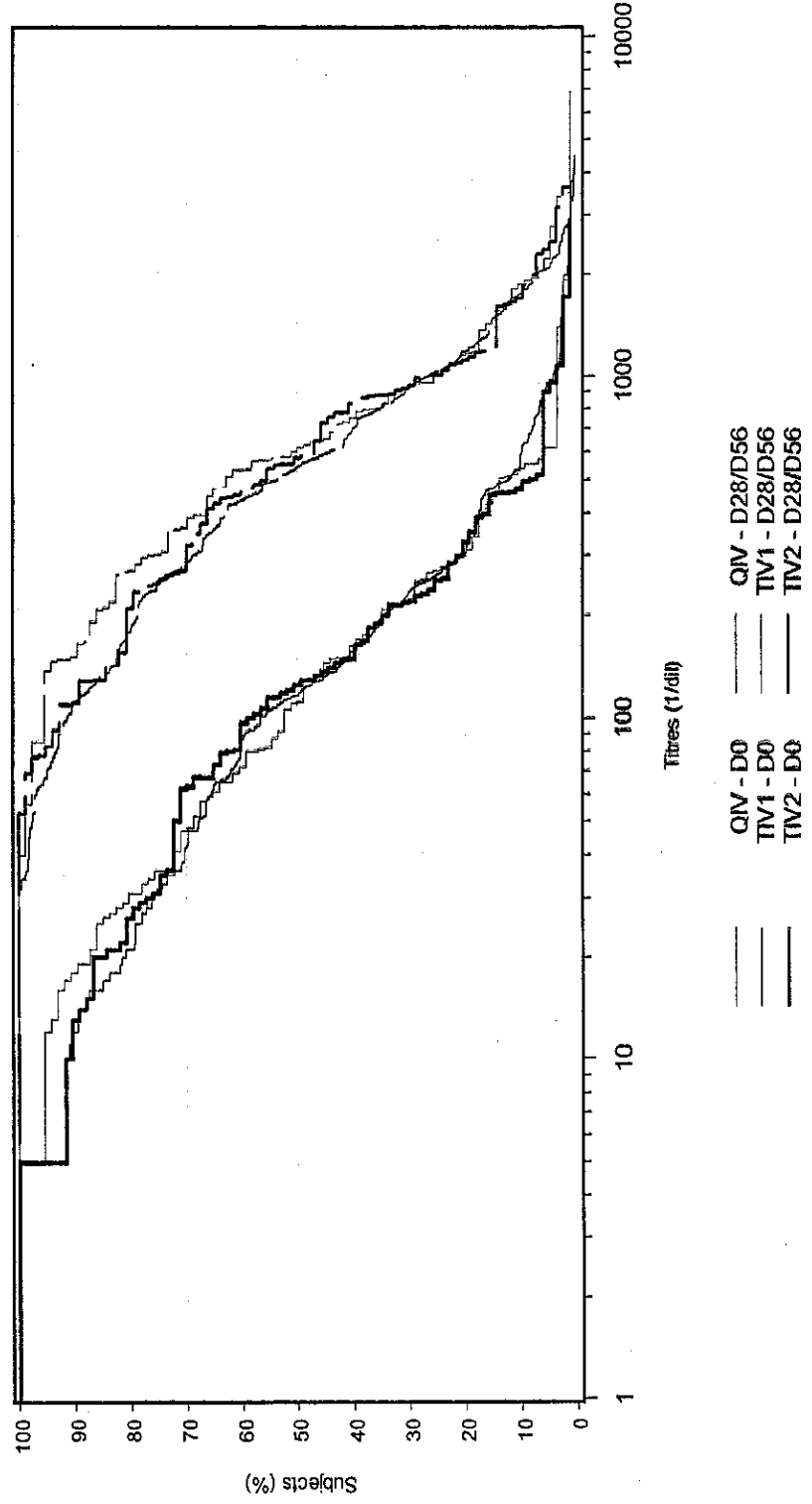


Figura 26: Estudio GQM02 Análisis de SN, RCDC, Anticuerpos anti-HA de la cepa A/Texas/50/2012 (H3N2), FAS de SN



Fuente: Reproducido de la sección 5.3.5.1 Informe de GQM02, figura 9.14.

ROXANA MONTEILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.



