

cruzada que se observa entre las cepas B es muy limitada en comparación con la respuesta claramente mayor obtenida con la QIV.

La evaluación de la inmunogenicidad de la QIV después de 1 o 2 inyecciones administradas a niños de 3 a 8 años de edad demostró que se obtiene una respuesta inmunitaria satisfactoria en sujetos con vacunación antigripal previa que recibieron, en su mayoría, 1 inyección, así como en sujetos sin vacunación antigripal previa que recibieron, en su mayoría, 2 inyecciones, con una tendencia hacia una respuesta inmunitaria ligeramente superior en los sujetos sin vacunación antigripal previa que recibieron 2 inyecciones.

El análisis de inmunogenicidad a los 6 y 12 meses después de la vacunación demostró que la QIV indujo una respuesta inmunitaria que duró 12 meses.

Se demostró la uniformidad entre lotes para 3 lotes de la QIV y se confirmó la confiabilidad del proceso de elaboración.

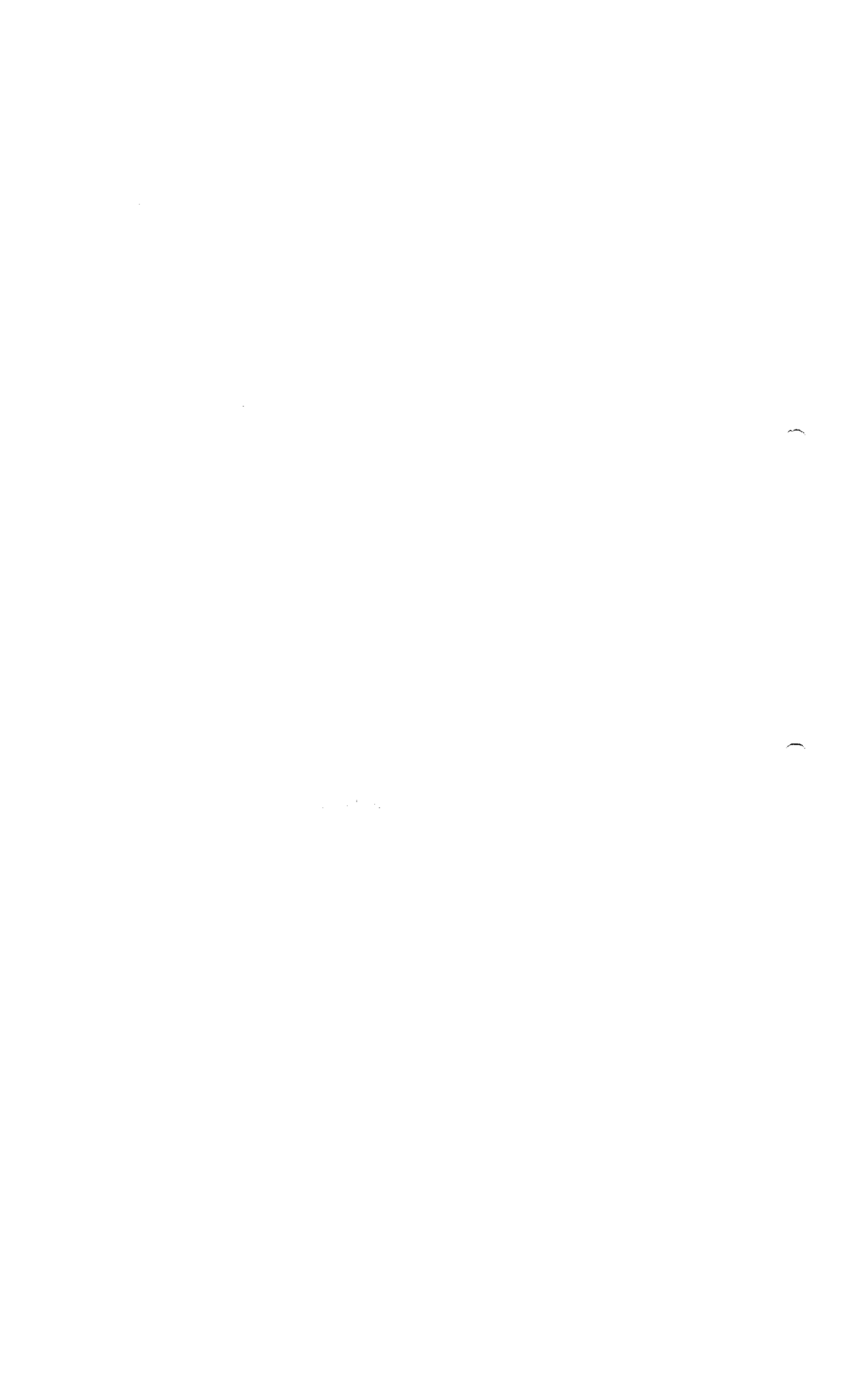
La respuesta inmunitaria evaluada mediante el análisis de SN en subconjuntos de adultos de 18 a 60 años de edad, adultos mayores de más de 60 años y niños de 3 a 8 años de edad, concordó, en general, con la respuesta observada mediante el análisis de IHA, es decir, se observaron respuestas inmunitarias a las 4 cepas, que fueron similares entre los grupos de la QIV y de la TIV.

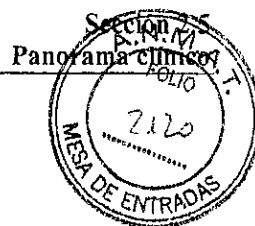
La evaluación de los anticuerpos anti-NA mediante ELLA en un subconjunto de niños de 3 a 8 años de edad demostró que la QIV indujo un aumento de los títulos después de la administración de la vacuna.

El estado serológico inicial y la vacunación antigripal previa afectan la respuesta inmunitaria inducida por la QIV, aunque después de la vacunación se indujo una respuesta inmunitaria a las 4 cepas independientemente de estas características iniciales, que fue de una magnitud similar a las respuestas inducidas por la TIV. Los sujetos con títulos iniciales ≥ 10 presentaron GMT más altas después de la vacunación, pero GMTR más bajas e índices de seroconversión o de aumento significativo inferiores que los sujetos que presentaban un título inicial < 10 . Los sujetos que no habían recibido la vacunación antigripal de la temporada previa tuvieron una mayor respuesta inmunitaria a la vacuna en los adultos de 18 a 60 años de edad, los adultos mayores de más de 60 años y los niños de 3 a 8 años de edad, mientras que en los niños y adolescentes de 9 a 17 años de edad la tendencia fue menos marcada. Además, los niños que no habían recibido la vacunación antigripal de la temporada previa y que presentaban un título inicial < 10 tuvieron una respuesta inmunitaria similar después de la vacunación con la QIV y con la TIV.

La QIV induce una respuesta inmunitaria similar a la de la TIV en niños sin vacunación antigripal previa ni anticuerpos contra las cepas vacunales al inicio, en ambos grupos etarios, de 3 a 5 años y de 6 a 8 años de edad.

No se observó ninguna tendencia hacia una respuesta inmunitaria disminuida a la QIV en sujetos en riesgo de sufrir complicaciones relacionadas con la gripe. Además, no existen indicios de una tendencia diferente en comparación con la TIV en estas subpoblaciones.





5 Panorama de seguridad

El perfil de seguridad de la QIV se evaluó en 5 estudios de fase III realizados en adultos de 18 a 60 años de edad, adultos mayores de más de 60 años y niños y adolescentes de 3 a 17 años de edad (estudios GQM01 (26), GQM11, GQM04 (27), GQM09 y GQM02). Conforme a las recomendaciones de la EMA (24), el tamaño de la base de datos de seguridad fue suficiente para detectar eventos adversos (EA) que se producen con una incidencia de 0,052 % (es decir, eventos raros) en la población general (vea la Tabla 3). La base de datos de seguridad también cumplió las recomendaciones de la EMA para cada uno de los grupos etarios, y permitió la detección de EA raros (con una incidencia de 0,099 %) en adultos de 18 a 60 años de edad, y EA poco frecuentes en adultos mayores de más de 60 años (incidencia de 0,215 %), niños de 9 a 17 años de edad (incidencia de 0,699 %) y niños de 3 a 8 años de edad (incidencia de 0,399 %).

Dado que se recomienda el uso de una vacuna antigripal autorizada como comparador (24), se utilizó la TIV elaborada por Sanofi Pasteur Francia como comparador para evaluar la seguridad de la QIV, como se describe en la sección 1.4.

