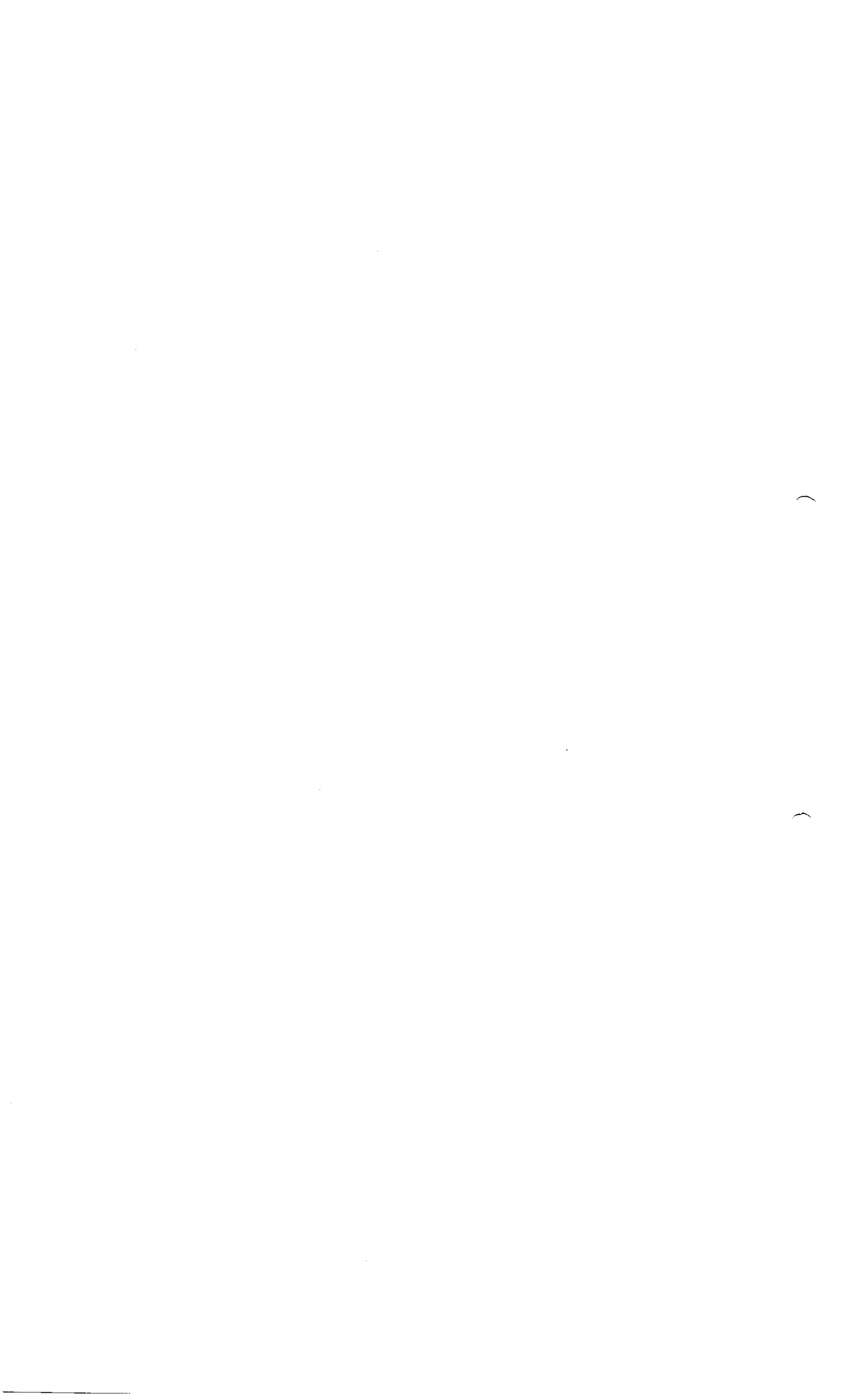


ID del estudio (estado)	País (N° de centros) Año (N° de Sujetos enrolados total/ planeados)	Diseño del estudio: Fase, (Vacuna Control)	N° Enrolados					Objetivos del estudio Duración del estudio
			Niños y Adolescentes			Adultos		
			6 - <36 meses	3 - 8 años	9 - 17 años	18 - 60 años	>60 años	
V71P2 (completado)	Italia (2) 2002/2003 (498/440)	Aleatorizado, ciego para el observador, fase 2 (Agrippal)	ninguno	(3-5)a Agrippal TF 57 Agrippal* 58	(6-11)b Agrippal TF 73 Agrippal* 73 (12-17)c Agrippal TF 56 Agrippal* 56	Agrippal TF 63 Agrippal* 62	ninguno	3 sem. inmunogenicidad 3 sem. seguridad 3 semanas (4 semanas máximo)
V71P1 (completado)	Italia (1) 2002/2003 (295/242)	Aleatorizado, ciego para el observador, fase 2 (Agrippal)	ninguno	ninguno	ninguno	Ninguno	Agrippal TF 147 Agrippal* 148	3 sem. inmunogenicidad 3 sem. seguridad 3 semanas
V64P1 (completado)	Italia (1) 2001/2002 (295/242)	Aleatorizado, ciego para el observador, fase 2 (Agrippal)	ninguno	ninguno	ninguno	ninguno	Agrippal* 148 Agrippal** 147	3 sem. inmunogenicidad 3 sem. seguridad 3 semanas
V7P39 (completado)	Alemania (6) 2000/2001 (116/100)	Aleatorizado, ciego para el observador, fase 2 (Agrippal) in Renal transplant	ninguno	ninguno	ninguno	Adjuvant* 60* Agrippal 56*	ninguno	3 sem. inmunogenicidad 3 sem. seguridad 3 semanas
V7P38 (completado)	Italia (3) 2000/2001 (489/450)	Aleatorizado, ciego para el observador, fase 2 (Agrippal/Fluad)	ninguno	ninguno	ninguno	Agrippal 98°° Fluad 97°°	ninguno	3 sem. inmunogenicidad 3 sem. seguridad 3 semanas

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Elsa Orsa
 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



ID del estudio (estado)	País (N° de centros) Año (N° de Sujetos enrolados 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	
M34P1 (completado)	Italia (1) 2000/2001 (151/290)	Fase 4 estudio de 2 partes: 1° parte: abierto, No controlado (inmunogenicidad) 2° parte: Aleatorizado, controlado, ciego para el observador (seguridad)	151	ninguno	ninguno	ninguno	ninguno	8 semanas inmunogenicidad 8 semanas seguridad 8 semanas
V71_19S (completado)	Italia (6) 2010/2011 (138/126)	Abierto, no controlado, fase 2	ninguno	ninguno	ninguno	76	62	3 sem. Inmunogenicidad 3 sem. seguridad 3 semanas
