



“INNOVACIÓN EN VACUNAS DE INFLUENZA”

DRA CAROLINA SAENZ

**Infectóloga Infantil-Consultora Médica
Laboratorio Seqirus**

AGENDA

VACUNAS DE INFLUENZA

- Tipos de Vacunas
- Vacunas disponibles en Argentina
- Desafíos

AFLURIA QUAD® vacuna tetravalente en huevo:

- Estudios pivotaes
- Recomendaciones

FLUCELVAX® Vacuna Influenza en cultivo celular de Seqirus

- Estudios Pivotaes
- Recomendaciones

¿QUIENES SE DEBEN VACUNAR CONTRA LA GRIPE?

- Embarazadas
- Personal de salud
- Mayores de 65 años
- Madres de niños menores de 6 meses
- Niños de 6 meses a 2 años de edad
- Personas con enfermedades crónicas y obesidad

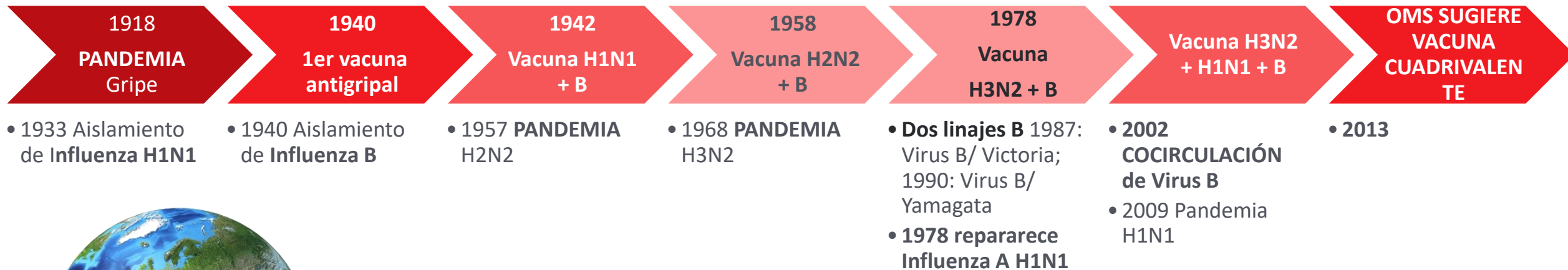
El estado nacional garantiza VACUNAS GRATUITAS en los centros de salud y hospitales públicos de todo el país.

0-800-222-1002
www.msai.gov.ar

Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación

HISTORIA DE LA GRIPE Y LA VACUNA ANTIGRIPIAL

- La vacuna antigripal tiene una historia de más de 70 años
- Ha salvado millones de vidas en este tiempo



<https://espanol.cdc.gov/enes/flu/pandemic-resources/pandemic-timeline-1930-and-beyond.htm>



VACUNAS INFLUENZA

- Tipos de Vacuna
- Vacunas disponibles en Argentina
- Desafíos

TIPOS DE VACUNAS ANTIGRIPALES

Nro de cepas

Vacunas influenza
trivalentes
(3 cepas)

Tetraivalentes
(4 cepas)

Virus influenza

Virus vivos
atenuados
(intranasales)

Inactivadas

Poblaciones especiales (Adultos mayores)

Vacunas de altas
dosis

Vacunas
adyuvantadas

Plataformas de producción

Vacunas producidas
en huevo
embrionado de pollo

Vacunas de cultivo
celular

Vacuna
Recombinante

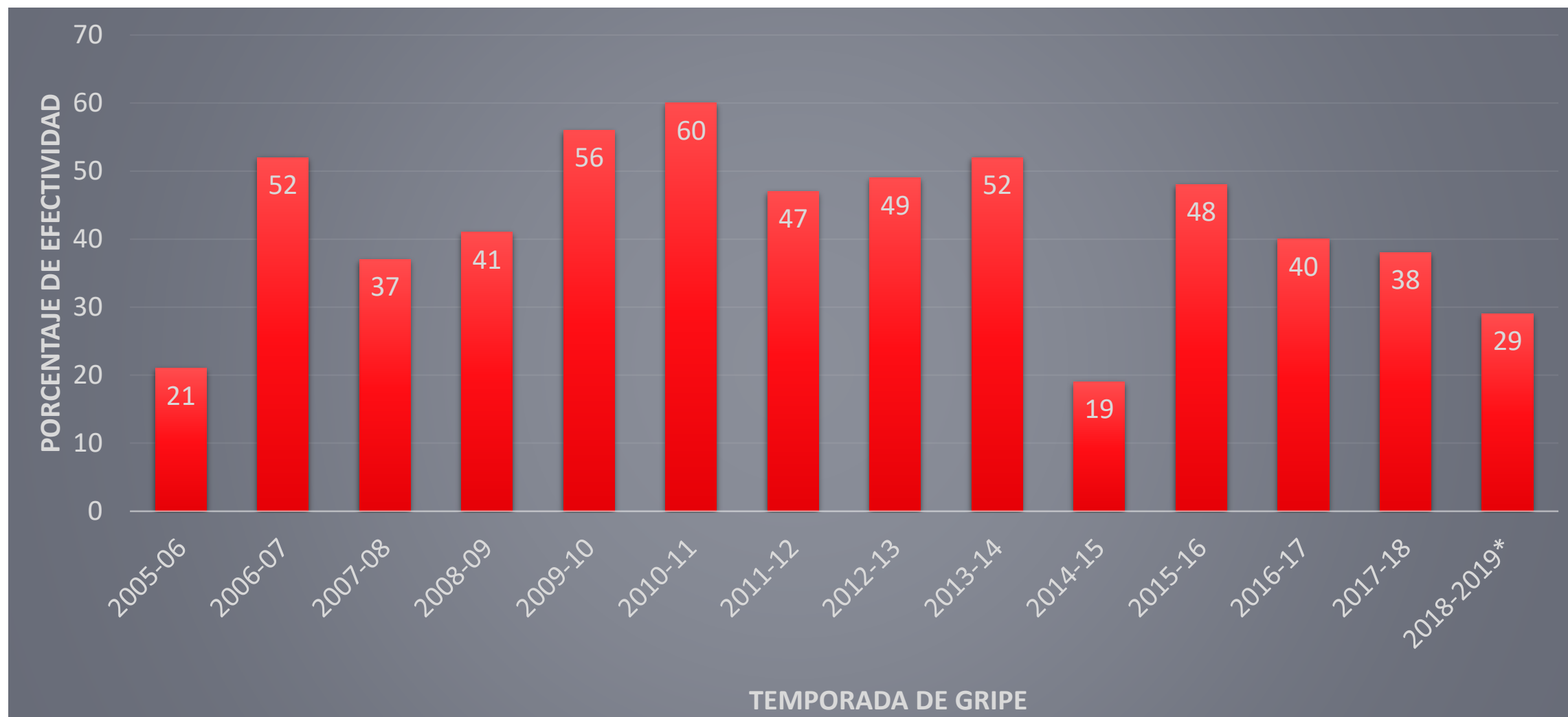
VACUNA DE INFLUENZA DISPONIBLES EN ARGENTINA

Vacuna/ Laboratorio	Trivalente	Tetravalente	Plataforma de producción	Adyuvante	Edad/ dosis	Aplicación
Afluria Quad/ Seqirus		x	Huevo embrionado de pollo	No	>3 años/ 0,5ml	Privado
Fluarix Tetra/ GSK		x	Huevo embrionado de pollo	No	>3 años/ 0,5ml	Privado
Influvac Tetra/ Abbot		x	Huevo embrionado de pollo	No	>6 meses/ 0,5ml	Privado
Istivac 4/ Sanofi		x	Huevo embrionado de pollo	No	>6 meses/ 0,5ml	Privado
Flucelvax Quad/ Seqirus		x	Cultivo celular	No	>6 meses/ 0,5ml	Privado
Fluxvir/ Sinergium	x		Huevo embrionado de pollo	SI	>65 años/ 0,5ml	Público
Viraflu/ Sinergium	x		Huevo embrionado de pollo	No	>3 años/ 0,5ml	Público
Viraflu Pediatrico/ Sinergium	x		Huevo embrionado de pollo	No	6 meses- 3 años/ 0,25ml	Público

DESAFÍOS

- EFECTIVIDAD

Efectividad VARIABLE de la Vacuna Influenza Estacional



*Vaccine effectiveness estimates for 2018-2019 were presented to [ACIP on June 27, 2019](#).
Source: <https://www.cdc.gov/flu/professionals/vaccination/effectiveness-studies.htm>

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA EFECTIVIDAD DE LA VACUNA ANTIGRI PAL



Población y Sistema Inmune

*Immunosenescencia
y comorbilidades
relacionadas con la edad*

*Potencial reducción en la
respuesta inmunológica
inducida ante la vacuna¹*

Vacunas Influenza
Adyuvantadas
(aQIV o aTIV)



Características del virus

*Una cepa B para co-
circulación de ambos
linajes*

*Las TIV convencionales pueden
ofrecer protección limitada ya
que no incluyen la segunda
cepa B
(16%-64%)³*

Vacunas Influenza
Tetravalente
(QIVe o QIVc)



Producción

*Adaptación al huevo y
mismatch antigénico*

*La incompatibilidad
antigénica puede conducir
a una eficacia reducida en
la efectividad²*