Los datos de seguridad de los 5 estudios se pudieron analizar en un análisis integrado, puesto que la seguridad se evaluó mediante métodos similares en los 5 estudios. El perfil de seguridad de la QIV se describe con base en los datos agrupados de los sujetos a partir de los 9 años de edad, y con base en los datos del estudio individual de los sujetos de 3 a 8 años de edad, cuyos datos de seguridad estaban disponibles únicamente del estudio GQM02.

5.1 Estrategia de integración de los datos de seguridad

Se realizó un análisis integrado de seguridad de los estudios GQM01, GQM11, GQM04, GQM09 y GQM02, dado que la evaluación y el análisis de los datos de seguridad fueron similares entre todos estos estudios.

Los grupos etarios de los sujetos del estudio eran diferentes entre los estudios. Por otra parte, el número de inyecciones de QIV era diferente entre los niños de 3 a 8 años de edad y los sujetos a partir de los 9 años de edad. Los sujetos de 3 a 8 años de edad debían recibir 1 inyección si previamente habían recibido 2 inyecciones antigripales, y 2 inyecciones si no habían sido vacunados previamente contra la gripe. Los sujetos a partir de los 9 años de edad recibieron 1 inyección.

Con base en la experiencia obtenida con otra vacuna antigripal, se esperaban algunas diferencias en la frecuencia de los EA en los diferentes grupos etarios; por lo tanto, los resultados se expresan, por lo general, por grupo etario.

El análisis integrado de seguridad fue útil para mejorar la precisión del perfil de seguridad de la QIV, para la detección de cualquier señal de seguridad en la población general, y para la evaluación de la seguridad de subpoblaciones ampliadas, es decir, grupo etario, sexo, región, estado de vacunación antigripal previo y presencia de afecciones subyacentes. Los análisis agrupados en las subpoblaciones se realizaron por grupo etario en sujetos a partir de los 9 años de edad.

Puesto que no destacaba ningún criterio de valoración crítico, la evaluación del perfil de seguridad de la QIV fue descriptivo.

5.2 Criterios para la evaluación de la seguridad

El análisis de seguridad se realizó en el conjunto de análisis de seguridad, definido como la cohorte de sujetos que recibieron una de las vacunas del estudio. Los datos de seguridad se analizaron según la vacuna recibida.

Los parámetros de seguridad analizados en el análisis integrado se presentan en la Tabla 11.

Tabla 11: Parámetros de seguridad analizados en el análisis integrado

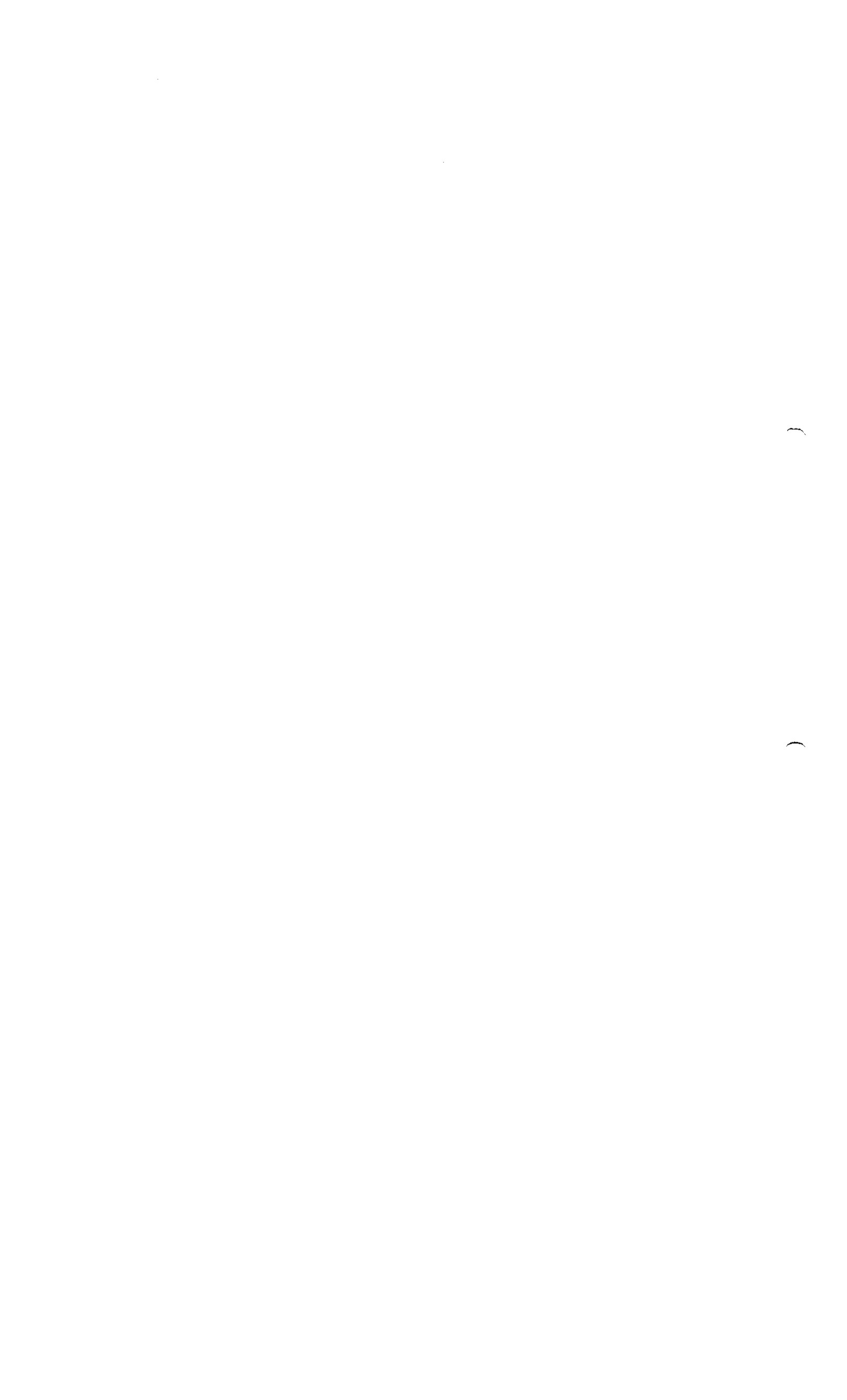
| Datos de seguridad recabados | Eventos o reacciones adversos recabados | Intervalo para la captura |
|--|--|---|
| Reacciones inmediatas | Reacción sistémica no solicitada | D0 + 30 minutos |
| Reacciones solicitadas en el lugar de la inyección | Dolor en el lugar de la inyección, eritema, hinchazón, induración y equimosis. | D0-D7 |
| Reacciones sistémicas solicitadas* | Fiebre, cefalea, malestar general, mialgia y escalofríos. | D0-D7 |
| EA no solicitados | Cualquier otro EA ocurrido entre el D0 y D7 y que no correspondiera a ninguna de las reacciones enumeradas previamente ni a ninguno de los EA ocurridos entre el D8 y D21/D28 | D0-D21/D28 |
| EAG (incluidos los EAIE)* | Los EAIE son EA que el patrocinador consideró relevantes para el monitoreo del perfil de seguridad de la vacuna en investigación: anafilaxia, síndrome de Guillain-Barré, encefalitis/mielitis, neuritis, convulsiones, vasculitis y trombocitopenia†, y corresponden a los riesgos identificados y potenciales de la TIV. | Desde el D0 hasta el D21/D28 o 6/12 meses* después de la vacunación |

* Los eventos adversos graves (EAG) se recopilaban desde la inclusión hasta 6 meses después de la vacunación en los estudios GQM11, GQM01, GQM02 y GQM04, y hasta el D21 en el estudio GQM09. En el estudio GQM11, solo se recopilaban los EAG mortales y relacionados para los sujetos de un subconjunto de observación entre los 6 y 12 meses después de la vacunación.

† La trombocitopenia se evaluó en los estudios GQM11, GQM02 y GQM09.

En todos los estudios, la información sobre la ocurrencia, intensidad y duración de los EA sistémicos y en el lugar de la inyección se registraron en el día de la inyección y los 7 días posteriores para las reacciones solicitadas, y en los 21 días (en sujetos a partir de los 9 años de edad) o 28 días (para los sujetos de 3 a 8 años de edad) después de la inyección para los EA no solicitados.

