

## SERVICIO DE INMUNOLOGÍA APLICADA

### INFORME TÉCNICO- EQUIPO EVALUADOR

#### 1. INFORMACIÓN GENERAL RELACIONADA CON LA SOLICITUD DE AUTORIZACIÓN

##### 1.1. DE LA AUTORIZACIÓN

Solicitud de autorización de registro de vacuna presentada por SANOFI PASTEUR S.A. mediante expediente 1-47-0000-015645-16-6 el 15 de noviembre de 2016

**Marco Regulatorio bajo el cual se presenta:** Disposición 705/2005.

**Documentación presentada:** El expediente 1-47-0000-015645-16-6 se presenta por Mesa de Entradas de ANMAT en fecha 15 de noviembre de 2016

**Marco Regulatorio aplicable:** Disposición (ANMAT) 705/2005

##### Origen Biológico

**1.1.a. NOMBRE DEL PRODUCTO:** ISTIVAC4

**1.1.b. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO:** Antígeno de superficie de virus influenza (hemaglutinina y neuraminidasa) inactivados (2 cepas A y 2 cepas B) cultivados en huevos de gallina embrionados procedentes de pollos sanos.

**1.1.c. INDICACIONES PARA LAS CUALES SE SOLICITA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Inmunización activa de adultos y niños a partir de 3 años para prevenir la gripe causada por los subtipos virales de la gripe A y los dos tipos virales de la gripe B.

##### 1.1.d. ANTECEDENTES DEL PRODUCTO

**Información sobre autorizaciones de comercialización emitidas por otras Autoridades Sanitarias:** A folio 66 del expediente se adjunta Certificado de Producto Farmacéutico (CPP) del producto emitido Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé, Francia. A folio 119 se encuentra el listado de países en los que se halla registrado el producto: Austria; Bélgica; Croacia; Dinamarca; Estonia; Alemania; Islandia; Irlanda; Latvia; Lituania; Rumania; Eslovaquia y Reino Unido

#### 1.2. DEL SOLICITANTE

Establecimiento Sanofi Pasteur S.A.. Habilitado por disposición ANMAT N° 9862/15 en el rubro. *Elaborador de Materias Primas Activas de origen Biotecnológico, exclusivamente Antígeno de Hepatitis B. Laboratorio de Especialidades Medicinales con acondicionamiento e importador de y exportador de Especialidades Medicinales y de Materias Primas.*

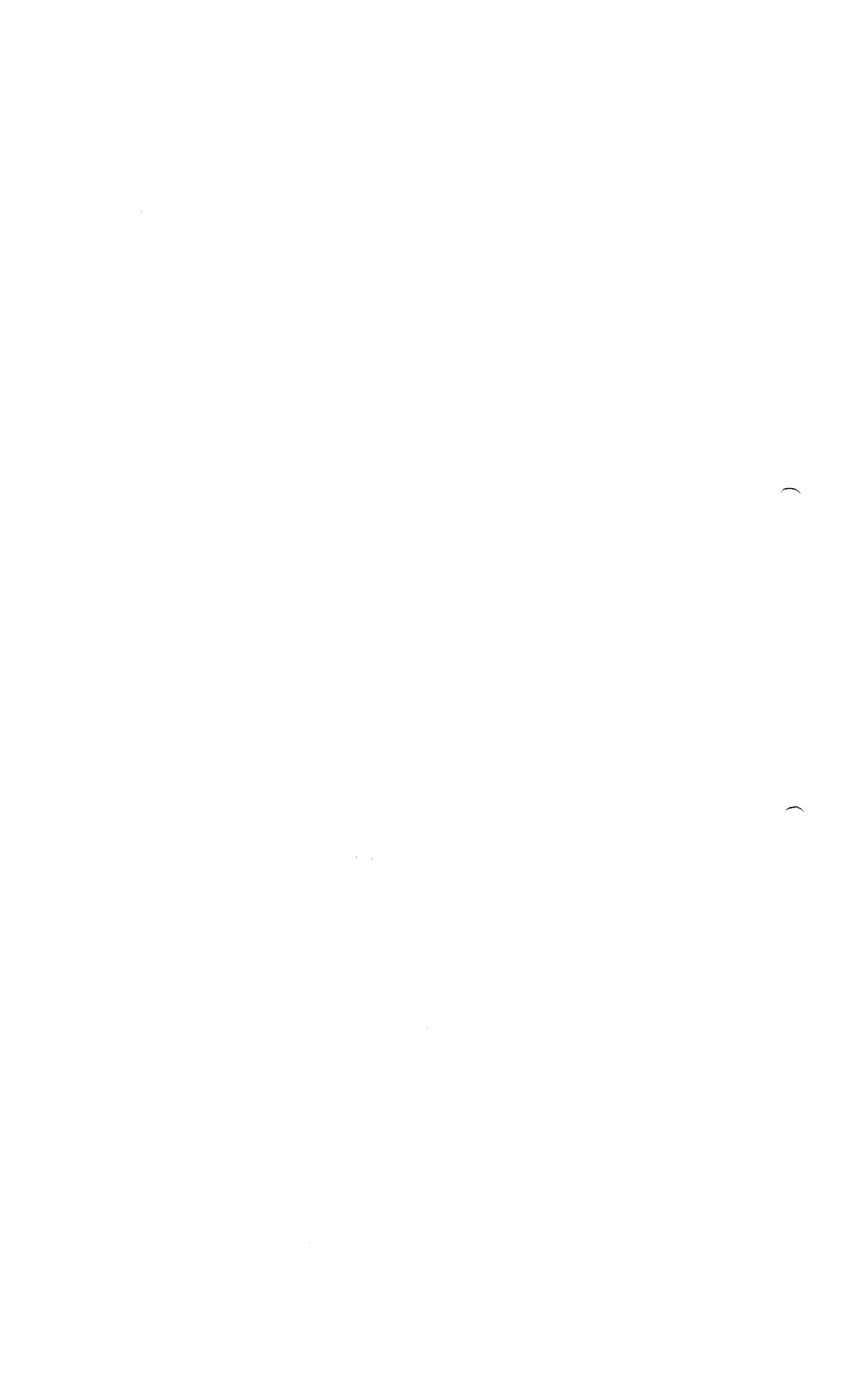
#### 1.3. DE LAS PLANTAS ELABORADORAS Y OTROS ACTORES INTERVINIENTES EN LA PRODUCCIÓN, CONTROL Y EN LA IMPORTACIÓN DEL MEDICAMENTO<sup>#</sup>

<sup>#</sup> esto último en caso de productos elaborados en plantas localizadas en el exterior

- Sanofi Pasteur S.A. Parc Industriel d'Incarville, 27100 VAL DE RUIL, Francia. Elaboración de los lotes de siembra, elaboración de los principios activos, pruebas de Control de Calidad

nc

ncc



de los principios activos, elaboración del producto final a granel, llenado, acondicionamiento secundario, controles de calidad del producto final a granel y del producto llenado y liberación del producto final.