V71_10S (completado)	Italia (3) 2009/2010 (130/126)	Abierto, no controlado, fase 2	ninguno	ninguno	ninguno	65	65	3 sem. Inmunogenicidad 3 sem. seguridad 3 semanas
V71P7S (completado)	Italia (3) 2008/2009 (133/126)	Abierto, no controlado, fase 2	ninguno	ninguno	ninguno	67	66	3 sem. inmunogenicidad 3 sem. seguridad 3 semanas
V71P5S (completado)	Italia (3) 2007/2008 (125/126)	Abierto, no controlado, fase 2	ninguno	ninguno	ninguno	63	62	3 sem. inmunogenicidad 3 sem. seguridad 3 semanas
V71P4S (completado)	Italia (2) 2006/2007 (124/120)	Abierto, no controlado, fase 2	ninguno	ninguno	ninguno	66	58	3 sem. inmunogenicidad 3 sem. seguridad 3 semanas
V71P3S (completado)	Italia (2) 2005/2006 (111/100)	Abierto, no controlado, fase 2	ninguno	ninguno	ninguno	52	59	3 sem. inmunogenicidad 3 sem. seguridad 3 semanas
V71P3 (completado)	Lituania (1) 2004/2005 (130/100)	Abierto, No comparativo, fase 2	ninguno	ninguno	ninguno	65	65	3 sem. inmunogenicidad 3 sem. seguridad 3 semanas

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



ID del estudio (estado)	País (N° de centros) Año (N° de Sujetos enrolados 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	
V71P2S (completado)	Italia (2) 2004/2005 (119/100)	Abierto, no controlado, fase 2	ninguno	ninguno	ninguno	56	63	3 sem. inmunogenicidad 3 sem. seguridad 3 semanas
V71P1S (completado)	Italia (1) 2003/2004 (112/100)	Abierto, no controlado, fase 2	ninguno	ninguno	ninguno	58	54	3 sem. inmunogenicidad 3 sem. seguridad 3 semanas
V64P1S (completado)	Italia (2) 2002/2003 (147/100)	Abierto, no controlado, fase 2	ninguno	ninguno	ninguno	72	75	3 sem. inmunogenicidad 3 sem. seguridad 3 semanas
V34P6S (completado)	Italia (2) 2001/2002 (130/100)	Abierto, no controlado, fase 2	ninguno	ninguno	ninguno	71	69	3 sem. inmunogenicidad 3 sem. seguridad 3 semanas
V34P5S (completado)	Italia (2) 2000/2001 (130/100)	Abierto, no controlado, fase 2	ninguno	ninguno	ninguno	67	63	3 sem. inmunogenicidad 3 sem. seguridad 3 semanas
V34P4S (completado)	Italia (1) 1999/2000 (109/100)	Abierto, no controlado, fase 2	ninguno	ninguno	ninguno	52	57	3 sem. inmunogenicidad 3 sem. seguridad 3 semanas
V34P2S (completado)	Italia (1) 1998/1999 (108/)	Abierto, no controlado, fase 2	ninguno	ninguno	ninguno	52	56	4 semanas inmunogenicidad 4 semanas seguridad 4 semanas

