

eritrocitos totales en algunos de los grupos tratados con el artículo de prueba respecto de los controles respectivos tratados con vehículo.

En ningún punto temporal, se observó aumento significativo de la cantidad de eritrocitos policromáticos micronucleados por 1000 eritrocitos policromáticos en los grupos tratados con artículo de prueba respecto del grupo control tratado con vehículo. La ciclofosfamida indujo un aumento significativo de eritrocitos policromáticos micronucleados en ratones hembras y machos. En este estudio, ambas formulaciones de MF59 fueron negativas en el análisis de micronúcleos en ratones.

Toxicidad reproductiva y para el desarrollo

Estudio de toxicidad para el desarrollo (toxicidad embriofetal y potencial teratógeno) de una vacuna (componentes antígeno y adyuvante) administrada por vía intramuscular a ratas Crl:CD[®]BR VAF/Plus[®] hembras

El propósito de este estudio GLP (Estudio No. 1303-002) fue evaluar la toxicidad para el desarrollo (potencial teratógeno y de toxicidad embriofetal) de una vacuna. El foco de esta sección es el MF59; por lo tanto, sólo se presentan los datos concernientes a los grupos de solución salina y MF59 solo.

Se asignaron aleatoriamente 45 ratas hembras Crl:CD BR VAF/Plus (Sprague-Dawley) a cada grupo. Se inyectó a las ratas con solución salina o con MF59 por vía intramuscular el día 1 del estudio (tres semanas antes de la cohabitación) y los días 0, 6, 8 y 10 de la presunta gestación (ratas asignadas a cesárea) o los días 0, 6, 8, 10 y 20 de la presunta gestación (ratas asignadas a parto natural). En cada ocasión de dosificación, se administró 0,5 ml de MF59, el doble de la dosis clínica convencional de 0,25 ml de MF59. Los animales control recibieron 1,0 ml de solución salina dividido en dos inyecciones de 0,5 ml administradas en sitios distintos.

Se registró semanalmente el peso corporal y el consumo de alimento antes de la cohabitación, el día 0 de la presunta gestación y todos los días hasta la necropsia realizada el día 20 de presunta gestación (ratas asignadas a cesárea), el día 25 de presunta gestación (ratas asignadas a parto natural que no parieron una camada) o el día 21 posparto (ratas que parieron camadas). El día 0 de presunta gestación se definió como el día que se observaron espermatozoides en un frotis de contenido vaginal o se observó un tapón copulatorio in situ.

Se evaluó diariamente el rendimiento de apareamiento durante el período de cohabitación, y se lo confirmó por observación de preñez (sitios de implantación presentes in utero el día 20 o 25 de la presunta gestación o el parto natural de una camada).

Veinte madres de cada grupo fueron sometidas a cesárea el día 20 de la presunta gestación. Los parámetros evaluados fueron el número de cuerpos lúteos, el número y la posición de los sitios de implantación, las reabsorciones tempranas y tardías, y el número de fetos vivos y muertos. Se pesaron y examinaron los fetos para identificar el sexo y alteraciones externas macroscópicas. Se evaluaron alteraciones de las partes blandas en alrededor de la mitad de los fetos de cada camada mediante una variación de la técnica de sección de Wilson. Los fetos restantes fueron eviscerados, vaciados, teñidos con rojo de alizarina S, y se examinaron alteraciones esqueléticas y centros de osificación.



Se permitió que las madres preñadas restantes tuvieran partos naturales. Se evaluó a las madres para pesquisar complicaciones del parto, tamaño de las camadas y viabilidad de las crías. Se registró el comportamiento materno los días 1, 4, 7, 14 y 21 posparto, y se lo observó todos los días posparto. Se evaluaron el sexo, el peso corporal, las anomalías externas macroscópicas y la mortalidad de las crías. Se contaban las crías de cada camada una vez por día, y se registraban los signos clínicos. Se practicó eutanasia a dos crías por camada, y se extrajo sangre para análisis de anticuerpos los días 1, 4, 7, 14 y 21. El día 7, se sacrificaron selectivamente las crías hasta 10 crías por camada. El día 21, se practicó eutanasia a todas las madres y crías sobrevivientes; se examinaron lesiones macroscópicas, y número y posición de los sitios de implantación en todas las madres. Se efectuó necropsia de las crías, y se investigaron lesiones macroscópicas.

Murieron dos animales del grupo tratado con MF59. Un animal, el número 10.951, tenía una pata trasera tumefacta (asociada con inyección intramuscular) el día 1 de presunta gestación, y se la halló muerta el día 4 de presunta gestación. El consumo de alimento fue menor los días 1-2 y 3-4 de presunta gestación, y el peso corporal disminuyó el día 4. Las observaciones de la necropsia fueron vejiga ocupada por líquido, sustancia verde en el estómago y riñones grandes con manchas color habano y ligera dilatación de la pelvis. No se pudo determinar el estado de preñez, porque todavía no se había producido la implantación. Esta muerte no se consideró relacionada con toxicidad innata del MF59, sino más bien con una susceptibilidad individual a las administraciones múltiples de un volumen de dosis grande (2x la dosificación clínica) o a una 'peculiaridad' de la administración de MF59 en este animal (Estudio 1303-002).

Un segundo animal, el número 10.984, presentaba una pata trasera tumefacta los días 1, 11 y 21 de presunta gestación, y fue hallada muerta el día 11 de lactancia. El peso corporal y el consumo de alimentos eran normales. Los hallazgos de la necropsia consistieron en hepatoesplenomegalia y líquido rojo en la cavidad abdominal. Este animal había parido una camada de 14 crías vivas que impresionaban normales en el momento de la muerte materna. Esta muerte no se consideró relacionada con toxicidad innata del MF59 (Estudio 1303-002).

Una rata del grupo control parió el día 20 de presunta gestación (la fecha de apareamiento fue identificada incorrectamente), y se le practicó eutanasia el día 6 de lactancia. No hubo otras muertes, ni tampoco abortos o partos prematuros.

Las observaciones clínicas relacionadas con el tratamiento consistieron en tumefacción de las patas traseras. La tumefacción se asoció con la inyección intramuscular, y se observó durante la gestación en todos los animales que recibieron MF59 solo o con antígenos. La inyección de solución salina al 0,9% no se asoció con tumefacción de las patas traseras.

El peso corporal y el aumento de peso corporal maternos no fueron afectados durante los períodos preapareamiento, de gestación y de lactancia. Las reducciones significativas (de $p < 0,05$ a $p < 0,01$) del consumo absoluto y relativo de alimento del día 8 a 10 de gestación fueron causados posiblemente

Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeronimo
Director Técnico
MN 14040

Novartis Argentina S.A.
Vicepresidente Ejecutivo
Dr. [Signature]
[Signature]



por el MF59; todos los demás puntos temporales fueron comparables a los del control tratado con solución salina.

No hubo observaciones macroscópicas relacionadas con el tratamiento en las madres sometidas a cesárea el día 20 de gestación. El tratamiento no afectó los promedios por camada para cuerpos lúteos, implantaciones, tamaños de las camadas, reabsorciones tempranas, porcentaje de fetos masculinos vivos, porcentaje de productos de la concepción reabsorbidos y número de madres con cualquier reabsorción.

No hubo ninguna alteración de partes blandas o externa en los fetos. Se observó un aumento de las incidencias fetales y en la camada de osificación incompleta de esternibras, pubis y/o isquiones en fetos de madres tratados con MF59. Posiblemente, este hallazgo estuvo relacionado con el tratamiento, porque la incidencia superaba los rangos históricos del centro de investigación.

El tratamiento no afectó el parto natural. No se observó ningún efecto sobre los parámetros de la camada, las relaciones de sexo de las crías, el peso corporal de las crías ni los signos clínicos. La conducta materna no fue afectada, y no hubo hallazgos de interés en la necropsia de las madres ni de las crías.

En este estudio, se administró MF59 cinco (grupo de cesárea) o seis (grupo de parto natural) veces. Probablemente, dos muertes maternas (que no se consideraron relacionadas con toxicidad innata) y una breve reducción del consumo de alimento estuvieron relacionadas con el tratamiento. En los fetos, se observó una mayor incidencia de osificación incompleta de esternibras, pubis y/o isquiones. La dosis de MF59 usada en este estudio fue equivalente al doble de la dosis clínica habitual de 0,25 ml. Sobre la base del peso corporal, una dosis clínica 2x en una rata de 0,3 kg es alrededor de 400 veces más alta que la misma dosis en una persona de 60 kg. En este estudio, no se consideró que el MF59 fuera teratógeno ni fetotóxico.


Estudio de toxicidad para el desarrollo (toxicidad embriofetal y potencial teratógeno) de la vacuna (componentes antígeno y adyuvante) administrada por vía intramuscular a conejos Nueva Zelanda Blanco

En este estudio GLP piloto (Estudio No. 1303-001P, ubicado en el apéndice D del Estudio No. 1303-001), se evaluó la toxicidad para el desarrollo (toxicidad embriofetal y potencial teratógeno) en conejos Nueva Zelanda Blanco después de la administración intramuscular de MF59 solo o en combinación con antígenos. Este estudio se usó para seleccionar dosis para un estudio definitivo ulterior. El estudio definitivo (Estudio No. 1303-001) no contaba con un grupo de MF59 solo, de manera que no se lo resume aquí.

Se asignaron cinco conejas Nueva Zelanda Blanco [Hra:(NZB)SPF] inseminadas artificialmente y presumiblemente preñadas a cada grupo de dosis. Se inyectó por vía intramuscular solución salina (control) o MF59 del día 6 al 28 de presunta gestación. Los grupos tratados recibieron 0,25x ó 0,5x el equivalente de la dosis clínica de MF59.

Se registraron semanalmente los pesos corporales antes de la asignación al estudio, y los días 0 y 6-29 de presunta gestación. Se registraron los valores de consumo de alimento durante los periodos de


Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeroncio
Director Técnico
*182 14640


Novartis Argentina S.A.
Gte. Adolfo R. Kogutowicz
Apoderado

aclimatación y de estudio. Se observó a las conejas los días 0 y 6-29 de presunta gestación para detectar signos clínicos, abortos y partos prematuros; se registró la viabilidad por lo menos dos veces por día. Se realizaron evaluaciones oftalmológicas durante el período de aclimatación y el día 29 de presunta gestación.