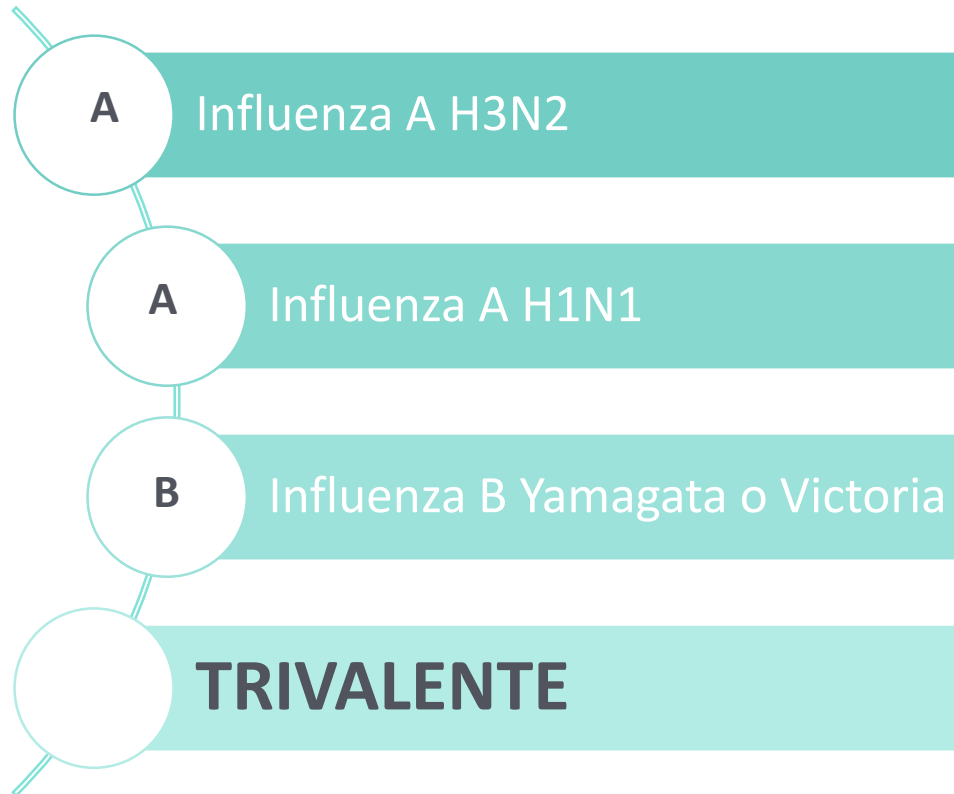
Vacunas Influenza
Tetravalente en
cultivo celular (QIVc)

Necesidad de diferentes vacunas antigripales para mejorar la respuesta immune y la evolución clínica



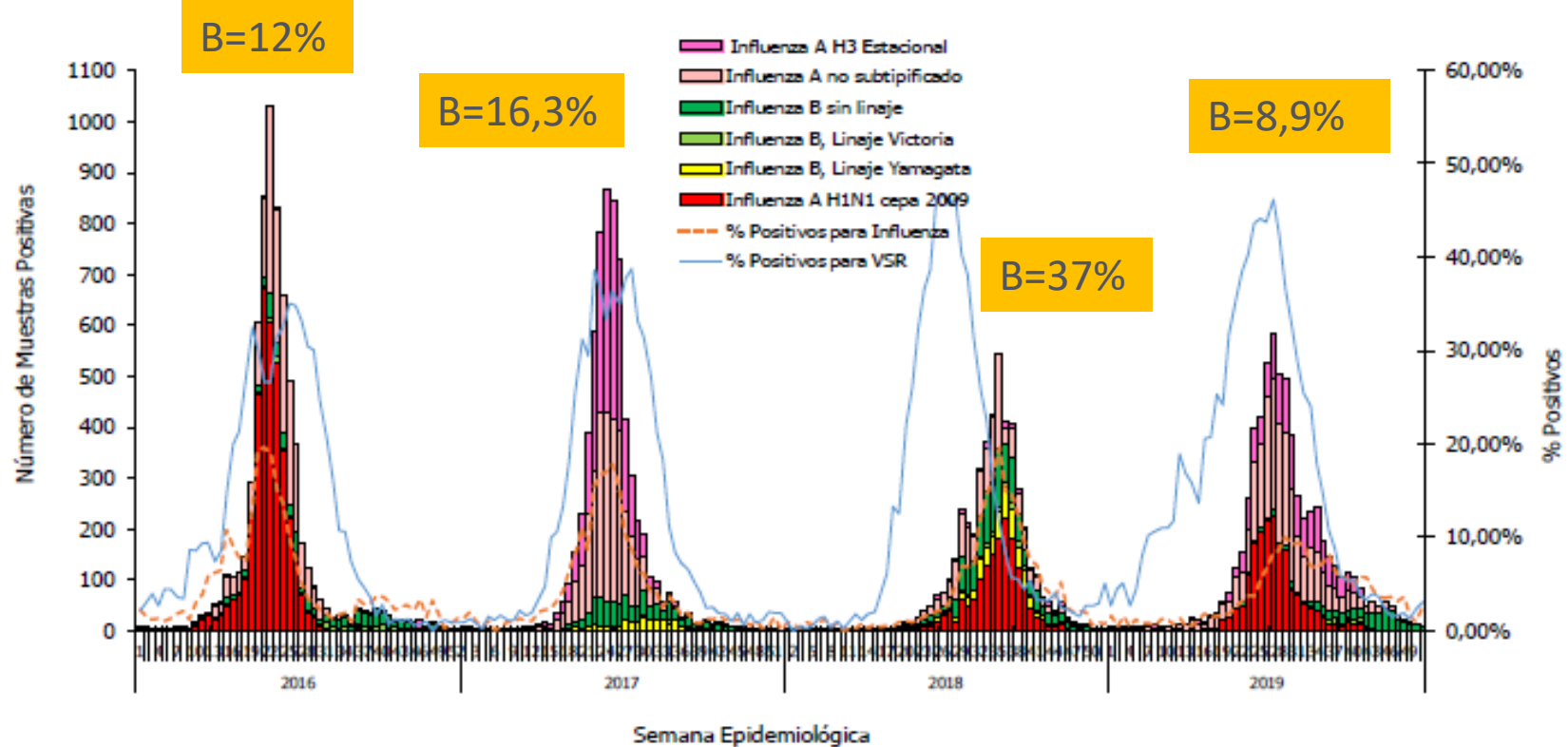
VACUNAS INFLUENZA TETRAVALENTE EN HUEVO

VACUNA ANTIGRI PAL TETRAVALENTE



CIRCULACIÓN VIRAL: INFLUENZA

Gráfico 6: Distribución de tipos, subtipos y linajes de influenza identificados en vigilancia por Semana epidemiológica, proporcional y % de positividad 2016 -2019 Argentina.



- **2009-2012:** proporción de cepas B fue en promedio de 18% con máximo de 37%
- **2017:** linaje B Yamagata 89,5% de los aislamientos (no incluido en la vacuna)
- **2018:** cocirculación
- **2019:** cepas B 10 %

VACUNA ANTIGRIPIAL: TETRAVALENTE

INFLUENZA B CAUSA:

- ✓ 20- 25% de las infecciones a nivel mundial.
- ✓ 37% de los Influenza en 2018 en Argentina.

DOS LINAJES ANTIGÉNICOS DISTINTOS DE INFLUENZA B (YAMAGATA Y VICTORIA)



Solo un linaje está representado en la vacuna trivalente.

NO SIEMPRE COINCIDE EL LINAJE B DE LA VACUNA CON EL CIRCULANTE:

En 10 temporadas (2001- 2001 a 2010- 2011) sólo se vió representado en 5 temporadas¹

EN ALGUNAS TEMPORADAS SE HA OBSERVADO CO CIRCULACIÓN²

LA PROTECCIÓN CRUZADA OBTENIDA ES DESCONOCIDA, PERO SE CREE QUE ES BAJA²



Comité de Inmunizaciones SADI

Vacunas contra la gripe en adultos y niños

Dr. Pablo Bonvehí, Dr. Francisco Nacinovich y Dr. Ricardo Rüttimann
Presentadas en XIX Congreso SADI 2019, 9-11 mayo, Tucumán

Tipo de vacuna a administrar: “...siempre se debe tener presente la premisa de **no perder la oportunidad de vacunación** con la vacuna disponible, en particular en los grupos de mayor riesgo de complicaciones.”