*Agrippal con trazas de timerosal; **Timerosal completo; Agrippal TF = Agrippal autorizado sin timerosal;

a: Grupo de edad del estudio 3-5 años; b: Grupo de edad del estudio 6-11 años; c: Grupo de edad del estudio 12-17 años;

° Edad original 18-64 años

°° Edad original 50-64 años

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. Yanah G. Jimenez
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada

2.2 Resumen de biofarmacia

No se realizaron estudios de bioequivalencia.

2.3 Resumen de farmacología clínica

No se realizaron estudios de farmacología clínica, incluyendo estudios farmacocinéticos en el programa de desarrollo de Agrippal ya que las propiedades cinéticas de las vacunas antigripales no proporcionan información útil para establecer recomendaciones de dosificación adecuadas.

La selección de la dosis, esquema de dosis y formulación del producto final se basaron en la Nota de Orientación sobre Armonización de Requisitos para Vacunas para la Influenza del Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) (Comité de Productos Medicinales Registrados [CPMP]/BWP/214/96). En cumplimiento con los requisitos de la Farmacopea Europea (Comisión de la Farmacopea Europea, 1999) y sobre la base de otras vacunas contra la influenza estacionales registradas, se utilizaron 15 ug de hemaglutinina (HA) de cada cepa del virus (A/H1N1, A/H3N2 y B) para adultos, ancianos y adolescentes (9-17 años). En niños no vacunados previamente, se administraron dos dosis de vacuna (7,5 ug de HA/cepa para 6 a <36 meses de edad y 15 ug de HA/cepa para 3 a 8 años) con 4 semanas de diferencia como se recomienda actualmente para las vacunas contra la influenza convencionales en niños de esta edad no vacunados previamente. Los niños y adolescentes en el estudio V71P2 fueron enrolados independientemente de su estado de vacunación anterior, y por lo tanto recibieron una dosis individual para adulto (es decir, 15 ug de HA/cepa).

Las cepas para la formulación final se seleccionaron de acuerdo a las recomendaciones anuales realizadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), confirmadas y recomendadas por el Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP).

Como es habitual para las vacunas contra la influenza, en todos los estudios se evaluó la serología al inicio del estudio (es decir, antes de la vacunación) y aproximadamente a las 3 semanas después de la serie de vacunación (es decir, vacunación única en adultos y adolescentes y 3 semanas después de la segunda vacunación en niños no vacunados anteriormente de 6 meses a 8 años de edad, con la excepción del estudio M34P1, donde se recolectaron sueros 4 semanas después de la segunda vacunación), que es aproximadamente cuando los anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación y NA alcanzan el máximo en el suero humano (Kunzel W et al., 1996).


Todos los datos presentados en este informe para apoyar la inmunogenicidad de Agrippal se analizaron en un Laboratorio de Serología Clínica de Novartis centralizado, en Marburg, Alemania, o en los Laboratorios de Enfermedades Producidas por Virus y Rickettsias (VRDL) del Departamento de Ciencias de la Salud de California, Berkeley, California, EE.UU. para el ensayo de HI, o en el Laboratorio de Virología, Departamento de Fisiopatología, Medicina Experimental y Salud Pública, Universidad de Siena, Italia para las pruebas de SRH.

2.4 Resumen de eficacia

2.4.1 Evaluaciones de eficacia

La evaluación de la inmunogenicidad en todos los estudios empleados para apoyar la inmunogenicidad de Agrippal en esta solicitud de aprobación se basa en criterios de CHMP para la evaluación de la inmunogenicidad de vacunas contra la influenza (CPMP/BWP/214/96), como se muestra en la Tabla 2.4.1-1. En ausencia de criterios específicos de CHMP para la evaluación de la

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


Novartis Argentina S.A.
Vacunas y Diagnóstico
Farm. Adriana G. Jimenez
Abogada

inmunogenicidad de la vacuna en sujetos menores de 18 años, se han utilizado los criterios de CHMP para adultos en esta solicitud para la evaluación de la inmunogenicidad de la vacuna en este grupo etario.