El día 29 de presunta gestación, se practicó eutanasia a todas las conejas sobrevivientes. Se efectuó una necropsia macroscópica de las vísceras torácicas y abdominales. Se tiñeron los úteros de conejas aparentemente no preñadas con sulfuro de amonio al 10% para confirmar la ausencia de sitios de implantación. Los tejidos linfoides de tres sitios (ganglios linfáticos cervicales, mesentéricos y poplíteos) y los tejidos con lesiones macroscópicas se preservaron en formaldehído al 10% con amortiguador neutro para posible evaluación histológica. Se extirpó el útero de cada coneja, y se lo examinó para detectar preñez, número y distribución de implantaciones, fetos vivos y muertos, y reabsorciones tempranas y tardías. Se registró el número de cuerpos lúteos presentes en cada ovario. Cada feto se pesó y examinó para investigar el sexo y alteraciones macroscópicas externas.

No hubo ninguna muerte durante este estudio. Una hembra tratada con 0,5× de MF59 tuvo un parto prematuro el día 29 de gestación. Se consideró que esto no estaba relacionado con el artículo de prueba, porque fue un hecho aislado y común en esta raza de conejos.

No hubo ningún efecto relacionado con el tratamiento sobre observaciones clínicas, peso corporal, consumo de alimento ni observaciones de la necropsia. No fue afectado ningún parámetro de las cesáreas o las camadas. Los promedios por camada para los cuerpos lúteos, las implantaciones, el tamaño de las camadas, las reabsorciones, el porcentaje de fetos masculinos y el porcentaje de productos de la concepción reabsorbidos fueron comparables entre los grupos. No hubo fetos muertos, y ninguna camada consistió sólo en productos de la concepción reabsorbidos. Se observó una reabsorción tardía en una camada del grupo que recibió 0,25× de MF59. Los fetos no presentaron alteraciones macroscópicas externas.


Este estudio se llevó a cabo para seleccionar dosis para un estudio definitivo (Estudio No. 1303-001). El estudio definitivo no tuvo un grupo de tratamiento con MF59 solo; por lo tanto, aquí no se presentan los datos; sin embargo, el mismo esquema de dosificación con 0,5× y 1,0× de MF59 combinado con antígenos no ejerció ningún efecto sobre los parámetros de la camada y no fue teratogénico en conejos.

Prueba de maximización de Magnusson-Kligman con Biocine® MF59C.1 y Biocine® MF59W.1 en cobayos

Se investigó el potencial de MF59C.1 y MF59W.1 de causar hipersensibilidad por contacto retardada mediante una Prueba de Maximización de Magnusson-Kligman (Estudio No. 564278).

Este estudio GLP usó cobayos hembra Dunkin-Hartley. Se investigó cada formulación de MF59 en un grupo de 20 animales; 10 animales control recibieron solución salina. Las concentraciones de MF59 para cada fase del estudio se determinaron por hallazgo de rango; para la fase de inducción intradérmica, se utilizó MF59 al 2%, y para las fases de inducción tópica y desafío, se usó MF59 al


Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeronimo
Director Técnico
MN 14840


Novartis Argentina S.A.
Vet. Lucio Jeronimo
Farm. Asesoría y Representación
Cte. Asesoría y Representación
Apodemia



100%. Se clasificaron las reacciones cutáneas después de cada procedimiento mediante un sistema de puntuación estandarizado.

Para la inducción intradérmica en grupos de prueba, se administraron inyecciones duplicadas de 0,1 ml de las siguientes soluciones en la piel escapular: Adyuvante Completo de Freund (FCA) acuoso al 50%, una mezcla 1:1 (v/v) de MF59 al 2% y solución salina al 0,9% y una mezcla 1:1 (v/v) de MF59 al 2% y FCA acuoso al 50%. Los animales control recibieron inyecciones intradérmicas duplicadas de 0,1 ml de las siguientes soluciones: FCA acuoso al 50%, solución salina al 0,9% y mezcla 1:1 (v/v) de solución salina al 0,9% y FCA acuoso al 50%.

Seis días después, se recortó el pelo de la región escapular, y se investigaron signos de irritación en los sitios de inyección. Al día siguiente (día 7), se practicó una segunda inducción por vía tópica en los mismos animales. Los animales de prueba fueron tratados con 0,5 ml de MF59 al 100%, y los controles con 0,5 ml de solución salina al 0,9%. Se cubrió el sitio con un vendaje oclusivo durante 48 horas, y después, se lo examinó para detectar signos de irritación.

Trece días después de la aplicación tópica, se volvió a recortar el pelo de la región escapular, y al día siguiente (día 21), se trató tanto a los animales de prueba como a los de control mediante la aplicación tópica de 0,5 ml de solución salina al 0,9% y de 0,5 ml de MF59 al 100% (desafío). Se cubrió el sitio de prueba con un vendaje oclusivo durante 24 horas, después de las cuales se recortó otra vez el pelo, y se investigaron signos de irritación. En todos los animales, se examinaron los signos clínicos dos veces por día, y se registraron los pesos corporales al comienzo y al final del estudio.

Durante la inducción intradérmica, se observaron reacciones ligeras en todos los animales de prueba (MF59C.1 y MF59W.1). Ninguno de los animales control presentó ninguna reacción.

Durante la fase de inducción tópica, se observaron reacciones leves en 4/20 animales del grupo de MF59C.1 y 10/20 del grupo de MF59W.1. En el grupo control, 2/10 animales presentaron reacciones leves.

Durante el desafío, 3/20 animales tratados con MF59C.1 tuvieron una reacción positiva a las 24 horas; en 1 animal, la reacción persistía a las 48 horas. No hubo ninguna reacción positiva en ningún animal del grupo de MF59W.1 o control.

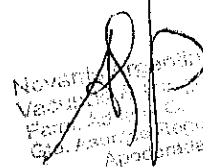
Aparte de las reacciones en el sitio de inyección, no se observó ningún otro signo clínico, y el aumento de peso corporal fue normal. En las condiciones del análisis, no se consideró que MF59C.1 ni MF59W.1 fueran sensibilizantes en cobayos.

Excipientes e impurezas

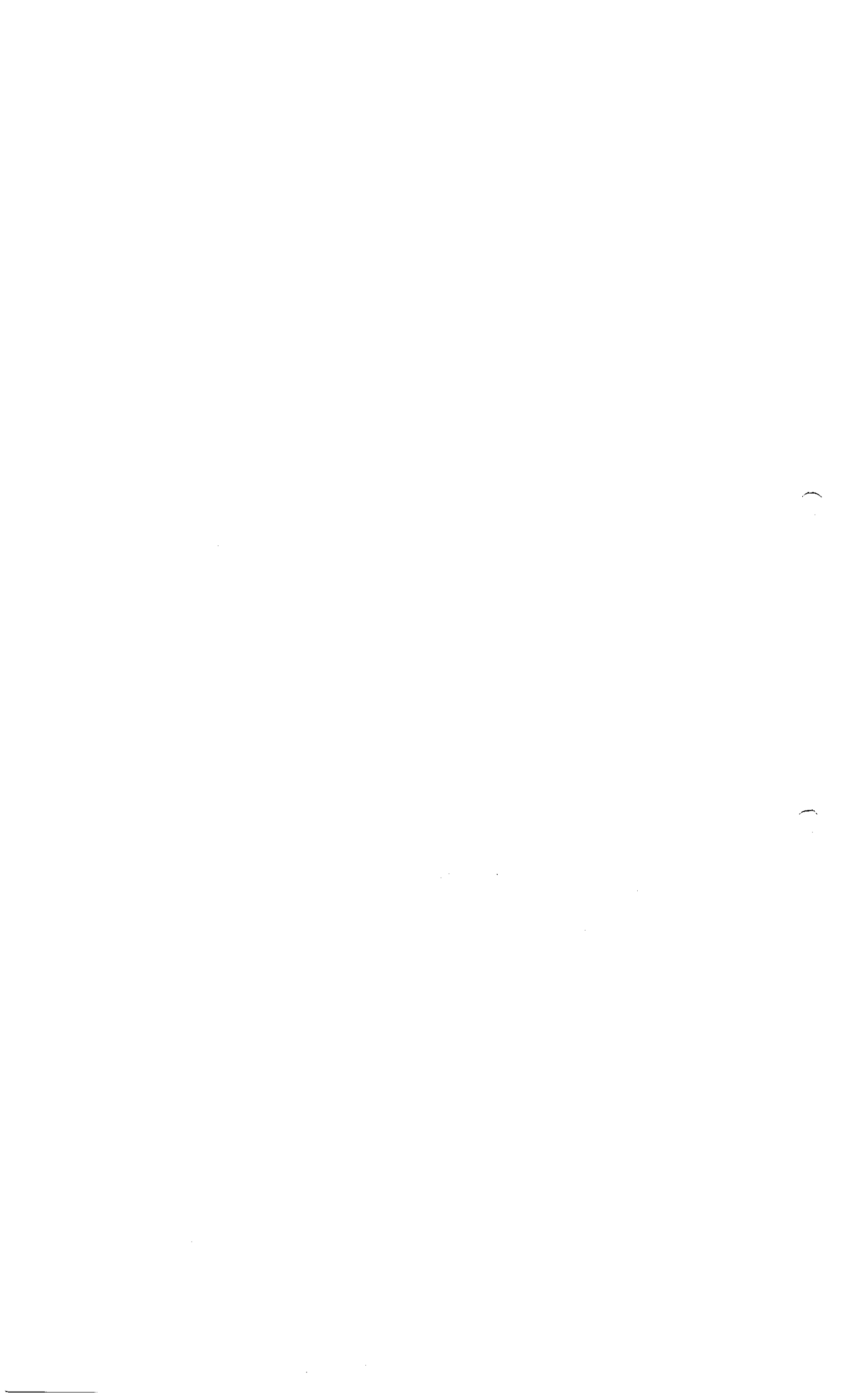
Trioleato de sorbitán y polisorbato 80

El trioleato de sorbitán (Yamamoto, 1983) y el polisorbato 80 (Varma, 1985) se han utilizado ampliamente como agentes tensioactivos y en formulaciones de microemulsiones para diversos experimentos farmacológicos. El trioleato de sorbitán se usa mucho como aditivo de alimentos, porque tiene baja toxicidad oral. Estudios en ratas que utilizaron la vía intravenosa indicaron un bajo nivel de toxicidad con un nivel de ausencia de efecto de alrededor de 50 mg/kg. No se considera que el


Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeronola
Director Técnico
MN 14840


Novartis Argentina S.A.
Ved. Adm. y Regul. de
Exp. Farm. y Regul. de
Argentina





Ingesta Diaria Tolerable (TDI) establecida por la Consulta de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1998 (Europa, 2001) es de 1-4 pg TEQ/kg de peso corporal. Sobre la base del peso corporal, la máxima cantidad teórica de PCB/dioxina de una sola dosis de Fluad para un adulto de 60 kg sería de 0,107 pg TEQ/kg, menos del 3% del límite superior (4 pg TEQ/kg) de TDI.