- **Vacuna trivalente inactivada:** esta vacuna sigue siendo una de las recomendadas por la **OMS**, es la recomendada por el Ministerio de Salud y Desarrollo Social y se debe **administrar si no se dispone de alternativas de mayor eficacia o que ofrezcan protección más amplia**
- **Vacuna cuadrivalente:** se recomienda su aplicación, en especial en **niños mayores de 3 años y adultos jóvenes.**
- **Vacuna trivalente adyuvantada** y de altas dosis de antígeno: en **adultos mayores**, se recomienda su administración por sobre las otras alternativas



SOCIEDAD ARGENTINA DE PEDIATRIA COMITÉ NACIONAL DE INFECTOLOGÍA

DOCUMENTO DE POSICION: ACTUALIZACIÓN DE VACUNA ANTIGRI PAL EN LA TEMPORADA 2020

RECOMENDACIONES

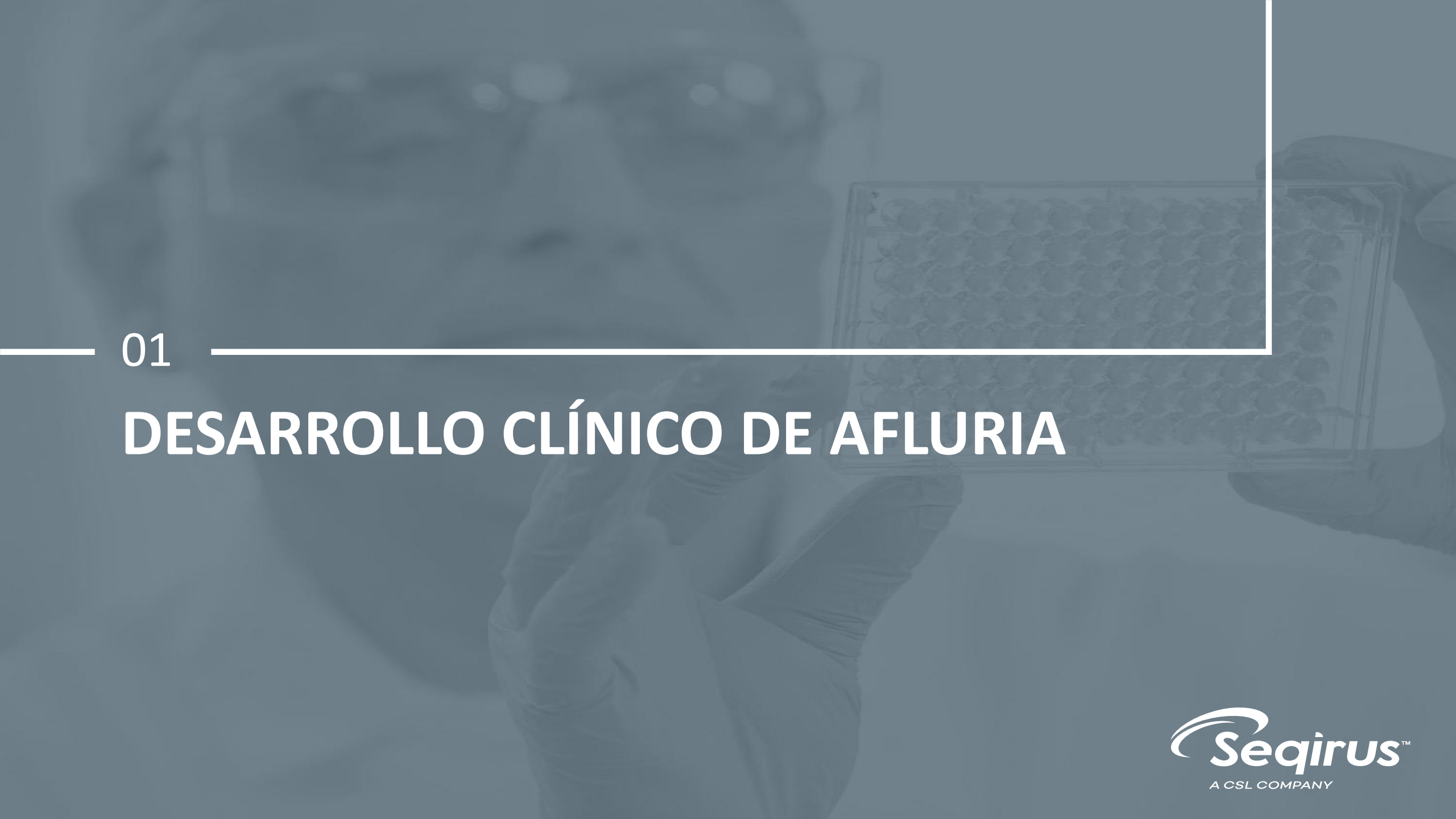
- 1- En el marco de la actual situación epidemiológica de la pandemia por coronavirus es fundamental la vacunación antigripal en forma oportuna y lo más precozmente posible.
- 2- La vacunación del **personal de salud** y de los **mayores de 65 años** al igual que la vacunación de los huéspedes con **enfermedad de base** es **prioritaria**.
- 3- Es fundamental comenzar a **considerar** la vacunación pediátrica hasta los **cinco años de edad**, formando parte del Calendario Nacional. Los niños de 2 a 5 años también pueden hospitalizarse y sufrir complicaciones y son fundamentalmente transmisores de la enfermedad.
- 4- Es prioritario **analizar** el rol de la **vacuna tetravalente** para una posible **incorporación al Calendario Nacional** según los datos de incidencia de los virus Influenza A y de las dos cepas de B incorporadas en este tipo de vacunas, los costos y la efectividad.



**INFLUENZA:
MAGNITUD DE LA
ENFERMEDAD
¿A QUIÉNES Y CON
QUÉ VACUNAMOS**

Las estrategias para mejorar la efectividad de las vacunas antigripales incluyen:

- Usar vías de administración alternativas (intranasal, intradérmica)
- **Ampliar la cobertura de las cepas adicionando el segundo linaje B con vacunas cuadrivalentes**
- Incrementar la inmunogenicidad con vacunas de alta dosis y adyuvantadas, y trabajar en líneas de investigación en conjunto con otros países en la región.



01

DESARROLLO CLÍNICO DE AFLURIA

FASE 3
ALEATORIZADO
NO
INFERIORIDAD

Treanor et al.¹
-Inmunogenicidad y Seguridad
-QIV vs TIV (TIV-Yam/TIV-Vic)
- **≥18 años**

- N=3484 Randomización 2:1:1.
- 31 centros EEUU temporada gripe 2014- 2015.
- **2 cohortes:** 18-65 años y >65 años.

Airey et al.²
-Inmunogenicidad y Seguridad
-QIV vs QIV licenciada en EEUU
- **5 a 17 años**

- N=2278 Randomización 3:1.
- 32 centros de EEUU temporada 2015-2016.
- **2 cohortes:** 5-8 años; 9-17 años.

Startler et al.³
-Inmunogenicidad y Seguridad
-QIV vs QIV licenciada en EEUU
- **6 a 59 meses**

- N=2247. Randomización 3:1.
- 39 centros EEUU temporada de gripe 2016- 2017.
- **2 cohortes:** 6- 35 meses; 36- 59 meses.

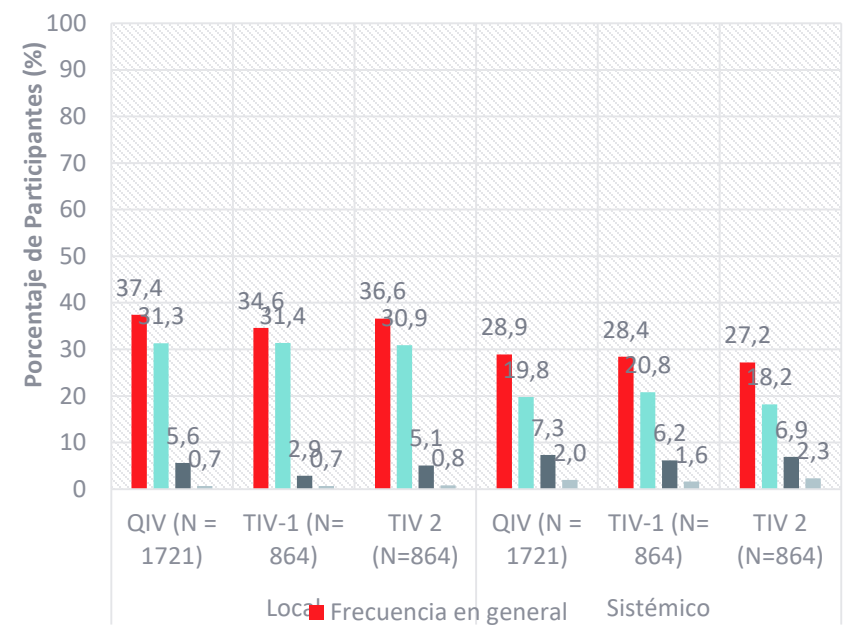
1. Treanor et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine compared with two trivalent inactivated influenza vaccines containing alternate B strains in adults: A phase 3, randomized noninferiority study. Vaccine 35 (2017) 1856–1864

2. Airey et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent inactivated influenza virus vaccine compared with a comparator quadrivalent inactivated influenza vaccine in a pediatric population: A phase 3, randomized noninferiority study. Vaccine 35 (2017) 2745–2752

3. Startler et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children 6–59 months of age: A phase 3, randomized, noninferiority study. Vaccine 37 (2019) 343–35

EFFECTOS ADVERSOS MÁS FRECUENTES encontrados en la vacuna cuadrivalente de Seqirus y el comparador:

