal con adyuvante MF59 no fue un sensibilizante cutáneo.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.576
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

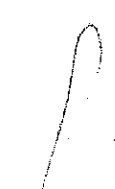


Novartis Argentina S.A.
Vacunas y Diagnóstico
Farm. Adriana G. Jimenez
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada

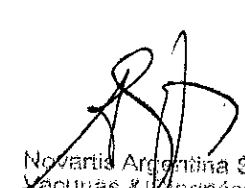


Los estudios de toxicología general evaluaron un régimen de dos dosis (N+1), que apoya la administración de una dosis única de Agrippal en la población general (adultos y niños de 36 meses y mayores). Para la población más joven (6-35 meses de edad, no vacunados previamente), los estudios de toxicología evaluaron la dosis clínica más alta prevista y un régimen (dos dosis de 0,5 ml) con un cronograma comprimido; las dosis en animales fueron separadas por 1 a 2 semanas en comparación con 1 mes para los niños de 6-35 meses de edad. El hecho de que las dosis N+1 no fueron examinadas en estudios de toxicología no es visto como una deficiencia porque el soporte principal de esta dosis y régimen en niños de 6-35 meses de edad es proporcionado por los datos clínicos.

En conclusión, los datos de inmunogenicidad preclínica, eficacia y toxicológicos, en combinación con los datos clínicos, apoyan la seguridad e inmunogenicidad de Agrippal. Las cuestiones de seguridad teóricas con respecto a la utilización de Agrippal en seres humanos, como reacciones de hipersensibilidad potenciales a componentes de la vacuna y las interacciones con la terapia en curso que podría disminuir la respuesta de anticuerpos a la inmunización activa, se tratarán en el prospecto.



Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 10.376
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Farm. Adrián G. Jimenez
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada

INFORMACION CLINICA

2. Resumen Clínico

2.1 Justificación del desarrollo del producto

Agrippal, la vacuna estacional de subunidad del virus de la influenza, inactivada, derivada de huevos, descrita en este dossier, fue registrada por primera vez en Italia en 1986 para su uso en individuos de 6 meses y mayores, especialmente en aquellos con mayor riesgo de enfermedad severa y complicaciones asociadas. La autorización se extendió a 15 países de la Unión Europea en 1998. En 2009 Agrippal fue autorizado bajo el nombre comercial de Agriflu en sujetos mayores de 18 años en los EE.UU. y luego en 2010 en Canadá en individuos de 6 y más meses. De este modo, hoy en día Agrippal está registrado para la autorización de comercialización en más de 50 países en todo el mundo.

La primera formulación de Agrippal contenía timerosal como conservante. Timerosal como conservante fue retirado de la formulación aprobada en 2001, y las trazas residuales de timerosal presente en el proceso de producción se eliminaron en 2003. Desde 1986 hasta 2001 Agrippal fue utilizado sobre todo como una vacuna de comparación para el programa clínico de la vacuna con adyuvante Fluad con formulación completa con timerosal.

Agrippal se propaga en huevos e inactiva con formaldehído. Además, se utilizan antibióticos (kanamicina y sulfato de neomicina), polisorbato 80 y bromuro de cetiltrimetilamonio durante el proceso de fabricación y por lo tanto pueden estar presentes cantidades mínimas de estos en la vacuna final. Una dosis para adultos de Agrippal contiene glicoproteínas de cubierta viral purificadas, neuraminidasa (NA) y hemaglutinina (HA) incluyendo 15 ug de HA de cada una de las tres cepas de virus de la influenza (es decir, A/H1N1, A/H3N2 y B) en 0,5 ml de volumen formulado en solución salina con buffer fosfato (PBS) a pH 7,2. La selección de las cepas virales de Agrippal se basa en las recomendaciones anuales realizadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) confirmadas y recomendadas por el Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP).