En conclusión, es muy improbable que los excipientes y/o impurezas analizados antes se asocien con efecto farmacodinámico o tóxico en los niveles de MF59 usados en Fluad.

2.4.5 Resumen integrado y conclusiones

El aval preclínico para Fluad se basa en estudios farmacológicos y toxicológicos en varias especies. Los estudios farmacológicos primarios, efectuados por vía subcutánea o intramuscular, demostraron que la inmunización de ratones tanto jóvenes como mayores con vacunas antigripales, solas o en combinación con MF59, induce una respuesta de anticuerpos específicos contra los antígenos relacionada con la dosis, aun en ratones seropositivos. Otros efectos beneficiosos asociados con la vacunación fueron la proliferación de linfocitos derivados del bazo, la reducción de la carga viral pulmonar después del desafío con virus de la gripe y, más importante aún, la protección contra dosis letales de virus de la gripe hasta 200 días posvacunación. En todos los casos, la presencia de adyuvante aumentó significativamente la respuesta inmunitaria, en ratones tanto jóvenes como mayores.

Estudios con Aflunov, una vacuna antigripal H5N1 monovalente adyuvantada con MF59, aportó datos farmacológicos adicionales relevantes. Los antígenos de Fluad y Aflunov se fabrican con el mismo proceso, y ambas vacunas contienen 0,25 ml de MF59. Se demostró inmunogenicidad en ratones, conejas nulíparas y preñadas, y hurones. Se demostró eficacia en el modelo de desafío en ratones con virus de la gripe tanto homólogo como heterólogo. Los estudios de eficacia utilizando el modelo de desafío en hurón demostraron que Aflunov protege contra el desafío letal con virus homólogos y heterólogos a la cepa vacunal, y que los anticuerpos inducidos muestran reacción cruzada con una cepa viral heteróloga.

No se llevaron a cabo estudios farmacológicos secundarios ni de seguridad especializados que investigaran los posibles efectos sobre parámetros cardiovasculares, respiratorios y del SNC con Fluad. Sin embargo, sobre la base de evaluaciones cardiovasculares y neurológicas en perros que recibieron inyecciones intramusculares repetidas de adyuvante MF59, y de la conocida seguridad de los antígenos del virus de la gripe y Fluad en animales y seres humanos, se considera extremadamente improbable el riesgo de efectos farmacológicos secundarios o de seguridad imprevistos en los vacunados con Fluad.

Se investigó Fluad y lotes de vacunas equivalentes a Fluad en estudios de toxicología, y se llevó a cabo un programa de toxicología independiente para el adyuvante MF59. Los únicos efectos consistentes relacionados con MF59 son aumentos leves, rápidamente reversibles, de fibrinógeno e inflamación leve reversible en los sitios de inyección intramuscular. Estos hallazgos son compatibles con la administración de materiales inmunológicamente activos a animales y seres humanos (Cayot,



1995). Estos estudios cumplen con las expectativas regulatorias vigentes para la investigación preclínica de vacunas y adyuvantes. En estudios GLP de toxicidad por dosis repetidas en conejos, se investigó Fluad y una formulación equivalente a Fluad. Se administró la dosis clínica de Fluad trivalente estacional en dos o tres inyecciones intramusculares de 0,5 ml con intervalos de 14 días. No se observó ningún efecto adverso sistémico, y la vacuna fue bien tolerada localmente.

Fluad no causó hipersensibilidad sobre la base de un estudio GLP en cobayos. No se realizaron estudios toxicológicos en animales para investigar los efectos de Fluad sobre la fertilidad, la toxicidad embrionfetal ni la toxicidad peri/posnatal porque, en la actualidad, la vacuna se indica en adultos de 65 años de edad y mayores. Se estudió la toxicidad reproductiva y para el desarrollo de Aflunov en conejos; no se observaron efectos adversos sobre las madres, los fetos ni la descendencia. Los datos de estudios con MF59 indican que el adyuvante no es teratógeno ni fetotóxico en ratas ni conejos.

No se efectuaron estudios de mutagenicidad ni carcinogenicidad con Fluad. Estos estudios no se requieren para productos vacunales que se administran en forma infrecuente. De todos modos, la prueba de Ames y la prueba de micronúcleos en ratones fueron negativas para el adyuvante MF59 (tanto la formulación en citrato como en agua).

Se evaluó exhaustivamente el adyuvante MF59 en estudios preclínicos. MF59 no se asocia con ningún potencial de toxicidad sistémica y tiene un bajo orden de reactogenicidad local. En estudios de dosis repetidas en conejos, los hallazgos patológicos clínicos de aumento del fibrinógeno, y cambios inflamatorios y degenerativos menores en el sitio de inyección son compatibles con los efectos de inyecciones intramusculares de un adyuvante inmunológico. Estos hallazgos revierten con facilidad en el término de días a 1-2 semanas. MF59 no afectó parámetros cardiovasculares ni neurológicos después de administraciones repetidas a perros. MF59 no es genotóxico (prueba de Ames) ni clastogénico (micronúcleo en ratones), no es un sensibilizante dérmico (cobayo) y no fue teratógeno (rata y conejo) ni tóxico para el desarrollo (rata).

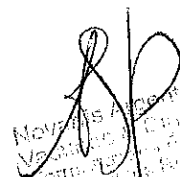
Los hallazgos de estudios con antígenos combinados con MF59 o con MF59 solo fueron atribuibles al adyuvante, sin que se observaran efectos adversos notables con la combinación antígeno-adyuvante. Por lo general, si bien aumenta la inmunogenicidad, los hallazgos toxicológicos de las vacunas adyuvantadas con MF59 son comparables a los del MF59 solo.

Los excipientes o las sustancias química usadas en el proceso de fabricación o en el producto final no plantean una preocupación respecto de posible carcinogenicidad. Una dosis anual de Fluad determinaría niveles extremadamente bajos de exposición a cualquier contaminante o impureza.

Otras posibles preocupaciones de seguridad con respecto al uso de Fluad en seres humanos son las reacciones de hipersensibilidad a los componentes de la vacuna o los residuos del proceso de fabricación, y las interacciones con tratamiento concurrente que podrían disminuir las respuestas de anticuerpos a la inmunización activa. Estas preocupaciones se encararán por medio de una etiqueta apropiada.



Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeroncio
Director Técnico
MN 14840

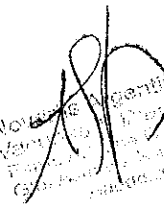


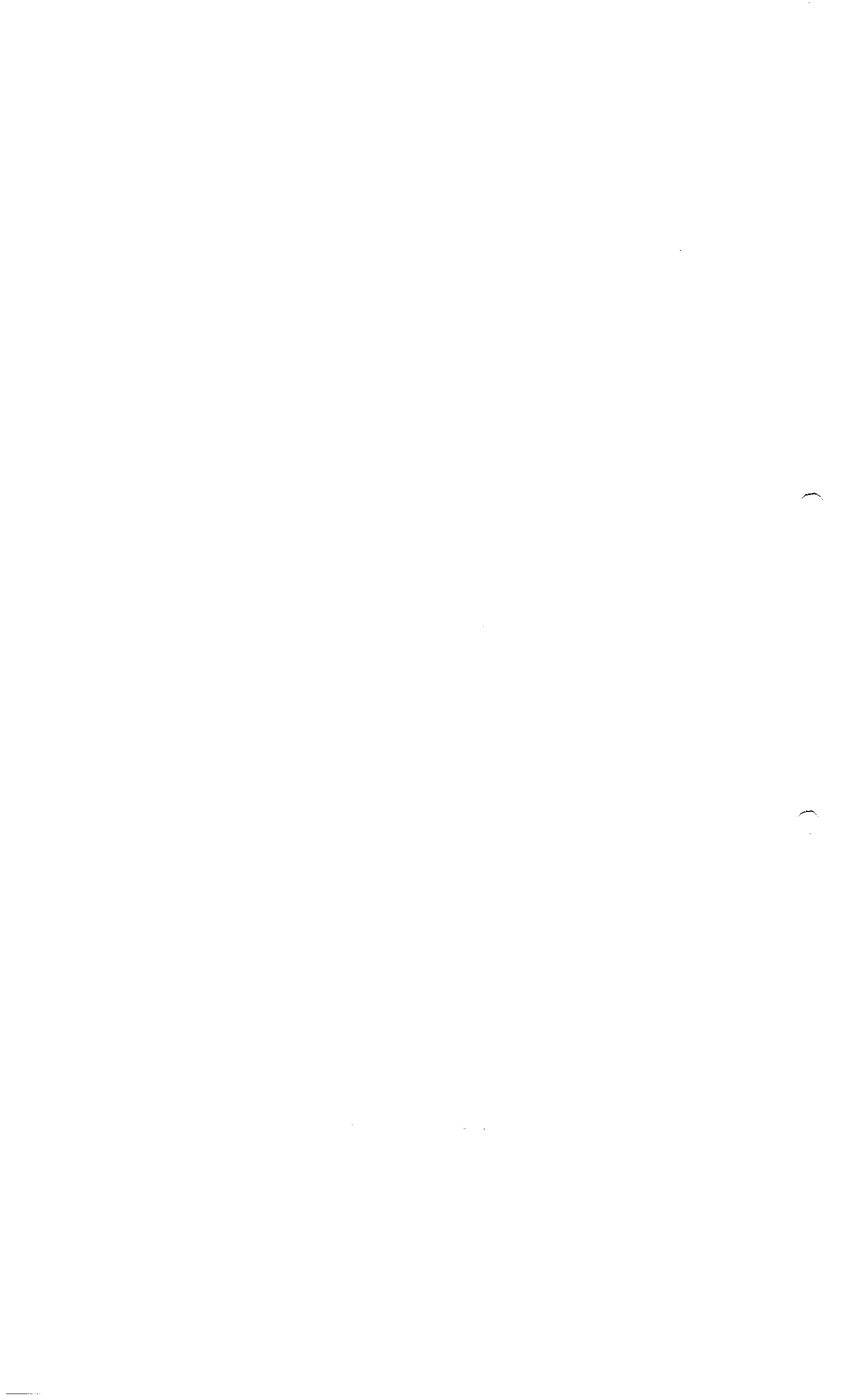
Novartis Argentina S.A.
Vendedor de Productos
Farmacéuticos y Biológicos
Cta. Autónoma Regulatoria
Aprobada



