



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

DISPOSICIÓN N° 2569

BUENOS AIRES, 15 MAR. 2017

VISTO el Expediente N° 1-47-17511-13-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las actuaciones citadas en el VISTO la firma SINERGIUM BIOTECH S.A. solicita la modificación del prospecto y nueva presentación de la especialidad medicinal denominada FLUXVIR / VACUNA ANTI INFLUENZA ANTIGENOS DE SUPERFICIE DEL VIRUS DE LA GRIPE INACTIVADOS, CON ADYUVANTE MF59C.1, Forma farmacéutica: SUSPENSION INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 56.807.

Que en ese sentido la firma adjunta información y documentación para sustentar las modificaciones aludidas.

Que según la petición efectuada por la firma a fojas 1 de las actuaciones, surge que conjuntamente con la solicitud de las modificaciones antes citadas, se estaría incluyendo 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, la cual pasaría a denominarse FLUXVIR PEDIATRICA.

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

A
9 1



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

DISPOSICIÓN N° 2569

3 años de edad.

Que en la misma presentación de fojas 1 se menciona una nueva indicación para la presentación de 0,5 ml de la vacuna FLUXVIR 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 a fojas 3, en la documentación presentada bajo la denominación de Racional, el solicitante menciona que la ANMAT había considerado apropiada la extensión de la vacuna trivalente para la nueva indicación.

Que al respecto el Departamento de Productos Biológicos señala que esta ANMAT, a solicitud del ProNaCEI (Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles del Ministerio de Salud de la Nación), en función de necesidades puntuales manifestadas por dicho Programa, oportunamente consideró la extensión del uso de dicha vacuna exclusivamente para la campaña del año 2014, y además para la franja etaria de menores de 65 años y hasta los 16 años de edad incluyendo embarazadas y no para las franjas etarias mencionadas en el expediente de referencia.

Que en lo que respecta a la evaluación de la solicitud presentada, se procedió a la búsqueda de información y antecedentes provenientes de otras Autoridades Sanitarias donde habrían sido presentadas solicitudes de autorización para las nuevas indicaciones y presentaciones para la vacuna denominada FLUAD, en virtud de que la vacuna FLUXVIR es el resultado de una



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

DISPOSICIÓN N° 2569

transferencia tecnológica siendo por lo tanto la vacuna FLUAD y FLUXVIR el mismo producto comercializado bajo dos marcas comerciales.

Que en ese sentido, 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 Fluvad 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 Fluvad Pediátrico para la prevención de la gripe estacional en lactantes y niños.

Que de acuerdo a dicho documento, la solicitud habría sido retirada después del «día 180», esto significa que el CHMP había evaluado la documentación presentada por la empresa y formulado una lista de preguntas.

Que al respecto, las recomendaciones realizadas por el CHMP en ese momento fueron: Tras la revisión de la documentación y las respuestas de la empresa a la lista de preguntas del CHMP, en el momento de la retirada, el CHMP tenía reservas importantes. El CHMP estaba particularmente interesado en los defectos en la buena práctica clínica (BPC) que salieron a la luz tras una inspección de los centros del estudio principal. Los defectos incluyeron datos incorrectos en el dossier presentado a la Agencia, lo que afectó considerablemente a la fiabilidad de los resultados del estudio.

29

1



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

DISPOSICIÓN N° 2569

Que también tenía reservas sobre las deficiencias en las pruebas analíticas utilizadas para confirmar si los pacientes tenían gripe o no.

Que otros problemas importantes estaban relacionados con la entrega de datos inadecuados por parte de la empresa, como los datos facilitados sobre niños de entre seis y nueve años de edad, sobre los niños con problemas de salud y sobre la revacunación.

Que por consiguiente, en el momento de la retirada, el CHMP concluyó que la vacuna no se hubiera podido aprobar ya que la empresa no había respondido debidamente a sus reservas. 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 en el documento denominado Australian Public Assessment Report for trivalent seasonal influenza vaccine, inactivated, MF59C.1 adjuvanted - Proprietary Product Name: Flud Pediatric 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 había resultado negativas.

Que asimismo había notado que si bien la eficacia de Flud Pediatric era mayor que la correspondiente a vacunas no adyuvantadas equivalentes, los riesgos relacionados con la seguridad del producto, tal como fuera evidenciado por la evidencia de AEs clínicamente significativos, habían sido también mayores,



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

DISPOSICIÓN N° 2569

particularmente en el grupo comprendido entre 3-9 años de edad. El ACPM también notó la ausencia de datos en grupos de alto riesgo tales como niños inmunocomprometidos, y aquellos con comorbilidades crónicas, en las cuales el uso de esta vacuna debiera ser adecuada. El ACPM notó también la falta de inclusión de "end points" para la prevención de casos severos de influenza. Si bien el ACPM no expresó objeciones respecto a la exposición repetida al adyuvante basado en escualeno, sí notó que no se habían conducido estudios a dosis repetida en animales. Consideró que no era práctico limitar la exposición a dos estaciones en niños y por lo tanto no se había realizado en forma efectiva el balance del riesgo.

Que respecto de la evaluación de datos clínicos en el informe de fs. 523 de la Dirección de Evaluación de Medicamentos, se indica que a fs. 153 se encuentra incluido el Reporte Final (Reporte Completo) del único estudio clínico presentado: Estudio Clínico Fase III, Ciego para el Observador, Randomizado, Multicéntrico para Evaluar la Seguridad, Tolerabilidad e Inmunogenicidad de Fluvad 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 y teniendo en cuenta los lineamientos establecidos en el documento técnico N° 1 Red Parf, "Requisitos armonizados para el registro de vacunas en la Región de las Américas y Guía para la preparación de una solicitud de registro sanitario", 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



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

DISPOSICIÓN N° 2569

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", 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 en atención a lo sugerido en el informe técnico elaborado por el Departamento de Productos Biológicos del Instituto Nacional de Medicamentos, lo aportado no resulta suficiente para acceder a la solicitud de nuevas indicaciones presentada y en lo que respecta a la nueva presentación con denominación diferenciada, no corresponde evaluar y autorizar la misma por haber sido propuesta exclusivamente para la solicitud de la nueva indicación en pediatría.

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



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

DISPOSICIÓN N° 2569

Que el Instituto Nacional de Medicamentos y la Dirección General de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 de fecha 16 de diciembre del 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Deniéguase la solicitud de autorización de la nueva presentación, denominación e indicación propuesta para el producto FLUXVIR: caja con 1 jeringa prellenada (monodosis) de 0,25 ml con aguja y caja conteniendo 10 jeringas prellenadas (monodosis) de 0,25 ml, y denominación propuesta FLUXVIR 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, de acuerdo a los fundamentos expuestos en el considerando de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.- Deniéguase la solicitud de autorización de la nueva indicación para la presentación del producto FLUXVIR 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, de acuerdo a los

Handwritten signature and initials.



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

DISPOSICIÓN N° 2569

fundamentos expuestos en el considerando de la presente disposición.

ARTÍCULO 3º.- Hágase saber al interesado que podrá interponer recurso de reconsideración y/o alzada debidamente fundado dentro de los términos de diez (10) días y/o quince (15) días, contados a partir del día siguiente al de la notificación de la presente disposición, en los términos de los artículos 84, 94 y concordantes del Decreto N° 1759/72 (t.o. 1991), reglamentario de la Ley Nacional de Procedimientos Administrativos N° 19549.

ARTÍCULO 4º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-17511-13-1

DISPOSICIÓN N° 2569

mdg

Dr. ROBERTO LEIDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.