A folio 2798 se presenta copia de nota de presentación expediente 1-0047-1110-000494-17-9 Solicitud de Inspección de plantas elaboradoras de productos farmacéuticos sitas en países extranjeros para la Vacuna Dengvaxia para esta planta.

A folio 2799 se presenta copia de nota de presentación expediente 1-0047-0000-005146-16-0 Solicitud de Inspección de plantas elaboradoras de productos farmacéuticos sitas en países extranjeros para la Vacuna Dengvaxia que incluye esta planta entre otras que realizan actividades de fabricación de la vacuna de Dengue.

- Sanofi Pasteur S.A.: 1541 Avenue Marcel Mérieux, 69280 MARCY LÉTOILE, Francia. Pruebas de Control de Calidad de los principios activos, acondicionamiento secundario, controles de calidad del producto final a granel y del producto llenado y liberación del producto final.

A folio 2799 se presenta copia de nota de presentación expediente 1-0047-0000-005146-16-0 Solicitud de Inspección de plantas elaboradoras de productos farmacéuticos sitas en países extranjeros para la Vacuna Dengvaxia que incluye esta planta entre otras que realizan actividades de fabricación de la vacuna de Dengue.

- Sanofi Winthrop Industrie 1051 Boulevard Industriel Zone Industrielle 76580 LE TRAIT, Francia. Llenado y acondicionamiento secundario.

A folio 2801 se presenta copia de nota de para adjuntar a expediente 1-47-1110-1233-16-1 a través del cual se tramita la solicitud de inspección de planta elaboradora de productos farmacéuticos sitas en países extranjeros para la Vacuna ISTIVAC4 solicitando inspección de esta planta.

- N.V. CRNA Z.I. Heppignies Avenue d'Heppignies B-6220, FLEURUS, Bélgica: Acondicionamiento secundario. A folio 2804 se presenta copia de nota de presentación expediente 1-0047-1110-001232-16-8 Solicitud de Inspección de plantas elaboradoras de productos farmacéuticos sitas en países extranjeros para la Vacuna Istivac4 en la que se incluye esta planta.

Se deja constancia que la solicitud de inspección de las plantas que intervienen en la elaboración de Istivac4 se tramitan mediante los siguientes expedientes:

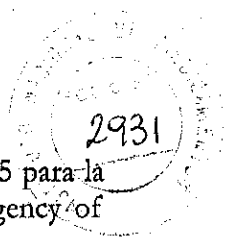
- 1-0047-1110-001232-16-8 Solicitud de Inspección de plantas elaboradoras de productos farmacéuticos sitas en países extranjeros para la Vacuna Istivac4
- 1-0047-1110-001233-16-1 Solicitud de Inspección de plantas elaboradoras de productos farmacéuticos sitas en países extranjeros para la Vacuna Istivac4
- 1-0047-0000-005146-16-0 Solicitud de Inspección de plantas elaboradoras de productos farmacéuticos sitas en países extranjeros para la Vacuna Dengvaxia
- 1-0047-1110-000494-17-9 Solicitud de Inspección de plantas elaboradoras de productos farmacéuticos sitas en países extranjeros para la Vacuna Dengvaxia

A folio 34 se presenta Certificado de cumplimiento de BPF emitido el 04 de marzo de 2015 para la planta Sanofi Pasteur S.A. Parc Industriel d'Incarville, 27100 VAL DE RUIL, Francia emitido por Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé.

A folio 42 se presenta Certificado de cumplimiento de BPF emitido el 17 de marzo de 2015 para la planta Sanofi Pasteur S.A. Parc Industriel d'Incarville, 1541 avenue Marcel Mérieux, 69280 MARCY LÉTOILE, Francia emitido por Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé.

A folio 49 se presenta Certificado de cumplimiento de BPF emitido el 05 de marzo de 2015 para la planta Sanofi Winthrop Industrie 1051 Boulevard industriel Zone Industrielle 76580 LE TRAIT, Francia emitido por Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé.





A folio 60 se presenta Certificado de cumplimiento de BPF emitido el 18 de mayo de 2015 para la planta N.V. CRNA Z.I. Heppignies B-6220 FLEURUS, Bélgica emitido por Federal Agency of Medicines and Health Products.

En la presentación original se indica que la planta Sanofi Aventis ZRT 1225 BUDAPEST Campona u.1 (Habor Park), sería responsable del acondicionamiento secundario del producto. A folio 2801 se presenta nota 1794/17 en la que la empresa informa que dicha planta no intervendrá en la elaboración de Istivac4.

**1.4. EVALUACIÓN**

---

**1.4.a. Evaluadores intervinientes:** Evaluación técnica de Calidad: Bioq. Marina Rossi, Bioq. Farm. María Cecilia Copello

**1.4.b. PROCESO DE EVALUACIÓN**

La solicitud de autorización de comercialización del producto ISTIVAC4 fue presentada ante ANMAT en fecha 15 de noviembre de 2016.

Inicio de la evaluación: Abril 2017. En fecha 22 de mayo se emite un informe de solicitud de información adicional (corte de plazo)

En fecha 31 de julio la empresa presenta la respuesta a dicho corte que contiene la información adicional solicitada

---

**2. Resumen de la evaluación técnica**

---

**2.1. INTRODUCCIÓN Y DATOS GENERALES DEL PRODUCTO**

---

El producto ISTIVAC4 (vacuna antigripal tetravalente) es una suspensión estéril del virus de la gripe que contiene 15 µg por dosis de antígeno hemaglutinina (HA) de dos cepas A (H1N1 Y H3N2) y dos cepas B (Linaje Victoria y Linaje Yamagata). Las siembras virales se multiplican en huevos embrionados, se concentran y purifican mediante centrifugación isopícnica en un gradiente de sacarosa, se fraccionan con octoxinol 9 y se inactivan con formaldehído y los 4 principios activos son formulados en una solución salina tamponada con fosfato para obtener el producto terminado. La composición de los mismos cumple con las recomendaciones de la OMS.