En conclusión, el programa preclínico demostró la inmunogenicidad, protección y toxicidad/tolerabilidad de Flud, y los resultados preclínicos se confirmaron en la investigación clínica y la experiencia de comercialización.


Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeroncio
Director Técnico
MN 14840


Novartis Argentina S.A.
Mesa de Entradas
Gobierno de la Provincia de Buenos Aires
Buenos Aires



INFORMACION CLINICA

2. Resumen Clínico

2.1 Fundamento del desarrollo del producto

2.1.1 Producto experimental

Las vacunas antigripales trivalentes de subunidades contienen 3 cepas de virus de la gripe: 2 cepas A y una cepa B. La selección de los virus de la gripe A y B para las vacunas se basa en las recomendaciones anuales sobre cepas de la OMS y el CHMP para los hemisferios norte y sur, publicadas para la estación de gripe respectiva en el Weekly Epidemiological Record (Informe epidemiológico semanal) (<http://www.who.int/wer/en/>). Estos virus son las cepas predominantes consideradas más apropiadas para la situación epidemiológica de cada hemisferio.

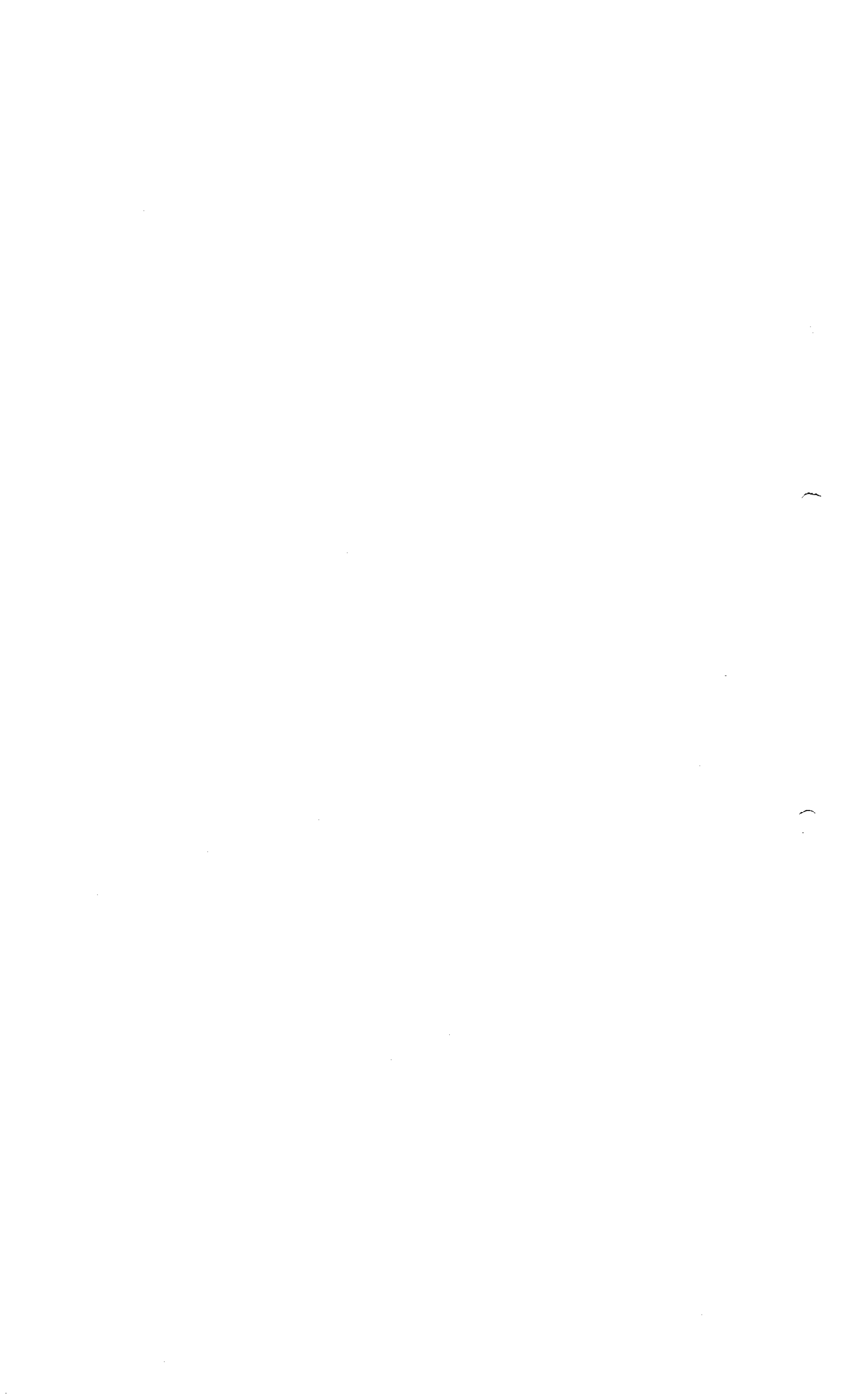
Los esfuerzos para aumentar de manera exitosa la inmunogenicidad de la vacuna, especialmente en poblaciones delicadas como los ancianos, se han centrado en el desarrollo de adyuvantes más potentes que aumenten la capacidad inmunógena de las vacunas antigripales inactivadas. Los adyuvantes bien conocidos y seguros de sales de aluminio no fueron tan eficaces como se preveía cuando se los combinó con vacunas antigripales (Gupta et al., 1993).

En este contexto, se desarrolló el adyuvante MF59C.1, una emulsión oleoacuosa (Ott et al., 1995). El aceite utilizado, escualeno, se obtiene del hígado de tiburón y se detecta en seres humanos como metabolito del colesterol y como un componente normal de las membranas celulares. Se redujo el tamaño de las partículas de escualeno mediante homogeneización a alta presión, lo que aumenta de manera sustancial la actividad adyuvante del escualeno, y se lo estabilizó mediante el agregado de un emulsificador hidrosoluble (polisorbato 80) y un emulsificador liposoluble (trioleato de sorbitán). La formulación resultante se denominó MF59C.1. La emulsión adyuvante MF59C.1 combinada con la vacuna antigripal trivalente de subunidades autorizada, Agriflu, constituye la vacuna antigripal adyuvantada de Novartis Vaccines (conocida antes como Chiron), denominada de aquí en adelante Fluad.

Fluad (vacuna antigripal, de antígenos de superficie, inactivada, adyuvantada con MF59C.1) se autorizó desde 1997 y, en la actualidad, es la única vacuna adyuvantada contra la gripe estacional en el mercado global. Hoy en día, la vacuna está aprobada para la profilaxis activa contra la gripe en ancianos. Se la aprobó en 12 países de la UE mediante un procedimiento de reconocimiento mutuo que concluyó de manera positiva el 23 de abril de 2000 (Austria, Bélgica, Dinamarca, Francia, Alemania, Grecia, Irlanda, Italia, Luxemburgo, Portugal, España y Suecia). Entre 2001 y 2010, también se obtuvo la autorización de comercialización en Argentina, Australia, Brasil, Bosnia, China, Colombia, Croacia, República checa, Hong Kong, México, Nueva Zelanda, Filipinas, Serbia-Montenegro, Singapur, Sudáfrica, Suiza y Tailandia. Globalmente, Fluad está autorizada en la actualidad en 30 países del mundo. El esquema de vacunación con Fluad en la población recomendada hoy en día (ancianos) consiste en una sola dosis anual de 0,5 mL, por vía intramuscular (IM). Desde la primera

Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jerónimo
Director Técnico
MN 14845

Novartis Argentina S.A.
Mesa de Entradas
Gates de Acceso al Laboratorio
Introducción



autorización, se distribuyeron más de 47 millones de dosis de Fluad (y productos de imitación) en todo el mundo, y el análisis de los datos poscomercialización demuestra un buen perfil de seguridad.

Así, hay una extensa base de datos clínicos sobre la seguridad e inmunogenicidad de Fluad, que no cambia después de la modificación de la composición de las cepas. La base de datos de seguridad clínica de Fluad se evaluó en más de 14.000 sujetos en total, incluidos niños, adolescentes y adultos no ancianos, pero se centró principalmente en la población vulnerable de ancianos (más de 12.000 ancianos), a partir de la estación de gripe 1992/93.