La aprobación del primer dossier de Agrippal MRP en 1998 se basó en la evaluación de 19 estudios clínicos realizados durante cinco temporadas de influenza consecutivas de 1993/94 a 1997/98 en ensayos patrocinados por la empresa antes denominada Chiron, actualmente Novartis. La base de datos total para la evaluación de la seguridad consistió en 4.281 sujetos que recibieron al menos una dosis de Agrippal en 18 ensayos patrocinados por Chiron y en un estudio realizado por las Autoridades Sanitarias Italianas. De ellos, 1273 eran mayores de 60 años y 378 tenían entre 18 y 60 años. Además, en el ensayo de Fase IV SVEVA, dirigido por el Istituto Superiore di Sanità de Roma, Italia, 2630 sujetos mayores de 65 años o más fueron inmunizados con Agrippal.

2.1.2 Descripción de estudios clínicos de 1998 a 2010

Un total de 26 estudios clínicos con Agrippal fueron llevados a cabo en la temporada de influenza entre 1998-1999 y 2010-2011 y se han descrito en este dossier para apoyar la inmunogenicidad de la vacuna y las reivindicaciones de seguridad. Diez estudios controlados, 14 estudios estacionales no controlados y dos estudios de Fase 4 en niños de 6 a < 36 meses (Tabla 2.5.1.2-1).

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.576
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Farm. Adrián G. Jiménez
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada



Un total de 244 niños de 6 a < 36 meses de edad, 1175 niños y adolescentes de 3-17 años de edad, 4192 adultos y 7144 ancianos estuvieron expuestos a Agrippal (Tabla 2.5.5.1-1 y Tabla 2.5.5.1-2).

Estudios controlados:

a) Dos estudios realizados como parte del programa de desarrollo clínico de EE.UU. para Agrippal. El Estudio V71P5 fue diseñado específicamente para el programa de desarrollo clínico de Agrippal de EE.UU. y se realizó como IND. El estudio se llevó a cabo en Argentina en la temporada de influenza de 2007 del hemisferio sur en pacientes de 3 a 64 años. Los sujetos enrolados fueron estratificados en tres grupos según la edad (niños de 3 a 8 años, adolescentes de 9 a 17 años y adultos de 18 a 64 años) y aleatorizados dentro de cada estrato de edad en una proporción de 2:1 para recibir Agrippal o la vacuna de control Fluvirin. Fluvirin (antígeno de superficie, inactivada, trivalente, derivada de huevos, autorizada) es una vacuna contra la influenza trivalente, inactivada, convencional derivada de huevos, que actualmente se encuentra autorizada en el Reino Unido y los EE.UU. para su uso en niños mayores de 4 años de edad, adolescentes, adultos y ancianos. Fluvirin se incluyó principalmente como control por motivos de seguridad, mientras que la evaluación de inmunogenicidad se basó en criterios de CBER.

El Estudio V71P6 fue un estudio de consistencia de lotes realizado en individuos de entre 18 y 49 años en la República Dominicana en la temporada de influenza de 2007/2008 en el hemisferio norte. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente en una proporción 2:2:2:1 para recibir uno de los tres lotes consecutivos de Agrippal o el control Fluvirin.

b) Cuatro estudios realizados en sujetos adolescentes y pediátricos:

Estudio V71P5 (ver anterior).

El Estudio M71P1 fue un estudio post-comercialización, exploratorio, pediátrico, realizado en una pequeña muestra en Finlandia en 2005/2006, donde Agrippal tiene licencia desde 1999, para abordar la falta de datos clínicos para vacunas contra la influenza en niños, particularmente en los más pequeños. En este estudio, niños no vacunados previamente de 6 a < 36 meses recibieron una vacuna contra la influenza de subunidad (Agrippal o Influvac) o una vacuna fraccionada (Vaxigrip).

El estudio V71P2 fue un estudio de fase 2 realizado en Italia (2002/03) para evaluar la seguridad y la inmunogenicidad de Agrippal sin timerosal y Agrippal autorizada sin conservantes, cuando se administran a sujetos de 30 a 60 años de edad, estratificados en cuatro grupos de edad (3-5 años, 6-11 años, 12-17 años).