También se recopilaban los AEG, incluidos los eventos adversos de interés especial (EAIE), en los 21/28 días después de la inyección y hasta 6 meses después de cada inyección, según el estudio. Los EAG mortales y relacionados se recopilaban entre los 6 y 12 meses después de la vacunación en los sujetos de un subconjunto de observación del estudio GQM11. Se presenta información adicional sobre la metodología de las evaluaciones de seguridad en la sección 2.7.4 Resumen de seguridad clínica, apartados 1.1.2 a 1.1.4.





5.3 Eventos adversos

5.3.1 Panorama de seguridad

Un total de 5745 sujetos, incluidos 3040 adultos de 18 a 60 años de edad, 1392 adultos mayores de más de 60 años, 429 niños y adolescentes de 9 a 17 años de edad y 884 niños de 3 a 8 años de edad, recibieron 1 o 2 inyecciones de la QIV (incluidos 491 niños de 3 a 8 años de edad que recibieron 2 inyecciones de la QIV). Todos ellos proporcionaron los datos de seguridad que se incluyeron en el análisis integrado (vea la sección 2.7.4 Resumen de seguridad clínica, apartado 1.2).

El perfil de seguridad de 1 o 2 inyecciones de QIV fue satisfactorio en todos los grupos etarios y semejante al de la TIV. Pocos sujetos experimentaron reacciones inmediatas, EAG relacionados, EA que provocaran el retiro, EAIE o muertes. No se informaron muertes relacionadas, independientemente del grupo etario.

El perfil de seguridad de la QIV fue similar después de la primera y la segunda inyección en los niños de 3 a 8 años de edad (vea la sección 2.7.4 Resumen de seguridad clínica, apartado 2.1.1.2).

Los resultados de seguridad para cada uno de los principales parámetros de seguridad se resumen en la sección 5.3.2 a la sección 5.3.4.

5.3.2 Reacciones solicitadas

Las reacciones sistémicas y en el lugar de la inyección solicitadas, que se produjeron durante los 7 días siguientes a la inyección, se presentan por grupo etario para los grupos de la QIV y de la TIV en la Figura 1 y la Figura 2.

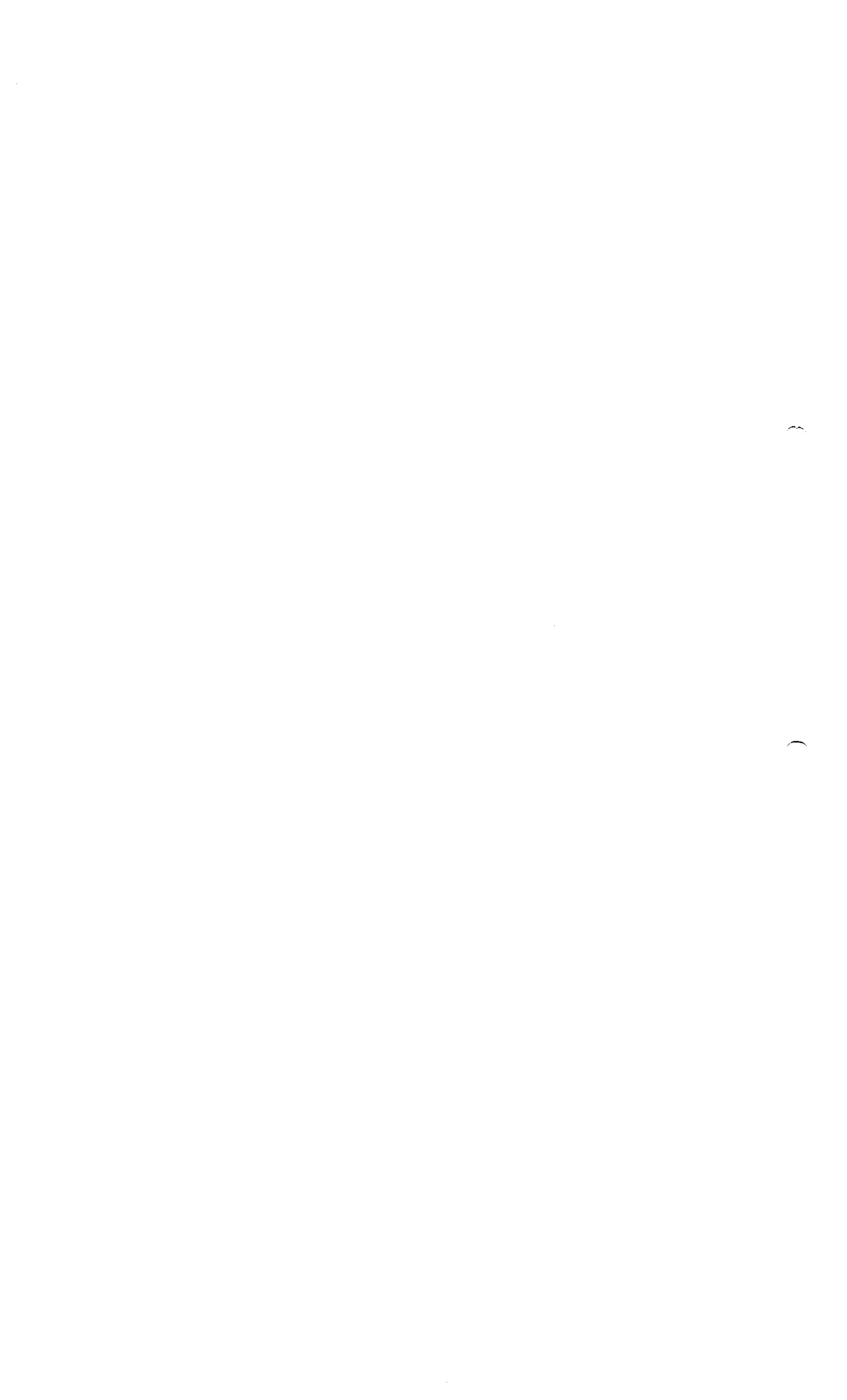
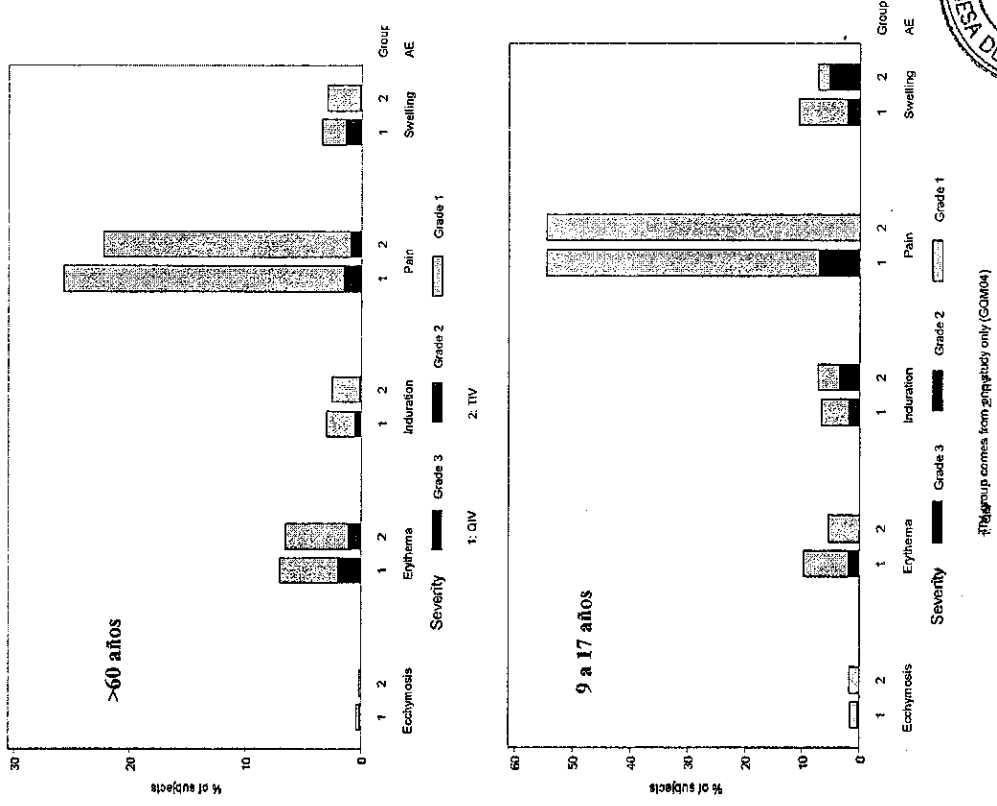
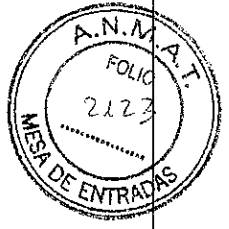