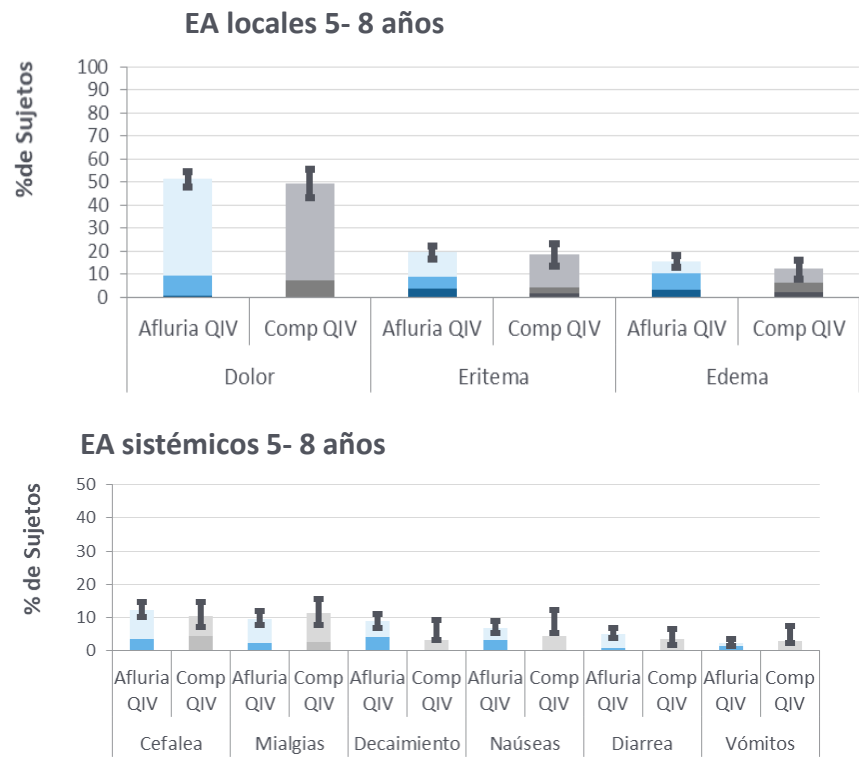
> 18 años



Locales
Sistémicos

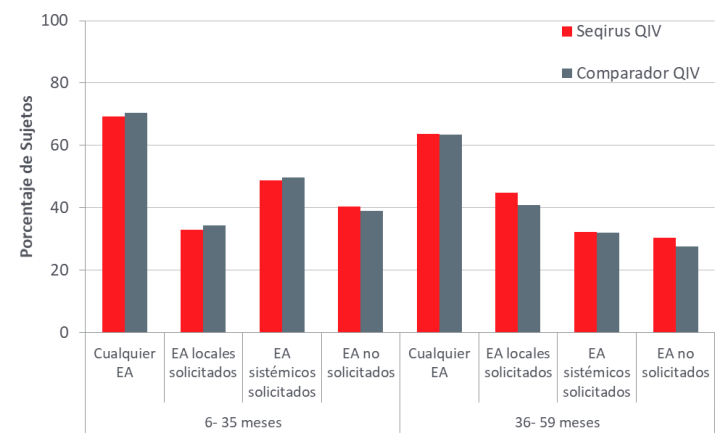
Dolor
Mialgia cefalea

5 a 17 años



Dolor , enrojecimiento, induración-
Cefalea, mialgia, malestar

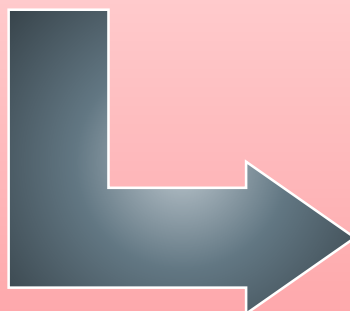
6 a 59 meses



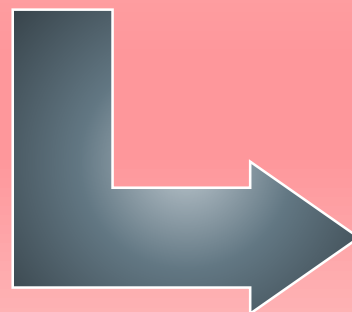
Dolor-enrojecimiento
Irritabilidad-Diarrea

ADECUADO PERFIL DE
SEGURIDAD





Vacuna TETRAVALENTE



- Split (fraccionada), purificada e inactivada
- Producida en huevo embrionados de Pollo

FORMULACIÓN

- **Pediátrica:** 0,25 mL
- **Adultos:** 0,5 mL
- Envase conteniendo 1 y 10 jeringas pre-llenadas monodosis.
- Sin conservantes

Vacunas tetravalente de plataforma huevo embrionado (QIVe)

Cepas 2022

- A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09-like virus
- A/Darwin/9/2021(H3N2)-like virus
- B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria lineage)like virus
- B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage)-like virus

AFLURIA QUAD

Esquema:

- 6 meses- 8 años: 2 dosis para la primovacunación (separadas por 4 semanas)
- >9 años: 1 dosis

Dosis:

- 6- 35 meses: 0,25ml
- >36 meses: 0,5ml



Almacene refrigerado entre 2°C a 8°C, (36°F – 46°F).

No congelar. Deseche si el producto se ha congelado.

Proteger de la luz.

No utilizar más allá de la fecha de vencimiento impresa en la etiqueta (1 año)

- Vía: IM, SC profunda
- Aplicación:
 - <12 meses: cara anterolateral de muslo
 - >12 meses: músculo deltoide de miembros superiores
- Sin conservantes
- Líquido transparente o ligeramente opalescente
- **Revacunación anual**

AFLURIA QUAD



SUPPLEMENT APPROVAL PMR FULFILLED

Our STN: BL 125254/692

Seqirus Pty Ltd
Attention: Kelly T. Boyle
Biologics Consulting Group, Inc.
1555 King Street, Suite 300
Alexandria, VA 22314

October 4, 2018

Dear Ms. Boyle:

We have approved your request dated October 31, 2017, to supplement your Biologics License Application (BLA) submitted under section 351(a) of the Public Health Service Act (42 U.S.C. 262) for Influenza Vaccine (Afluria® and Afluria® Quadrivalent), manufactured at your Marburg, Germany; (b) (4); and Parkville, Australia facilities, to extend the indication for use to persons 6 through 59 months of age.

The review of this supplement was associated with the following National Clinical Trial (NCT) number: NCT02914275.

LABELING

We hereby approve the draft package insert labeling submitted under amendment 10, dated June 12, 2018, and the draft carton and container labeling submitted under amendment 12, dated July 2, 2018.

Please provide your final content of labeling including the carton and container labels in Structured Product Labeling (SPL) format. All final labeling should be submitted as Product Correspondence to BLA STN 125254 at the time of use (prior to marketing) and include implementation information on Form FDA 350h.

In addition, please submit the final content of labeling (21 CFR 601.14) in SPL format via the FDA automated drug registration and listing system, (eLIST) as described at <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/StructuredProductLabeling/default.htm>. Information on submitting SPL files using eLIST may be found in the guidance for industry *SPL Standard for Content of Labeling Technical Qs and As* at <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM072392.pdf>.

U.S. Food & Drug Administration
10903 New Hampshire Avenue
Silver Spring, MD 20993
www.fda.gov



20, AVENUE APPIA - CH-1211 GENEVA 27 - SWITZERLAND - TEL CENTRAL +41 22 791 2111 - FAX CENTRAL +41 22 791 3111 - WWW.WHO.INT

Tel direct: +41 22 791 4362
Fax direct: +41 22 791 4856
E-mail: rodriguezhermandez@who.int

In reply please 18-370-43 WPRO
refer to: PQT-AF/rs (2019-012)

Your reference:

Dr David Plant
Global Regulatory Lead - Afluria Quadrivalent
Seqirus Pty Ltd
63 Poplar Road
Parkville 3052, Victoria
Australie

05 MAR 2019

Dear Dr Plant,

Acceptability, in principle, of Afluria® Quadrivalent Influenza vaccine (STN BL 125254) produced by Seqirus Proprietary Limited, for purchase by United Nations (UN) agencies

We are pleased to inform you of the positive decision on the acceptability, in principle, of the Afluria® Quadrivalent (QIV) (Seasonal Quadrivalent Influenza Vaccine, Split Virion, Inactivated) vaccine for purchase by United Nations agencies. This product was assessed using the streamlined procedure as described in the WHO Prequalification Procedure (WHO TRS 978, Annex 6).

This decision is based on review of the appropriate information submitted to WHO by Seqirus Pty Ltd, Australia, along with the information shared by the Food and Drug Administration, United States of America, as agreed by the manufacturing company. Recommendations made by WHO reviewers during the evaluation have been considered.

Product Characteristics:

Afluria® QIV (Seasonal Quadrivalent Influenza Vaccine, Split Virion, Inactivated) is a liquid vaccine presented in a Type I glass vial with 7.5 ml of capacity, with a pharmaceutical grade rubber stopper made out of bromobutyl, with combination caps consisting of an aluminium crimp cap with a concentric hole and an integrated polypropylene plastic disc of blue color. If required, the vial will bear a Vaccine Vial Monitor (VVM) type 2 as part of the label.

The shelf-life of Afluria® QIV is 12 months at 2°C to 8°C.