Tabla 2.4.1-1 Criterios de para la evaluación de la influenza

Criterios de CHMP	Niños y adolescentes	Adultos de 18-60	Ancianos >60 años
	<18 años	años	
Seroprotección	ausencia de criterios disponibles	>70%	>60%
Seroconversión o aumento significativo*		>40%	>30%
Relación de medias geométricas ^c		>2,5	>2,0

^aSeroprotección = porcentaje de sujetos que alcanzaron un título de anticuerpos HI ≥ 40 o un área de SRH $> 25 \text{ mm}^2$; ^bSeroconversión = porcentaje de sujetos con suero pre-vacunación negativo (inicial) (título de HI < 10 o área de SRH $< 4 \text{ mm}^2$) y título de HI ≥ 40 o área de SRH $> 25 \text{ mm}^2$ post-vacunación; Aumento significativo = porcentaje de sujetos con suero pre-vacunación positivo (título de HI ≥ 10 o área de SRH $\geq 4 \text{ mm}^2$) y aumento ≥ 4 veces del título de anticuerpos HI o aumento $\geq 50\%$ en el área de SRH post-vacunación, ^cGMR = relación de medias geométricas de títulos (GMT) pre-vacunación/post-vacunación.

2.4.2 Estudio de poblaciones

Un resumen de sujetos en las poblaciones totales enrolada y por protocolo (PP) de los estudios controlados empleados para apoyar inmunogenicidad de la vacuna Agrippal se presenta en la Tabla 2.4.2-1 (para adultos y ancianos) y la Tabla 2.4.2-3 (para adolescentes y niños), y en la Tabla 2.4.2-2 (adultos y ancianos) para los estudios no controlados.

Los análisis de inmunogenicidad presentados aquí se realizaron en la población PP para cada estudio. La población PP incluye a todos los sujetos enrolados y vacunados con muestras de suero evaluables pre- y post-vacunación y con exclusión de sujetos con violaciones mayores del protocolo (es decir, con una desviación del protocolo que se considera que tiene un impacto significativo sobre el resultado de la inmunogenicidad del sujeto) como se definió para cada estudio antes de la revelación del ciego y el análisis.

En todos los grupos de edad, en los estudios controlados, la proporción de sujetos excluidos del análisis de inmunogenicidad fue similar entre Agrippal y el grupo del comparador.

Con la excepción de los estudios donde se incluyó un subgrupo de inmunogenicidad (V58P4E1 para adultos y ancianos, V71P2 para niños, adolescentes y adultos, M34P1 para niños de 6 a <36 meses), el porcentaje de sujetos enrolados incluidos en las poblaciones PP en todos los grupos de vacuna para los estudios controlados abarcaron de 89% a 100% de los adultos (18-60), 99% a 100% de los adultos mayores (> 60) y 85% a 92% de los niños y adolescentes (6 meses a <18 años) (Tabla 2.4.2-1 y Tabla 2.4.2-3). Para los estudios no controlados, los sujetos incluidos en las poblaciones PP abarcaron de 94% a 100% (adultos) y 95% a 100% (ancianos) (Tabla 2.4.2-2)

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. Jiménez
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada





NOVARTIS

Tabla 2.4.2-1 Resumen de las poblaciones de los estudios (estudios controlados). Adultos (18-60) y ancianos (>60)

Población	Número de Sujetos (%)															
	Estudios Controlados - Adultos (18 - 60 años)															
	V71P6		VT1P5		V58P9		V58P4E1		V58P4		V71P2		V7P39		V7P38	
Agrip	Fluvir	Agrip	Fluvir	Agrip	Opta	Agrip	Opta	Agrip	Opta	Agrip*	AgripTF	Agrip	Adjuv	Agrip	Fluad	
Enrolados	1290	217	460	232	171	534	533	648	652	6-	63	56	60	98	97	
MIT-	1277 (99)	216 (100)	460 (100)	232 (100)	171 (100)	119 (22)	120 (23)	644 (99)	651 (100)	62 (100)	59 (94)	56 (100)	60 (100)	NA	NA	
PP	1182 (92)	194 (89)	42 (92)	219 (94)-	168 (98)	119 (22)	120 (23)	644 (99)	650 (100)	62 (100)	59 (94)	55 (98)	57 (95)	96 (988)	93 (96)	
	Estudios Controlados - Ancianos (>60 años)															
	V58P4E1		V58P4		V64P1		V71P1		V58P4E1		V58P9		V71P2		V7P38	
	Agrip	Opta	Agrip	Opta	Agrip**	Agrip*	Agrip*	AgripTF	Agrip	Opta	Agrip	Opta	Agrip*	AgripTF	Agrip	Fluad
Enrolados	596	572	676	678	147	148	148	147	148	148	147	148	148	147	144	147
MIT-	122 (20)	123 (22)	674 (100)	676 (130)	147 (100)	148 (100)	142 (96)	144 (98)	142 (96)	142 (96)	144 (98)	144 (98)	142 (96)	144 (98)	144 (98)	144 (98)
PP	122 (20)	122 (21)	674 (100)	672 (99)	147 (100)	146 (99)	142 (96)	144 (98)	142 (96)	142 (96)	144 (98)	144 (98)	142 (96)	144 (98)	144 (98)	144 (98)