2.1.2 Antecedentes

La gripe todavía es un problema sanitario importante en el mundo y es una de las principales causas de muerte. Se estima que las epidemias estacionales de gripe causan, predeciblemente, de 250.000 a 500.000 muertes por año (Weekly Epidemiological Record, 2005). Además, el virus de la gripe sigue siendo una causa importante de infección respiratoria y contribuye mucho a la morbilidad de poblaciones en riesgo. El virus de la gripe provoca enfermedad en todos los grupos etarios. Las tasas de infección son máximas en niños pequeños, pero las tasas de enfermedad seria y muerte son máximas en ancianos e individuos de cualquier edad con enfermedades médicas que los exponen a mayor riesgo de complicaciones secundarias a la gripe (Girard et al., 2005).

Las cepas de virus responsables de brotes de gripe varían de manera impredecible, de modo que el subtipo del virus, así como la magnitud de la actividad del virus cambian de una estación de gripe a la siguiente (Kendal, 1987). Este cambio confiere una ventaja selectiva al nuevo subtipo del virus, contra el que grandes segmentos de la población tienen inmunidad insuficiente, lo que los torna susceptibles a la infección (CDCP, 2001). La alta mutabilidad genética del virus de la gripe exige que los sistemas de vigilancia nacional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) realicen un control continuo de los casos de gripe durante cada estación para identificar los antígenos virales que prevalecen en la población. Siguiendo las recomendaciones de estos sistemas de vigilancia, todos los años se producen vacunas ad hoc para la profilaxis activa contra la gripe que se distribuyen en todo el mundo para proteger contra nuevas variantes del virus de la gripe.

Aunque nuevos agentes antivirales han mejorado la capacidad de tratar la infección gripal, la vacunación continúa siendo el método más importante para controlar la gripe mediante la prevención. Las vacunas antigripales ofrecen protección costo-efectiva contra la enfermedad y sus complicaciones, y por esta razón, se las recomienda y utiliza ampliamente todos los años antes de la estación de gripe prevista (Scuffham et West, 2002; Nichol, 2003), en especial para ancianos. Los mayores de 65 años tienden a tener respuestas inmunitarias más débiles que los individuos más jóvenes; por lo tanto, aumentar la capacidad inmunógena de una vacuna antigripal con un adyuvante, como en el caso de Fluad, tiene un valor agregado evidente en este grupo etario.

2.1.3 Reseña de los estudios clínicos con Fluad

La tabla 6 presenta una reseña de los estudios clínicos patrocinados por Novartis para esta solicitud.

Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeronice
Director Técnico
MN 14840

Novartis Argentina S.A.
Vicepresidente Comercial
Gte. Asesoría Jurídica
Argentina


Globalmente, se llevaron a cabo 39 estudios clínicos en pacientes ≥ 65 años para el desarrollo clínico de Fluad en ancianos, incluidos estudios randomizados controlados y estudios no controlados efectuados en su mayor parte para la actualización anual de cepas estacionales. Siete de estos estudios fueron estudios de extensión, con una segunda o tercera vacunación consecutiva (V7P3X1, V7P3X2, V7P5X1, V7P5X2, V7P7X1, V7P8X1 y V7P25X1). La base de datos clínicos globales de Fluad incluye a sujetos de diferentes países, continentes y hemisferios, y los estudios se realizaron durante distintas estaciones de gripe de 1992/93 a 2009/10.

Estos estudios se efectuaron en un período de alrededor de 20 años; en consecuencia, la formulación de Fluad cambió con el tiempo, p. ej., al principio, se mezclaban los antígenos y el adyuvante MF59 a la cabecera del paciente. Asimismo, la formulación original era en agua y, a lo largo del tiempo, incorporó diferentes concentraciones de conservante tiomerosal. La formulación actual de Fluad no contiene tiomerosal, sino amortiguador (*buffer*) citrato y se presenta en jeringas monodosis prellenadas que contienen adyuvante MF59 y antígenos HA premezclados.

En esta solicitud, se utilizan datos de los 39 estudios para avalar el perfil de seguridad de Fluad, mientras que se consideraron fundamentales datos de cinco estudios (V7P5, V7P8, V7P17, V7P24, V7P34) para avalar la mejor inmunogenicidad de Fluad respecto de las vacunas antigripales convencionales no adyuvantadas (tanto de subunidades como fraccionadas). Cabe destacar que, en cuatro de estos estudios fundamentales, la vacuna de comparación fue Agriflu, la vacuna estacional de Novartis producida con la misma plataforma de producción que Fluad, pero sin adyuvante, y aprobada, hace poco, en Canadá. La vacuna de comparación del quinto estudio fue una vacuna fraccionada (Flushield en el estudio V7P24). Además, en esta solicitud, se presentaron los resultados de inmunogenicidad del estudio V7P3 como aval de la mayor reactividad cruzada contra cepas heterovariantes del virus de la gripe conferida por Fluad.



Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jernic
Director Técnico
MN 14840



Novartis Argentina S.A.
Vacunas
Fábrica de
Gto. Adm. y
Aut. 14840

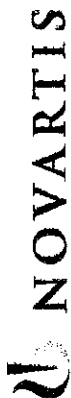


Tabla 6 Reseña de estudios clínicos con Fluvad en ancianos ≥ 65 años

ID del estudio	Objetivos del estudio	Diseño del estudio: randomizado tipo de control enmascaramiento	Productos de prueba: esquema de dosificación; vía de administración	Número de sujetos enrolados	Tipo de sujetos (edad)
Estudios fundamentales de Fluvad					
V7P5	Seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de Fluvad (ss) frente a Agriflu frente a Fluvad (sv)	Fase II Randomizado Controlado Ciego para el observador	Fluvad y Agriflu: 15 μg por cepa en 0,5 mL; IM	106 Fluvad-w (ss) 106 Fluvad-w (sv) 105 Agriflu	Ancianos sanos (≥ 65 años)
V7P8	Seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de Fluvad frente a Agriflu	Fase II Randomizado Controlado Ciego para el observador	Fluvad y Agriflu: 15 μg por cepa en 0,5 mL; IM; primera el día 0 y segunda el día 28	204 Fluvad-w-(ss) 104 Agriflu	Ancianos sanos (≥ 65 años)
V7P17	Seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de 2 dosis de Fluvad frente a 2 dosis de Agriflu	Fase II Randomizado Controlado Ciego para el observador	2 dosis de Fluvad y Agriflu: 15 μg por cepa en 0,5 mL; IM; primera el día 0 y segunda el día 28	154 Fluvad-w (ss) 156 Agriflu	Ancianos sanos (≥ 65 años)

Novartis Argentina S.A.
Dr. Lupo Jeroncia
Director Técnico
N° 14640

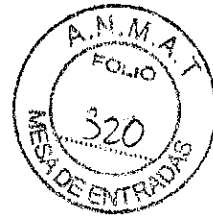
Novartis Argentina S.A.
Mesa de Entradas
N° 319



ID del estudio	Objetivos del estudio	Diseño del estudio: randomizado tipo de control enmascaramiento	Productos de prueba: esquema de dosificación; vía de administración	Número de sujetos enrolados	Tipo de sujetos (edad)
V7P24	Seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de Fluvad con vacuna Flushield	Fase II Randomizado Controlado Ciego para el observador	Fluvad y Flushield: 15 µg por cepa en 0,5 mL; IM	150 Fluvad-c (ss) 151 Flushield	Ancianos sanos (≥ 65 años)
V7P34	Seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de Fluvad -c frente a Agriflu	Fase II Randomizado Controlado Ciego para el observador	Fluvad -c, Fluvad -w y Agriflu: 15 µg por cepa en 0,5 mL; IM	224 Fluvad-c (ss) 224 Fluvad-w (ss) 112 Agriflu	Ancianos sanos (≥ 65 años)
Otros estudios con Fluvad					
V7P1S	Seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de Fluvad (formulación 1997-1998)	Fase II No randomizado controlado Abierto	Fluvad: 15 µg por cepa en 0,5 mL; IM	111 Fluvad 53: 18-60 años 58: >60 años (55: ≥65 años)	Adultos (≥ 18 años) y ancianos sanos

Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeroncio
Director Técnico
MN 14840

Novartis Argentina S.A.
Vialidad de los Andes 14840
Farm. y Quím. S.A. S.R.L.
Ge. de la Plata, Buenos Aires
Argentina