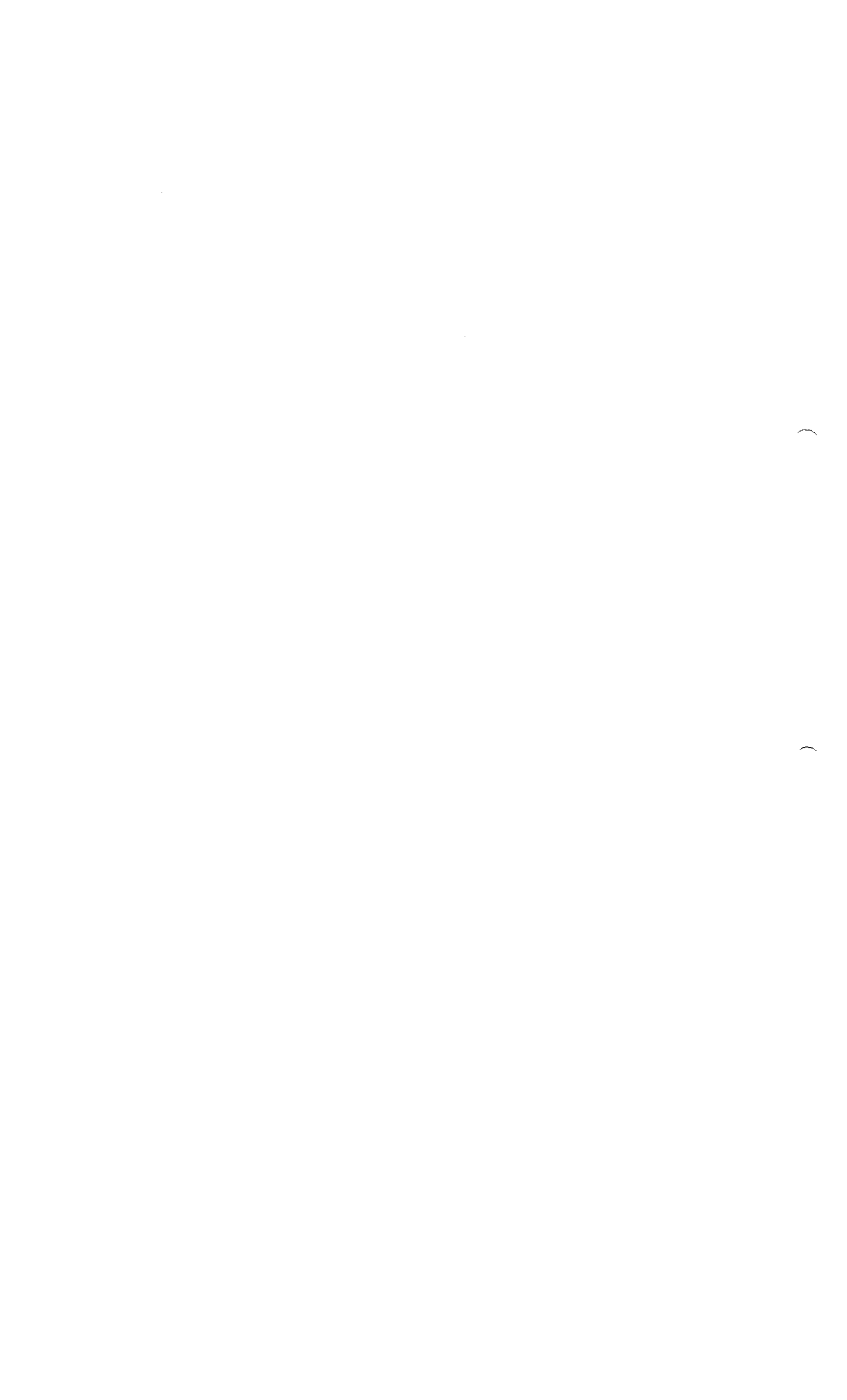
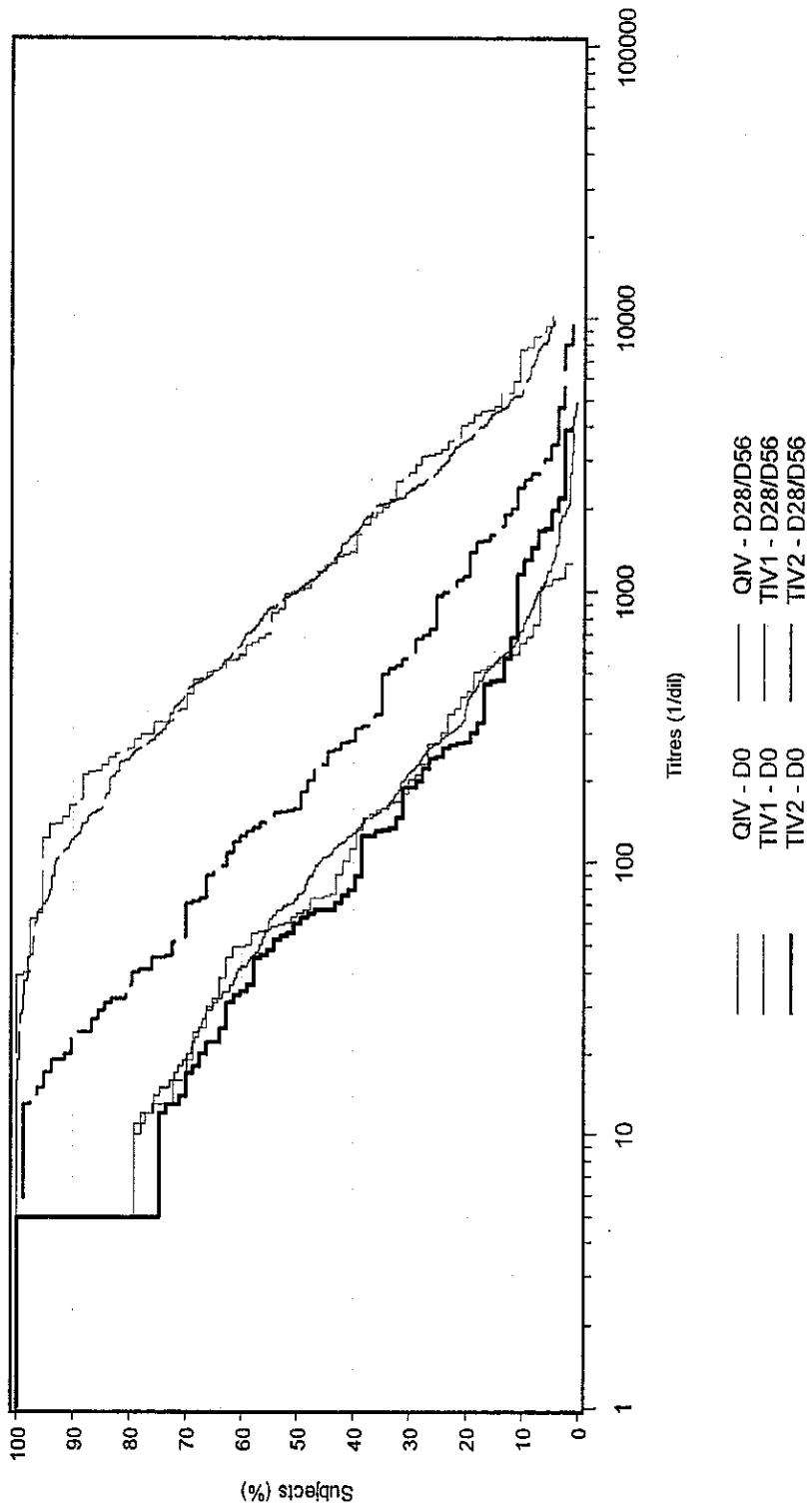


Figura 27: Estudio GQM02 Análisis de SN, RCDC, Anticuerpos anti-HA de la cepa B/Brisbane/60/2008 (B), FAS de SN



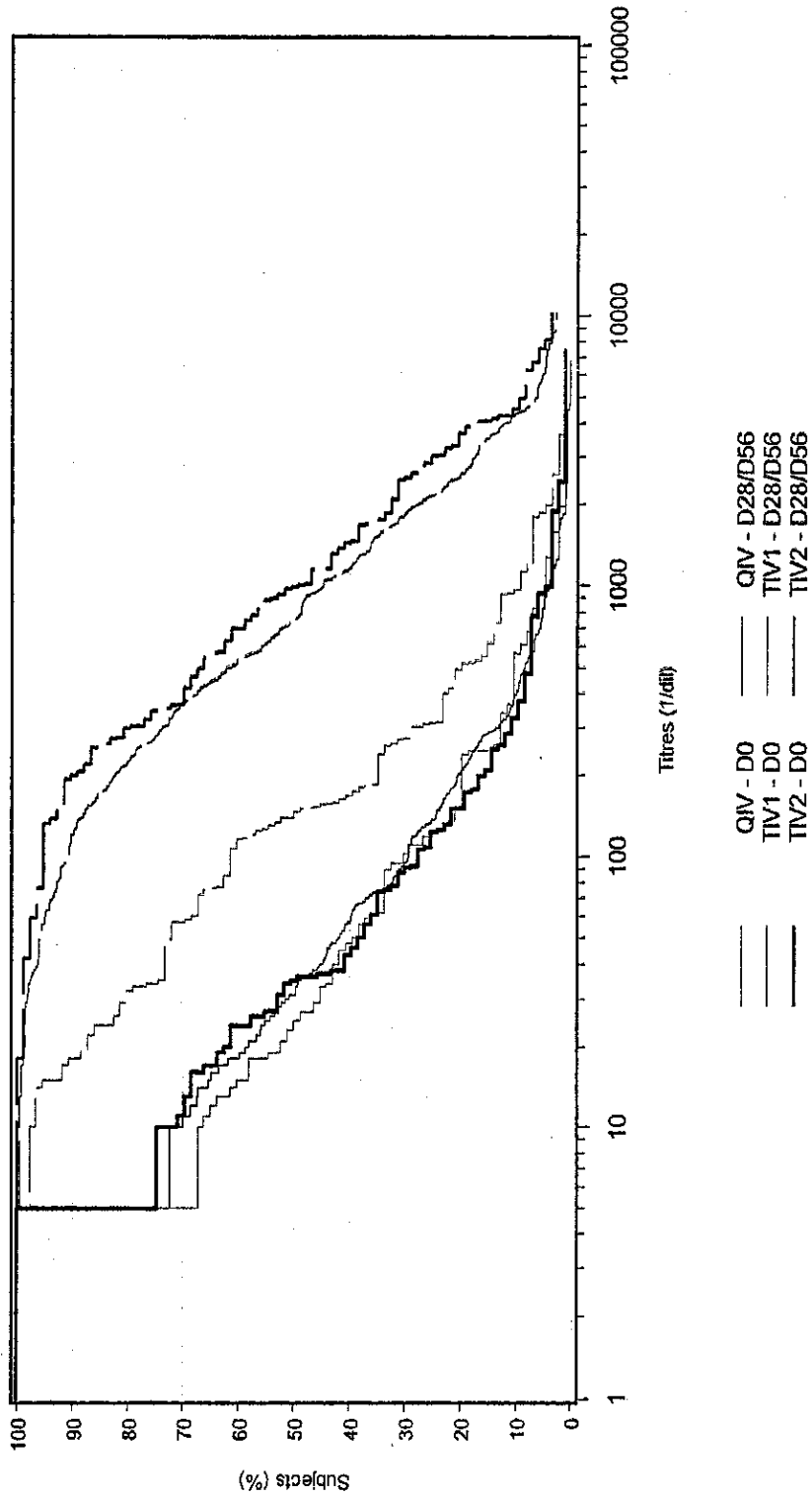
Fuente: Reproducido de la sección 5.3.5.1 Informe de GQM02, figura 9.15.

ROYANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.





Figura 28: Estudio GQM02 Análisis de SN, RCDC, Anticuerpos anti-HA de la cepa B/Massachusetts/02/2012 (B), FAS de SN



Fuente: Reproducido de la sección 5.3.5.1 Informe de GQM02, figura 9.16.

ROMANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.

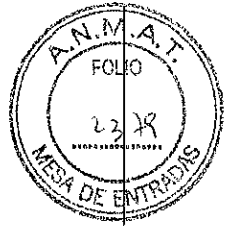
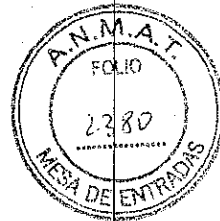


Tabla 29: Estudio GQM02 Método de ELLA, títulos de anticuerpos anti-NA NI frente a la TIV, FAS anti-NA

	TIVI (N = 67)	TIV2 (N = 66)
D0		
M	67	66
Media geométrica de los títulos	47,7	60,9
(IC del 95 %)	(29,1; 78,1)	(39,0; 95,0)
Sujetos con títulos <10 (1/dil): n (%)	24 (35,8)	15 (22,7)
Sujetos con títulos ≥10 (1/dil): n (%)	43 (64,2)	51 (77,3)
(IC del 95 %)	(51,5; 75,5)	(65,3; 86,7)
Sujetos con títulos ≥20 (1/dil): n (%)	43 (64,2)	45 (68,2)
(IC del 95 %)	(51,5; 75,5)	(55,6; 79,1)
Sujetos con títulos ≥40 (1/dil): n (%)	36 (53,7)	42 (63,6)
(IC del 95 %)	(41,1; 66,0)	(50,9; 75,1)
Sujetos con títulos ≥80 (1/dil): n (%)	34 (50,7)	37 (56,1)
(IC del 95 %)	(38,2; 63,2)	(43,3; 68,3)
D28-D56*		
M*	67	66
Sujetos con títulos <10 (1/dil): n (%)	10 (14,9)	5 (7,6)
Sujetos con títulos ≥10 (1/dil): n (%)	57 (85,1)	61 (92,4)
(IC del 95 %)	(74,3; 92,6)	(83,2; 97,5)
Sujetos con títulos ≥20 (1/dil): n (%)	52 (77,6)	56 (84,8)
(IC del 95 %)	(65,8; 86,9)	(73,9; 92,5)

Continúa

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.



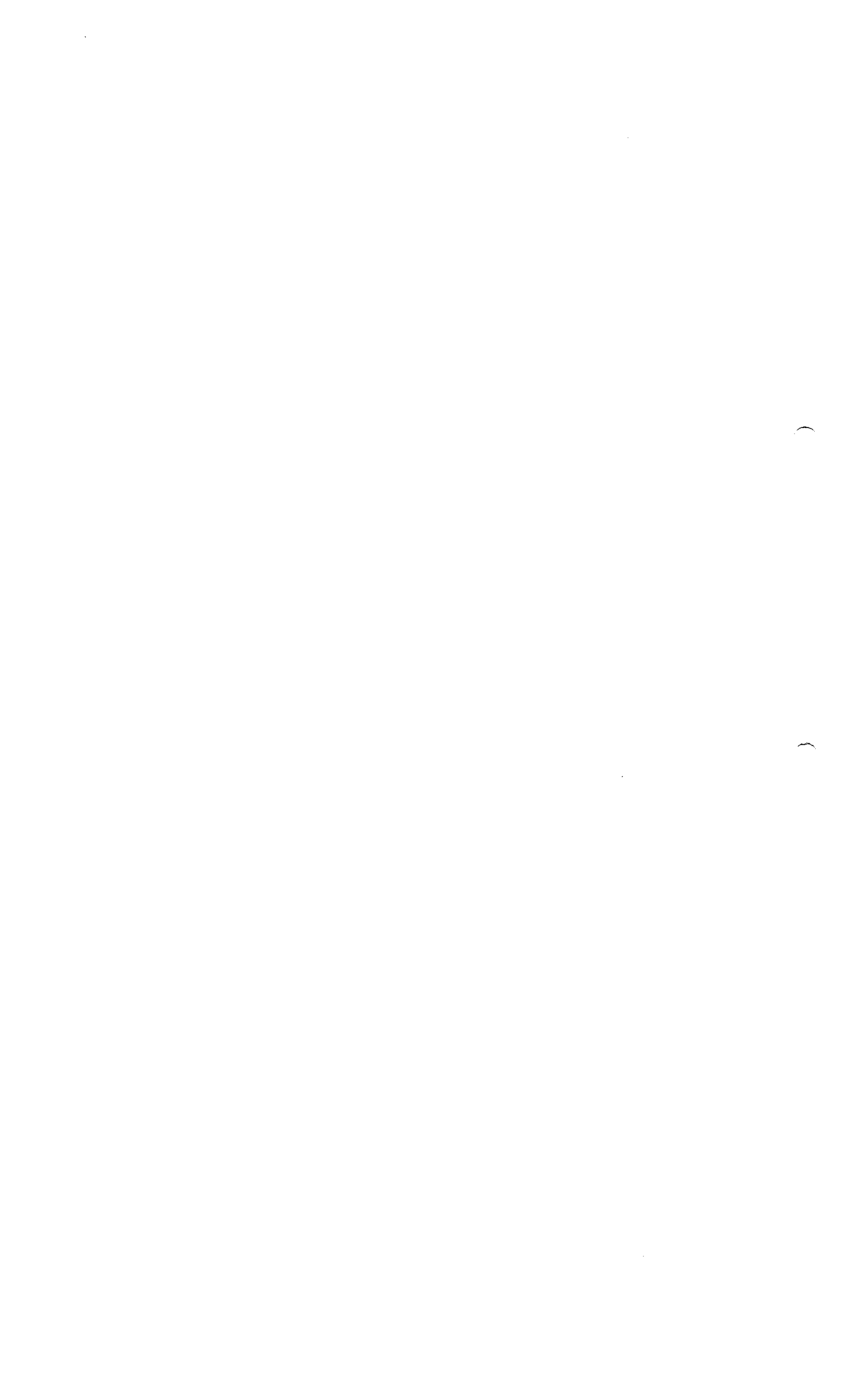


Tabla 29: Estudio GQM02 Método de ELLA, títulos de anticuerpos anti-NA N1 frente a la TIV, FAS anti-NA

	TIV1 (N = 67)	TIV2 (N = 66)
Sujetos con títulos ≥ 40 (I/dil): n (%) (IC del 95 %)	51 (76,1) (64,1; 85,7)	54 (81,8) (70,4; 90,2)
Sujetos con títulos ≥ 80 (I/dil): n (%) (IC del 95 %)	45 (67,2) (54,6; 78,2)	51 (77,3) (65,3; 86,7)
D28-D56*/D0		
M	67	66
Aumento ≥ 2 veces: n/M	45/67	53/66
%	67,2	80,3
(IC del 95 %)	(54,6; 78,2)	(68,7; 89,1)
Aumento ≥ 4 veces: n/M	30/67	27/66
%	44,8	40,9
(IC del 95 %)	(32,6; 57,4)	(29,0; 53,7)
Media geométrica de la proporción individual (IC del 95 %)	2,73 (2,03; 3,67)	2,90 (2,39; 3,53)

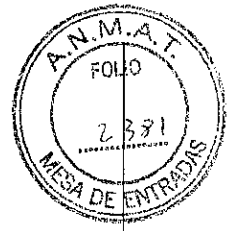
*D28-D56: D28 para sujetos primovacunados y D56 para sujetos no primovacunados.