El Estudio M34P1 fue un estudio de fase 4 realizado en Italia (2000/01) en niños de 6 a <36 meses llevado a cabo en dos partes: la primera parte (sin control) con el objetivo de evaluar la respuesta de anticuerpos a cada antígeno de la vacuna Agrippal 4 semanas después de la segunda inyección de la mitad de la dosis de la vacuna. La respuesta de anticuerpos se evaluó también 4 semanas después de la inyección de la primera mitad de la dosis. La segunda parte (controlada) del estudio con el objetivo de evaluar la seguridad de Agrippal e Influvac.

c) Tres estudios controlados de Agrippal como comparador en estudios de Optaflu.

Los Estudios V58P4 y V58P9 se llevaron a cabo en Polonia y Lituania, respectivamente, como parte del programa de desarrollo clínico de vacunas Optaflu de Novartis. En ambos estudios Agrippal se incluyó como vacuna de control y la inmunogenicidad se evaluó sobre la base de los requisitos europeos para vacunas contra la influenza. En el estudio V58P4, adultos de entre 18 y 60 y ancianos >60 años fueron enrolados y aleatorizados a los grupos Optaflu y Agrippal en una

Novartis Argentina S.A.
Fabiola Elsa Orusa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.576
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Fabiola Adriana G. Jimenez
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada

proporción de 1:1 dentro de cada estrato de edad, mientras que en el estudio V58P9, adultos de 18 a 60 años fueron enrolados en cada uno de tres grupos de lotes de vacuna Optaflu y el grupo de Agrippal en una proporción 2:2:2:1, ya que se trataba de un ensayo de consistencia entre lotes. Los sujetos inicialmente enrolados en el estudio V58P4 en 2004/05 fueron invitados a enrolarse un año más tarde (2005/06) en un estudio de extensión (V58P4E1).

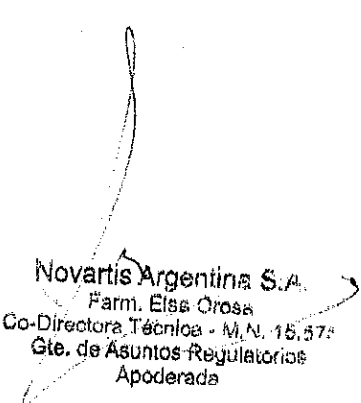
d) Tres estudios controlados que evaluaban la eliminación de timerosal (cuando se utiliza como conservante o está presente en cantidades mínimas en el producto final).

El primer estudio (V64P1) utilizando Agrippal con trazas de timerosal se llevó a cabo en 2001 en sujetos ancianos (> 60 años). Este estudio fue diseñado para probar la no inferioridad de la respuesta inmune a Agrippal con trazas de timerosal (sin conservantes) en comparación con la formulación convencional (es decir, formulación con conservantes, o completa con timerosal). Al año siguiente (2002) un estudio de diseño similar (V71P1) probó la no inferioridad de la respuesta inmune después de la eliminación completa de timerosal residual (Agrippal sin timerosal) con respecto a Agrippal con trazas de timerosal. El estudio se llevó a cabo en pacientes ancianos (> 60 años). En 2003 un estudio más amplio (V71P2) evaluó descriptivamente Agrippal con y sin trazas de timerosal en sujetos con edades entre 3-60 años (ver anterior).

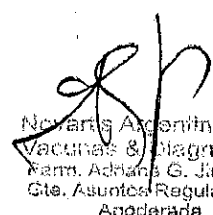
e) Dos estudios controlados con Agrippal como comparador en estudios fundamentales con Fluad. V7P38 fue un ensayo de fase 2 realizado en Italia (2000/01) para evaluar la seguridad y la inmunogenicidad de Fluad y otras formulaciones de vacunas con adyuvante MF59 cuando se administra a pacientes adultos de 50 a 64 años. V7P39 fue un ensayo de fase 2 realizado en Alemania (2000/01) para evaluar la seguridad y la inmunogenicidad de Fluad cuando se administra a pacientes adultos de 18-64 años con trasplante renal.