**Evaluación de Calidad**

**2.2.a. ASPECTOS RELACIONADOS CON LOS PRINCIPIOS ACTIVOS**

**2.2.a.1. INTRODUCCIÓN**

ISTIVAC4 es una vacuna tetravalente que contiene como principios activos virus de la gripe (inactivados, fraccionados) de las siguientes cepas:

- 15 microgramos/dosis Cepa A/(H1N1)
- 15 microgramos/dosis A/(H3N2)
- 15 microgramos/dosis B (linaje Yamagata)
- 15 microgramos/dosis B (linaje Victoria)

**2.2.a.2. PRINCIPIO ACTIVO**

**NOMENCLATURA:**

**Denominación Común Internacional (DCI):** Proteínas virales hemaglutinina (HA) y

*MC* *MCC*



neuraminidasa (NA)

**ESTRUCTURA:**

El principio activo es una suspensión acuosa de partículas virales fraccionadas e inactivadas que se multiplican en huevos embrionados y se purifican mediante ultracentrifugación isopícnica.

**Descripción del proceso productivo y de los controles en proceso**

Cada cepa viral se multiplica en huevos embrionados, luego de la incubación, se realiza una inspección a trasluz y se cosecha el líquido alantoideo. La cosecha se clarifica mediante centrifugación y filtración y luego se concentra por ultrafiltración. Se purifican las partículas virales por ultracentrifugación isopícnica en un gradiente de sacarosa y se fraccionan con octoxinol 9. La suspensión viral fraccionada se clarifica por centrifugación y se elimina el octoxinol 9 por diafiltración. El virus fraccionado se inactiva con formaldehído y se filtra a través de una membrana de 0.22µm., lo que da origen a los principios activos.

Los MSL, ISL y WSL se preparan usando huevos embrionados libres de patógenos específicos (SPF).

*Lote de siembra maestro (MSL):* se genera mediante un pasaje adicional en huevos embrionados desde la cepa de referencia suministrada por el Centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Se almacena a temperatura ≤ -60°C. Los controles a realizar incluyen Identificación del antígeno HA.

*Lote de siembra intermedio (ISL):* representa los pasajes intermedios entre el MSL y el WSL. En caso de necesitar mayor amplificación viral se pueden preparar los ISL (opcional). El número de pasajes no superará los 13. El inóculo se prepara a partir del MSL, el ISL anterior o el WSL anterior. Se almacena a temperatura ≤ -60°C.

*Lote de siembra de trabajo (WSL):* se obtiene por pasajes desde el MSL o el ISL. El número total de pasajes no superará los 15. Se almacena a temperatura ≤ -60°C. Los controles a realizar incluyen Identificación del antígeno HA, Identificación del antígeno neuraminidasa (NA), Título infeccioso, Esterilidad bacteriana y fúngica, Prueba de micoplasma por cultivo microbiológico, Prueba de micoplasma por epifluorescencia en cultivo celular.

Se presenta informe de análisis de los lotes de MSL y WSL de las cepas:

- A/California/7/2009(NYMC X-179 A)(H1N1): MSL FA353744 (1 Pasaje), WSL FA356399 (5 Pasajes).
- A/Texas/50/2012 (NYMC X-223A)(H3N2): MSL FA488262 (1 Pasaje), WSL FA492096 (1 Pasaje).
- B/Brisbane/60/2008: MSL FA338855 (1 Pasaje), WSL FA413887 (7 Pasajes).
- B/Massachusetts/2/2012: MSL FA477285 (1 Pasaje), WSL FA490508 (3 Pasajes).

**Validación del Proceso:** Se ha realizado la validación correspondiente a los pasos de purificación, fraccionamiento e inactivación.

**Control de materiales:** Todos los materiales de origen sintético y de origen biológico (huevos fertilizados de criaderos de gallinas sin patógenos específicos) descritos en Farmacopea Europea se controlan mediante métodos y especificaciones descritos en las correspondientes monografías.

El octoxinol 9 utilizado para el fraccionamiento no se encuentra descrito en ninguna farmacopea reconocida por lo que se analiza y libera según especificación interna.

Los materiales de origen biológico que no se encuentran descritos en ninguna farmacopea (Cepas de Referencia suministradas por un centro Colaborador de la Organización Mundial de la Salud, Huevos embrionados de criaderos sanos de gallina) se analiza y libera según especificación interna.(ver control de calidad de materiales)

*MLC*



**Controles de Pasos críticos y de Intermedios:** Cada paso crítico se rige por parámetros de producción, pruebas de control de proceso y pruebas de liberación de control de calidad. Se encuentran definidos como pasos críticos las siguientes etapas:

**Purificación:** Tres pasos de purificación consecutivos por ultracentrifugación isopícnica en la cosecha monovalente.

**Fraccionamiento:** Fraccionamiento con octoxinol 9 y centrifugación.

**Inactivación:** con formaldehído.

Se ha definido parámetros críticos de proceso y los atributos críticos de calidad.

#### 2.2.a.4. ESPECIFICACIONES

##### IMPUREZAS:

- Residuos relacionados con el proceso: Octoxinol 9

Formaldehído residual

Los niveles de impurezas son controlados por medio de las pruebas de control de proceso.

Impureza	Método de Análisis	Especificación
Octoxinol 9	HPLC de fase inversa	≤800ng/ml
Formaldehído residual	Método colorimétrico de Nash	≤85ng/ml

El tampón utilizado del inóculo utilizado en la etapa de multiplicación viral contiene sulfato de neomicina y opcionalmente hidrocortisona que se eliminan durante etapas de producción posteriores. Dicha eliminación ha sido demostrada en la validación del proceso.

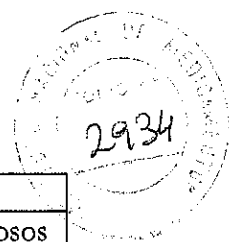
##### CONTROL DEL IFA

Prueba	Método de Análisis	Especificación
Contenido de antígeno hemaglutinina (HA)	Inmunodifusión radial simple (SRID) (método clásico para las cepas A y B) Ph. Eur 2.7.1, edición actual	Para formulación
Identificación del antígeno HA	Inhibición de la hemaglutinación Ph. Eur. 0158, edición actual	Positivo
Identificación del antígeno neuraminidasa (NA)	Transcripción inversa y reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR) Método interno basado en la Ph. Eur. 2.6.21, edición actual	Positivo Se realiza sobre los tres primeros lotes de cada nueva WSL
Actividad enzimática de la NA	Método enzimático Método interno	Presencia de actividad de la neuraminidasa Se realiza sobre los tres primeros lotes de cada nueva semilla WSL
Esterilidad bacteriana y fúngica	Filtración por membrana Ph. Eur. 2.6.1, edición actual	Sin multiplicación microbiana

9/2

MCC





Virus infecciosos residuales	Inoculación de huevos Ph. Eur. 0158, edición actual	Ausencia de virus infecciosos residuales
Contenido de octoxinol-9	Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) de fase inversa Método interno	≤800µg/ml

**Materiales de Referencia y estándares:** Los antígenos de referencia utilizado para el ensayo de Identificación de HA y Contenido de antígeno HA son suministrados por los Centros Colaboradores de la OMS. El estándar de referencia utilizado para el contenido de octoxinol 9 es suministrado por un proveedor externo.