Fuente: sección 5.3.5.1, Tabla 14.1.1.1 CSR V71P6; Tabla 14.1.1.1 CSR V71P5; Tabla 14.1.1.1 CSR V58P9; Tabla 14.1.1.1 CSR V58P4E1; Tabla 14.1.1.1 CSR V58P4; Tabla 14.1.1.1 CSR V71P2; Fig. 1 y 2 Sección 10.1 CSR V7P39; Sección 10.1 y 10.3 CSR V7P38; Tabla 14.1.1 CSR V71P1; Tabla 14.1 CSR V64P1.

Agrip = Agrippal; Fluvir = Fluvirin; Opta = Optaflu; * Agrippal con trazas de timerosal; ** Agrippal con timerosal completo; Adjuv = Agrippal con adyuvante; AgripTF = Agrippal autorizado sin timerosal; MITT = Intención de tratar modificada (para definición ver sección 2.7.3.1); PP = Por protocolo

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
C/ Directora Técnica - M.N. 15.575
C/ Asuntos Regulatorios
Apoderada

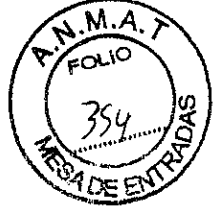




Tabla 2.4.2-2 Resumen de las poblaciones de los estudios (estudios no controlados). Adultos (18-60) y ancianos (>60)


Población	Número de sujetos (%)													
	Estudios no controlados - Adultos (18 -60 años)													
	V71_19S	V71_10S	V71P7S	V71P5S	V71P4S	V71P3S	V71P3	V71PS2	V71P1S	V64P1S	V34P6S	V34P5S	V34P4S	V34P2S
Enrolados	76	65	67	63	66	57	65	56	55	72	71	67	52	52
MITT	(96)	(100)	(100)	(100)	NA	NA	NA	NA	(100)	(100)	NA	NA	NA	NA
PP	72	61	64	60	66	52	64	55	58	70	69	64	52	52
	(95)	(94)	(96)	(95)	(100)	(100)	(98)	(98)	(100)	(97)	(97)	(96)	(100)	(100)
Estudios no controlados - Ancianos (>60 años)														
	V71_19S	V71_10S	V71P7S	V71P5S	V71P4S	V71P3S	V71P3	V71PS2	V71P1S	V64P1S	V34P6S	V34P5S	V34P4S	V34P2S
Enrolados	62	65	66	62	58	59	65	63	54	75	59	63	57	56
MITT	(97)	(100)	(100)	(100)	NA	NA	NA	NA	(100)	100	NA	NA	NA	NA
PP	59	65	64	60	58	52	64	60	53	71	57	62	55	56
	(95)	(100)	(97)	(97)	(100)	(99)	(98)	(95)	(98)	(95)	(97)	(98)	(96)	(100)

Fuente: sección 5.3.5.2, Tabla 14.1.1.1 CSR V71_10S; Tabla 14.1.1.1 CSR V71P7S; Tabla 14.1.1.1 CSR V71P5S; Tabla 14.1.1.1 CSR V71P3S; Tabla 14.1.1.1 CSR V71P1S; Tabla 14.1.1.1 CSR V71P2S; Tabla 14.1 CSR V71P1S; Tabla 14.1 CSR V64P1S; Sección 3.1.1 y 3.1.2 CSR V34P6S;

CSR V71P3S; Tabla 14.1.1 CSR V71P3; Tabla 14.1.1 CSR V71P2S; Tabla 14.1.1 CSR V71P1S; Tabla 14.1 CSR V71P1S; Tabla 14.1 CSR V64P1S; Sección 3.1.1 y 3.1.2 CSR V34P6S;

Sección 3.1.1 y 3.1.2 CSR V34P5S; Sección 3.1.1 y 3.1.2 CSR V34P4S; Tabla 1 CSR V34P2S.

MITT = intención de tratar modificada; PP = Por protocolo; NA = información no disponible.