Packaging information:

Afluria® QIV will be available for UN purchase in a secondary package system which contains:

Carton box containing: 1 ten dose vial of Afluria® QIV
Carton box: 6.1 x 6.0 x 3.1 cm (cold chain volume per dose: 11.346 cc)
Shipping box: 34.0 x 26.4 x 13.4 cm Containing 80 boxes (800 doses of vaccine)

cc: US-FDA, CBER (Attention: Dr Gopa Raychaudhuri)

منظمة الصحة العالمية • 世界卫生组织

Aprobada por FDA
Octubre 2018

Precalificada por la OMS
Marzo 2019

Aprobada por ANMAT >5
años: agosto 2019

Aprobación ANMAT >6
meses: agosto 2020

Seqirus™
A CSL COMPANY

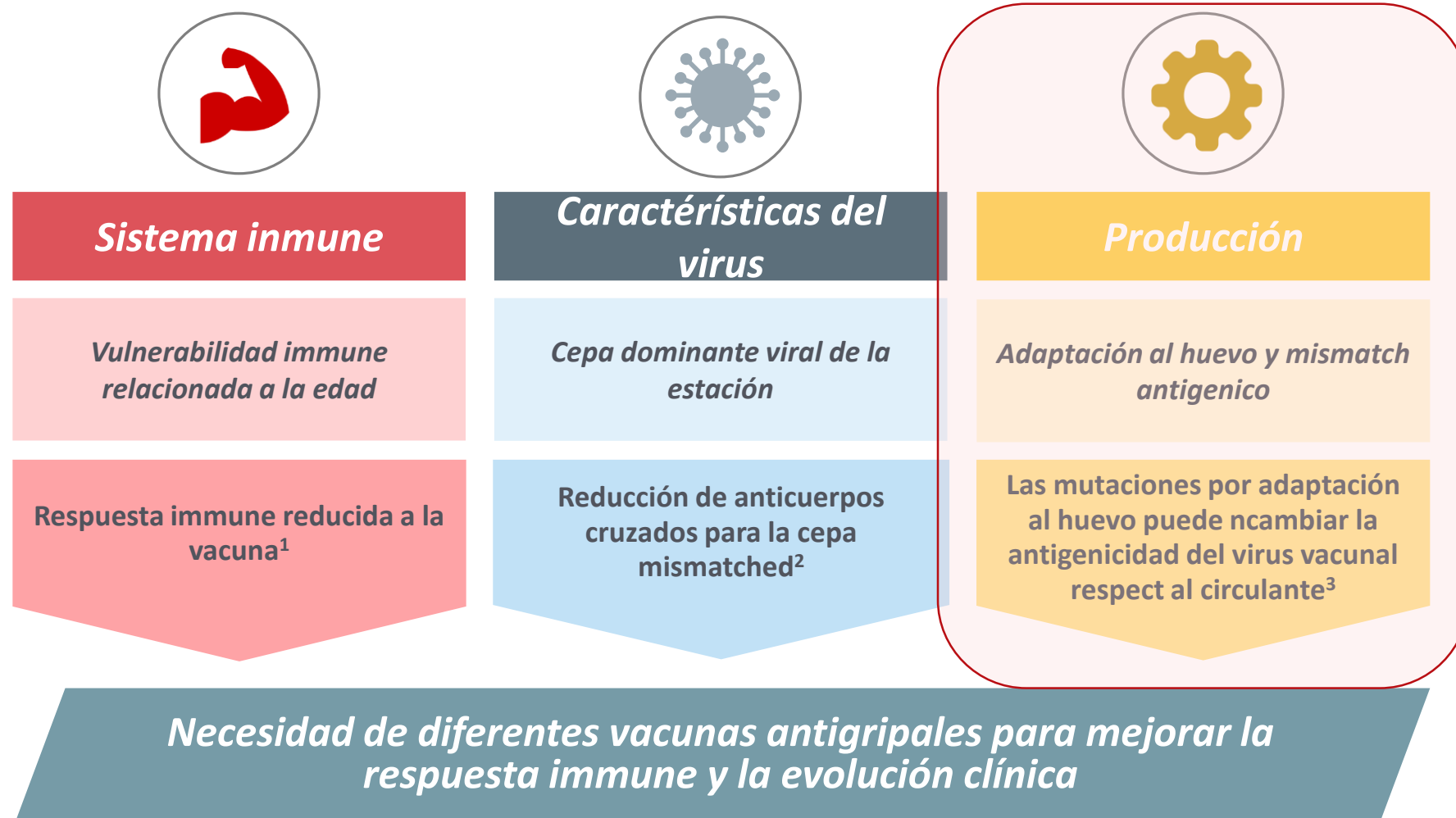
- Afluria es una vacuna **tetravalente**, split, purificada, inactivada.
- Afluria QIV ha demostrado **no inferioridad en inmunogenicidad** comparada a otra vacuna aprobada para la misma población QIV.
- Afluria QIV presenta un **perfil de seguridad y tolerabilidad adecuado**.

La **vacuna antigripal** es la **principal medida** para prevenir la gripe, reduciendo la morbimortalidad en grupos de riesgo.



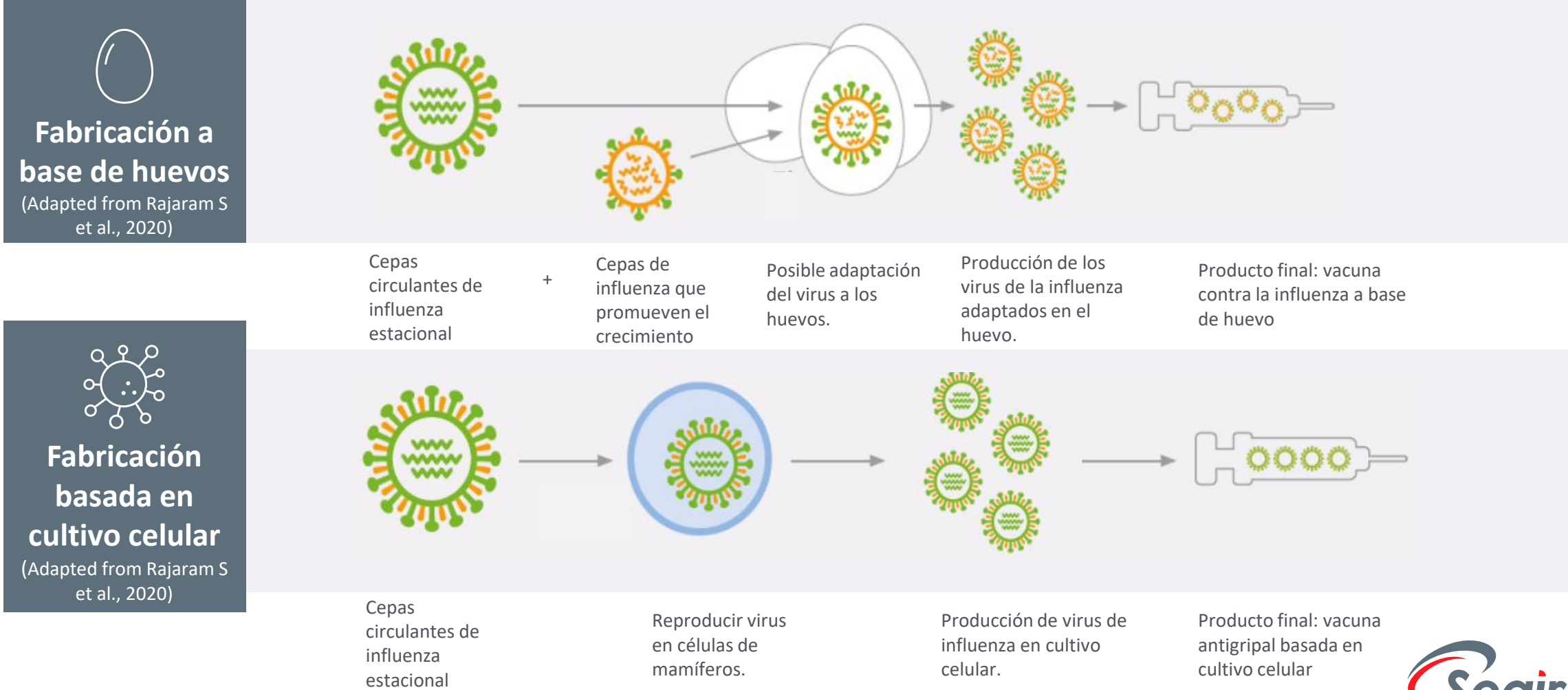
VACUNAS INFLUENZA TETRAVALENTE CULTIVO CELULAR

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA EFECTIVIDAD DE LA VACUNA ANTIGRI PAL



1. McElhaney JE. *Aging Health*. 2008;4(6):603-613. 2. van den Brand JMA et al. *J Virol*. 2011;85(6):2851-2858. 3. Skowronski DM et al. *PLoS One*. 2014;9(3):e92153.