**2.2.a.5. Estabilidad**

Para el almacenamiento del IFA se pueden utilizar recipientes de acero inoxidable de 45 litros o en bidones de polipropileno de 50 litros.

Se presentan estudios de estabilidad para las cuatro cepas de virus realizados sobre 3 lotes de IFA almacenados en ambos recipientes en distintas condiciones:

- 24 meses a 5 °C ± 3°C

- 30 días a 25°C ± 2°C

Se otorga una validez para los graneles monovalentes de 24 meses a 5 °C ± 3°C

**2.2.b. ASPECTOS RELACIONADOS CON EL PRODUCTO TERMINADO**

**2.2. b.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES**

Principio activo/ Nombre común	Contenido/ dosis
Cepa de virus de la gripe A/H1N1, virión fraccionado, inactivada.	15 µg
Cepa de virus de la gripe A/H3N2, virión fraccionado, inactivada.	15 µg
Cepa de virus de la gripe B (linaje Victoria), virión fraccionado, inactivada.	15 µg
Cepa de virus de la gripe B (linaje Yamagata), virión fraccionado, inactivada.	15 µg

Excipientes	Contenido/ dosis
Cada dosis de 0.5 ml contiene: Solución salina tamponada (PBS) pH 7,2	0,5 ml
1000 ml de PBS contiene	
Cloruro de Sodio	8 g
Cloruro de Potasio	0,2 g
Fosfato disódico dihidratado	1,15 g
Fosfato monopotásico	0,20 g
Agua para inyectables	c.s.p 1000 ml

El sistema contenedor-cierre primario de la vacuna consiste en:  
Jeringa de vidrio con aguja acoplada

*ML*

*MCC*



Jeringa de vidrio sin aguja acoplada

Cada jeringa precargada contiene una dosis de 0.5ml.

Presentaciones:

- 1 jeringa prellenada de 0.5 ml con aguja acoplada
- 10 jeringas prellenada de 0.5 ml con aguja acoplada
- 20 jeringas prellenada de 0.5 ml con aguja acoplada
- 1 jeringa prellenada de 0.5 ml sin aguja acoplada
- 10 jeringas prellenadas de 0.5 ml sin aguja acoplada
- 20 jeringas prellenadas de 0.5 ml sin aguja acoplada

### 2.2. b.2. DESARROLLO FARMACÉUTICO

La vacuna antigripal cuadrivalente está formulada como suspensión estéril para su administración intramuscular. Se trata de una mezcla de dos cepas del virus de gripe tipo A (H1N1 y H3N) y dos cepas del virus de la gripe tipo B (linaje Victoria y linaje Yamagata) formuladas en solución salina tamponada con fosfato (PBS). La dosis es de 15 microgramos de antígeno hemaglutinina para cada cepa por dosis.

El proceso de elaboración se desarrollo con base en el proceso de elaboración de la vacuna trivalente. Como la elaboración de la vacuna cuadrivalente requería la adición de una cuarta etapa, el desarrollo se centró en los pasos de formulación y llenado.

### 2.2.b.3. PRODUCCIÓN

#### Plantas involucradas en la producción, análisis y liberación del Producto terminado

- Sanofi Pasteur S.A. Parc Industriel d'Incarville, 27100 VAL DE RUIL, Francia. Elaboración del producto final a granel, llenado, acondicionamiento secundario, controles de calidad del producto final a granel y del producto llenado y liberación del producto final.
- Sanofi Pasteur S.A. Parc Industriel d'Incarville, 1541 avenue Marcel Mérieux, 69280 MARCY LÉTOILE, Francia. Acondicionamiento secundario, controles de calidad del producto final a granel y del producto llenado y liberación del producto final.
- Sanofi Winthrop Industrie 1051 Boulevard industriel Zone Industrielle 76580 LE TRAIT, Francia. Llenado y acondicionamiento secundario.
- N.V. CRNA Z.I. Heppignies B-6220 FLEURUS, Bélgica. Acondicionamiento secundario.

El producto final a granel se formula en la planta de Val de Reuil (VDR). El tamaño de los lotes de PFAG es de 400 y 1000 L. El producto final se elabora en la planta de Le Trait, Sanofi Winthrop Industrie. Los tamaños de lotes máximos teóricos de PF son de 1.000.000 jeringas para la planta de VDR y 800.000 jeringas para la planta de Le Trait, Sanofi Winthrop Industrie.

#### Controles de Pasos críticos y de Intermedios:

Se indican los pasos críticos y los correspondientes controles de proceso.

*Pasos críticos de Producto Final a Granel (PFAG):* mezcla de los cuatro principios activos con solución PBS.

Controles IPC para PFAG: carga microbiana, contenido de HA, Osmolaridad y contenido de octoxinol-9.

*Pasos críticos de Producto Final (PF):* Filtración esterilizante terminal en línea del PFAG y llenado aséptico.

Controles IPC para PF: carga microbiana, control de volumen llenado.

**Descripción del proceso productivo y de los controles en proceso:** Los graneles monovalentes

*Handwritten initials: RL and MCC*



de cuatro tipos diferentes de cepas del virus de la gripe (A/H1N1, A/H3N2, B/del linaje Victoria, B/del Linaje Yamagata) están formulados de acuerdo a la concentración de sus antígenos determinada mediante el ensayo de inmunodifusión radial simple.

El proceso de elaboración consta de los siguientes pasos:

**Elaboración del PFAG:** se realiza una premezcla de dos de los cuatro graneles monovalentes, esta premezcla se utiliza en la formulación y luego se realiza una filtración esterilizante (0.22  $\mu$ m).