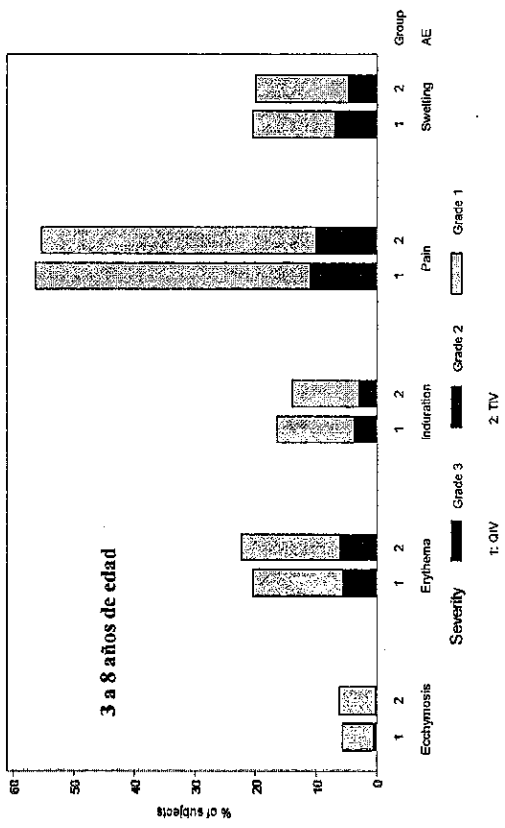
Figura 1: Reacciones solicitadas en el lugar de la inyección, Conjunto de análisis de seguridad



ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.



Sanofi Pasteur
481 Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)



Fuente: Reproducido de la sección 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, figuras 1.1 a 1.4.

ROXANA MONTEMLONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.



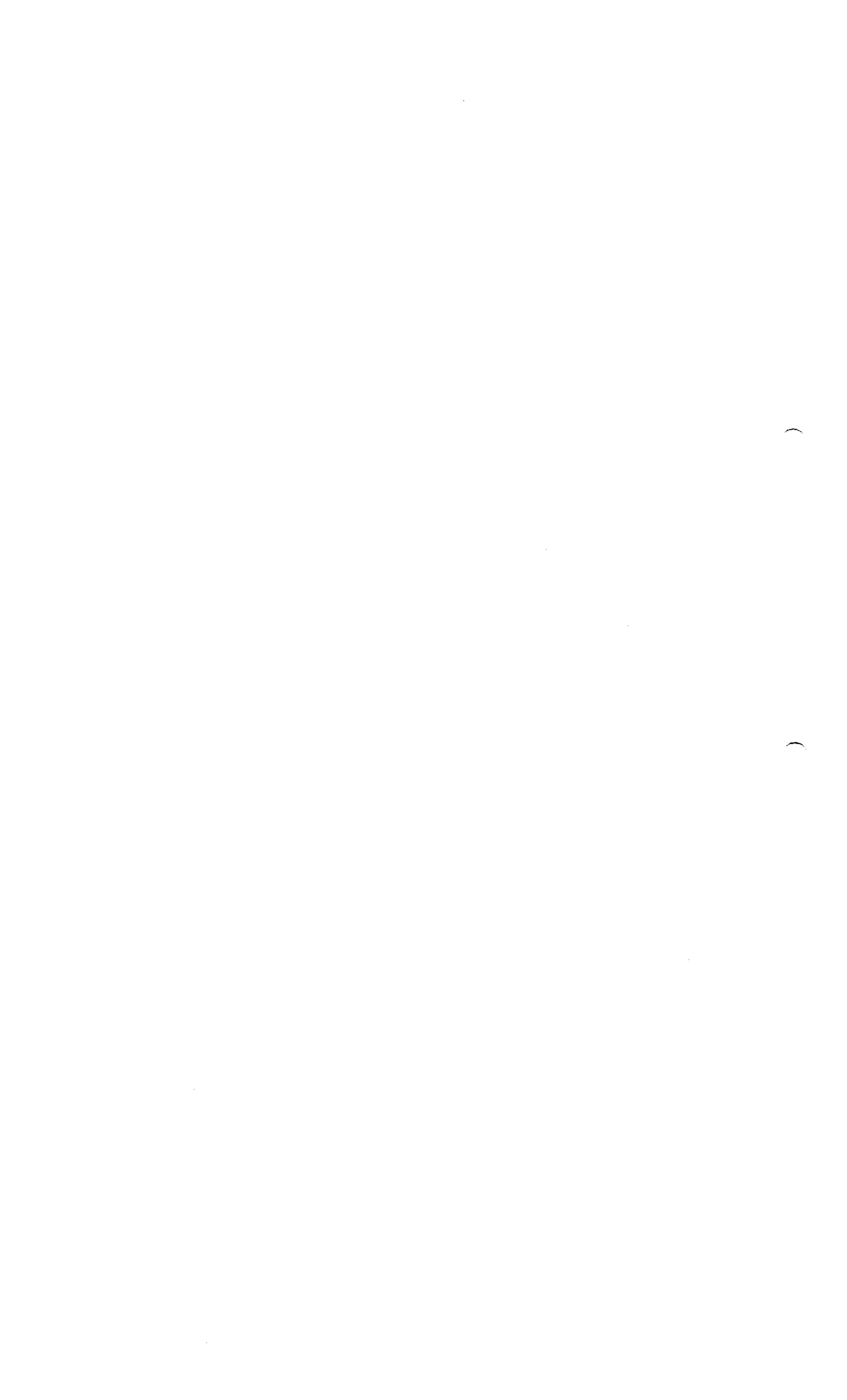
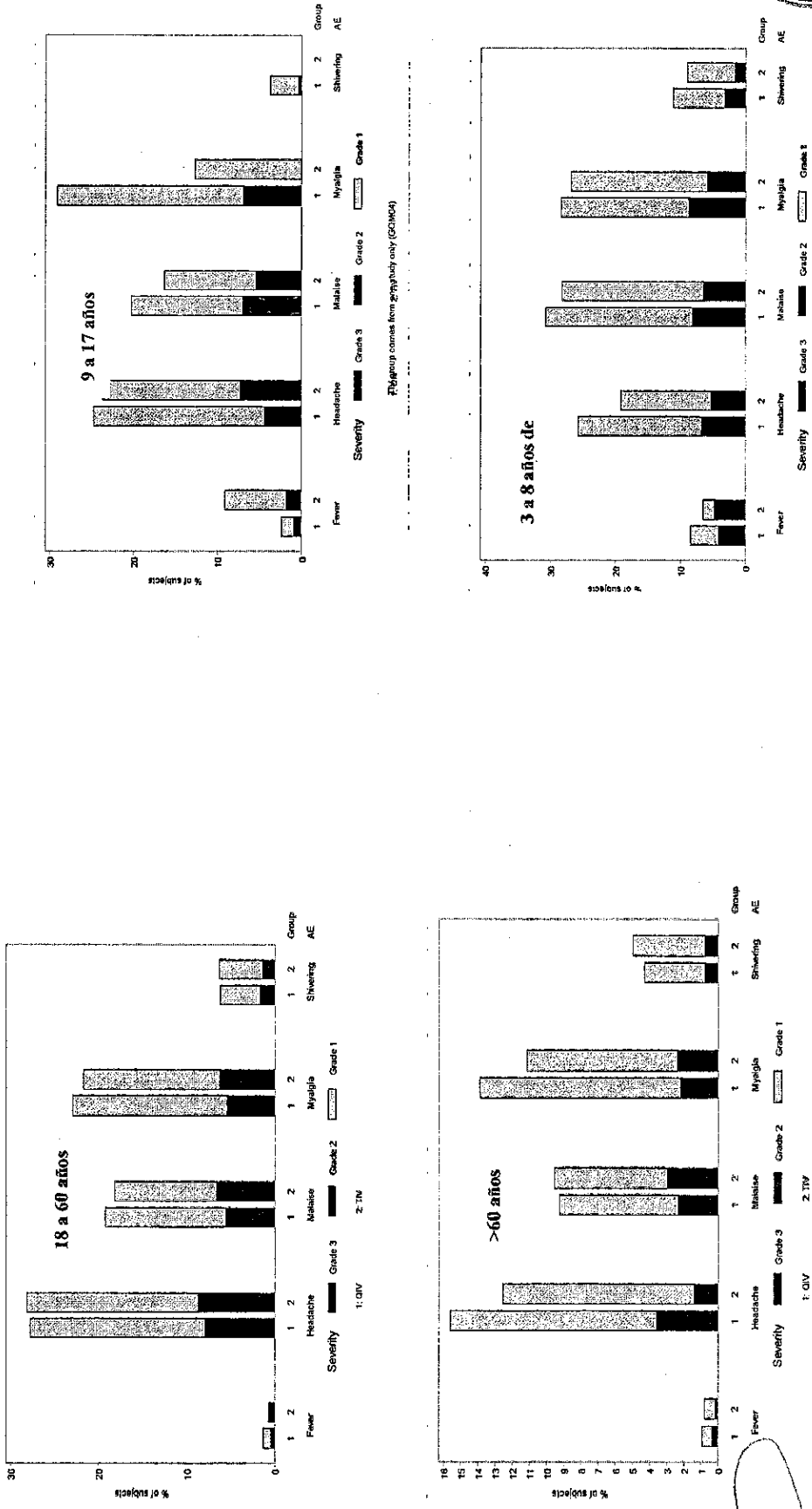
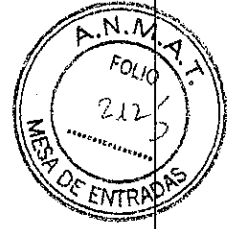