PRODUCCIÓN DE VACUNAS CONTRA LA INFLUENZA

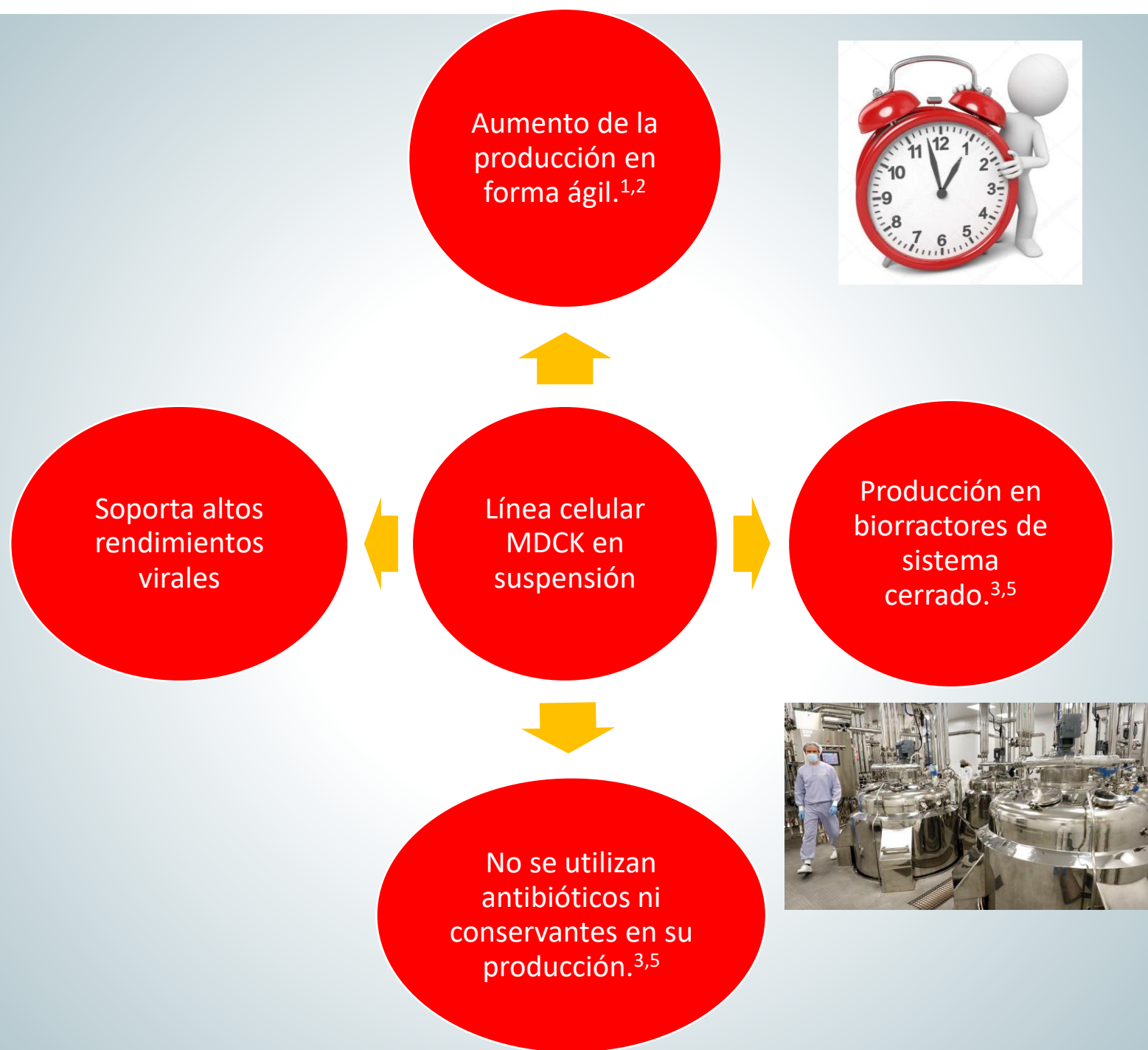


Ventajas de la producción de vacunas en plataforma de cultivo celular

La producción no depende el suministro de huevos.^{1,2}



1. Audsley J.M., et al. *Expert Opin Biol Ther.* 2004;4(5):709-717.
2. Ulmer J.B., et al. *Nat Biotechnol.* 2006;24(11):1377-1383.
3. Doroshenko A., et al. *Expert Rev Vaccines.* 2009;8(6):679-688.
4. Szymczakiewicz-Multanowska A., et al. *J Infect Dis.* 2009;200:841-848.
5. Rivolta J.P., et al. *Future Microbiol.* 2011;6(2):143-152.



FLUCELVAX

- ESTUDIOS PIVOTALES
- RECOMENDACIONES

CRONOLOGÍA DE LA EXPERIENCIA DE LA QIVC



* La instalación de fabricación de Holly Springs se construyó específicamente en colaboración con la Autoridad de Investigación y Desarrollo Biomédico Avanzado (BARDA) para combatir la amenaza de la gripe pandémica. BARDA es parte de la Oficina de la Secretaría de Preparación y Respuesta dentro del Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE.UU. Este proyecto se financió total o parcialmente con fondos federales de la Oficina de la Secretaría de Preparación y Respuesta, Autoridad Biomédica de Investigación y Desarrollo Avanzado, en virtud de los contratos HHSO100200600012C, HHSO100200700030C, HHSO100200900101C y HHSO100201200003I.

† Nombre comercial: Flucelvax Tetra.

1. Pharmaceutical Technology. <https://www.pharmaceutical-technology.com/projects/novartis-vaccine/>. Fecha de acceso: 10 de junio de 2020.

2. Fierce Pharma. <https://www.fiercepharma.com/vaccines/novartis-receives-fda-approval-for-flucelvax-first-cell-culture-vaccine-us-to-help>. Fecha de acceso: 10 de junio de 2020. 3. US Food and Drug Administration.

<https://www.fda.gov/media/98178/download>. Fecha de acceso: 15 de junio de 2020. 4. Flucelvax Tetraivalente [prospecto]. Summit, NJ: Seqirus Inc; marzo de 2020. 5. PR News. <https://www.prnewswire.com/news-releases/seqirus-announces-further-advances-in-cell-based-influenza-vaccine-technology-300831979.html>. Fecha de acceso: jueves, 11 de junio de 2020. 6. European Medicines Agency. Flucelvax Tetra.

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/flucelvax-tetra>. Actualizado el martes, 3 de marzo de 2020. Fecha de acceso: 10 de junio de 2020. 7. Prospecto ANMAT, DI-2021-8487-APN-ANMAT#MS, 12 noviembre 2021.

ENSAYOS FUNDAMENTALES QUE SE UTILIZARON PARA LA APROBACIÓN DE QIVC

Finalización	Estudio 1 (adultos) (N = 2680) ^{1,2}	Estudio 2 (pacientes pediátricos) (N = 2332) ^{2,3}	Eficacia de TIVc (adultos) (N = 11 404) ^{2,4}
Número del estudio	V130_01	V130_03	V58P13
Diseño del estudio	Estudio de Fase 3, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico	Estudio de Fase 3, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico	Estudio de Fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico
Población	Adultos de 18 a 64 años y adultos ≥65 años	Niños sanos de 4 a 17 años	Adultos de 18 a 49 años
Comparación	QIVc y TIV1c (con linaje B/Yamagata) o TIV2c (con linaje B/Victoria)	QIVc y TIV1c (con linaje B/Yamagata) o TIV2c (con linaje B/Victoria)	TIVc, TIV y placebo (Tanto la TIVc como la TIV tienen linaje B/Victoria)
Criterio de valoración primario	Evaluar la no inferioridad de QIVc vs. TIVc comparador	Evaluar la no inferioridad de QIVc vs. TIVc comparador	Evaluar la eficacia frente al placebo de ambos comparadores frente a las cepas incluidas en la vacuna
Otros criterios de valoración seleccionados	Superioridad de QIVc vs. la cepa B no emparejada en TIVc	Superioridad de QIVc vs. la cepa B no emparejada en TIVc	Eficacia frente a cepas no vacunas, y seguridad y tolerabilidad
Resultados	La QIVc no fue inferior a la TIVc frente a las cepas vacunales y fue superior a la TIVc frente a las cepas B no emparejadas.	La QIVc no fue inferior a la TIVc frente a las cepas vacunales y fue superior a la TIVc frente a las cepas B no emparejadas.	La TIVc fue eficaz para prevenir la gripe causada por todas las cepas de virus circulantes; la TIVc superó los criterios de licencia de inmunogenicidad europeos y estadounidenses.

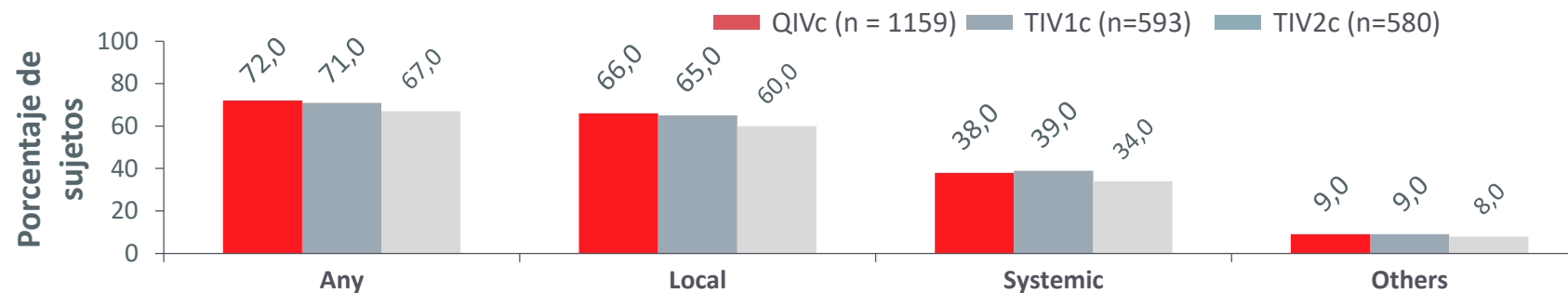
La vacuna de cultivo celular provocó una respuesta inmunitaria similar a la de la vacuna de comparación y demostró ser bien tolerada, con un perfil de seguridad similar al de las vacunas aprobadas¹⁻³

TIVc = vacuna contra la gripe derivada de cultivo celular inactivada trivalente.