**Elaboración del PF:** el tanque de llenado estéril conteniendo el PFAG se somete a agitación continua antes del inicio de la filtración esterilizante terminal en línea (0.22  $\mu$ m). El tanque se conecta a la máquina llenadora en la que se cargan los componentes esterilizados para el acondicionamiento (jeringas, tapones-émbolos), se realiza el llenado aséptico y colocación de tapón émbolo. Se inspeccionan el 100 % de las unidades.

**Validación de proceso:** La validación general del proceso de elaboración de vacuna cuadrivalente consiste en la validación de los pasos críticos del proceso de elaboración del PFAG y del FP:

- Mezcla del PFAG en planta Val de Reuile para tamaños de lote de 400 y 1000 litros

- Proceso aséptico planta de LeTrait para 800.000 unidades

- Proceso aséptico planta Val del Reuile para 1.000.000 unidades.

**Consistencia de Producción:** Se presenta flujograma de producción y Certificados de Análisis de PT, PFAG, graneles monovalentes, Workig Seed Lots y Master Seed Lots correspondientes a la fabricación de los siguientes lotes de producto terminado:

- Lote S4457

- Lote S4458

- Lote S4456

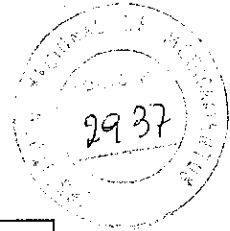
#### 2.2.b.4. ESPECIFICACIONES

**Control de Producto Final a Granel:**

Prueba	Método de Análisis	Especificación
Esterilidad bacteriana y fúngica	Filtración por membrana Ph. Eur. 2.6.1, edición actual	Sin multiplicación microbiana
Contenido de formaldehído libre	Método colorimétrico de Nash Método interno	$\leq 60\mu\text{g/ml}$
Contenido proteico total	Método Kjeldahl Método interno	$\leq 600\mu\text{g/ml}$
Contenido de ovoalbúmina	ELISA Ph. Eur. 2.7.1, edición actual	$\leq 100\text{ng/ml}$
Proporción (contenido proteico total/contenido de antígeno hemaglutinina (HA))	Por cálculo	$\leq 6$

MC MCC





**Control de Producto Final:**

Prueba	Método de Análisis	Especificación
Esterilidad bacteriana y fúngica	Filtración por membrana Ph. Eur. 2.6.1, edición actual	Sin multiplicación microbiana
Aspecto	Evaluación Visual Ph. Eur. 2.9.20, edición actual	Líquido incoloro y opalescente
pH	Determinación potenciométrica Ph. Eur. 2.2.3, edición actual	6,8-7.6
Volumen extraíble	Pesaje Ph. Eur. 2.9.17 e	≥ volumen nominal
Identificación del antígeno HA	Inmunodifusión radial simple (SRID)/ Ph. Eur. 2.7.1 (Cepa A: método clásico, cepa B: método bivalente)	Identificación positiva para las 4 cepas
Contenido de antígeno HA para: Cepa A/H1N1 Cepa AH3N2 Cepa B/Victoria Cepa B/Yamagata	Inmunodifusión radial simple (SRD)/ Ph. Eur. 2.7.1 (Cepa A: método clásico, cepa B: método bivalente)	Objetivo: 15 µg/dosis para cada cepa. El límite inferior de confianza (p=0.95) del contenido de antígeno HA estimado no es menor que 12 µg/dosis por cada cepa.
Contenido de endotoxinas bacterianas	Método cromogénico cinético de lisado de amebocitos de Limulus (LAL) Ph. Eur. 2.6.14, edición actual.	<100 UI/dosis

**Estándares de referencia:**

Paso de elaboración	Prueba	Estándar o material de referencia
PFAG	Contenido de formaldehído	Solución madre de formaldehído suministrada por un proveedor externo
PFAG	Contenido de ovoalbúmina	Referencia liofilizada suministrada por un proveedor externo
FP	Contenido e identificación del antígeno hemaglutinina (HA)	Los antígenos de referencia son suministrados por los centros Colaboradores de la OMS El antígeno de referencia para las cepas B es una referencia bivalente. VER Cualificación
FP	Contenido de endotoxinas bacterianas	Kit de prueba suministrado por proveedor externo

ME

ME



## 2.2. b.5. ESTABILIDAD DEL PRODUCTO

Los períodos de almacenamiento propuesto son:

- Premezcla de dos principios activos de cepas A: 14 días a  $5 \pm 3^\circ\text{C}$
- PFAG: 2 meses a  $5 \pm 3^\circ\text{C}$
- Vida útil de PF: 12 meses a  $5 \pm 3^\circ\text{C}$

El diseño del estudio abarca:

- Lotes de premezcla del principio activo de dos cepas almacenadas a  $5 \pm 3^\circ\text{C}$  durante 14 días.
- Lotes de producto final a granel de dos cepas almacenado a  $5 \pm 3^\circ\text{C}$  durante 2 meses.
- Lotes de producto llenado l almacenado a  $5 \pm 3^\circ\text{C}$  durante 12 meses.
- Lotes de producto llenado al almacenado a  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  durante 30 días.

El estudio de estabilidad del producto llenado a tiempo real y en condiciones aceleradas incluye:

- Lotes elaborados en la planta de Le Trait (3 lotes) y en la planta de Val de Reuil (4 lotes) con tapones-émbolo clorobutilo.
- Lotes elaborados en la planta de Val de Reuil con tapones-émbolo alternativos de bromobutilo suministrados por dos proveedores (total 5 lotes).

Período de validez del producto: 12 meses mantenido a  $5 \pm 3^\circ\text{C}$

## 2.2.C. EVALUACIÓN DE SEGURIDAD DE AGENTES ADVENTICIOS:

En la fabricación de la vacuna se utilizan los siguientes materiales de origen biológico:

- Huevos fertilizados sin patógenos específicos para la producción de MSL; ISL Y WSL.
- Huevos fertilizados de gallinas de criaderos sanos para la producción de IFAs
- Cepas de virus de gripe

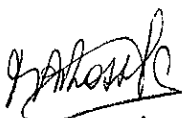
Se describe la evaluación de riesgo de cada uno de los materiales para agentes virales y no virales, los controles implementados y las medidas para evitar el ingreso de contaminantes durante el proceso.


Se presenta documentación de validación de la inactivación de micoplasmas por octoxinol 9 y formaldehído y validación de la inactivación de virus por octoxinol 9.

No se usa en la fabricación materiales obtenidos de animales vulnerables a EET

## 2.2. d. CONCLUSIÓN SOBRE LOS ASPECTOS QUÍMICOS, FARMACÉUTICOS Y BIOLÓGICOS

En base a la evaluación relacionada sobre los datos de calidad, procesos de fabricación y control del producto, los mismos se consideran aceptables.