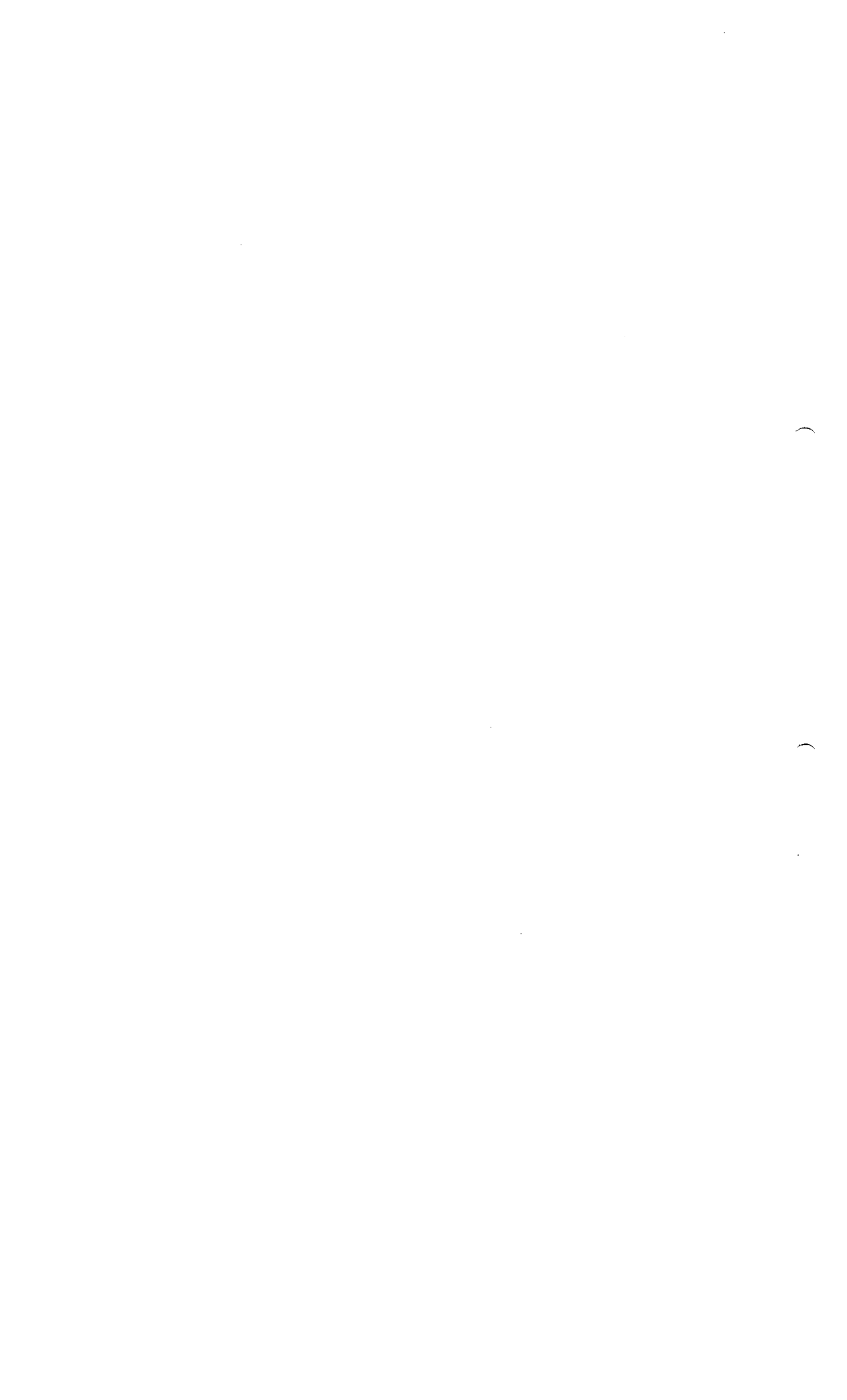
M: número de sujetos disponibles para el criterio de valoración

IC: intervalo de confianza.

Fuente: Modificado de la sección 5.3.5.1 Informe de GQM02, tabla 9.140.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.







9 Lista de referencias

- 1 EMA Guideline on influenza vaccines. Non-clinical and clinical module (EMA/CHMP/VWP/457259/2014) dated July 2014.
- 2 Nougarede N, Bisceglia H, Rozières A, Goujon C, Boudet F, Laurent P et al. Nine microg intradermal influenza vaccine and 15 microg intramuscular influenza vaccine induce similar cellular and humoral immune responses in adults. *Hum Vaccin Immunother.* 2014;10(9):2713-20.
- 3 EMA Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines (CPMP/BWP/214/96) dated 12 March 1997
- 4 European Medicines Agency (EMA) and Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Guideline on the choice of the non-inferiority margin (EMEA/CPMP/EWP/2158/99) dated 27 July 2005.
- 5 Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry. Clinical Data Needed to Support the Licensure of Seasonal Inactivated Influenza Vaccines. May 2007.
- 6 Newcombe RG. Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods, *Statistics in Medicine*, (1998) 17, 857-872
- 7 Lu C-Y, Ferracin C, Chiu C-H, Lavis N, Huang C-H, Huang, L-M. Immunogenicity and safety of a quadrivalent influenza vaccine in children and adolescents in Taiwan: a phase III open-label trial. *Trials Vaccinol.* 2016;5:48-52.
- 8 European Medicines Agency (EMA). Interim guidance on enhanced safety surveillance for seasonal influenza vaccine in the EU. (EMA/PRAC/222346/2014) dated 10 April 2014.
- 9 Chuaychoo B, Wongsurakiat P, Nana A, Kositanont U, Maranetra KN. The immunogenicity of intradermal influenza vaccination in COPD patients. *Vaccine* 2010;28:4045-51
- 10 Romanowska M, et al. Antibody response to influenza vaccination in patients suffering from asthma. *J Physiol Pharmacol.* 2007;58(Suppl 5):583-9
- 11 McElhaney JE, Herre JM, Lawson ML, Cole SK, Burke BL, Hooton JW. Effect of congestive heart failure on humoral and ex vivo cellular immune responses to influenza vaccination in older adults. *Vaccine.* 2004;22(5-6):681-8.
- 12 Keshtkar-Jahromi M, Vakili H, Rahnavardi M, Gholamin S, Razavi SM, Eskandari A, Sadeghi R, Vatan-Pour H, Keshtkar-Jahromi M, Haghoghat B, Ghaffaripour M, Mokhtari-Azad T. Antibody response to influenza immunization in coronary artery disease patients: a controlled trial. *Vaccine* 2010;28:110-113
- 13 Grilli G, Fuiano L, Biasio LR, et al. Simultaneous influenza and pneumococcal vaccination in elderly individuals. *Eur J Epidemiol.* 1997;13(3):287-91.
- 14 Zimmermann U, Gavazzi G, Richard P, Eymin C, Soubeyrand B, Baudin M. Immunogenicity and safety of a booster dose of diphtheria, tetanus, Acellular pertussis and inactivated poliomyelitis vaccine (Tdap-IPV; Repevax) administered concomitantly versus



non-concomitantly with an influenza vaccine (Vaxigrip) to adults aged 60 years: an open label, randomised trial. *Vaccine*. 2013;31(11):1496-502.

- 15 Kerzner B, Murray AV, Cheng E, Ifle R, Harvey PR, Tomlinson M. Safety and immunogenicity profile of the concomitant administration of ZOSTAVAX and inactivated influenza vaccine in adults aged 50 and older. *J Am Geriatr Soc*. 2007; 55:1499 - 507.


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TECNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.