 Novartis Argentina S.A.
 Vacunas y Diagnóstico
 Farm. Adriana G. Jerez
 Cta. Asuntos Regulatorios
 Apoderada



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




Tabla 2.4.2-3 Resumen de las poblaciones de los estudios – Niños y adolescentes (< 18 años)


Población	Número de Sujetos (%)									
	Niños y Adolescentes (< 18 años)									
	V71P5		M71P1			V71P2			M34P1	
	Agrippal	Fluvirin	Agrippal	Influvac	Vaxignip	Agrippal*	Agrippal TF	Agrippal		
Enrolados	802	399	93	110	101	187	186	151		
MITT	802 (100)	399 (100)	NA	NA	NA	NA	NA	NA		
PP	689 (86)	341 (85)	79 (85)	95 (86)	93 (92)	48 (26)	46 (25)	52 (34)		

Fuente: sección 5.3.5.1, Tabla 14.1.1.1 CSR V71P5; Tabla 14.1.1.1 CSR M71P1; Tabla 14.1.1.1 CSR V71P2; Secc. 9.5.1 CSR M34P1.

MITT = Intención de Tratar Modificada; PP = Por protocolo; NA – información no disponible.

* Agrippal con trazas de timerosal; ** Agrippal con timerosal completo; Agrippal TF = Agrippal autorizado sin conservante;


 Novartis Argentina S.A.
 Vacuna Farmacéutica
 Farm. Alfara G. Arriero
 Gte. Asuntos Regulatorios
 Apoderada


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

2.4.3 Características demográficas y basales

Los datos de esta solicitud de autorización son en apoyo de una indicación para Agrippal para la profilaxis de la influenza en individuos de 6 meses de edad. Las características demográficas y basales de los sujetos enrolados en los doce estudios controlados y 14 estudios no controlados para apoyar la inmunogenicidad de Agrippal reflejan las de la población en general y se llevaron a cabo entre 1998/99 y 2010/11.

Las características demográficas y otras basales fueron consistentes entre las poblaciones enroladas y PP, lo que indica que la población PP era representativa de la población en su conjunto. Dentro de cada estratificación por edades, las características demográficas y basales fueron generalmente comparables para los grupos de Agrippal y de control dentro de cada estudio controlado. No hubo mayor variación entre los estudios, particularmente para la vacunación previa informada especialmente en los grupos de edad adulta, lo que refleja factores específicos de cada país.

2.4.4 Resultados de inmunogenicidad

Sujetos adultos y ancianos

Estudios controlados

En estudios controlados con sujetos adultos (18-60 años de edad) en los que se evaluó la inmunogenicidad mediante pruebas de HI o SRH, se cumplieron los tres criterios de CHMP (Tabla 2.4.4-1, Tabla 2.4.4-3). Las estimaciones puntuales fueron en general altas para Agrippal y la vacuna de comparación contra las tres cepas de influenza en los estudios V71P6, V71P5, V58P9, V58P4 y V7P38, mientras que en los estudios restantes, se cumplió al menos un criterio de CHMP para las tres cepas virales en todos los grupos del estudio. En el estudio V58P4E1, la seroconversión y los valores de GMT fueron bajos para las cepas A/H1N1 y B, ya que estas eran las mismas incluidas en la composición de la vacuna recibida el año anterior (estudio V58P4) y, por lo tanto, a las que las poblaciones habían estado expuestas previamente, mientras que los sujetos no tenían exposición previa a la cepa A/H3N2 utilizada en este estudio.

En los pacientes ancianos (> 60 años de edad) en estudios controlados que utilizaban ensayos de HI o de SRH para evaluar la inmunogenicidad, se cumplieron los tres criterios de CHMP para Agrippal y Optaflu en el estudio V58P4, mientras que se cumplió al menos un criterio para las tres cepas virales en todos los grupos del estudio restantes presentados en este documento (Tabla 2.4.4-2 y Tabla 2.4.4-3). Una vez más, en el estudio V58P4E1 las tasas de seroconversión fueron bajas para las cepas A/H1N1 y B, pero cumplieron los criterios de CHMP para la cepa A/H3N2 utilizada en el estudio.

Estudios no controlados

La inmunogenicidad se evaluó mediante el ensayo de SRH en todos los estudios no controlados presentados en este documento. En los estudios no controlados con sujetos adultos (18-60 años de edad), se cumplieron los tres criterios de CHMP para Agrippal contra las tres cepas de influenza en los estudios V71P7S, V71P3, V71P2S y V34P4S (Tabla 2.4.4-4), mientras que se cumplió al menos un criterio de CHMP para las tres cepas virales en los estudios restantes.

En pacientes ancianos (> 60 años de edad) en estudios no controlados que utilizaban ensayos de SRH para evaluar la inmunogenicidad, se cumplieron los tres criterios de CHMP para Agrippal en



los estudios V71P3, V64P1S y V34P4S, mientras que se cumplió al menos uno de los criterios para las tres cepas virales en todos los estudios restantes (Tabla 2.4.4-5).