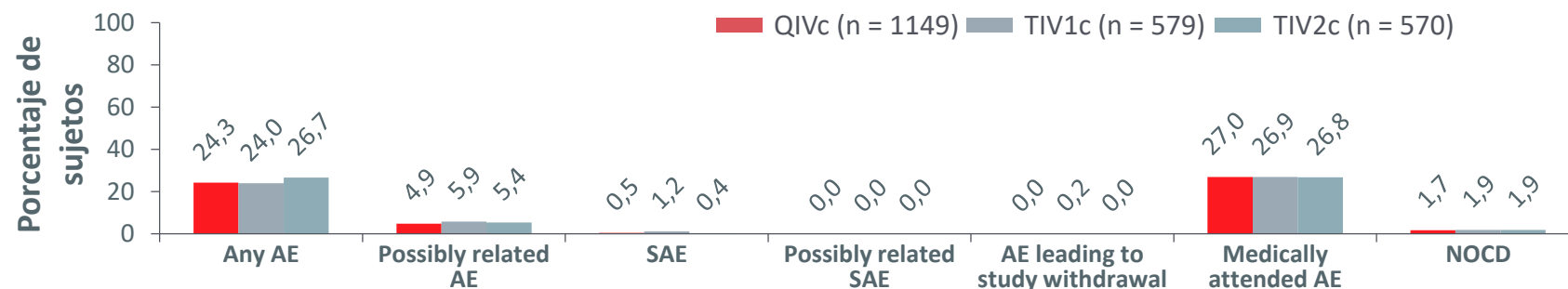
1. Bart S., et al. *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(9):2278-2288. 2. Flucelvax Tetraivalente [prospecto]. Summit, NJ: Seqirus Inc; marzo de 2020. 3. Spira R., et al. *Int J Infect Dis.* 2015;41:65-72. 4. Frey S., et al. *Clin Infect Dis.* 2010;51(9):997-1004.

LA TOLERABILIDAD DE LA QIVC Y LA TIVC FUE SIMILAR EN LA POBLACIÓN PEDIÁTRICA DE 4 A 17 AÑOS

Porcentaje de sujetos con AE solicitados*



Porcentaje de sujetos con AE no solicitados†



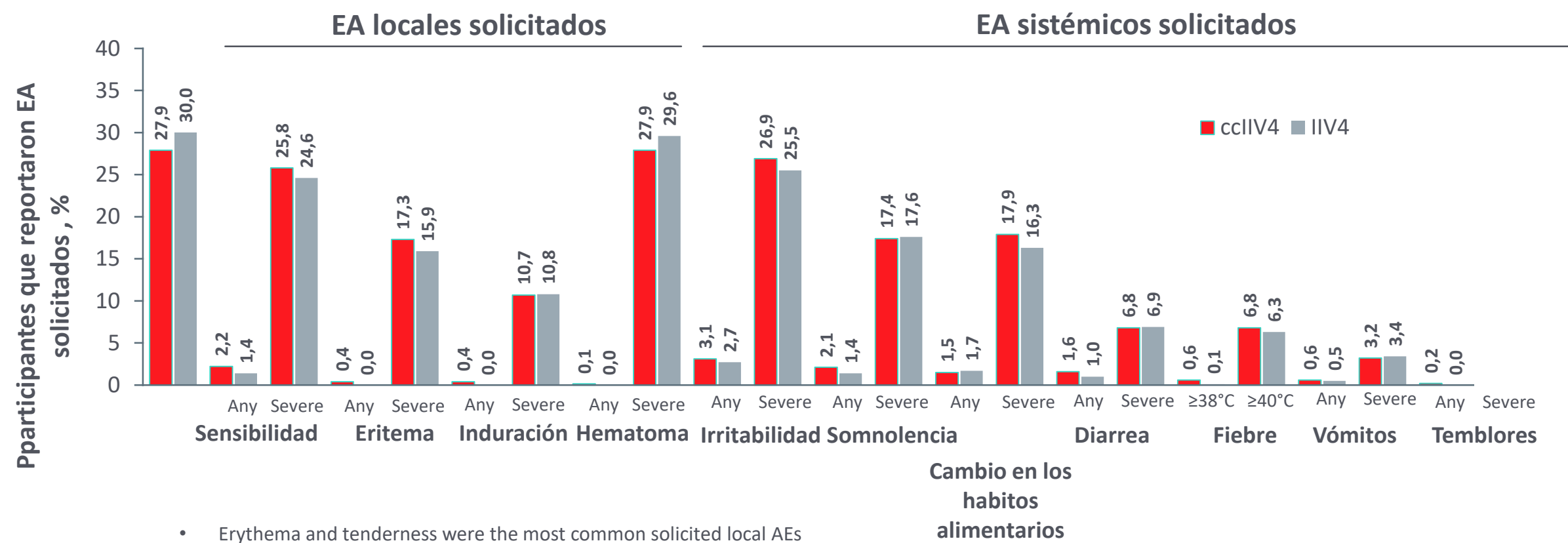
* Los AE solicitados se informaron desde el Día 1, incluidos los datos de 30 minutos, hasta el Día 7.

† Los AEs no solicitados se recolectaron 3 semanas después de la última vacunación, mientras que los SAE, AE atendidos médicamente, AE que condujeron al retiro del estudio y NOCD se recolectaron desde el Día 1 hasta la finalización del estudio.

NOCD = nueva aparición de enfermedad crónica.

FDA. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM504789.pdf>. Fecha de acceso: 10 de junio de 2020.

RESUMEN DE SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD EN NIÑOS DE 6-47 MESES: EVENTOS ADVERSOS LOCALES Y SISTÉMICOS SOLICITADOS



- Erythema and tenderness were the most common solicited local AEs
- Sleepiness and irritability were the most common solicited systemic AEs
- Most AEs were mild or moderate in severity
- Safety and tolerability were similar between the two vaccine groups

AE, adverse event; IIV4, egg-based quadrivalent influenza vaccine; ccIIV4, cell-based quadrivalent influenza vaccine



Canadian Immunization Guide Chapter on influenza and statement on seasonal influenza vaccine for 2021–2022

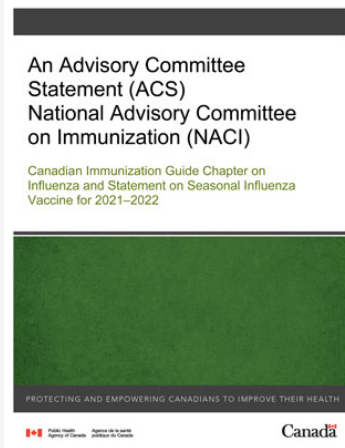
An Advisory Committee Statement (ACS)

National Advisory Committee on Immunization (NACI)

Important notice: Update to age indication for Flucelvax® Quad (Seqirus):

Flucelvax® Quad (Seqirus) standard dose mammalian cell culture-based quadrivalent inactivated influenza vaccine is now authorized by Health Canada for use in persons ≥ 2 years of age. Refer to the [product monograph](#) for further details.

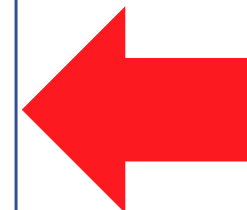
This updated authorized age for use supersedes the information for Flucelvax® Quad found in Table 2 (footnote b), Table 3 and various other sections within the National Advisory Committee on Immunization (NACI) Canadian Immunization Guide Chapter on Influenza and Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2021–2022



and children compared to comparator vaccines. Flucelvax, also has an established record of safety in other jurisdictions, and no new safety signals have been identified through routine pharmacovigilance in the US or Europe where the vaccine is licensed (142, 143, 148). The vaccine is safe to use during pregnancy, as no safety signals have been detected in this population. IIV4-cc

Joint Committee on Vaccination and Immunisation

Advice on influenza vaccines for 2022/23



At-risk adults (including pregnant women) aged less than 65 years of age*

For vaccination of adults aged 18 to less than 65 years of age in an at-risk group JCVI advises the use of the influenza vaccines below:

- Quadrivalent influenza cell-culture vaccine (QIVc)
- Quadrivalent Recombinant Influenza Vaccine (QIVr)

The Quadrivalent influenza egg-culture vaccine (QIVe) can also be considered for use in this age group if other options are not available subject to the considerations below.

Considerations

Evidence from recent influenza seasons indicate a clear additional benefit in the use of quadrivalent influenza vaccines in those less than 65 years of age in an at-risk group, compared with trivalent influenza vaccines.

There is a potential advantage to using influenza vaccines which do not use eggs in the manufacturing process (cell-culture or recombinant) compared with egg-cultured influenza vaccines, due to the possible impact of "egg-adaptation" on the effectiveness of influenza vaccines, particularly against A(H3N2) strains. The evidence on additional benefit is available for only very few seasons but the issue of egg adaptation remains a real concern particularly for the AH3N2 virus which is the more virulent influenza subtype in terms of morbidity and mortality.

There is limited but good evidence that the recombinant vaccine QIVr, which also is not affected by egg adaptation, is more effective than QIVe in adults under 65 years age. Therefore, QIVr is also preferred over QIVe in adults under 65 years old.

Based on the available evidence the Committee supports a preference for QIVc and QIVr over QIVe. The quadrivalent egg-culture inactivated vaccine (QIVe) can also be considered for use in this group, if other options are not available, because any impact of egg adaptation will likely be limited to seasons in which the influenza season is dominated by well-matched H3N2 strains.

**Prevention and Control of Seasonal Influenza with
Vaccines: Recommendations of the Advisory
Committee on Immunization Practices,
United States, 2021–22 Influenza Season**

(36–40). ACIP and the American College of Obstetricians and Gynecologists recommend that those who are pregnant or who might be pregnant or postpartum during the influenza season receive influenza vaccine (51,52). Any licensed, recommended, and age-appropriate IIV4 or RIV4 may be used. LAIV4 should not be used during pregnancy but can be used postpartum.



One labeling change is described. In March 2021, FDA granted approval for the use of Flucelvax Quadrivalent (cell culture–based quadrivalent inactivated influenza vaccine [ccIIV4]) for children aged 2 through <4 years. Flucelvax Quadrivalent had previously been approved for persons aged ≥ 4 years; approval for those aged 4 through <18 years was based on immunogenicity data and required a postmarketing efficacy study. The new approval is based on a randomized observer-blinded clinical efficacy study conducted among children aged 2 through <18 years over three seasons, in which Flucelvax Quadrivalent demonstrated efficacy against laboratory-confirmed influenza of 54.6% (95% confidence interval [CI] = 45.7%–62.1%) compared with a noninfluenza control vaccine. Flucelvax Quadrivalent is now approved for persons aged ≥ 2 years (21).