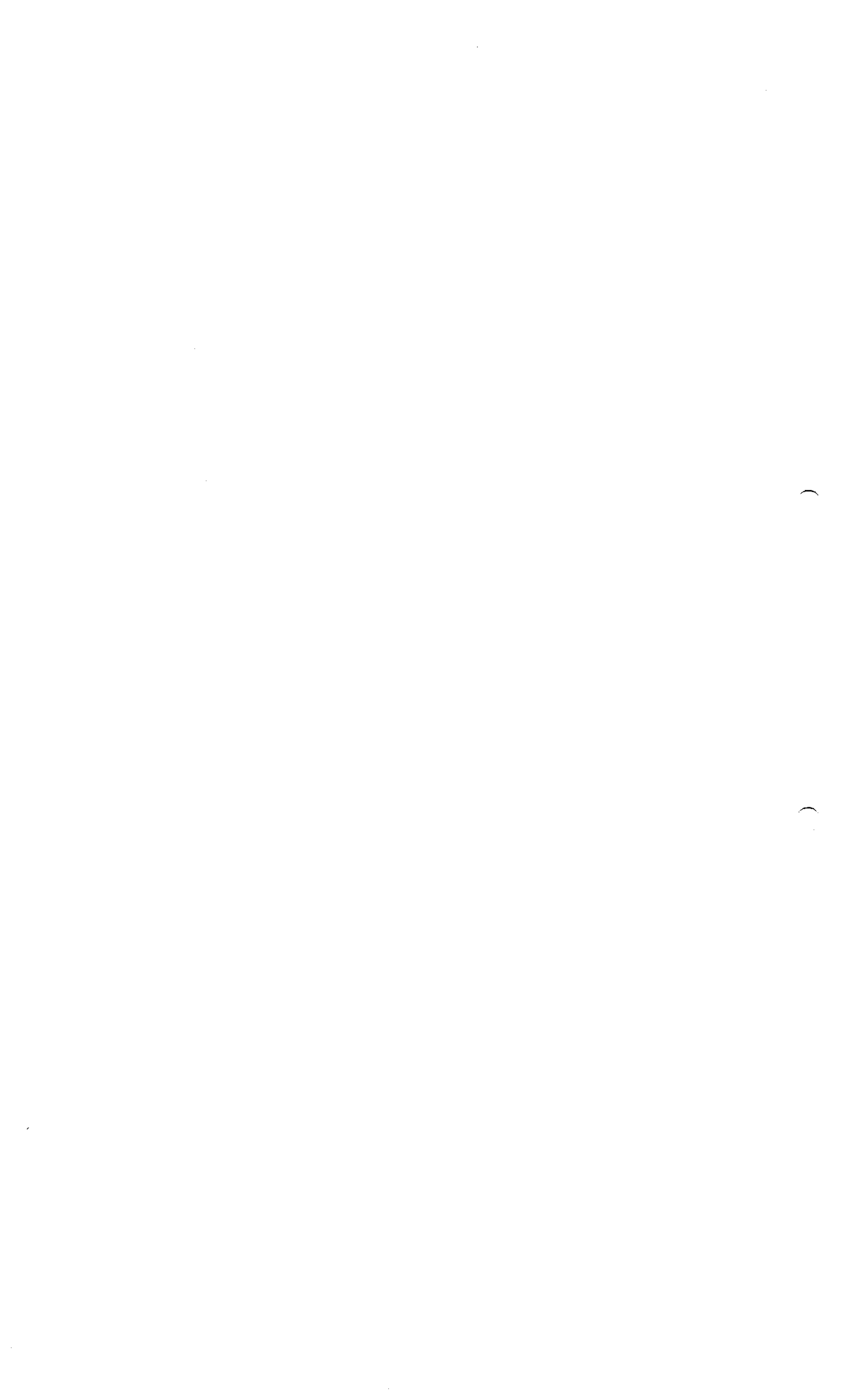
ID del estudio	Objetivos del estudio	Diseño del estudio: randomizado tipo de control enmascaramiento	Productos de prueba: esquema de dosificación; vía de administración	Número de sujetos enrolados	Tipo de sujetos (edad)
V7P2S	Seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de Fluad (formulación 1998-1999)	Fase II No randomizado controlado Abierto	Fluad: 15 µg por cepa en 0,5 mL; IM	108 Fluad 52: 18-60 años 56: >60 años (54: ≥65 años)	Adultos (≥ 18 años) y ancianos sanos
V7P3S	Seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de Fluad (formulación 1999-2000)	Fase II No randomizado controlado Abierto	Fluad: 15 µg por cepa en 0,5 mL; IM	108 Fluad 52: 18-60 años 56: >60 años (31: ≥65 años)	Adultos (≥ 18 años) y ancianos sanos
V7P3	Seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de Fluad frente a Agriflu	Fase II Randomizado Controlado Ciego para el observador	Fluad y Agriflu: 15 µg por cepa en 0,5 mL; IM	46 Fluad-w (sv) 46 Agriflu	Ancianos sanos (≥ 65 años)
V7P4S	Seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de Fluad (formulación 2000-2001)	Fase II No randomizado controlado Abierto	Fluad: 15 µg per strain in 0.5 mL; IM	63 Fluad	Ancianos sanos (≥ 65 años)



ID del estudio	Objetivos del estudio	Diseño del estudio: randomizado tipo de control enmascaramiento	Productos de prueba: esquema de dosificación; vía de administración	Número de sujetos enrolados	Tipo de sujetos (edad)
V7P5S	Seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de Fluad (formulación 2001-2002)	Fase II No randomizado controlado Abierto	Fluad: 15 µg por cepa en 0,5 mL; IM	54 Fluad	Ancianos sanos (≥ 65 años)
V7P6	Seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de Fluad frente a Agriflu frente a Influvac	Fase II Randomizado Controlado Ciego para el observador	Fluad y Agriflu e Influvac: 15 µg por cepa en 0,5 mL; IM	47 Fluad 48 Influvac 48 Agriflu	Ancianos sanos (≥ 65 años)
V7P7	Tolerabilidad e inmunogenicidad de Fluad frente a Agriflu	Fase II Randomizado Controlado Ciego para el observador	Fluad y Agriflu: 15 µg por cepa en 0,5 mL; IM	109 Fluad 105 Agriflu	Ancianos sanos (≥ 65 años)
V7P25	Seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de Fluad frente a Vaxigrip	Fase III Randomizado Controlado Ciego para el observador	Fluad y Vaxigrip: 15 µg por cepa en 0,5 mL; IM	142 Fluad 141 Vaxigrip	Ancianos sanos (≥ 65 años)

ID del estudio	Objetivos del estudio	Diseño del estudio: randomizado tipo de control enmascaramiento	Productos de prueba: esquema de dosificación; vía de administración	Número de sujetos enrolados	Tipo de sujetos (edad)
V7P26	Seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de Fluad frente a Alpharix	Fase III Randomizado Controlado Ciego para el observador	Fluad y Alpharix: 15 µg por cepa en 0,5 mL; IM	72 Fluad 70 Alpharix	Ancianos sanos (≥ 65 años)
V7P27	Seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de Fluad, Flushield y Fluvirin	Fase II Randomizado Controlado Ciego para el observador	Fluad, Flushield y Fluvirin: 15 µg por cepa en 0,5 mL; IM	102 Fluad 103 Fluvirin 103 Flushield	Ancianos sanos (≥ 65 años)
V7P30	Seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de Fluad (ss) frente a Fluad (sv) frente a Agriflu	Fase II Randomizado Controlado Ciego para el observador	Fluad y Agriflu: 15 µg por cepa en una sola jeringa (ss) o en un vial jeringa (sv) de 0,5 mL; IM; en ambas formulaciones de Fluad, el adyuvante fue amortiguado con citrato.	151 Fluad -c (ss) 150 Fluad -c (sv) 150 Agriflu	Ancianos sanos (≥ 65 años)



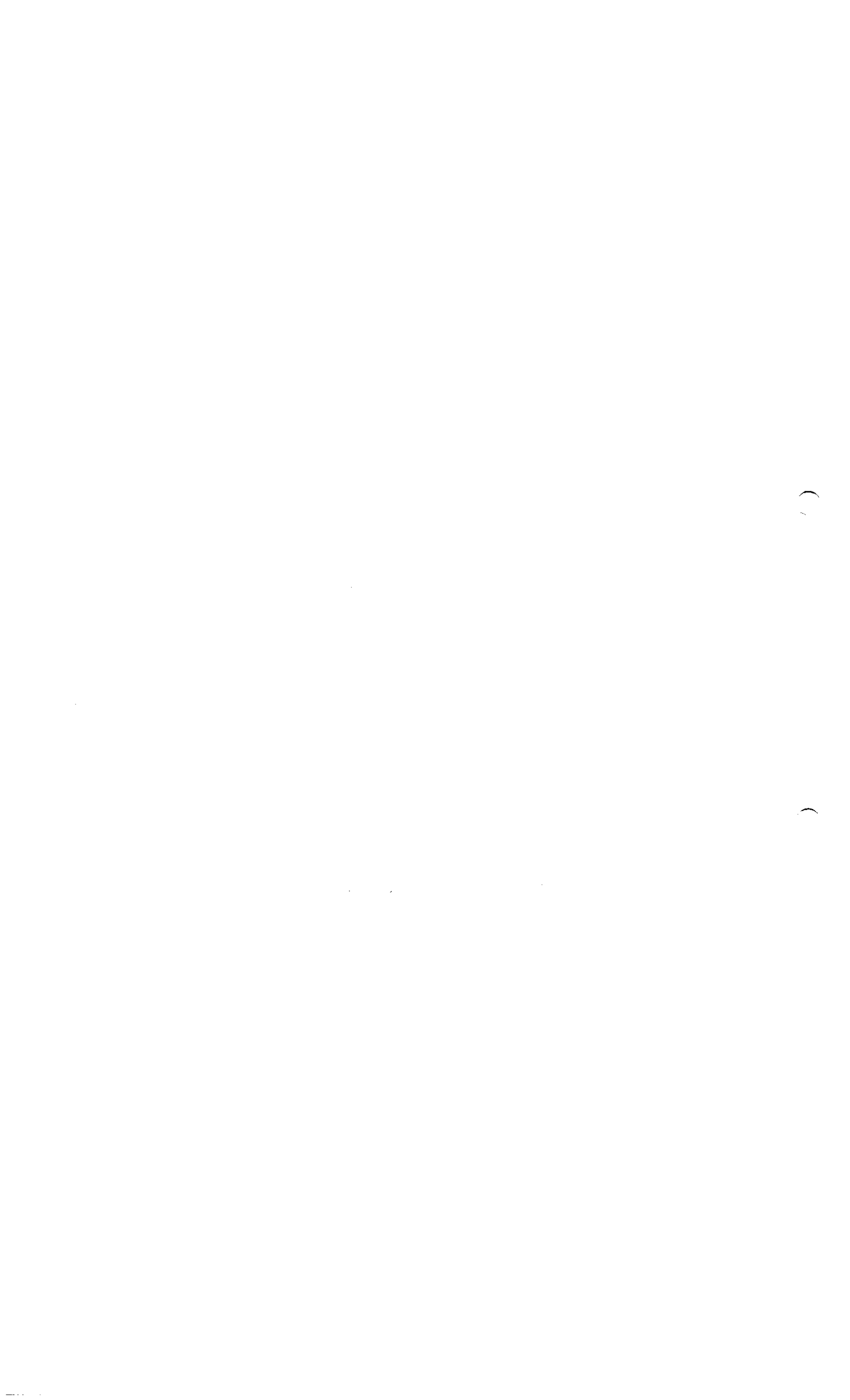


ID del estudio	Objetivos del estudio	Diseño del estudio: randomizado tipo de control enmascaramiento	Productos de prueba: esquema de dosificación; vía de administración	Número de sujetos enrolados	Tipo de sujetos (edad)
V7P31	Seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de diferentes formulaciones de Fluad con agua o citrato y en viales o jeringas	Fase II Randomizado Controlado Ciego para el observador	Fluad -c y: v-w 15 µg por cepa en una sola jeringa (ss) o en un vial jeringa (sv) of 0,5 mL; IM	43 Fluad -c (ss) 43 Fluad -c (sv) 43 Fluad -w	Ancianos sanos (≥ 65 años)
V7P32	Seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de Fluad de 12 meses de antigüedad en jeringas prellenadas	Fase II No randomizado controlado Abierto	Fluad: 15 µg por cepa en 0,5 mL; IM	50 Fluad	Ancianos sanos (≥ 65 años)
V7P35	Seguridad, inmunogenicidad y eficacia de Fluad frente a Influvac	Fase IV Randomizado Controlado Ciego simple	FLUAD e Influvac: 15 µg por cepa en 0,5 mL; IM	9207 Fluad 4550 Influvac	Ancianos (≥ 65 años) independientemente del estado de salud
V63P1	Seguridad, tolerabilidad e	Fase II Randomizado	Fluad con vestigios de	148 Fluad con	Ancianos sanos (≥ 65 años)