Sección 2.7.4 Resumen de seguridad clínica

Índice

Lista de tablas	4
Lista de listas.....	6
Lista de Abreviaturas.....	7
Preámbulo	8
1 Exposición al fármaco	8
1.1 Plan general de evaluación de la seguridad	8
1.1.1 Panorama de los estudios de seguridad	8
1.1.2 Metodología y parámetros de seguridad.....	13
1.1.2.1 Reacciones inmediatas	13
1.1.2.2 Reacciones solicitadas.....	13
1.1.2.3 Eventos adversos no serios no solicitados	15
1.1.2.4 Eventos adversos que provocaron el retiro	15
1.1.2.5 Eventos adversos graves (serios)	16
1.1.2.6 Evento adverso de interés especial.....	16
1.1.3 Objetivos del estudio	17
1.1.4 Estrategia de integración de los datos de seguridad	17
1.1.4.1 Justificación del análisis integrado de seguridad	17
1.1.4.2 Objetivos del análisis integrado de seguridad	19
1.1.4.3 Criterios de valoración del análisis integrado de seguridad	19
1.1.4.4 Conjuntos de análisis.....	19
1.1.4.5 Manejo de datos faltantes o incompletos	20
1.1.4.6 Métodos de evaluación de la seguridad	20
1.2 Extensión general de la exposición.....	20
1.3 Demografía y otras características de la población del estudio	22
2 Eventos adversos	26
2.1 Análisis de los eventos adversos	26
2.1.1 Eventos adversos frecuentes	26



2.1.1.1 Panorama de seguridad 31

2.1.1.2 Panorama de seguridad después de 1 y 2 inyecciones 31

2.1.1.3 EA inmediatos no solicitados 34

2.1.1.4 Reacciones solicitadas en el lugar de la inyección 35

2.1.1.5 Reacciones sistémicas solicitadas 40

2.1.1.6 Eventos adversos y reacciones adversas no graves, no solicitados 45

2.1.2 Muertes 55

2.1.3 Otros eventos adversos graves (serios) 56

2.1.3.1 Eventos adversos graves en los 21/28 días siguientes a la inyección 56

2.1.3.2 Eventos adversos graves en los 6 meses siguientes a la inyección 60

2.1.3.3 Eventos adversos graves mortales y relacionados entre el D180 y el D365 siguientes a la inyección (estudio GQM11) 61

2.1.4 Otros eventos adversos significativos 61

2.1.4.1 EA que terminaron en un retiro del estudio 61

2.1.4.2 Eventos adversos de interés especial (AESI) 62

2.1.5 Análisis de eventos adversos por sistema de órganos o síndrome 62

2.2 Descripciones 62

3 Evaluaciones de laboratorio clínico 63

4 Signos vitales, hallazgos físicos y otras observaciones relacionadas con la seguridad 63

5 Seguridad en grupos y situaciones especiales 63

5.1 Factores intrínsecos 63

5.1.1 Seguridad por grupo etario 63

5.1.2 Seguridad por sexo 65

5.1.3 Seguridad según el estado de vacunación antigripal previo 67

5.1.4 Seguridad en sujetos en riesgo de sufrir complicaciones relacionadas con la gripe 69

5.2 Factores extrínsecos 71

5.2.1 Seguridad por región 71

5.3 Interacciones medicamentosas 73

5.4 Uso durante el embarazo y la lactancia 74


5.5 Sobredosis 74

5.6 Abuso de fármacos 74

5.7 Abstinencia y rebote 74

5.8 Efectos sobre la capacidad para conducir o para operar maquinaria o deterioro de la capacidad mental 74

6 Datos posteriores a la comercialización 75


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.

(

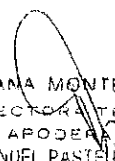
]

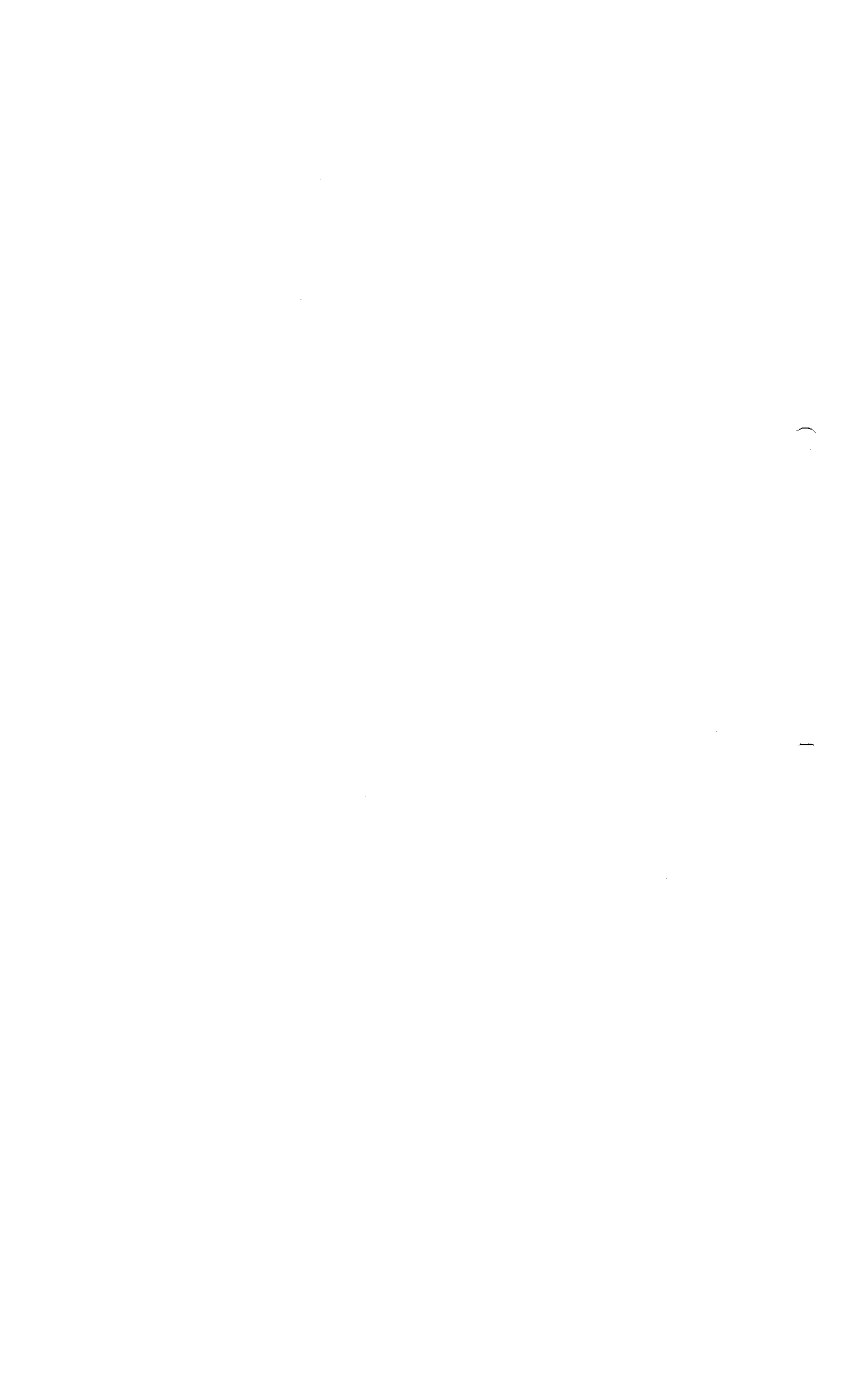


7 Conclusiones de seguridad.....

8 Anexo77

9 Lista de referencias98


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.