Figura 2: Reacciones sistémicas solicitadas, Conjunto de análisis de seguridad




ROXANA MONTEILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.



Sanofi Pasteur
481 Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)

Fuente: Reproducido de la sección 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, figuras 1.5 a 1.8.


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.





La reacción solicitada en el lugar de la inyección más frecuente dentro de los 7 días siguientes a la inyección de la QIV fue, en todos los grupos etarios, dolor en el lugar de la inyección; entre el 52,8 % y el 56,5 % de los niños de 3 a 17 años de edad y de los adultos, y el 25,8 % de los adultos mayores de más de 60 años. Eritema, hinchazón, induración y equimosis en el lugar de la inyección se informaron con menos frecuencia (7,0% a 20,4 %; 3,5 % a 20,5 %; 3,0 % a 16,4 %, y 0,4 % y 5,8 %, respectivamente). Las reacciones solicitadas en el lugar de la inyección fueron menos frecuentes en los adultos mayores de más de 60 años (30,3 %) y más frecuentes en los niños de 3 a 8 años de edad (62,4 %), en comparación con la frecuencia en los adultos de 18 a 60 años de edad (55,4 %) y en los niños y adolescentes de 9 a 17 años de edad (57,1 %). La mayoría de las reacciones solicitadas en el lugar de la inyección fueron de grado 1, ocurrieron en los 3 días siguientes a la inyección y se prolongaron entre 1 y 3 días. Las reacciones de grado 3 se informaron en el 0,4 % de los adultos de 18 a 60 años, en el 0,1 % de los adultos mayores de >60 años, en el 0,9 % de los niños y adolescentes de 9 a 17 años, y en el 5,7 % de los niños de 3 a 8 años.

Las reacciones solicitadas en el lugar de la inyección se informaron con similar frecuencia, intensidad máxima, tiempo hasta el inicio y número de días de ocurrencia en el grupo de la QIV y en los grupos de la TIV.

Las reacciones sistémicas solicitadas más frecuentes dentro de los 7 días siguientes a la inyección de la QIV fueron cefalea (15,6 % a 27,8 %), malestar general (9,3 % a 30,7 %) y mialgia (13,9 % a 29,1 %) en todos los grupos etarios. Fiebre y escalofríos fueron las reacciones informadas con menor frecuencia en todos los grupos etarios (0,9 % a 8,4 % y 3,7 % a 11,2 %, en diferentes grupos etarios). Las reacciones sistémicas solicitadas se informaron con menos frecuencia en los adultos mayores >60 años (25,7 %) que en otros grupos etarios (42,1 % a 48,9 %). La frecuencia de cada reacción varió entre los grupos etarios, por ejemplo, la fiebre fue más frecuente en los niños de 3 a 8 años de edad (8,4 % en comparación con el 0,9 % al 2,3 % en los otros grupos etarios), y la cefalea fue menos frecuente en los adultos mayores de más de 60 años (15,6 % en comparación con el 24,7 % al 27,8 % en otros grupos etarios). La mayoría de las reacciones sistémicas solicitadas fueron de grado 1, ocurrieron en los 3 días siguientes a la inyección y se prolongaron entre 1 y 3 días. Las reacciones de grado 3 se informaron en el 2,5% de los adultos de 18 a 60 años, en el 1,1% de los adultos mayores de >60 años, en el 1,4% de los niños y adolescentes de 9 a 17 años, y en el 4,2% de los niños de 3 a 8 años.

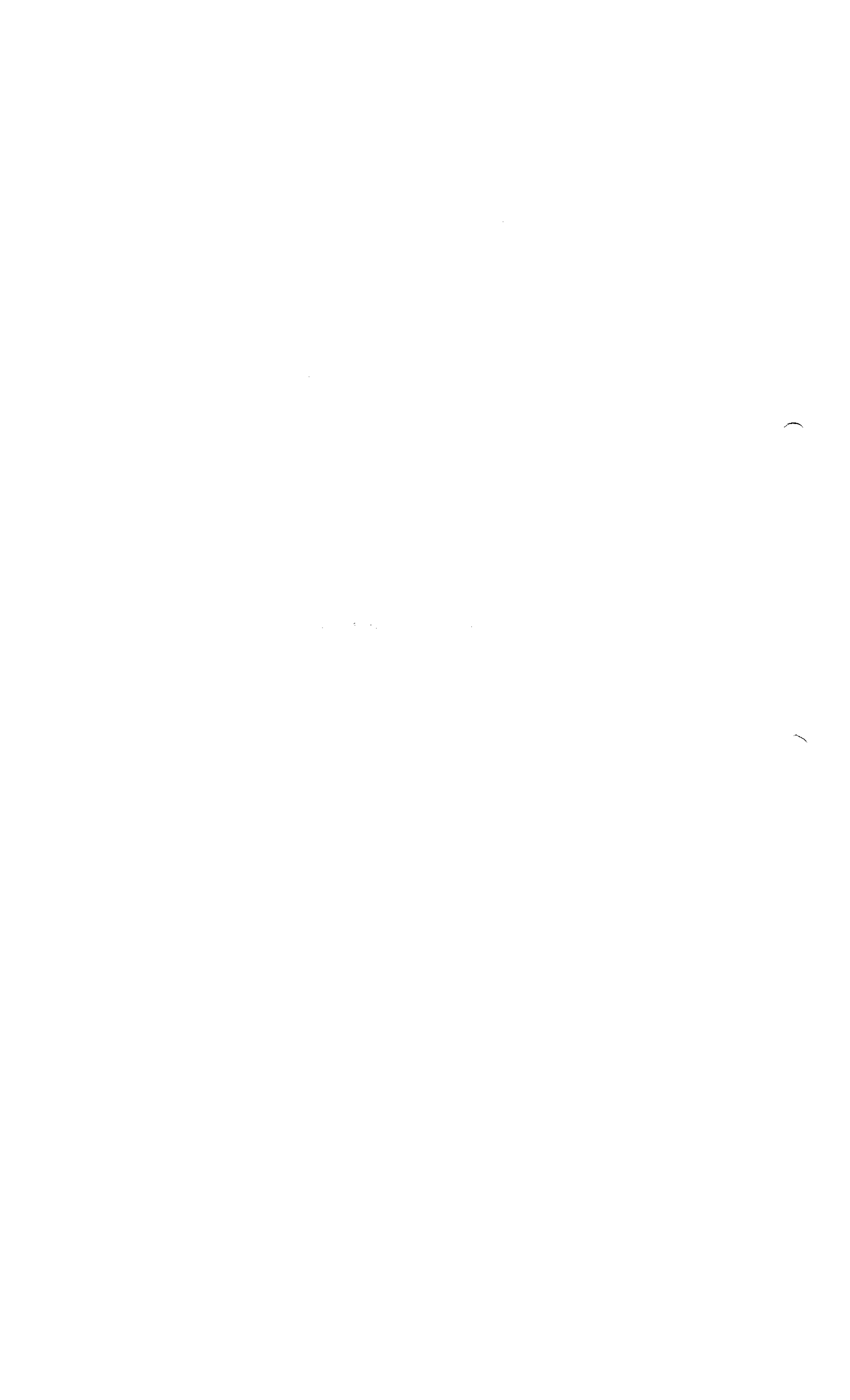
Las reacciones sistémicas solicitadas se informaron con similar frecuencia, intensidad máxima, tiempo hasta el inicio y número de días de ocurrencia en el grupo de la QIV y en el grupo de la TIV.