Novartis Argentina S.A.
Dr. Lucio Jeronice
Director Técnico
MIN 14840

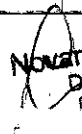
Novartis Argentina S.A.
Ejecutivo de Ventas
Cic. Arg. 14840





ID del estudio	Objetivos del estudio	Diseño del estudio: randomizado tipo de control enmascaramiento	Productos de prueba: esquema de dosificación; vía de administración	Número de sujetos enrolados	Tipo de sujetos (edad)
	inmunogenicidad de Fluvad con vestigios de timerosal y Fluvad con timerosal en concentración completa (formulación 2001-2002)	Controlado Ciego para el observador	timerosal y Fluvad con concentración completa de timerosal: $\geq 15 \mu\text{g}$ por cepa en 0,5 mL; IM	vestigios de timerosal 147 Fluvad con concentración completa de timerosal	de años)
V63P1S	Seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de Fluvad (formulación 2001-2002)	Fase II No randomizado No controlado Abierto	Fluvad: 15 μg por cepa en 0,5 mL; IM	81 Fluvad	Ancianos sanos (≥ 65 años)
M63P1	Seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de Fluvad frente a Fluairix	Fase III Randomizado Controlado Ciego para el observador	Fluvad y Fluairix: 15 μg por cepa en 0,5 mL; IM	175 Fluvad 175 Fluairix	Ancianos delicados que residen en geriátricos, con enfermedades crónicas (≥ 65 años)




 Novartis Argentina S.A.
 Dr. Luolo Jeroncia
 Director Técnico
 MN 14840

Novartis Argentina S.A.
 Calle Corrientes 1250
 1043 Buenos Aires, Argentina
 Tel: (5411) 4780-1000
 Fax: (5411) 4780-1001

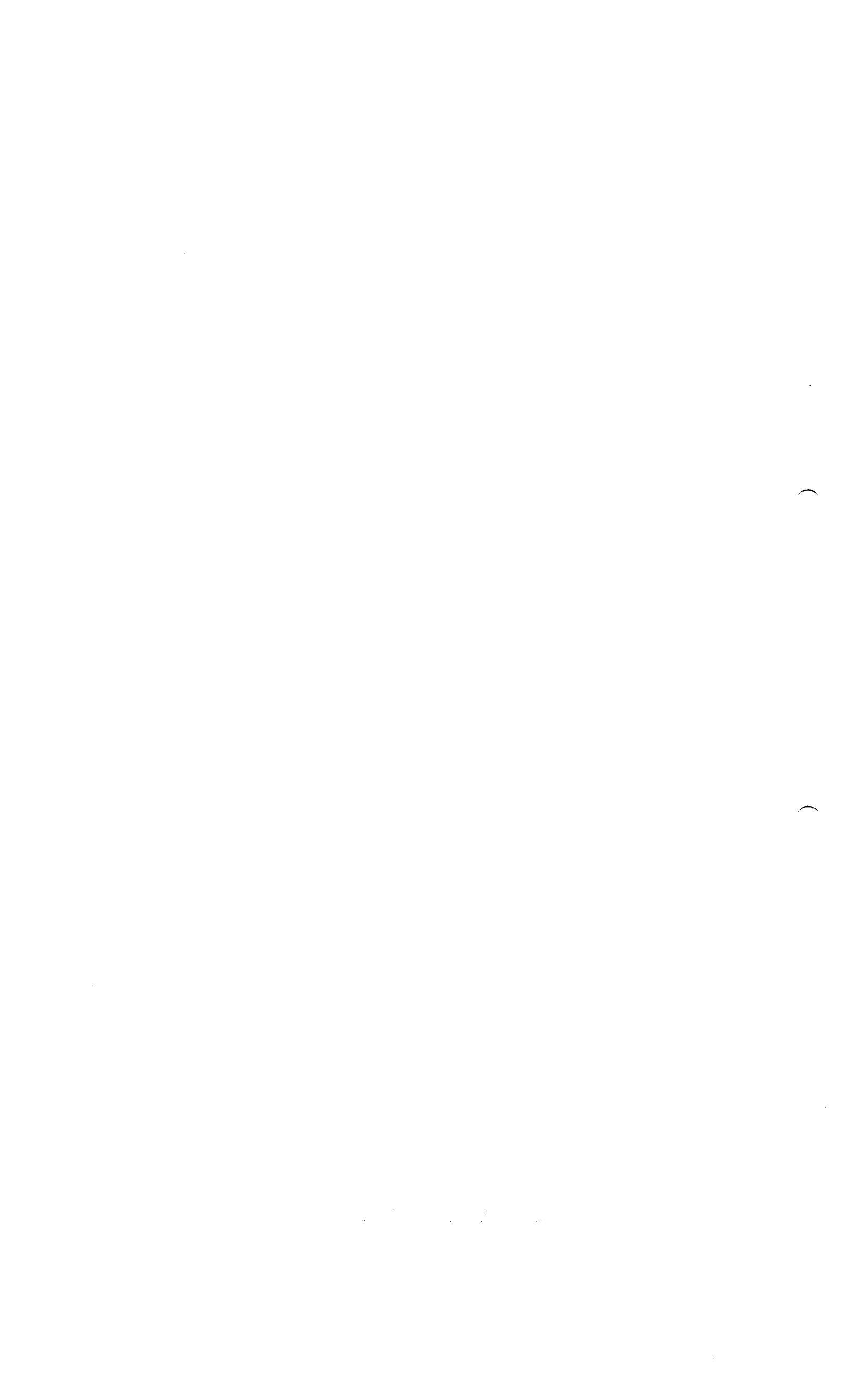


ID del estudio	Objetivos del estudio	Diseño del estudio: randomizado tipo de control enmascaramiento	Productos de prueba: esquema de dosificación; vía de administración	Número de sujetos enrolados	Tipo de sujetos (edad)
V70P1	Seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de Fluad sin timerosal y de Fluad con vestigios de timerosal (formulación 2002-2003)	Fase II Randomizado Controlado Ciego para el observador	Fluad sin timerosal y Fluad con vestigios de timerosal: 15 µg por cepa en 0,5 mL; IM	150 Fluad sin timerosal 149 Fluad con vestigios de timerosal	Ancianos sanos (≥ 65 años)
V70P1S	Seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de Fluad (formulación 2003-2004)	Fase II No randomizado controlado Abierto	Fluad: 15 µg por cepa en 0,5 mL; IM	53 Fluad	Ancianos sanos (≥ 65 años)
V70P2S	Seguridad e inmunogenicidad de Fluad (formulación 2004-2005)	Fase II No randomizado controlado Abierto	Fluad: 15 µg por cepa en 0,5 mL; IM	61 Fluad	Ancianos sanos (≥ 65 años)
V70P3S	Seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de Fluad (formulación 2005-2006)	Fase II No randomizado controlado Abierto	Fluad: 15 µg por cepa en 0,5 mL; IM	61 Fluad	Ancianos sanos (≥ 65 años)

Novartis Argentina S.A.
 Dr. Lucio Jeroncio
 Director Técnico

NOVARTIS ARGENTINA S.A.
 Calle Corrientes 1150, 1º piso
 CABA, Argentina
 Tel: (5411) 4381-1000
 Fax: (5411) 4381-1001