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

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

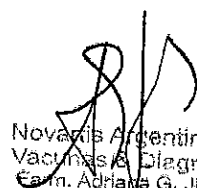

Novartis Argentina S.A.
Vacunas y Diagnóstico
Farm. Adriana G. Jiménez
Gte. Asuntos Regulatorios
Apoderada

Tabla 2.4.4-2 Resultados del ensayo de HI para inmunogenicidad – Estudios controlados – Ancianos (>60 años) (Población PP)

Cepa		Ancianos (>60 años)			
		V58P4E1		V58P4	
		Agrippal N=122	Optafu N=122	Agrippal N=674	Optafu N=672
A/H1N1	% SP (95% CI)	71 (62-79)	80 (71-86)	85 (82-88)	85 (82-87)
	% SC/SI (95% CI)	32 (24-41)	36 (28-45)	55 (51-59)	55 (51-59)
	GMR (95% CI)	2,75 (2,29-3,29)	2,62 (2,19-3,14)	5,96 (5,35-6,65)	5,74 (5,15-6,41)
A/H3N2	% SP (95% CI)	91 (84-95)	94 (89-98)	98 (97-99)	97 (96-98)
	% SC/SI (95% CI)	79 (70-86)	83 (75-89)	65 (61-69)	68 (65-72)
	GMR (95% CI)	7,1 (5,69-8,87)	12 (9,56-15)	8,36 (7,46-9,36)	7,25 (6,47-8,12)
B	% SP (95% CI)	88 (81-93)	87 (80-92)	89 (87-91)	90 (88-92)
	% SC/SI (95% CI)	33 (25-42)	34 (26-44)	73 (70-77)	80 (77-83)
	GMR (95% CI)	2,66 (2,23-3,16)	2,75 (2,31-3,27)	9,25 (8,42-10)	12 (11-13)

Fuente: sección 5.3.5.1, Tabla 14.2.1.1, 14.2.1.2, 14.2.1.3 CSR V58P4E1; Tablas 11.4.1.1.2-1/-2/-3 CSR V58P4.

SP = Seroprotección; CI = Intervalo de confianza; SC/SI = Seroconversión o aumento significativo; GMR = Relación de medias geométricas. Los valores en negritas indican que se cumplen los criterios de CHMP respectivos.

Novartis Argentina S.A.
 Farm. Eisa Orosa
 Co-Directora Técnica - M.N. 15.675
 Gte. de Asuntos Regulatorios
 Apoderada

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

Tabla 2.4.4-3 Resultados del ensayo de SRH para inmunogenicidad – Estudios controlados - Adultos y ancianos (Población PP)

Cepa		Adultos (18-60 años)		Ancianos (>60)			
		V71P2		V64P1		V71P1	
		Agrippal* N=62	Agrippal TF	Agrippal** N=147	Agrippal* N=146	Agrippal* N=142	Agrippal TF
AH1N1	% SP (95% CI)	63 (50-75)	61 (47-73)	84 (77-90)	79 (71-85)	56 (48-65)	52 (44-60)
	% SC/SI (95% CI)	55 (42-68)	51 (37-64)	54 (45-62)	45 (37-54)	40 (32-49)	33 (26-42)
	GMR (95% CI)	2,85 (2,18-3,75)	2,68 (2,01-3,56)	2,97 (2,46-3,59)	2,75 (2,27-3,33)	2,05 (1,76-2,39)	1,68 (1,45-1,96)
AH3N2	% SP (95% CI)	58 (45-70)	73 (60-84)	89 (83-94)	90 (84-95)	64 (56-72)	60 (52-68)
	% SC/SI (95% CI)	44 (31-57)	46 (33-59)	37 (30-46)	25 (18-32)	37 (29-46)	34 (26-42)
	GMR (95% CI)	1,99 (1,56-2,54)	2,16 (1,66-2,82)	1,58 (1,39-1,8)	1,58 (1,38-1,81)	1,92 (1,64-2,25)	1,76 (1,51-2,06)
B	% SP (95% CI)	71 (58-82)	80 (67-89)	67 (59-75)	82 (74-87)	68 (59-75)	65 (56-72)
	% SC/SI (95% CI)	69 (56-80)	75 (62-85)	48 (39-56)	56 (48-64)	58 (49-66)	53 (44-61)
	GMR (95% CI)	4,06 (3,01-5,48)	4,52 (3,38-6,04)	2,83 (2,35-3,4)	3,21 (2,67-3,85)	3,27 (2,65-4,02)	3,01 (2,45-3,71)

Fuente: sección 5.3.5.1, Tablas 11.2.1.1-10/-11/-12 CSR V71P2; Tablas 1,2,3 11.2.1.1 CSR V64P1.