Estudios no controlados:

Se realizaron 14 estudios no controlados, la mayoría para la renovación anual de la autorización de Agrippal en la Unión Europea (V34P2S, V34P4S, V34P5S, V34P6S, V64P1S, V71P1S, V71P2S, V71P3, V71P3S, V71P4S, V71P5S, V71P7S, V71_10S, V71_19S) entre 1998 y 2010. Estos estudios son requeridos por los lineamientos de la Unión Europea en materia de concesión de licencias anuales de vacunas contra la influenza comercializados luego de modificaciones en la composición de la cepa. De acuerdo con dicho lineamiento, por lo menos 50 adultos de entre 18 y 60 años y ancianos de 60 años y más eran enrolados en cada ensayo. La inmunogenicidad y la seguridad se evaluaron de forma descriptiva y no se utilizó comparador. El estudio V71P3 se llevó a cabo para investigar la vacunación contra la influenza en países donde la cobertura es baja (65 ancianos y 65 adultos) (2004-2005).



Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.572
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada



Novartis Argentina S.A.
Vacunas & Diagnóstico
Farm. Adriana G. Jimenez
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada

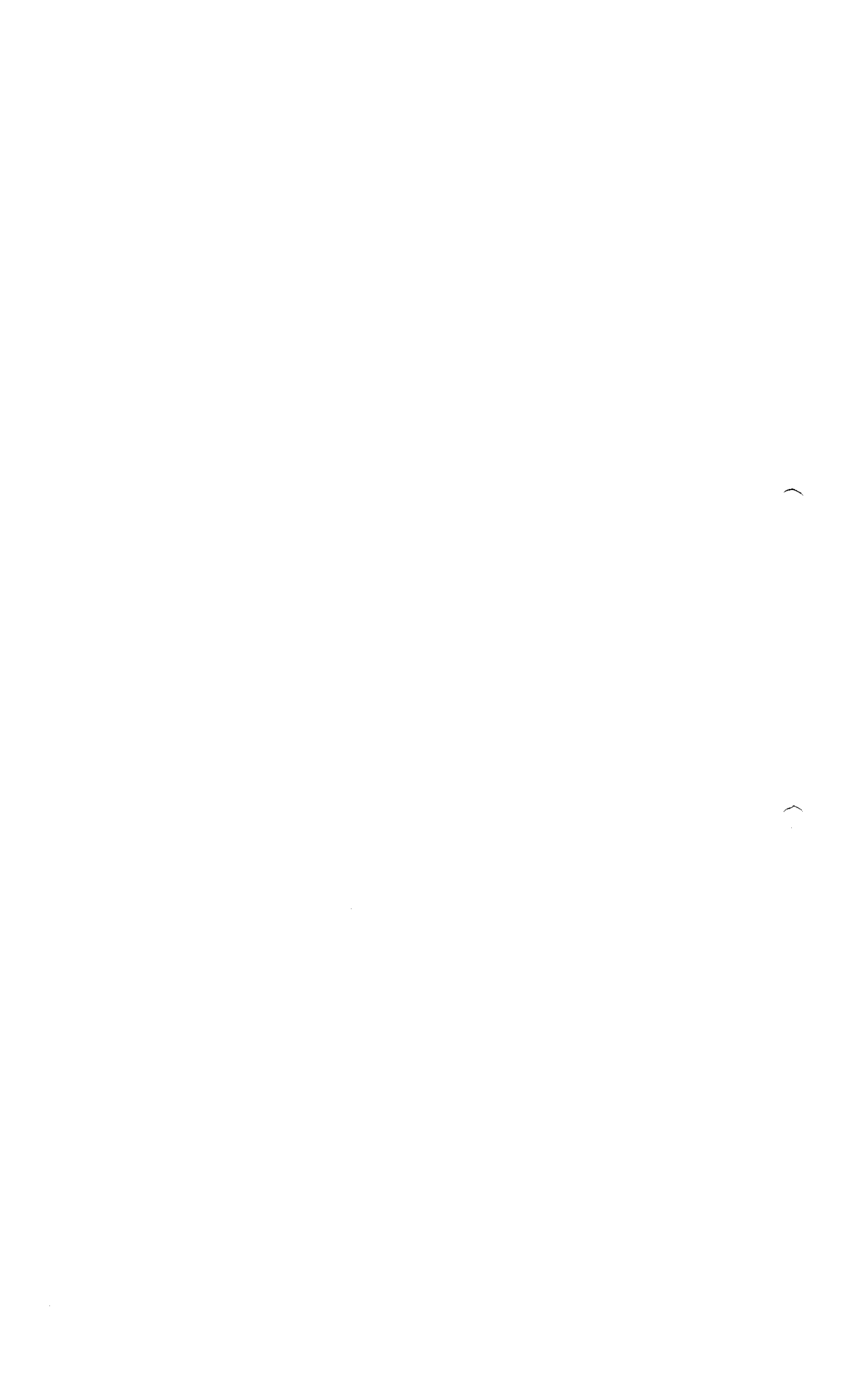


Tabla 2.5.1.2-1 Resumen de estudios con Agrippal de 1998 a 2010

ID del estudio (estado)	País (N° de centros) Año (N° de Sujetos enroados total/ planeados)	Diseño del estudio: Fase, (Vacuna Control)	N° Enrolados					Objetivos del estudio Duración del estudio
			Niños y Adolescentes			Adultos		
			6 - <36 meses	3 - 8 años	9 - 17 años	18 - 60 años	>60 años	
V71P6 (completado)	República Dominicana (1) 2007/2008 (1507/1500)	Aleatorizado, ciego para el observador, fase 3 (Fluvirin)	ninguno	ninguno	ninguno	Agrippal: 430/431/429 Fluvirin: 217	ninguno	Equivalencia inmunológica, 3 sem. inmunogenicidad, 6 meses seguridad 6 meses