  
Rosa M.

  
N. Cecilia Bello

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN Y CONTROL DE BIOLÓGICOS Y  
RADIOFÁRMACOS  
01 de septiembre de 2017





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

"2017- Año de las Energías Renovables".

## **ISTIVAC4 - Vacuna Antigripal Tetravalente (inactivada, de virus fraccionados)**

### **Descripción:**

**ISTIVAC4**, vacuna antigripal tetravalente es una suspensión estéril del virus de la gripe. La vacuna antigripal tetravalente contiene 4 cepas de virus de la gripe cultivado en huevos embrionados, concentrados y purificados mediante centrifugación isopícnica en un gradiente de sacarosa.

La vacuna antigripal tetravalente otorga inmunización activa contra las cuatro cepas del virus de la gripe (dos subtipos A y dos subtipos B) que contiene la vacuna e induce la producción de anticuerpos humorales contra las hemaglutininas en un plazo de 2 a 3 semanas. Estos anticuerpos neutralizan los virus de la gripe.

### **Antecedentes- Fundamento Científico**

La gripe, enfermedad respiratoria viral aguda muy contagiosa, se transmite de una persona a otra a través de gotitas y partículas producidas cuando una persona infectada tose o estornuda. La gripe tiende a propagarse con rapidez en epidemias estacionales. La gripe en los seres humanos puede ser causada por el virus de la gripe tipo A y tipo B. Los virus gripales tipo A y tipo B pertenecen al género *Orthomyxoviridae* y se caracterizan por ser virus con envoltura, de cadena negativa y ácido ribonucleico segmentado. La envoltura viral contiene dos espículas de glicoproteínas codificadas por virus, las proteínas hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA) que son antígenos clave para la respuesta del hospedero al virus de la gripe, tanto en las infecciones naturales como en la vacunación.

**La gripe A (H1N1 y H3N2)** supone la mayor parte de los virus gripales circulantes en la mayoría de países y estaciones. **No obstante, la gripe B** circula casi todos los años en todo el mundo.

Dos linajes antigénicamente distintos del virus B de la gripe con variaciones en el gen de la HA (los linajes Victoria y Yamagata), circulan juntos en todo el mundo, ambos causan la gripe.





Los virus que provocan epidemias de gripe cambian todos los años. Para predecir las características de las cepas responsables de la próxima epidemia, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido una red global de monitoreo. Con base en la localización de focos de la epidemia y en las cepas identificadas, la OMS publica anualmente recomendaciones acerca de la composición cualitativa de las vacunas anuales para la siguiente temporada de gripe en febrero para el hemisferio norte (HN) y en septiembre para el hemisferio sur (HS).

Por consiguiente, la Organización Mundial de la Salud recomendó, en 2012, que las vacunas antigripales contuvieran virus de ambos linajes B de la gripe, Yamagata y Victoria. Esto daría como resultado una vacuna tetravalente que contendría virus de 2 subtipos A (H3N2 y H1N1) y 2 linajes B (Victoria y Yamagata) y por lo tanto podría mejorar la protección de la población contra las cepas virales de la gripe estacional.

Se recomienda la vacunación anual contra la gripe, dada la duración de la inmunidad suministrada por la vacuna y porque las cepas circulantes del virus de la gripe cambian de un año a otro.

### **Uso Clínico propuesto**

La vacuna antigripal está indicada para la inmunización activa de adultos y niños a partir de los 3 años de edad, para prevenir la gripe causada por los dos subtipos A y B del virus de la gripe que contiene la vacuna.

El uso de la vacuna se debe basar en recomendaciones oficiales.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de la vacuna antigripal tetravalente en niños menores de 3 años

### **Información pre clínica y clínica**

Consta de foja 2061 a 2580

### **Comparación de vacuna trivalente- tetravalente**

El plan de desarrollo clínico de la vacuna QIV (**vacuna cuadrivalente**) se basó en estudios que compararon la seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna QIV frente a la TIV (**vacuna trivalente**) en los distintos subgrupos declarados de la población.

Se llevaron a cabo 5 estudios de fase III, los estudios GQM11, GQM02, GQM09, GQM01 y GQM04, para evaluar la seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna QIV en adultos de 18 a 60 años de edad, en personas mayores de 60 años de edad y en niños / adolescentes de 3 a 17 años de edad





La vacuna TIV elaborada por Sanofi Pasteur Francia (Vaxigrip) se utilizó como comparador para demostrar la no inferioridad de los niveles de anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación (IHA) inducidos por QIV en comparación con TIV y la superioridad con respecto a la cepa B que no está presente en la vacuna TIV, y para realizar una descripción comparativa del perfil de seguridad, de acuerdo con la guía de la EMA

### **Resumen de valoración de inmunogenicidad y seguridad**

- En adultos y niños de 3 años de edad y mayores, los datos disponibles del programa de desarrollo clínico de QIV confirman que la vacuna QIV es igual de inmunogénica que la vacuna TIV actualmente comercializada de Sanofi Pasteur Francia con respecto a cada una de las 3 cepas gripales que comparten, y presenta un perfil de seguridad similar. El perfil de seguridad y la inmunogenicidad de la vacuna QIV son satisfactorios en todos los grupos etarios, incluidas las personas mayores de 60 años, independientemente del sexo, del estado de vacunación antigripal previa, de la presencia de una enfermedad crónica subyacente o de la región/país.
- Además la vacuna QIV brinda pruebas de sus beneficios potenciales por sobre los de la vacuna TIV al inducir respuesta inmunitaria a dos linajes B de manera simultánea. Por lo tanto, la vacunación con QIV ofrece el potencial de una protección más amplia contra la gripe B y una reducción de la carga asociada de la enfermedad en niños y adultos a partir de los 3 años de edad.