Se presenta información adicional en la sección 2.7.4 Resumen de seguridad clínica, apartados 2.1.1.4 y 2.1.1.5.

5.3.3 RA y EA no solicitados

EA no solicitados

Se informaron EA no graves no solicitados en los 21/28 días siguientes a la inyección en 628/3040 (20,7 %) de los adultos de 18 a 60 años de edad, 196/1392 (14,1 %) de los adultos mayores de más de 60 años, 75/429 (17,5 %) de los niños y adolescentes de 9 a 17 años de edad, y



367/884 (41,5 %) de los niños de 3 a 8 años de edad. Los EA no graves no solicitados informados con mayor frecuencia fueron de la clase de órganos y sistemas (SOC), infecciones e infestaciones, más frecuentemente nasofaringitis e infección de las vías respiratorias superiores. La incidencia de EA no graves no solicitados en el grupo de la TIV fue equiparable a la del grupo de la QIV en todos los grupos etarios. Se presenta información adicional en la sección 2.7.4 Resumen de seguridad clínica, apartados 2.1.1.6.1 y 2.1.1.3).

RA no solicitadas

Se informaron RA no graves no solicitadas en los 21/28 días siguientes a la inyección en 159/3040 (5,2 %) de los adultos de 18 a 60 años de edad, 53/1392 (3,8 %) de los adultos mayores de más de 60 años, 6/429 (1,4 %) de los niños y adolescentes de 9 a 17 años de edad, y 29/884 (3,3 %) de los niños de 3 a 8 años de edad.

En todos los grupos etarios, los porcentajes de sujetos con RA no graves no solicitadas fueron bajos (poco frecuentes o raras), siendo los trastornos generales y las alteraciones en el lugar de administración las RA no graves no solicitadas que se informaron con más frecuencia en las SOC.

La mayoría de las RA no graves no solicitadas fueron de grado 1 o 2, se produjeron entre el D0 y D3, y tuvieron una duración que oscilaba entre 1 y 3 días. Se presentaron pocos informes de RA no graves no solicitadas de grado 3. La frecuencia de RA no graves no solicitadas fue equiparable entre los grupos de la QIV y de la TIV, a excepción de los niños y adolescentes de 9 a 17 años de edad, para los que la frecuencia fue ligeramente mayor en el grupo de la TIV, probablemente debido al número bajo de sujetos de este grupo.

Se presenta información adicional sobre EA y RA no solicitados en la sección 2.7.4 Resumen de seguridad clínica, apartado 2.1.1.6.

5.3.4 Muertes, EAG y otros eventos adversos importantes

Muertes

En total, se informaron 5 muertes durante el período de seguimiento de seguridad de 6 meses después de la vacunación con la QIV: de estas muertes, 2 se produjeron en el estudio GQM01 (un adulto mayor sufrió un paro cardíaco y otro adulto mayor tenía cáncer de mama) y 3 se produjeron en el estudio GQM11 (un adulto y un adulto mayor tenían cáncer, y otro adulto mayor se suicidó). Todas las muertes se consideraron no relacionadas con la vacunación. Uno de los adultos mayores sufrió un paro cardíaco y el otro tenía cáncer de mama. No se informaron muertes en el grupo de la TIV. Se presenta información adicional en la sección 2.7.4 Resumen de seguridad clínica, apartado 2.1.2.

EAG

Pocos sujetos en todos los grupos etarios experimentaron EAG dentro de los 21/28 días siguientes a la inyección de la QIV: adultos de 18 a 60 años de edad: 6 sujetos (0,2 %); adultos mayores de más de 60 años de edad: 4 sujetos (0,3 %); niños y adolescentes de 9 a 17 años de edad: 1 sujeto (0,2 %); y niños de 3 a 8 años de edad: 4 sujetos (0,5 %). Los EAG correspondieron a diversas SOC, en su mayoría se informó cada uno en 1 sujeto, sin tendencias evidentes. Solo un EAG se consideró que estaba relacionado con la vacunación:

El sujeto, una niña de 3 años de edad en el grupo de la QIV, sin antecedentes médicos relevantes desarrolló trombocitopenia 9 días después de la vacunación 1 y abandonó el estudio. El sujeto recibió corticoesteroides (dexametasona) e inmunoglobulina humana normal (IgVena) y se recuperó después de 38 días. El EAG se clasificó como EAIE y se consideró que estaba relacionado con la vacunación. Se presenta una descripción de este caso en la sección 2.7.4 Resumen de seguridad clínica, apartado 2.2.

En los 6 meses posteriores a la vacunación, lo que incluye el seguimiento de 6 meses de los estudios GQM11, GQM01, GQM02 y GQM04, se informaron los EAG adicionales, y todos se consideraron no relacionados con la vacunación.

No se informaron EAG mortales ni relacionados en el estudio GQM11 entre el D180 y el D365 siguientes a la vacunación en los sujetos del subconjunto de observación.

La misma tendencia de pocos EAG pertenecientes a diversas SOC se observó en el grupo de la TIV.

Los EAG fueron principalmente eventos considerados graves porque requirieron o prolongaron la hospitalización del paciente. La mayoría de los sujetos con EAG se recuperaron.

Se presenta información adicional sobre los EAG en todos los grupos etarios en la sección 2.7.4 Resumen de seguridad clínica, apartado 2.1.3.

EA que terminaron en un retiro del estudio

En total, solo en 2 sujetos se informaron EA que provocaron el retiro del estudio. Un niño de 3 años de edad del grupo de la QIV se retiró del estudio debido a una trombocitopenia que se consideró relacionada con la vacunación (este sujeto se describe más arriba, en la sección de EAG), y 1 adulto de 18 a 60 años de edad se retiró del estudio debido a una fractura de muñeca. No se informó ningún EA que provocara el retiro del estudio en el grupo de la TIV. Se presenta información adicional en la sección 2.7.4 Resumen de seguridad clínica, apartado 2.1.4.1.

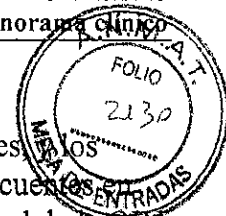
EAIE

Solo 2 sujetos informaron EAIE. Un niño de 3 años de edad del grupo de la QIV experimentó trombocitopenia 9 días después de la vacunación, que se consideró relacionada con la vacunación (este sujeto se describe más arriba en la sección de EAG), y 1 adulto de 20 años de edad experimentó convulsiones 13 días después de la vacunación, evento que se consideró no relacionado con la vacunación. En el grupo de la TIV, solo 1 sujeto (0,2 %) informó un EAIE (neurinitis vestibular). Se presenta información adicional en la sección 2.7.4 Resumen de seguridad clínica, apartado 2.1.4.2.

5.4 Seguridad en grupos y situaciones especiales

Grupo etario

La seguridad se describe por grupo etario a lo largo del presente resumen y los resultados mostraron que el perfil de seguridad de la QIV es satisfactorio y similar al de la TIV en todos los grupos etarios.



Se informaron pocos EA inmediatos, relacionados, potencialmente mortales y mortales. EAIE se informaron en todos los grupos etarios. En general, las RA fueron menos frecuentes en los adultos mayores que en los adultos y los niños y adolescentes. El perfil de seguridad de la QIV fue similar entre los grupos etarios, con la excepción de las reacciones en el lugar de la inyección, como hinchazón, eritema e induración, que se observaron con mayor frecuencia en los niños de 3 a 8 años de edad que en otros grupos etarios, y las reacciones sistémicas solicitadas, que se observaron con menor frecuencia en los adultos mayores de más de 60 años que en los demás grupos etarios. En cuanto a la intensidad, el tiempo hasta el inicio y el número de días de ocurrencia, las tendencias fueron similares en todos los grupos etarios.