V71P5 (completado)	Argentina (2) 2007 (1893/1800)	Aleatorizado, ciego para el observador, fase 3 (Fluvirin)	ninguno	Agrippal: 402 Fluvirin: 199	Agrippal: 400 Fluvirin: 200	Agrippal: 460* Fluvirin: 232*	ninguno	3 sem. inmunogenicidad 6 meses seguridad 6 meses (adultos) 7 meses (niños)
M71P1 (completado)	Finlandia (1) 2005/2006 (300/304)	Aleatorizado, Ciego para el observador, Exploratorio, Fase 4	Agrippal : 93 Influvac : 110 Vaxigrip : 101	ninguno	ninguno	ninguno	ninguno	3 sem. Inmunogenicidad después de la segunda vacunación 7 semanas
V58P9 (completado)	Lituania (2) 2005/2006 (1200/1026)	Aleatorizado, ciego para el observador (consistencia entre lotes), fase 3 (Agrippal)	ninguno	ninguno	ninguno	Agrippal: 171 Optaflu: 1029	ninguno	3 sem. y 6 meses inmunogenicidad 3 sem. y 6 meses seguridad 6,5 meses
V58P4E1 (completado)	Polonia (5) 2005/2006 (2235/1180)	Aleatorizado, ciego para el observador, De no inferioridad, Fase 3 (Agrippal)	ninguno	ninguno	ninguno	Agrippal: 534 Optaflu: 533	Agrippal: 596 Optaflu: 572	3 sem. inmunogenicidad 3 sem. y 6 meses seguridad 6,5 meses
V58P4 (completado)	Polonia (5) 2004/2005 (2654/2650)	Aleatorizado, ciego para el observador, De no inferioridad, Fase 3 (Agrippal)	ninguno	ninguno	ninguno	Agrippal: 841 Optaflu: 821	Agrippal: 483 Optaflu: 509	3 sem. inmunogenicidad 6 meses seguridad 6,5 meses

Novartis Argentina S.A.
Fam. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.576
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Novartis Argentina S.A.
Vacunas y Diagnóstico
Farm. Adriana G. Jimenez
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada

