



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 8304

BUENOS AIRES, 09 DIC 2014

VISTO el Expediente n° 1-47-0000-16545-13-1 del Registro de esta ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA y

CONSIDERANDO

Que por dichas actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita autorización de una nueva presentación, denominación e indicación propuesta para la especialidad medicinal denominada FLUAD/VACUNA ANTI INFLUENZA ANTIGENOS DE SUPERFICIE DEL VIRUS DE LA GRIPE INACTIVADOS, CON ADYUVANTE MF59C.1, Forma farmacéutica: SUSPENSION INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 50.161.

Que conjuntamente con las modificaciones antes citadas, solicita una nueva indicación de uso para la nueva presentación de caja conteniendo 1 jeringa prellenada (monodosis) de 0,25 ml con aguja y caja conteniendo 10 jeringas prellenadas (monodosis) de 0,25 ml, la cual pasaría a denominarse FLUAD PEDIATRICO.

Que respecto a esta presentación, la misma estaría indicada para la inmunización activa contra la gripe en lactantes y niños de 6 meses a menos de 3 años de edad.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 8304

Que asimismo, solicita una nueva indicación para la presentación de 0.5 ml de la vacuna FLUAD actualmente administrada a personas de 65 años de edad y mayores, para la inmunización activa contra la gripe en niños de 3 años a menos de 6 años de edad además del grupo etario antes citado.

Que la firma recurrente acompañó documentación con el objeto de sustentar la solicitud efectuada.

Que la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos procedió a la búsqueda de información y antecedentes provenientes de otras Autoridades Sanitarias donde habrían sido presentadas solicitudes de autorización para la nueva presentación, denominación e indicación, involucradas en el presente trámite.

Que en ese sentido, la citada Dirección informa que en el documento emitido por la European Medicine Agency (EMA) - Documento: EMA/CHMP/114709/2012 EMEA/H/C/002299 de fecha 16 de febrero de 2012, denominado "Retirada de la solicitud de autorización de comercialización de Fluad Pediátrico (vacuna contra la gripe, antígeno de superficie, inactivada, adyuvada)", se comunicó que el 10 de febrero de 2012, Novartis Vaccines and Diagnostics había notificado oficialmente al Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) que deseaba retirar su solicitud de autorización de comercialización de Fluad Pediátrico para la prevención de la gripe estacional en lactantes y niños.

Que el CHMP concluyó que la vacuna no se hubiera podido aprobar ya que la empresa no había respondido debidamente a sus reservas.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N°

8304

Que la razón aducida por la empresa para retirar la solicitud habría sido no poder solventar las dudas del CHMP dentro de los plazos exigidos.

Que asimismo agrega la citada área técnica que en el documento denominado Australian Public Assessment Report for trivalent seasonal influenza vaccine, inactivated, MF59C.1 adjuvanted - Proprietary Product Name: Fluad Paediatric Sponsor: Novartis Vaccines and Diagnostics Pty Ltd., el Comité consultor (ACPM) de la Agencia de medicamentos de Australia consideró luego de la evaluación de la presentación realizada por Novartis Vaccines and Diagnostics Pty Ltd que el perfil de beneficio-riesgo global para las indicaciones propuestas para el producto habían resultado negativas.

Que respecto a la evaluación de datos clínicos, la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos (DERM) hace saber que, en los presentes actuados se encuentra incluido el Reporte Final (Reporte completo) del único estudio clínico presentado: "Estudio Clínico Fase III, Ciego para el Observador, Randomizado, Multicentrico para Evaluar la Seguridad, Tolerabilidad e Inmunogenicidad de Fluad y Agriflu en Comparación con la Vacuna Fluzone, trivalente, sin adyuvante, contra la Gripe en Niños de 6 a menos de 72 meses de edad".

Que en relación a dicho estudio la DERM realizó las siguientes observaciones: a) Ausencia de datos en el grupo de alto riesgo, como inmunocomprometidos y comorbilidades crónicas, en la que el uso de esta vacuna estaría especialmente indicado; b) Los niños sanos no representan el grupo de indicación de la vacuna; c) No se fraccionaron las muestras por edades



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 304

abarcando la población de 6 meses que puede convivir con la familia o asistir a guardería, así como la población preescolar; d) Ausencia de inclusión de estudio de interferencia con otras vacunas, ya que no consta que fuera evaluada en la administración concomitante (en estas edades se vacuna simultáneamente con varias vacunas).