Además de los grupos etarios evaluados en los estudios, se evaluó el perfil de seguridad en grupos etarios adicionales para describir con más precisión el modo en que la edad afecta el perfil de seguridad de la QIV, en particular entre los sujetos de más de 65 años y más de 80 años de edad. Los rangos de edad analizados fueron los siguientes: de 18 a 35 años (1315 sujetos), de 36 a 50 años (1021 sujetos), de 51 a 65 años (1192 sujetos), mayores de 65 años (904 sujetos), de 66 a 80 años (830 sujetos) y mayores de 80 años (74 sujetos).

El perfil de seguridad de la QIV fue satisfactorio en todos los grupos etarios adicionales, y similar al de la TIV. No se observaron diferencias en términos de EA inmediatos, RA no graves no solicitadas, EAG, EAG relacionados, potencialmente mortales y mortales, o EAIA.

Sexo

El perfil de seguridad de la QIV fue satisfactorio tanto en hombres como en mujeres, en todos los grupos etarios. Por lo general, las mujeres informaron con más frecuencia las reacciones solicitadas que los hombres entre los sujetos a partir de los 9 años de edad, mientras que entre los niños de 3 a 8 años de edad las frecuencias de las reacciones solicitadas fueron similares. Para los otros parámetros de seguridad, los resultados fueron similares en hombres y mujeres. Las tendencias fueron similares entre los grupos de la QIV y de la TIV.

Vacunación antigripal previa

El perfil de seguridad fue similar en los sujetos que habían recibido anteriormente vacunación antigripal autorizada y en los sujetos que no habían recibido anteriormente ninguna vacuna antigripal, en todos los grupos etarios. Los resultados fueron similares entre los grupos de la QIV y de la TIV.

Esto indica que la vacunación antigripal previa no afectó de manera negativa en el perfil de seguridad de la QIV.

Estado de salud

En los estudios de la QIV, los sujetos con una enfermedad crónica estable eran elegibles para su inclusión, a menos de que hubiera pruebas de trastornos pulmonares, cardiovasculares, hepáticos o renales significativos que pudiesen interferir con la realización o la finalización del estudio. Por lo tanto, las poblaciones del estudio clínico incluyen sujetos de varias categorías de riesgo existentes en la población general, si bien se excluyeron los sujetos inmunocomprometidos. Los sujetos con enfermedades crónicas específicas, considerados como sujetos en riesgo de sufrir complicaciones relacionadas con la gripe, fueron identificados mediante una revisión médica. Las afecciones subyacentes más frecuentes por SOC para todos los grupos erarios fueron: trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos. Entre los niños y adolescentes de 3 a 17 años de edad se

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.



informaron con frecuencia trastornos congénitos, familiares y genéticos, mientras que entre los adultos de 18 a 60 años de edad y los adultos mayores de más de 60 años se informaron trastornos vasculares, trastornos del metabolismo y de la nutrición y trastornos cardíacos.

El perfil de seguridad de la QIV fue satisfactorio en estos sujetos, en todos los grupos etarios. El perfil de seguridad también fue similar en estos sujetos en comparación con la población general y en comparación con los resultados del grupo de la TIV.

Se realizó una revisión sistemática de la bibliografía de las TIV para pacientes con riesgo debido a enfermedades cardiovasculares, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, afecciones que comprometen el sistema inmunitario (cáncer [tumores sólidos y cánceres hematológicos], trasplantes e infección por VIH). La metodología se resume en la sección 4.5.5). Los resultados de esta revisión demuestran que las TIV son seguras y se toleran bien, con RA locales transitorias y sistémicas, en su mayoría, sólo leves. Dado que el perfil de seguridad de la QIV es similar al de la TIV, se espera que los resultados de seguridad de la QIV también sean similares a los de la TIV en personas con afecciones crónicas subyacentes o que afectan al sistema inmunitario.

Región o país

El perfil de seguridad de la QIV fue satisfactorio en todos los países y regiones y, en todos los grupos etarios. Se observó una tendencia hacia frecuencias más bajas de EA no solicitados y reacciones solicitadas en Asia en comparación con otros países/regiones. No obstante, las RA no solicitadas, los EA inmediatos, los EAG y los EAIE se informaron con frecuencias bajas en todos los países y regiones. Estas tendencias también se observaron en el grupo de la TIV en todos los países y regiones.

Se presenta información adicional sobre la seguridad en subpoblaciones en la sección 2.7.4 Resumen de seguridad clínica, apartados 5.1 y 5.2.

5.5 Uso durante el embarazo y lactancia

No se realizaron estudios con la QIV en mujeres embarazadas; sin embargo, los datos en animales no mostraron ningún efecto en el embarazo (vea la sección 2.4 Panorama no clínico).

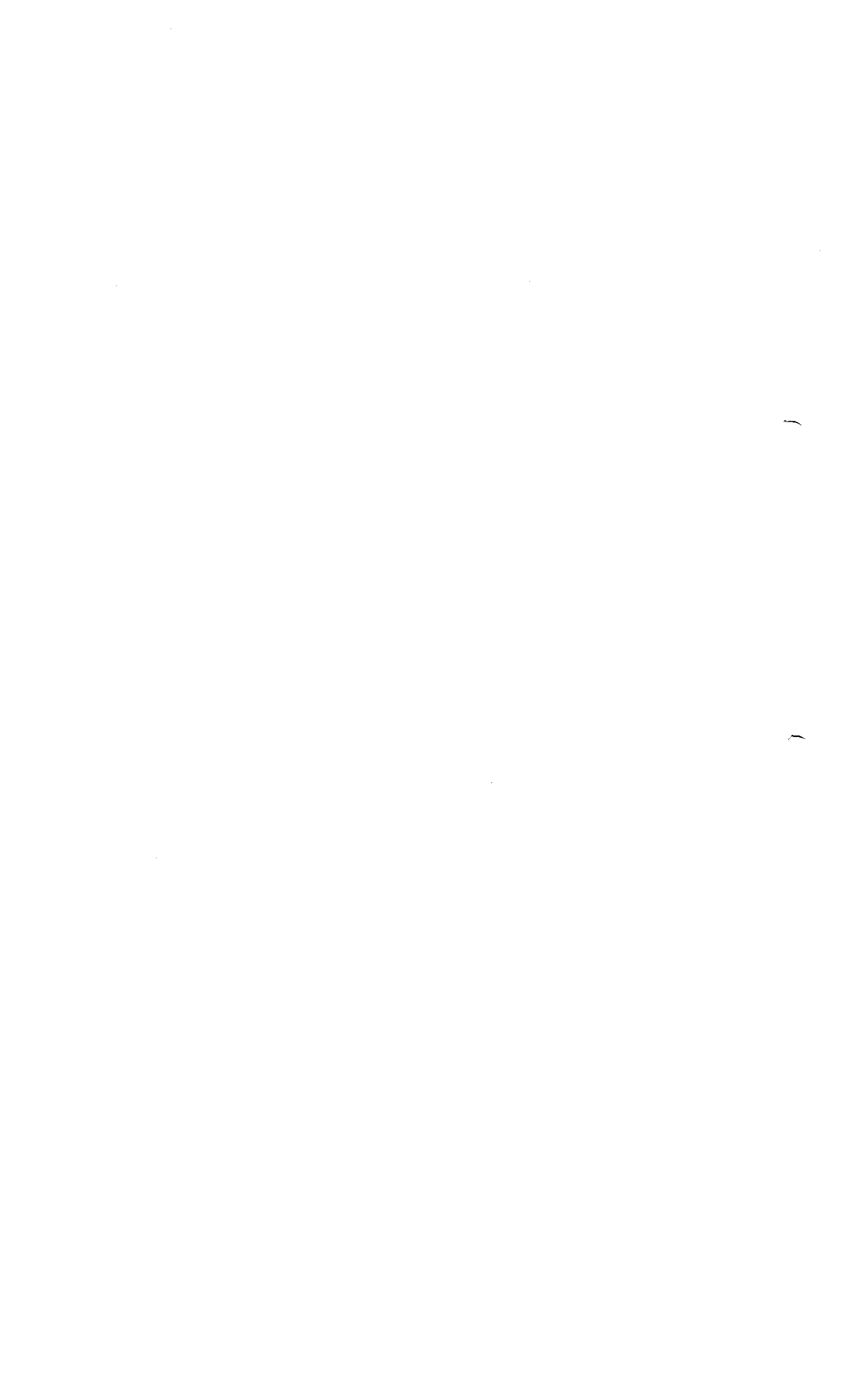
Además, ninguno de los datos del uso mundial de las vacunas antigripales inactivadas en mujeres embarazadas ni de la experiencia del uso de la TIV en países donde las vacunas antigripales inactivadas se recomiendan en todas las etapas del embarazo indican resultados adversos fetales ni maternos atribuibles a la vacuna (61) (62) (63) (64) (65) (66) (67) (68) (69) (70) (71) (72) (73) (74) (75) (76) (77) (78) (79) (80) (81) (82) (83) (84) (85) (86) (87) (88).