*Agrippal con trazas de timerosal; ** Agrippal con timerosal completo; Agrippal; Agrippal TF = Licensed Thimerosalfree Agrippal; SP = Seroprotección; CI = Intervalo de confianza; SC/SI = Seroconversión o aumento significativo; GMR = Relación de medias geométricas. Estudios no controlados. Los valores en negritas indican que se cumplieron los criterios CHMP respectivos.

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

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



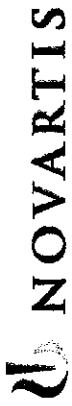


Tabla 2.4.4-4 Resultados del ensayo de SRH para inmunogenicidad - Estudios no controlados - Adultos (Población PP)

Cepa	Adultos (18-60 años)													
	V71_19 S N=72	V71_10 S N=61	V71P7S N=64	V71P5S N=60	V71P4S N=66	V71P3S N=52	V71P3 N=64	V71P2S N=55	V71P1S N=58	V64P1S N=70	V34P6S N=69	V34P5S N=64	V34P 4S N=52	V34P 2S N=51
SP (95% CI)	92 (83-97)	98 (91-100)	94 (85-98)	87 (75-94)	97 (89-100)	92 (81-98)	95 (87-99)	76 (63-87)	69 (55-80)	80 (69-89)	74 (62-84)	73 (63-84)	79 (68-90)	96,1 (*)
	61 (49-72)	28 (17-41)	59 (46-71)	50 (37-63)	48 (36-61)	50 (36-64)	86 (75-93)	44 (30-58)	53 (41-65)	53 (41-65)	48 (36-60)	63 (51-74)	56 (42-69)	88,2 (*)
GNIR (95% CI)	1,97 (1,71-2,26)	1,35 (1,18-1,55)	3,72 (2,74-5,05)	2,22 (1,71-2,9)	2,8 (2,06-3,79)	3,52 (2,38-5,2)	7,88 (5,78-11)	2,78 (1,97-3,92)	3,91 (2,7-5,66)	2,48 (1,9-3,23)	2,77 (2,07-3,7)	2,22 (1,83-2,69)	3,41 (*)	4,1 (*)
	75 (63-84)	97 (89-100)	70 (58-81)	100 (94-100)	73 (60-83)	69 (55-81)	95 (87-99)	96 (87-100)	91 (81-97)	73 (61-83)	70 (57-80)	86 (77-94)	71 (59-84)	82,35 (*)
% SC/SI (95% CI)	50 (38-62)	23 (13-35)	59 (46-71)	68 (55-80)	39 (28-52)	62 (47-75)	67 (54-78)	60 (46-73)	28 (17-41)	54 (42-66)	52 (40-64)	66 (54-77)	58 (44-71)	41,2 (*)
	1,56 (1,42-1,7)	1,24 (1,14-1,35)	3,7 (2,69-5,09)	3,84 (2,76-5,34)	2,88 (2,06-4,04)	5,17 (3,51-7,6)	3,17 (2,39-4,22)	2,2 (1,69-2,86)	1,39 (1,15-1,68)	2,21 (1,77-2,77)	2,93 (2,22-3,89)	2,01 (1,74-2,53)	3,35 (*)	1,8 (*)
SP (95% CI)	97 (90-100)	98 (91-100)	75 (63-85)	97 (88-100)	97 (89-100)	96 (87-100)	95 (87-99)	84 (71-92)	98 (91-100)	89 (79-95)	74 (62-84)	91 (83-98)	85 (75-94)	100 (*)
	42 (30-54)	43 (30-56)	52 (39-64)	38 (26-52)	42 (30-55)	60 (45-73)	83 (71-91)	65 (51-78)	57 (43-70)	61 (49-73)	51 (38-63)	67 (56-79)	64 (50-77)	54,9 (*)
GNM (95% CI)	1,44 (1,31-1,59)	1,88 (1,48-2,38)	2,97 (2,18-4,06)	1,77 (1,4-2,25)	2,38 (1,76-3,22)	3,23 (2,29-4,55)	5,97 (4,36-8,19)	5,19 (3,61-7,46)	2,65 (1,96-3,56)	2,99 (2,31-3,87)	2,24 (1,73-2,9)	2,17 (1,78-2,64)	3,13 (*)	2,1 (*)

Novartis Argentina S.A.
Fam. Eisa Orosa
Co-Directora Técnica - MN 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
ApoDERADA

Novartis Argentina S.A.
Vacunas y Diagnóstico
Fam. Adriana G. Jimenez
Gte. Asuntos Regulatorios
ApoDERADA