### **Posología/Dosificación-Modo De Administración**

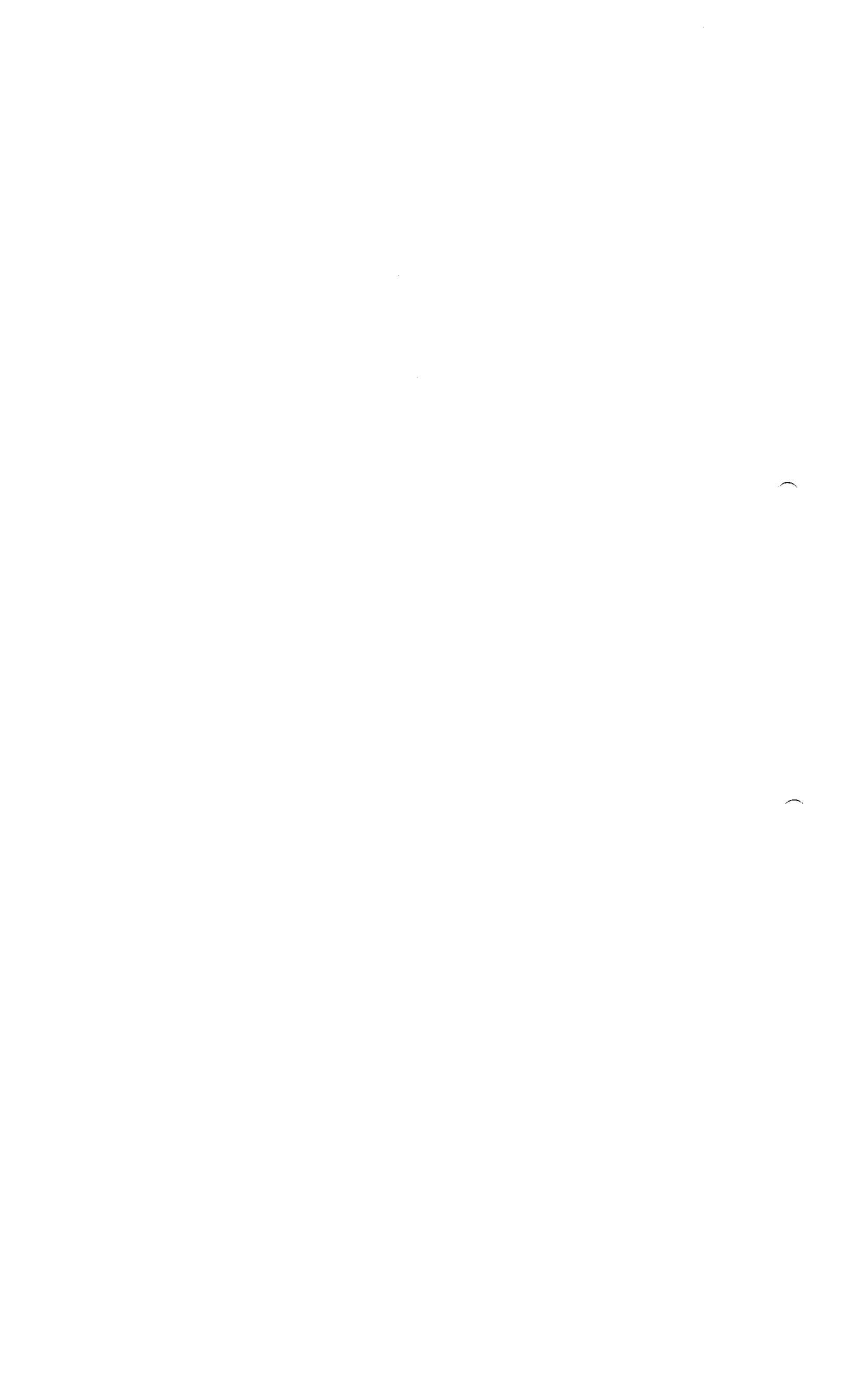
#### **Posología**

Según la experiencia clínica adquirida con la vacuna trivalente, la revacunación anual con la vacuna antigripal se recomienda dada la duración de la inmunidad conferida por la vacuna y porque las cepas del virus gripal en circulación puede cambiar de un año a otro

Adultos: una dosis de 0,5ml

#### **Población pediátrica**

- Niños de 3 a 17 años de edad: una dosis de 0,5ml.  
En los niños menores de 9 años de edad que no han sido vacunados anteriormente, deberá administrarse una segunda dosis de 0,5ml después de un intervalo de al menos 4 semanas.
- Niños de menos de 3 años de edad: no se ha establecido la seguridad ni la eficacia de ISTIVAC4





### Modo de administración

La vacuna debe administrarse por inyección intramuscular o subcutánea profunda. El lugar recomendado para la inyección intramuscular es el deltoides.

### Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con ISTIVAC4

Con base en la experiencia clínica adquirida con la vacuna antigripal trivalente de Sanofi Pasteur, ISTIVAC4 puede ser administrada al mismo tiempo que otras vacunas. Deben usarse lugares de inyección distintos y agujas diferentes en caso de administración concomitante.

La respuesta inmunitaria puede verse reducida si el paciente está recibiendo un tratamiento inmunosupresor.

Tras la vacunación antigripal, se han observado resultados falsamente positivos de las pruebas serológicas que utilizan el método ELISA para detectar los anticuerpos contra HIV1, Hepatitis C y sobre todo HTLV1. La técnica Western Blot descarta los resultados falsamente positivos de las pruebas de ELISA. Los resultados falsamente positivos podrían deberse a la respuesta de IgM inducida por la vacuna.

## **Embarazo, lactancia y Fertilidad:**

### Embarazo

Las vacunas antigripales inactivadas pueden usarse en todas las etapas del embarazo. Los datos de seguridad disponibles son más importantes para el segundo y el tercer trimestre que para el primero; sin embargo los datos relativos a la utilización de vacunas antigripales inactivadas en el mundo no indican anomalías para el feto ni la madre atribuibles a la vacuna

No existe ningún dato sobre el uso de ISTIVAC4 en mujeres embarazadas.

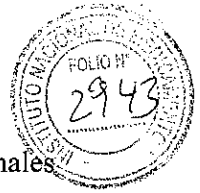
Un estudio realizado en animales con ISTIVAC4 no reveló efectos nocivos directos o indirectos sobre el embarazo, el desarrollo embrionario o el desarrollo posnatal precoz

### Lactancia

ISTIVAC4 puede administrarse durante la lactancia

### Fertilidad





No se dispone de datos de fertilidad en seres humanos. Un estudio realizado en animales con ISTIVAC4 no reveló efectos nocivos sobre la fertilidad de las hembras

## **Farmacovigilancia**

### **Resumen de Plan de Farmacovigilancia:**

La aprobación del **Plan de Gestión de Riesgos** consta a foja 2582

El Plan de Gestión de Riesgos fue presentado el 15-11-2016 (**bajo Exp. 1-47-15584-16-5**) al Departamento de Farmacovigilancia y aceptado por el 25-08-2017.