No existen datos de recién nacidos/niños amamantados por mujeres vacunadas con la QIV durante el período de lactancia. No obstante, con base en la experiencia con las vacunas antigripales inactivadas, no existen problemas de seguridad para el uso de la QIV durante la lactancia.

5.6 Conclusiones de seguridad

El perfil de seguridad de la QIV es satisfactorio y equiparable al de la TIV.

La QIV es segura y se tolera bien en todos los grupos etarios, incluidos los adultos mayores de más de 60 años de edad.





La reacción solicitada en el lugar de la inyección informada con más frecuencia dentro de los 7 días siguientes a la vacunación con la QIV fue dolor en el lugar de la inyección (25,8 % a 56,5 %). La mayoría de las reacciones solicitadas en el lugar de la inyección fueron de grado 1, se produjeron en los 3 días siguientes a la vacunación y se prolongaron entre 1 y 3 días.

Las reacciones sistémicas solicitadas informadas con más frecuencia dentro de los 7 días siguientes a la vacunación con la QIV fueron cefalea (15,6 % a 27,8 %), malestar general (9,3 % a 30,7 %) y mialgia (13,9 % a 29,1 %). La mayoría de las reacciones sistémicas solicitadas fueron de grado 1, se produjeron dentro de los 3 días siguientes a la vacunación y se prolongaron entre 1 y 3 días.

Los porcentajes de sujetos con RA no graves no solicitadas fueron bajos (poco frecuentes o raras); con trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (incluyendo principalmente prurito) como las RA no graves no solicitadas que se informaron con más frecuencia en las SOC.

Unos pocos sujetos en todos los grupos etarios experimentaron EAG dentro de los 21/28 días siguientes a la vacunación con la QIV y solo uno fue evaluado como relacionado con la vacunación. Otros sujetos también experimentaron EAG entre el D21 y el D180 siguientes a la vacunación, ninguno de los cuales se evaluó como relacionado con la vacunación. No se produjeron EAG mortales ni relacionados entre el D180 y el D365 siguientes a la vacunación en el subconjunto de sujetos adultos y adultos mayores.

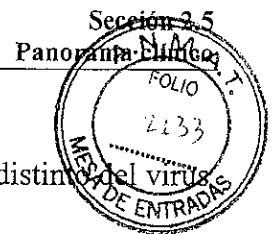
Solo dos sujetos informaron EAIE y EA que provocaron el abandono del estudio.

El perfil de seguridad fue similar, en general, independientemente del sexo, del estado de vacunación antigripal previo o del país/región, y no se observaron problemas de seguridad en ninguna de estas subpoblaciones. La QIV también fue segura en los sujetos considerados en riesgo de sufrir complicaciones relacionadas con la gripe debido enfermedades crónicas subyacentes que se informaron con más frecuencia en clases de órganos y sistemas de trastornos vasculares, trastornos del metabolismo y de la nutrición, trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos y trastornos cardíacos. El perfil de seguridad de la QIV en estos sujetos fue equiparable al de la TIV y al de la población general del estudio.

6 Conclusiones sobre los riesgos y beneficios

En todo el mundo, los virus de la gripe A y de la gripe B son causas comunes de epidemias anuales que ocasionan morbilidad y mortalidad considerables en el ser humano. Durante una epidemia estacional, las cepas gripales B se observan de manera constante, principalmente durante las últimas semanas de la temporada de gripe. Si bien se atribuye una mayor carga de la enfermedad a los virus de la gripe A que a los virus de la gripe B en la mayoría de los países y temporadas, sin embargo, la infección por gripe B causa hospitalizaciones por neumonía y gripe todos los años y en todos los grupos etarios, de manera más marcada en niños mayores y adultos jóvenes, y da lugar a enfermedad grave y mortalidad excesiva principalmente entre los adultos mayores.

En las últimas décadas, han circulado de forma concurrente a nivel mundial y con diferente prevalencia 2 linajes distintos del virus de la gripe B, el linaje B Victoria y el linaje B Yamagata. Predecir qué linaje será el dominante constituye un desafío, y en algunas temporadas el linaje



elegido para las vacunas trivalentes, que contienen solo una cepa del virus B, fue distinto del virus de la gripe B predominante en circulación.

Dado que hay una reactividad cruzada limitada entre los dos linajes B, la inclusión de la cepa de la gripe B incorrecta en la TIV ofrece protección deficiente contra las cepas circulantes del linaje opuesto. Por lo tanto, la efectividad contra la cepa B del virus de la gripe se reduce cuando el linaje B contenido en la vacuna no coincide con el linaje B circulante. La mejora de la composición de la vacuna antigripal mediante la inclusión de cepas B que representen a ambos linajes además de los dos subtipos de gripe A parece necesaria. El solicitante ha desarrollado una vacuna antigripal tetravalente de virión fraccionado inactivada, la QIV, que está compuesta por las dos cepas de tipo A (A/H1N1 y A/H3N2) y las dos cepas de tipo B (una del linaje B Victoria y la otra del linaje B Yamagata), basándose en el mismo proceso de elaboración utilizado para la TIV estacional autorizada, elaborada por Sanofi Pasteur Francia. La principal diferencia entre las formulaciones de la QIV y la TIV es la inclusión de una cuarta cepa gripal en la vacuna.

El objetivo del desarrollo clínico de la QIV era demostrar que la QIV es capaz de inducir una respuesta inmunitaria a las 4 cepas gripales simultáneamente, entre ellas A/H1N1, A/H3N2 y 2 cepas B (1 de cada uno de los linajes Yamagata y Victoria) y ofrecer, de ese modo, una alternativa útil a la TIV en términos de protección contra ambos linajes B simultáneamente, sin comprometer la seguridad ni la inmunogenicidad de la vacuna.

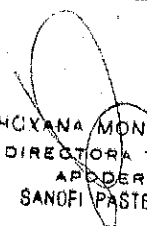
Con base en los datos clínicos disponibles, la QIV está indicada para la inmunización activa contra la infección por gripe causada por virus gripales de los tipos A y B contenidos en la vacuna, en sujetos a partir de los 3 años de edad.

Beneficios

La QIV ofrece a los receptores de la vacuna protección contra los linajes B circulantes en cualquier temporada dada. Desde una perspectiva de salud pública, se prevé una reducción en el número de casos de gripe como resultado de menos campañas estacionales de vacunación sin correspondencia y, por lo tanto, una reducción de la morbilidad y mortalidad relacionadas con la gripe. En el estudio GQM11, el análisis de inmunogenicidad a los 6 y 12 meses después de la vacunación en los sujetos de un subconjunto de observación demostró que la QIV indujo una respuesta inmunitaria que duró 12 meses.

Con base en nuestros datos, la QIV es tan inmunogénica como la TIV para cada una de las 3 cepas gripales compartidas, y no se demostró ningún efecto en la respuesta inmunitaria contra las otras cepas de la vacuna. Además, aunque una cepa B induce la producción de anticuerpos con cierta reactividad cruzada contra la cepa del linaje B opuesto, los datos demuestran que la respuesta de anticuerpos contra cada linaje B es superior después de la vacunación con la QIV que después de la vacunación con una TIV que contiene un solo linaje B. Estos datos indican el potencial de la QIV para ofrecer una respuesta de anticuerpos superior contra ambos linajes de la gripe B simultáneamente y, por lo tanto, una protección más amplia, en comparación con la TIV.

Además, la QIV indujo una respuesta inmunitaria satisfactoria similar a la de la TIV en todos los grupos etarios, independientemente del estado serológico inicial, del estado de vacunación antigripal previo o de la presencia de enfermedad crónica subyacente.


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APROBADA
SANOFI PASTEUR S. A.