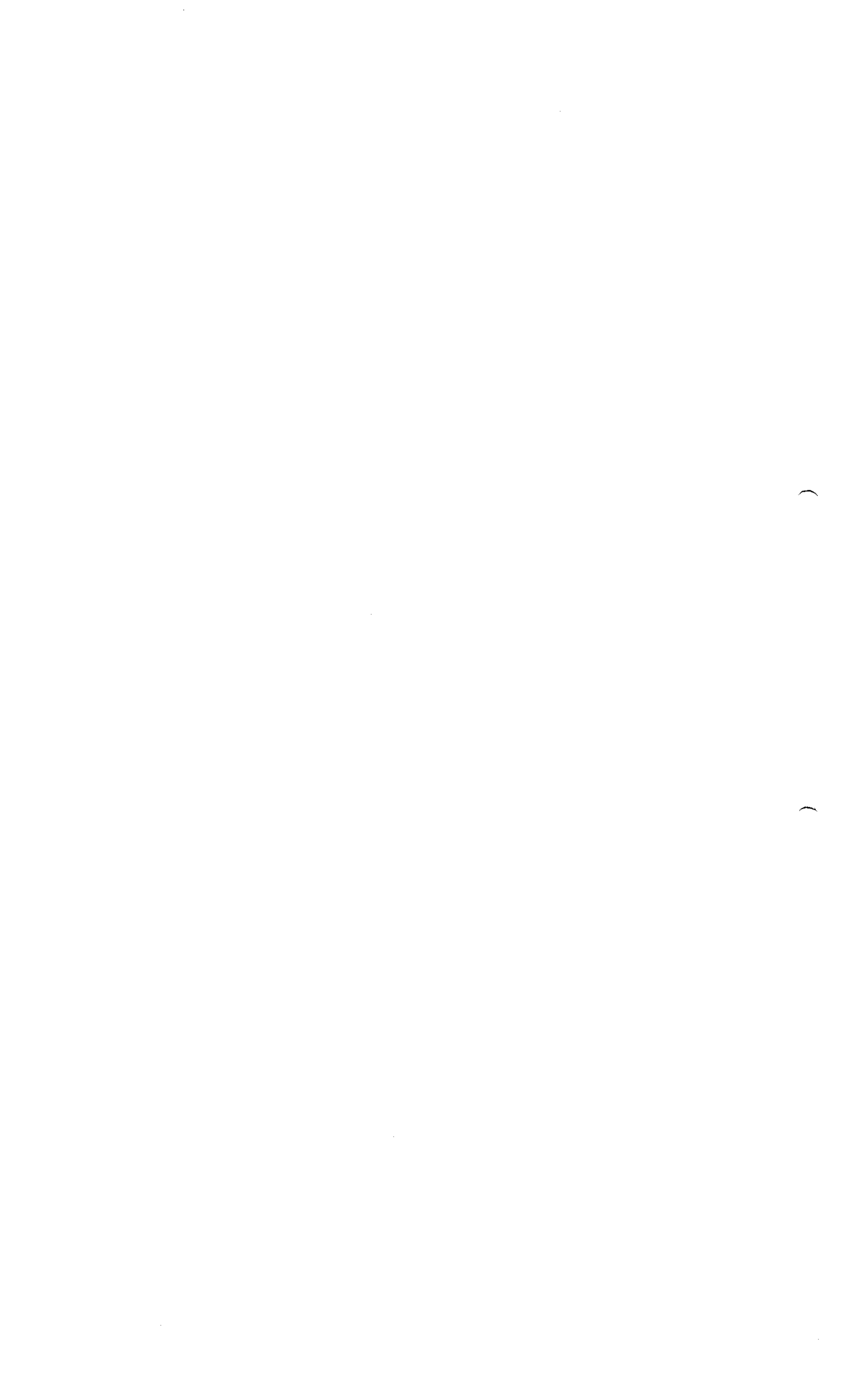


ID del estudio	Objetivos del estudio	Diseño del estudio: randomizado tipo de control enmascaramiento	Productos de prueba: esquema de dosificación; vía de administración	Número de sujetos enrolados	Tipo de sujetos (edad)
V70P4S	Seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de Fluad (formulación 2006-2007)	Fase II No randomizado No controlado Abierto	Fluad: 15 µg por cepa en 0,5 mL; IM	57 Fluad	Ancianos sanos (≥ 65 años)
V70P5S	Seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de Fluad (formulación 2007-2008)	Fase II No randomizado No controlado Abierto	Fluad: 15 µg por cepa en 0,5 mL; IM	56 Fluad	Ancianos sanos (≥ 65 años)
V70P7S	Seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de Fluad (formulación 2008-2009)	Fase II No randomizado No controlado Abierto	Fluad: 15 µg por cepa en 0,5 mL; IM	64 Fluad	Ancianos sanos (≥ 65 años)
V70_09S	Seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de Fluad (formulación 2009-2010)	Fase II No randomizado No controlado Abierto	Fluad: 15 µg por cepa en 0,5 mL; IM	63 Fluad	Ancianos sanos (≥ 65 años)

Novartis Argentina S.A.
 Dr. Lucio Jaranclo
 Director Técnico
 1114 4830

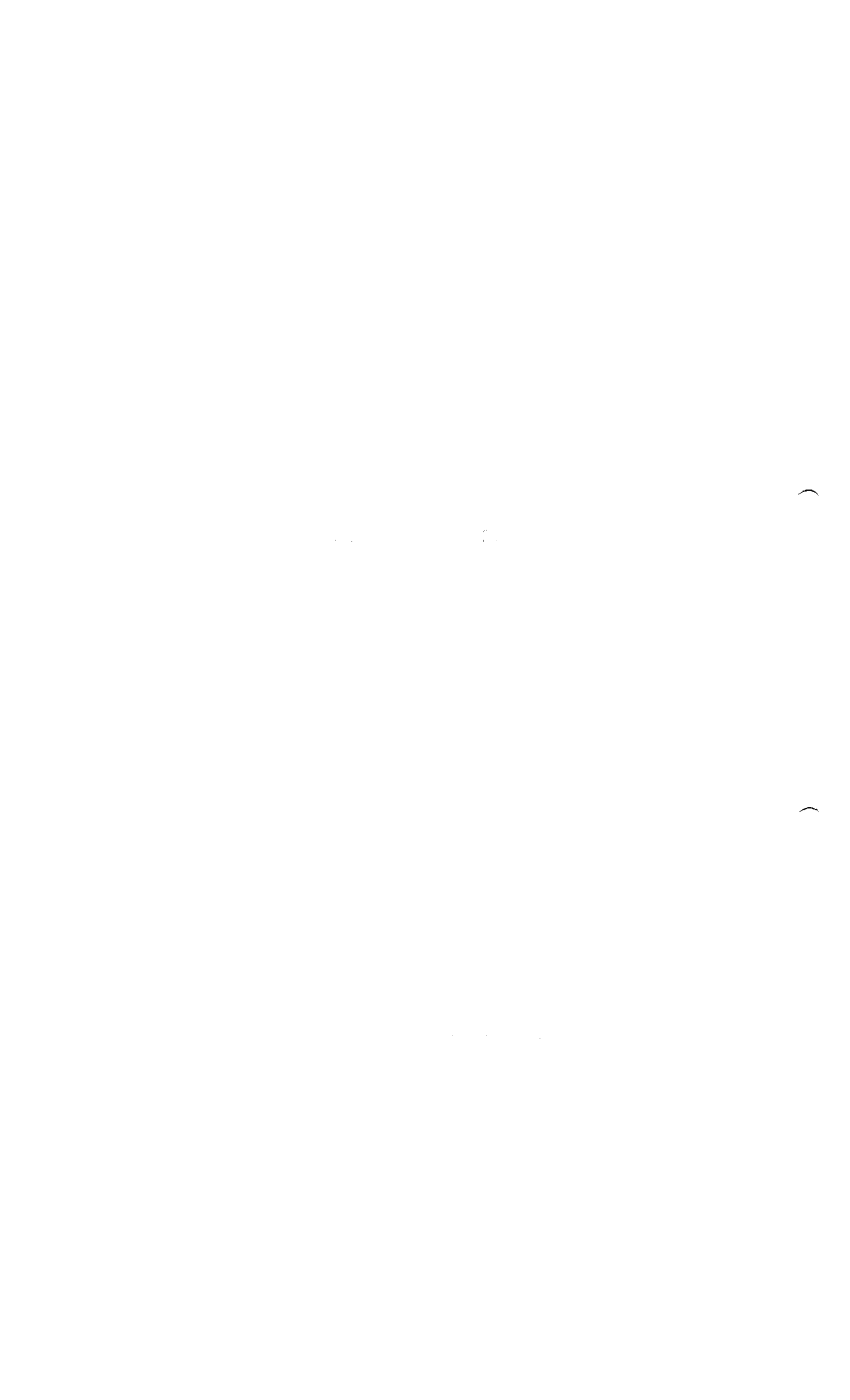
Novartis Argentina S.A.
 Calle de los Ríos 1000
 Ciudad Autónoma de Buenos Aires
 C1205AAR





ID del estudio	Objetivos del estudio	Diseño del estudio: randomizado tipo de control enmascaramiento	Productos de prueba: esquema de dosificación; vía de administración	Número de sujetos enrolados	Tipo de sujetos (edad)
V104P3	Seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de diferentes presentaciones, dosificaciones y dosis de vacunas antigripales no adyuvantadas y adyuvantadas	Fase Ib Randomizado Controlado Ciego para el observador	Fluad: 15 µg por cepa en 0,5 mL; IM	47 Fluad 44 Agriflu	Ancianos sanos (≥ 65 años)
Estudios de extensión de Fluads					
V7P3X1	Seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de Fluad frente a Agriflu	Fase II Randomizado Controlado Ciego para el observador	Segunda dosis de Fluad y Agriflu: 15 µg por cepa en 0,5 mL; IM	35 Fluad-w (sv) 39 Agriflu	Ancianos sanos (≥ 65 años)
V7P3X2	Seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de Fluad (ss) frente a Agriflu	Fase II Randomizado Controlado Ciego para el observador	Tercera dosis de Fluad y Agriflu: 15 µg por cepa en 0,5 mL; IM	35 Fluad (ss) 32 Agriflu	Ancianos sanos (≥ 65 años)





ID del estudio	Objetivos del estudio	Diseño del estudio: randomizado tipo de control enmascaramiento	Productos de prueba: esquema de dosificación; vía de administración	Número de sujetos enrolados	Tipo de sujetos (edad)
V7P5X1	Seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de Fluad (ss) frente a Agriflu frente a Fluad (sv)	Fase II Randomizado Controlado Ciego para el observador	Segunda dosis de Fluad y AGRIFLU: 15 µg por cepa en 0,5 mL; IM	80 Fluad (ss) 63 Fluad (sv) 73 Agriflu	Ancianos sanos (≥ 65 años)
V7P5X2	Seguridad, tolerabilidad e inmunogenicidad de Fluad (ss) frente a Agriflu frente a Fluad (sv)	Fase II Randomizado Controlado Ciego para el observador	Tercera dosis de Fluad y Agriflu: 15 µg por cepa en una sola jeringa (ss) o en un vial jeringa (sv) de 0,5 mL; IM	62 Fluad (ss) 53 Fluad (sv) 55 Agriflu	Ancianos sanos (≥ 65 años)
V7P7X1	Tolerabilidad e inmunogenicidad de Fluad frente a Agriflu	Fase II Randomizado Controlado Ciego para el observador	Segunda dosis de Fluad y Agriflu: 15 µg por cepa en 0,5 mL; IM	75 Fluad 64 Agriflu	Ancianos sanos (≥ 65 años)