Lista de tablas

Tabla 1: Resumen del diseño y de los objetivos de seguridad de los estudios de fase III que respaldan el desarrollo de la vacuna antigripal tetravalente	10
Tabla 2: Reacciones solicitadas en el lugar de la inyección: terminología, definiciones y escalas de intensidad.....	14
Tabla 3: Reacciones sistémicas solicitadas: terminología, definiciones y escalas de intensidad (para todos los sujetos)	15
Tabla 4: Sujetos que recibieron al menos 1 inyección de la QIV Conjunto de análisis de seguridad	21
Tabla 5: Tamaño de la base de datos de seguridad	22
Tabla 6: Características de los sujetos al inicio según el grupo de vacuna inyectada, Grupos etarios, Conjunto de análisis de seguridad	23
Tabla 7: Panorama de seguridad en los 6 meses siguientes a la vacunación por grupo etario, grupos etarios: conjunto de análisis de seguridad	27
Tabla 8: Panorama de seguridad y EAG después de la inyección 1 y 2, Conjunto de análisis de seguridad: sujetos que recibieron 2 inyecciones	32
Tabla 9: Reacciones solicitadas en el lugar de la inyección tras la vacunación, por intensidad máxima durante el período solicitado: grupos etarios, conjunto de análisis de seguridad.....	36
Tabla 10: Reacciones sistémicas solicitadas tras la vacunación, por intensidad máxima durante el período solicitado; grupos etarios; conjunto de análisis de seguridad	41
Tabla 11: Frecuencia de las reacciones adversas no solicitadas en los 21 días siguientes a la vacunación con la QIV y con la TIV en adultos de 18 a 60 años de edad	49
Tabla 12: Frecuencia de las reacciones adversas no solicitadas en los 21 días siguientes a la vacunación con la QIV en comparación con la TIV en adultos mayores de >60 años de edad.....	51
Tabla 13: Frecuencia de las reacciones adversas no solicitadas en los 21 días siguientes a la vacunación con la QIV en comparación con la TIV en niños y adolescentes de 9 a 17 años de edad	52
Tabla 14: Frecuencia de las reacciones adversas no solicitadas en los 28 días siguientes a la vacunación con la QIV en comparación con la TIV en niños de 3 a 8 años de edad.....	52
Tabla 15: EAG en los 21/28 días siguientes a la vacunación, por clase de órganos y sistemas y término preferido: grupos etarios, conjunto de análisis de seguridad	57
Tabla 16: RA informadas después del uso comercial de la TIV	76
Tabla 17: EA no graves, no solicitados frecuentes en los 21/28 días siguientes a la vacunación, por clase de órganos y sistemas y término preferido; grupos etarios, conjunto de análisis de seguridad	78



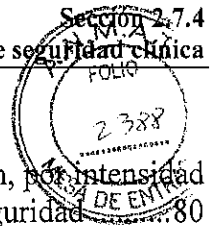


Tabla 18: EA no graves, no solicitados en los 21/28 días siguientes a la vacunación, por intensidad máxima, momento de inicio y duración; grupos etarios, conjunto de análisis de seguridad80

Tabla 19: RA no graves, no solicitadas en los 21/28 días siguientes a la vacunación, por clase de órganos y sistemas y término preferido; grupos etarios, conjunto de análisis de seguridad83

Tabla 20: RA no graves, no solicitadas en los 21/28 días siguientes a la vacunación, por intensidad máxima, momento de inicio y duración; grupos etarios, conjunto de análisis de seguridad92


ROYANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.



Lista de listas

Lista1: EAG mortales o potencialmente mortales en el plazo de 6 meses; conjunto de análisis de seguridad.....95

Lista2: EAG relacionados en el plazo de 6 meses, conjunto de análisis de seguridad.....97





Lista de Abreviaturas

EA	evento adverso
EAIE	eventos adversos de interés especial
RA	reacción adversa
IC	intervalo de confianza
CSR	informe de estudio clínico
D	día
DC	diario
CRF electrónico	formulario electrónico de recolección de datos
EMA	Agencia Europea de Medicamentos.
UE	Unión Europea
FVFS	primera visita del primer sujeto
GBS	síndrome de Guillain-Barré
IM	intramuscular
LCLS	último contacto del último sujeto
LLT	término de nivel más bajo
MedDRA	Diccionario Médico para Actividades Regulatorias
PT	término preferido
QIV	vacuna antigripal tetravalente
EAG	evento adverso serio
SafAS	conjunto de análisis de seguridad
SC	subcutáneo/a
SD	desviación estándar
SOC	clase de órganos y sistemas
Tdap-IPV	vacuna contra tétanos, difteria, tos ferina, polio
TIV	vacuna antigripal trivalente
OMS	Organización Mundial de la Salud





Preámbulo

Sanofi Pasteur ha estado produciendo una vacuna antigripal trivalente de virión fraccionado inactivada que contiene dos variantes del subtipo A (H1N1 y H3N2) y una variante del subtipo B, de conformidad con las recomendaciones de composición de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la gripe estacional, con vistas a proteger a la población contra las cepas que se prevé que circulen en la próxima temporada de gripe.

Durante las últimas dos décadas, dos variantes antigénicas principales de los virus de la gripe B dominaron el panorama epidemiológico. Éstas evolucionaron como linajes distintos, el linaje B/Victoria/2/87 (linaje Victoria), predominante durante la década de 1980 y, posteriormente, el linaje B/Yamagata/16/88 (linaje Yamagata), que circulaba durante la década de 1990. El linaje Victoria continuó circulando en China y el sudeste de Asia, pero no se aisló nuevamente en otras partes del mundo hasta 2001, cuando ambos linajes resurgieron en Canadá y Estados Unidos. Desde entonces, tanto el linaje Victoria como el linaje Yamagata han estado circulando en todo el mundo, con intensidad variable.

Es difícil predecir qué cepa de tipo B predominará la próxima temporada, y la efectividad de la vacuna antigripal depende de que se seleccionen correctamente cepas que coincidan con las que estén en circulación. Una vacuna antigripal tetravalente (QIV) que contenga ambos linajes B podría ayudar a superar el problema de la discrepancia entre linajes de la cepa B, además de ofrecer una mejor protección contra la gripe estacional.

Por consiguiente, Sanofi Pasteur desarrolló una vacuna antigripal tetravalente de virión fraccionado inactivada que contiene 15 µg de hemaglutinina (HA) de cada una de las dos cepas de tipo A (A/H1N1 y A/H3N2) y de cada una de las dos cepas de tipo B (una del linaje B/Victoria y otra del linaje B/Yamagata), con base en el proceso de elaboración y de control utilizado para la actual vacuna antigripal trivalente (TIV) estacional autorizada, elaborada por Sanofi Pasteur Francia.

1 Exposición al fármaco

1.1 Plan general de evaluación de la seguridad

1.1.1 Panorama de los estudios de seguridad

El perfil de seguridad de la QIV se evaluó en 5 estudios de fase III (estudios GQM11, GQM02, GQM01 (1), GQM04 (2) y GQM09 (3)), realizados en adultos de 18 a 60 años de edad, adultos mayores de más de 60 años y niños y adolescentes de entre 3 y 17 años de edad. La seguridad se evaluó en todos los estudios clínicos de conformidad con las directrices de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (4).

Los datos de seguridad de los 5 estudios se pudieron analizar en un análisis integrado, ya que la seguridad se evaluó mediante métodos similares en los 5 estudios. La justificación y la estrategia





para el análisis integrado se presentan en la sección 1.1.4. El perfil de seguridad de la QIV describe por grupo etario con base en los datos agrupados de varios estudios para sujetos a partir de los 9 años de edad, y con base en los datos de un estudio individual de los sujetos de 3 a 8 años de edad, cuyos datos de seguridad estaban disponibles únicamente del estudio GQM02 (vea la sección 1.1.4.1 para conocer los grupos etarios de cada estudio).

De conformidad con la directriz preliminar sobre vacunas antigripales, módulos clínico y no clínico, se utilizó la TIV estacional elaborada por Sanofi Pasteur Francia en la Unión Europea (UE) como comparador para evaluar la seguridad de la QIV (5). Se presenta más información sobre la justificación del uso de la TIV como comparador en la sección 2.7.3 Resumen de eficacia clínica, apartado 1.1.