## **Informe Técnico Inmunológica Aplicada**

La aprobación del Informe Técnico realizado por el Servicio de Inmunología Aplicada del departamento de Productos Biológicos consta a foja 2929 a 2938

## **Rótulos, Prospectos e Información para el Paciente**

### **Proyecto de Rótulo**

Consta a fojas 1263 a 1265

### **Proyecto de Prospecto aprobado**

Consta a fojas 1271 a 1291

### **Proyecto de Información para el Paciente**

Consta a foja 1292 a 1303





**Informe Concluyente:** Se evaluó el expediente de referencia: **Vacuna ISTIVAC4** considerando los puntos arriba detallados, en relación al proceso de aprobación de la vacuna.

Fueron considerados: Descripción de la vacuna, Antecedentes de las enfermedades, y Resumen del Programa de Desarrollo Clínico que incluye Estudios Clínicos los cuales fueron considerados adecuados dentro de los requerimientos solicitados para dicho producto biológico.

Se evaluó detalladamente los rótulos y prospectos, así como Información para el paciente teniendo en cuenta los puntos más relevantes como Posología/ forma de administración, Interacciones con otros medicamentos, embarazo y lactancia y eventos adversos.

Se observó la aprobación del Plan de Gestión de Riesgos por Farmacovigilancia y la evaluación y Aprobación por Inmunología aplicada.

En función de la evaluación de los puntos arriba mencionados, no se encuentran puntos objetables a dicha vacuna.

INAME

Buenos Aires, 26 de Noviembre de 2017

*Dra. Mariana Villa*  
Dirección de Evaluación y  
Control de Biológicos y  
Radiofármacos





A.N.M.A.T.  
Av. de Mayo 869 C.A.B.A.  
Tel 4340-0800  
www.anmat.gov.ar

A.N.M.A.T.  
Edificio Alsina  
Alsina 671 C.A.B.A.

I.N.A.M.E.  
Av. Caseros 2161  
C.A.B.A.

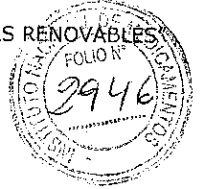
I.N.A.L.  
Estados Unidos 25  
C.A.B.A.

D.N.P.M.  
Av. Belgrano 1480  
C.A.B.A.



33





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

Expediente N° 1-47-15645-16-6

SANOPI PASTEUR S.A.

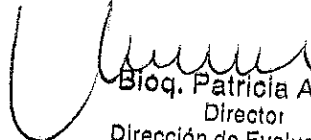
**A Dirección INAME**

S \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ D

Se eleva el expediente de la referencia con el proyecto de Disposición, adjunto a fojas 2945, para su consideración y demás efectos.

**Dirección de Evaluación y Control  
de Biológicos y Radiofármacos  
C.A.B.A,**

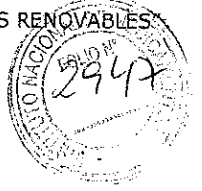
13 DIC 2017

  
BIOQ. Patricia Aprea  
Director  
Dirección de Evaluación y  
Control de Biológicos y  
Radiofármacos





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



Expediente N° 1-47-15645-16-6

SANOFI PASTEUR S.A.

**DIRECCION GENERAL DE**

**ASUNTOS JURIDICOS**

**Dra. Nora Donato**

S \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ D

Se eleva el expediente de la referencia con el proyecto de Disposición, adjunto a fojas 2945, para su consideración y demás efectos.

**INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS  
C.A.B.A,**

14 NOV 2017

Lic. MARTA E. SPINETTO  
DIRECTORA NACIONAL  
Instituto Nacional de Medicamentos

**MESA DE ENTRADAS**  
15 DIC 2017  
DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS  
A.N.M.A.T.



**Expediente N°:** 1-47-15584-16-5

**Producto:** ISTIVAC4 (Vacuna antigripal tetravalente inactivada de virus fraccionados).

**Motivo:** PGR

**Mesa de entradas, Salidas y Notificaciones de A.N.M.A.T.:**

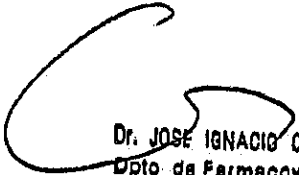
Cítese al laboratorio SANOFI PASTEUR S.A. para informarle que se ha evaluado el Plan de Gestión de Riesgos (PGR) de la vacuna ISTIVAC4, y el mismo se considera **aceptable**, anexándose el INFORME en fs. 303 a 308.


Así mismo se solicita adjuntar a este expediente, un CD con la información completa presentada.

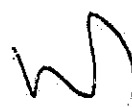
Resérvese por 60 días, cumplido, vuelva.

**Departamento de Farmacovigilancia**

**25 de Agosto de 2017, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.**

  
Dr. JOSÉ IGNACIO CARRANZA  
Dpto. de Farmacovigilancia  
A.N.M.A.T.

  
Dra. SILVIA B. BENTANCOURT  
Dpto. Farmacovigilancia  
A.N.M.A.T.

  
Dra. ROSA MARÍA PAPALE  
Jefa de Departamento de  
Farmacovigilancia  
A.N.M.A.T.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



## INFORME PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO

Cítese al laboratorio SANOFI PASTEUR S.A., para informarle que se ha evaluado el Plan de Gestión de Riesgos (PGR) de ISTIVAC4 presentado por expediente 1-0047-0000-015584-16-5 de fs. 1 a 302, y el mismo se considera aceptable, con los datos que se detallan a continuación:

**Nombre comercial:** ISTIVAC4

**Ingrediente farmacéutico activo:** Vacuna antigripal tetravalente inactivada de virus fraccionados de la Cepa análoga a A (H1N1), Cepa análoga a A (H2N3), Cepa análoga a B (linaje Victoria) y Cepa análoga a B (linaje Yamagata).

**Titular de Autorización del Registro y Comercialización:** Sanofi Pasteur S.A.

**N° Certificado:** -

**Registro bajo Condiciones Especiales:** No

**Forma farmacéutica:** Suspensión inyectable en jeringa pre llenada: 15 microgramos de HA/cepa/0,5ml.

**Indicación/es propuestas:** Inmunización activa de adultos y niños a partir de los 3 años de edad, para prevenir la gripe causada por los dos subtipos de A y los dos subtipos de B de los virus de la gripe que contiene la vacuna.

**Concentración/es:** 15 microgramos de HA/cepa/0,5ml.

**Origen del producto:** Francia.

**Vía/s de administración:** Intramuscular o subcutánea.

**Condición de expendio:** Venta bajo receta.

### Cuestiones de Seguridad

#### 1) Riesgos identificados:

- Ninguno.