Que agrega la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos que si bien está demostrada la "no inferioridad" de la vacuna estudiada, con respecto a las vacunas comparativas (Fluzone y Agripal), a partir del porcentaje de pacientes con seroconversión y del aumento de títulos serológicos (GMT) presentados en las tablas, se observa lo siguiente: Ausencia de información en relación a la cobertura clínica, ausencia de validación de la técnica utilizada para medir la variable para su uso en niños (los valores de corte establecidos para la Hemaglutinación Indirecta fueron extrapolados a través de puntos de cortes utilizados en adultos, no pudiendo dar total confiabilidad en los resultados obtenidos) y los métodos para valorar seroconversión no están discriminados por cepas.

Que en cuanto a los resultados de seguridad, la DERM observó un aumento en los datos presentados de las reacciones adversas de tipo sistémicas.

Que a partir de los datos extraídos de tablas 12-2-3-1-5, la citada área técnica infiere un aumento del riesgo relativo de 1,24 con un intervalo de confianza de 1,16- 1,34.

Que en relación al estudio clínico mencionado y teniendo en cuenta los lineamientos establecidos en el Documento Técnico N° 1 Red Parf,



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N°

304

"Requisitos armonizados para el registro de vacunas en la Región de las Américas y Guía para la preparación de una solicitud de registro sanitario", la DERM informa que en el párrafo correspondiente a estudios de FASE III para vacunas, se menciona que "los mismos son estudios a gran escala diseñados para entregar datos sobre eficacia y seguridad del producto objeto de registro, datos serológicos son colectados de al menos un subgrupo de la población inmunizada con la idea de establecer un correlato entre la eficacia clínica y la inmunogenicidad, esto no siempre es posible de establecer. Usualmente, estos estudios, son desarrollados en grandes poblaciones para evaluar la eficacia y seguridad de la formulación(es) del (los) componente(s) inmunológicamente activo(s), enrolándose varios miles de sujetos, el N final se define por el end point del estudio dentro del marco de lo citado anteriormente".

Que de acuerdo a estos lineamientos, se considera que el número de sujetos que se enroló en el único Estudio Clínico de Fase III presentado por la firma Novartis S.A no se ajusta a dichas pautas, no siendo suficientes los datos de seguridad y eficacia arrojados por ese número de muestra para una evaluación correcta del producto y para ampliar el rango etario propuesto, dado que actualmente se encuentra autorizada para una población superior a 65 años de edad.

Que asimismo la DERM teniendo en cuenta la situación epidemiológica del país para la gripe temporada 2013, considera que no existe una situación de urgencia que determine la necesidad de autorizar este producto



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° 8304

para la nueva indicación propuesta, pudiendo estar a la espera de mayor experiencia y mayores datos de seguridad y eficacia.

Que finalmente la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos hace saber que en virtud de los datos clínicos aportados más la información emitida por otras autoridades sanitarias donde la recurrente solicitó una autorización similar, se considera que lo aportado no resulta suficiente para acceder a lo solicitado.

Que por lo expuesto corresponde denegar la autorización de nueva presentación, nueva denominación y nuevas indicaciones para el producto FLUAD.

Que la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos, la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y la Dirección General de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud a las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1886/14.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º: Deniégase la autorización de la nueva presentación, denominación e indicación propuesta para el producto FLUAD; caja con 1 jeringa prellenada



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

8304

(monodosis) de 0,25 ml con aguja y caja conteniendo 10 jeringas prellenadas (monodosis) de 0,25 ml, y denominación propuesta FLUAD PEDIATRICA todo ello para la indicación: inmunización activa contra la gripe en lactantes y niños de 6 meses a menos de 3 años de edad, por considerar que la documentación, información y datos clínicos presentados no resultan suficientes para sustentar los datos de seguridad y eficacia.

ARTICULO 2º: Deniégrese la autorización de la nueva indicación propuesta para la presentación del producto FLUAD de 0.5 ml para la inmunización activa contra la gripe en niños de 3 años a menos de 6 años de edad, por considerar que la documentación, información y datos clínicos presentados no resultan suficientes para sustentar los datos de seguridad y eficacia.

ARTÍCULO 3º: Notifíquese al interesado que podrá interponer recurso de reconsideración y/o de alzada, en los términos de los artículos 84 y 94 del Decreto N° 1759/72 (t.o. 1991), dentro de los 10 y/o 15 días hábiles de notificado, respectivamente.

ARTICULO 4º: Regístrese; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos, por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese.

Expedientes n° 1-47-16545-13-1

DISPOSICIÓN N°

8304

7

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.