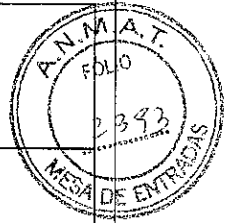
Los objetivos principales y el diseño de los estudios clínicos que proporcionaron los datos de seguridad se presentan en la Tabla 1.

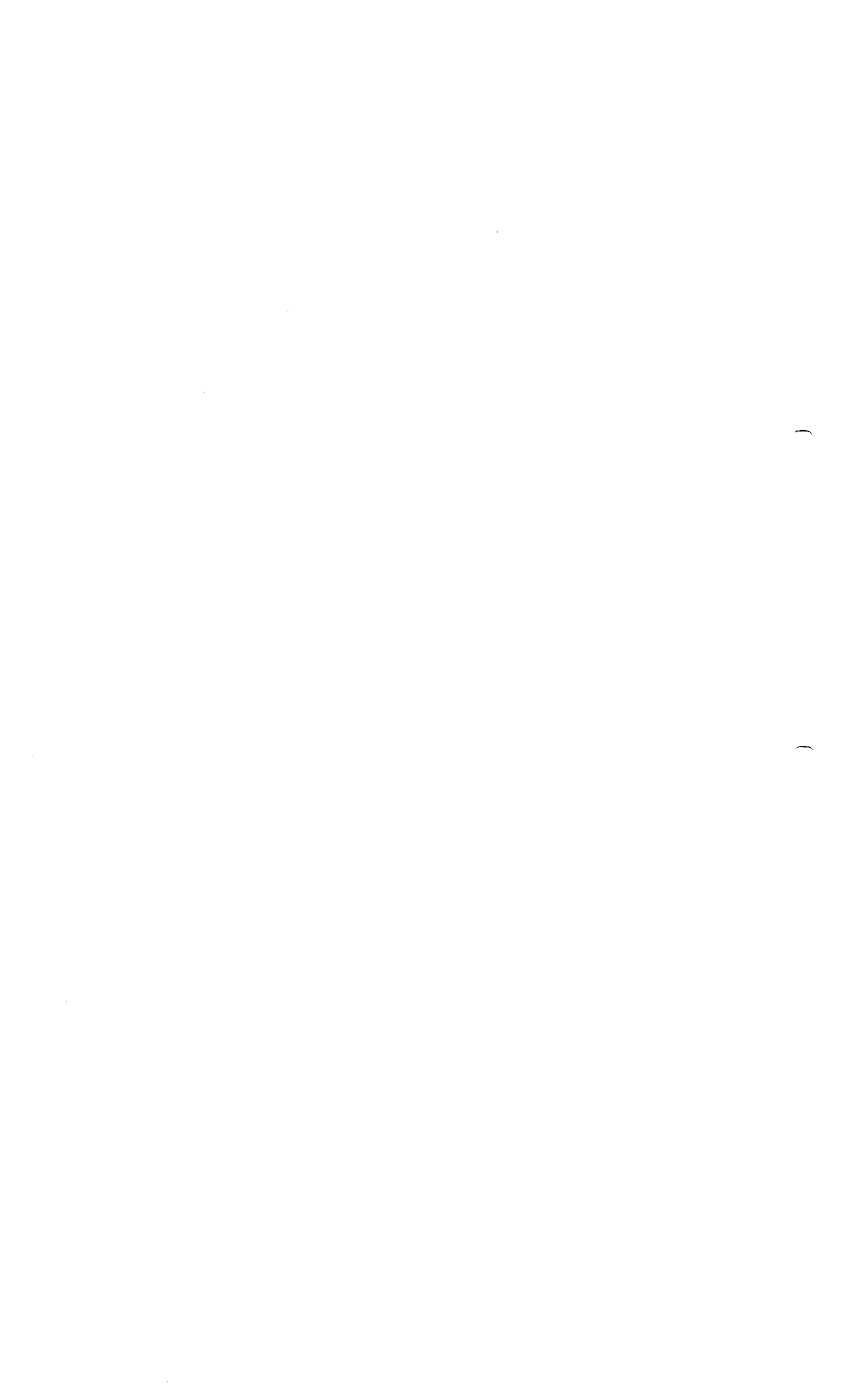


Tabla 1: Resumen del diseño y de los objetivos de seguridad de los estudios de fase III que respaldan el desarrollo de la vacuna antigripal tetravalente

Identificadores del estudio	Ubicación del informe del estudio	Objetivos de seguridad del estudio	Diseño del estudio y tipo de control	Productos del estudio; régimen de dosificación; vía de administración	Número de sujetos (tamaño real de la muestra)	Países; período del estudio (FVFS LVLS/LCLS*)	Sujetos sanos o diagnóstico de los pacientes	Estado del estudio; tipo de informe
GQM11 2014-000785-21	Módulo 5, sección 5.3.5.1	Describir el perfil de seguridad de la QIV en comparación con la TIV	Estudio aleatorizado, de fase III, doble ciego, para sujetos en los grupos de QIV y TIV2, simple ciego hasta el D21; para los sujetos en el grupo de TIV1, estudio multicéntrico y controlado con un producto activo	Una inyección de uno de los tres lotes de QIV1 o de TIV1 que contiene la cepa B del linaje Victoria o TIV2 que contiene la cepa B del linaje Yamagata (la TIV autorizada para la temporada 2014-2015) Vía intramuscular (IM) o subcutánea (SC) profunda	Número de sujetos incluidos: 2219 1111 adultos de 18 a 60 años: QIV: 833 TIV1: 140 TIV2: 138 1108 adultos mayores de 60 años: QIV: 833 TIV1: 138 TIV2: 137	Polonia, Francia, Alemania y Bélgica; 17 de septiembre de 2014 al 23 de octubre de 2015.	Adultos de 18 a 60 años y adultos mayores de más de 60 años	Completado o Informe del estudio clínico (CSR) completo
GQM02 2011-005374-33	Módulo 5, sección 5.3.5.1	Describir el perfil de seguridad de la QIV en comparación con la TIV	Estudio multicéntrico aleatorizado, de fase III, doble ciego, controlado con tratamiento activo.	Una o dos inyecciones de QIV1 o de TIV1 que contiene la cepa B del linaje Victoria o TIV2 que contiene la cepa B del linaje Yamagata (la TIV autorizada para la temporada 2013-2014). Vía IM o SC profunda	Número de sujetos incluidos: 1242 QIV: 887 TIV1: 181 TIV2: 174	Polonia, Finlandia, México y Taiwán; del 12 de septiembre de 2013 al 25 de junio de 2014	Niños de 3 a 8 años de edad, vacunados o no vacunados previamente contra la gripe	Completado o CSR completo

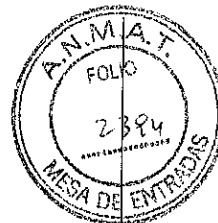
ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.