FDA: APROBACIÓN > 6 meses

APROBACIONES



Our STN: BL 125408/351

SUPPLEMENT APPROVAL
PMR FULFILLED

October 14, 2021

Seqirus, Inc.
Attention: Ruben Ojeda
475 Green Oaks Parkway
Holly Springs, NC 27540

Dear Mr. Ojeda:

We have approved your request, submitted and received December 14, 2020, to supplement your Biologics License Application (BLA) under section 351(a) of the Public Health Service Act for Influenza Vaccine (FLUCELVAX), to extend the use of FLUCELVAX QUADRIVALENT manufactured at your Holly Springs, NC; (b) (4) facilities, to persons 6 months of age and older.

The review of this supplement was associated with the following National Clinical Trial (NCT) number: NCT04074928

LABELING

We hereby approve the draft content of labeling Package Insert submitted under amendment 8, dated October 8, 2021 and the draft carton and container labels submitted under amendment 7, dated September 20, 2021.

CONTENT OF LABELING

As soon as possible, but no later than 14 days from the date of this letter, please submit the final content of labeling (21 CFR 601.14) in Structured Product Labeling (SPL) format via the FDA automated drug registration and listing system, (eLIST) as described at <http://www.fda.gov/ForIndustry/DataStandards/StructuredProductLabeling/default.htm>. Content of labeling must be identical to the Package Insert submitted on October 8, 2021. Information on submitting SPL files using eLIST may be found in the guidance for industry *SPL Standard for Content of Labeling Technical Qs and As* at <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM072392.pdf>.

The SPL will be accessible via publicly available labeling repositories.

CARTON AND CONTAINER LABELS

Please electronically submit final printed carton and container labels identical to the carton and container labels submitted on September 20, 2021, according to the guidance for industry *Providing Regulatory Submissions in Electronic Format — Certain*

U.S. Food & Drug Administration
10903 New Hampshire Avenue
Silver Spring, MD 20993
www.fda.gov



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número: DI-2021-8487-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 12 de Noviembre de 2021

Referencia: 1-47-2002-000348-21-4

VISTO el Expediente N° 1-47-2002-000348-21-4 del Registro de la ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO SEQIRUS S.A. solicita autorización de ampliación de indicación, rótulos y prospecto para la Especialidad Medicinal denominada FLUCELVAX QUAD / VACUNA ANTI-INFLUENZA TETRAVALENTE INACTIVADA PARA INMUNIZACIÓN DE LOS VIRUS DE LA INFLUENZA SUBTIPO A Y B (SUBUNIDADES), DESARROLLADA EN CULTIVO CELULAR, Forma farmacéutica: SUSPENSION INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 59.439.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463, Decreto N° 150/92.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

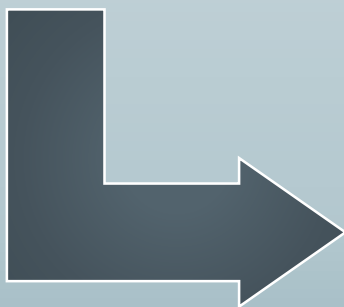
ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIO SEQIRUS S.A. la ampliación de indicación para la Especialidad Medicinal denominada FLUCELVAX QUAD / VACUNA ANTI-INFLUENZA TETRAVALENTE INACTIVADA PARA INMUNIZACIÓN DE LOS VIRUS DE LA INFLUENZA SUBTIPO A Y B (SUBUNIDADES), DESARROLLADA EN CULTIVO CELULAR, Forma farmacéutica: SUSPENSION INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 59.439, la que quedará redactada de la siguiente manera: "FLUCELVAX®QUAD es una vacuna inactivada indicada para la inmunización activa para la prevención de la influenza causada por los virus de la influenza subtipos A y B contenidos en la vacuna. FLUCELVAX® QUAD está indicado para uso en personas a partir de los 6 meses de edad".

Aprobada por FDA
en > 6 meses en
octubre 2021

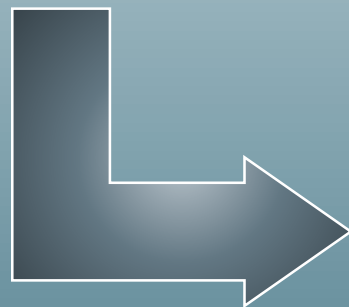
Aprobada por
ANMAT en >4 años
mayo 2021

Aprobada por
ANMAT en >6 meses
noviembre 2021

**VACUNA
CULTIVO
CELULAR**



**Vacuna
TETRAVALENTE**



FORMULACIÓN

Vacunas tetravalentes de plataforma de cultivo celular (QIVc) o recombinantes

Cepas 2022:

- A/Wisconsin/588/2019 (H1N1)-like virus
- A/Darwin/6/2021- (H3N2)-like virus
- B/Austria/1359417/2021- (B/Victoria lineage) like virus
- B/Phuket/3073/2013 (B/ Yamagata lineage) like virus

- Vacuna Inactivada de subunidades
- **Desarrollada en Cultivo Celular (MDCK)**

- Jeringa prellenada monodosis: 0,5 mL
- Envase contenido: 1-10 jeringas prellenadas monodosis
- No contiene Conservantes- Antibióticos o Proteína de huevo
- Aprobada por ANMAT para **> 6 meses** de edad

CULTIVO CELULAR

Esquema:

- 6 meses - 8 años: 2 dosis para la primovacunación (separadas por 4 semanas)
- >9 años: 1 dosis

Dosis:

- > 6 meses: 0,5ml



Almacene refrigerado entre 2°C a 8°C, (36°F – 46°F).

No congelar. Proteger de la luz.

No utilizar más allá de la fecha de vencimiento impresa en la etiqueta (1 año)

- Vía: Intramuscular
- Aplicación:
 - <12 meses: cara anterolateral de muslo
 - >12 meses: músculo deltoide de miembros superiores
- Solución ligeramente opalescente
- Agitar vigorosamente antes de la aplicación
- **Revacunación anual**



CONCLUSIÓN: INMUNOGENICIDAD, SEGURIDAD, EFICACIA Y EFECTIVIDAD

Flucelvax Quad cumplió con todos los criterios de **no inferioridad** predefinidos para **INMUNOGENICIDAD** en comparación con QIVe.

QIVc demostró una **EFICACIA** general de la vacuna del **54,6%** (IC del 95%: 45,7; 62,1) en la población pediátrica y adolescente (2-18 años)

La QIVc fue **BIEN TOLERADA**, con tasas similares de eventos adversos solicitados y no solicitados entre los dos grupos de vacunación.

RWE muestra que QIVc traería una **efectividad mejorada** respecto a QIVe en temporadas caracterizadas por adaptación al huevo

FLUCELVAX QUAD®

Plataforma innovadora, rápidamente escalable

Única Vacuna en Argentina con plataforma no basada en huevo

Mayor Similitud Antigénica RWE → Mayor rVE

Aprobada a partir de los 6 meses por ANMAT



COADMINISTRACIÓN CON VACUNA COVID- 19

La posibilidad de coadministrar las vacunas contra COVID-19 junto con cualquier otra vacuna del CNV, pudiéndose administrar el mismo día o en días diferentes, sin requerir intervalo entre las dosis.



Ministerio de Salud
Argentina

2021 Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Ciudad de Buenos Aires, 14 de septiembre de 2021

MEMORÁNDUM

COADMINISTRACIÓN DE VACUNAS CONTRA COVID-19 CON OTRAS VACUNAS—
SEPTIEMBRE 2021

VACUNA NEUMOCOCO

Protege de infecciones graves causadas por la bacteria neumococo y de sus potenciales complicaciones.

Personas de 5 a 64 años

Neumococo Conjugada para lactantes:

- **1era dosis:** 2 meses de vida
- **2da dosis:** 4 meses de vida
- **Refuerzo de dosis:** 12 meses

Personas de 65 años y más -esquema de vacunación secuencial- **No necesitan orden médica.**

- 1º dosis:** VCN13.
- 2º dosis:** VPN23 con un intervalo mínimo de 12 meses luego de la VCN13.

Inmunocomprometidos

- **1era. dosis:** vacuna conjugada 13 valente
- **2da. dosis:** vacuna polisacárida 23 valente a las 8 semanas
- **1er. refuerzo:** vacuna polisacárida 23 valente a los 5 años
- **2do. refuerzo:** vacuna polisacárida 23 valente a los 65 años (si el primer refuerzo fue administrado antes de los 60 años)

No Inmunocomprometidos

- **1era. dosis:** vacuna conjugada 13 valente
- **2da. dosis:** vacuna polisacárida 23 valente al año de la primera dosis
- **1er. refuerzo:** vacuna polisacárida 23 valente a los 65 años (respetando intervalo mínimo de 5 años con dosis previa)

Trasplante de células hematopoyéticas

16 meses del trasplante: vacuna conjugada 13 valente (esquema 0, 2 y 4 meses).
A los **12 meses** de finalizado completar con **4ª dosis** con vacuna polisacárida 23 valente o conjugada 13 valente si hubiera enfermedad injerto contra huésped

FIN

PREGUNTAS

¿?

Carolina.saenz@Seqirus.com