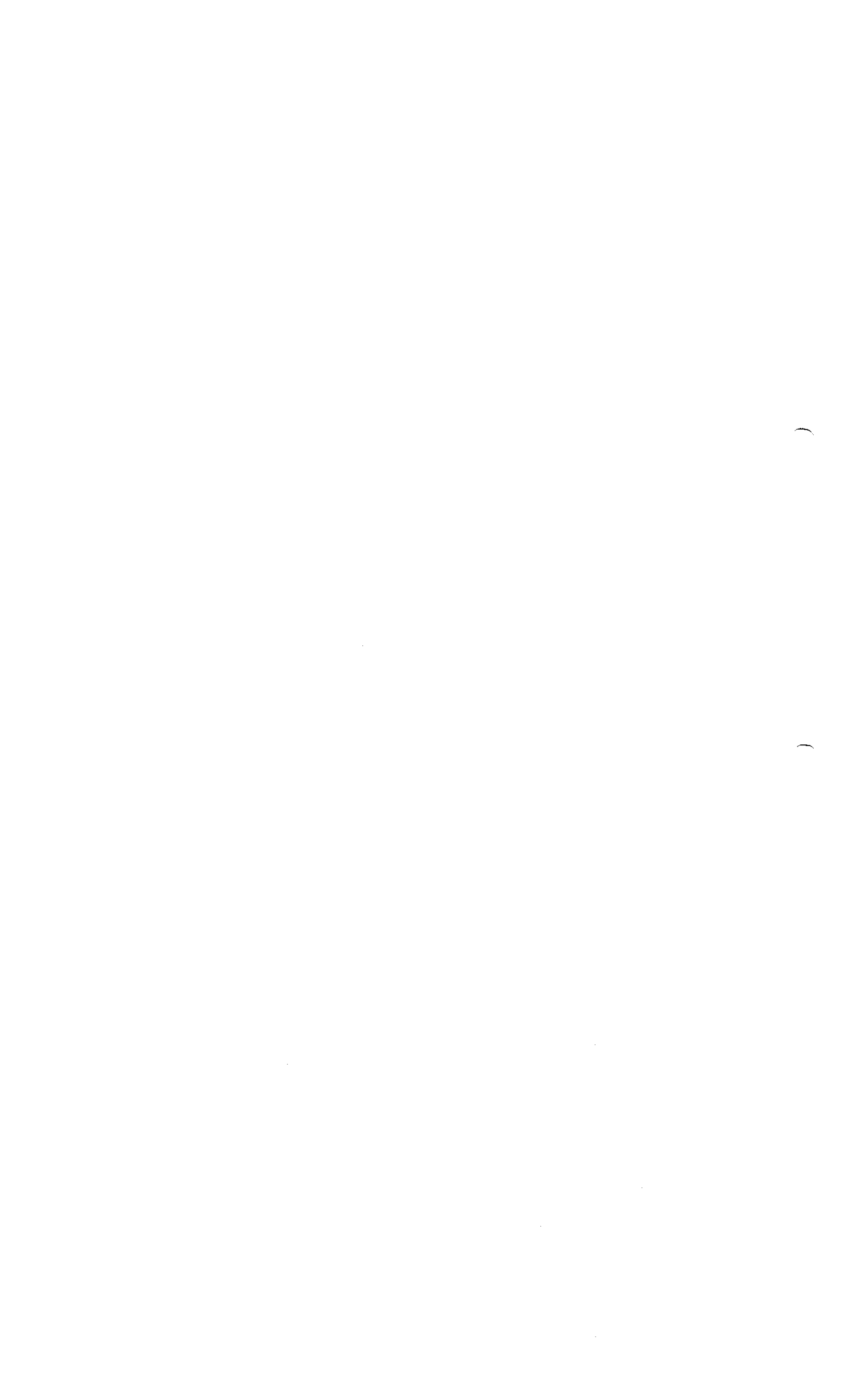




Identificadores del estudio	Ubicación del informe del estudio	Objetivos de seguridad del estudio	Diseño del estudio y tipo de control	Productos del estudio; régimen de dosificación; vía de administración	Número de sujetos (tamaño real de la muestra)	Países; período del estudio (FVFS LVLS/LCLS *)	Sujetos sanos o diagnóstico de los pacientes	Estado del estudio; tipo de informe
GQM01 2011-001976-21	Módulo 5, sección 5.3.5.1	Describir el perfil de seguridad de la QIV para todos los sujetos	Estudio multicéntrico de fase III, aleatorizado, controlado con tratamiento activo, doble ciego para QIV y TIV1, abierto para TIV2.	Una inyección de QIV† o de TIV1 que contiene la cepa B del linaje Victoria (la TIV autorizada para la temporada 2011-2012) o TIV2 que contiene la cepa B del linaje Yamagata Vía IM o SC profunda	Número de sujetos incluidos: 783 adultos de 18 a 60 años: QIV: 559 TIV1: 113 TIV2: 111 785 adultos mayores de 60 años: QIV: 558 TIV1: 113 TIV2: 114	Francia y Alemania; del 21 de octubre de 2011 al 11 de junio de 2012	Adultos de 18 a 60 años y adultos mayores de más de 60 años	Completado; CSR completo
GQM04 2011-005101-79	Módulo 5, sección 5.3.5.1	Describir el perfil de seguridad de la QIV.	Estudio de fase III aleatorizado, doble ciego (para los lotes de QIV), abierto (para la recepción de QIV o TIV), controlado con tratamiento activo	Una inyección de uno de los tres lotes de QIV† o TIV (la TIV autorizada para la temporada 2011-2012) Vía IM o SC profunda	Número de sujetos inscritos 385 niños/adolescentes de 9 a 17 años de edad: QIV: 330 TIV: 55 1705 adultos de 18 a 60 años: QIV: 1649 TIV: 56	Australia y Filipinas Del 19 de marzo de 2012 a 07 de noviembre de 2012	Niños/adolescentes de 9 a 17 años de edad y adultos de 18 a 60 años de edad	Completado; CSR completo

ROXANA MONTEILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.





Identificadores del estudio	Ubicación del informe del estudio	Objetivos de seguridad del estudio	Diseño del estudio y tipo de control	Productos del estudio; régimen de dosificación; vía de administración	Número de sujetos (tamaño real de la muestra)	Países; período del estudio (FVFS L/VLS/LCLS *)	Sujetos sanos o diagnóstico de los pacientes	Estado del estudio; tipo de informe
GQM09	Módulo 5, sección 5.3.5.2	Describir la seguridad de la QIV	Estudio multicéntrico de fase III, abierto, no controlado	Una inyección de QIV† Vía IM o SC profunda	Número de sujetos incluidos: QIV: 100	Taiwán; del 18 de octubre de 2013 al 10 de diciembre de 2013	Niños/adolescentes de 9 a 17 años de edad	Completado; o; CSR completo

* FVFS – L/VLS/LCLS: primera visita del primer sujeto; última visita de los últimos sujetos/último contacto del último sujeto (incluida la llamada de seguimiento a los 6 meses, según corresponda)

† GQM02, GQM09 y GQM11: Estas cepas corresponden a las recomendaciones de la OMS para una formulación de QIV para la temporada de gripe 2013-2014 (GQM02 y GQM09) y 2014-2015 (GQM11) del hemisferio norte (NH).

- Cepa utilizada NYMC X-179A, derivada de A/California/7/2009 (H1N1)pdm09
- Cepa utilizada NYMC X223A, derivada de A/Texas/50/2012 (H3N2)
- B/Brisbane/60/2008 (B/linaje Victoria)
- B/Massachusetts/02/2012 (linaje Yamagata)

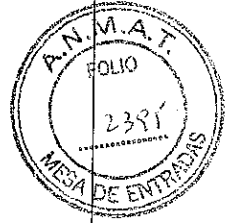
La QIV se elaboró con el proceso final del principio activo (DS) destinado a la producción comercial (ajustado ligeramente en comparación con el proceso del DS utilizado de rutina para la TIV, denominado proceso inicial).

‡ GQM01 y GQM04: Estas cepas corresponden a la formulación de la TIV para la temporada de gripe 2011-2012 del NH con la adición de la cepa B/Florida B, que era la última cepa B circulante del linaje B/Yamagata, y que se utilizó en la formulación de la TIV para las temporadas 2008 del hemisferio sur (SH), 2008-2009 del NH y 2009 del SH.

- Cepa utilizada NYMC X-179A, derivada de A/California/7/2009 (H1N1)pdm09
- A/Perth/16/2009 (H3N2); cepa análoga utilizada NYMC X-187 derivada de A/Victoria/210/2009
- B/Brisbane/60/2008 (B/linaje Victoria)
- B/Florida/4/2006 (B/linaje Yamagata)

La QIV se elaboró con el proceso inicial del DS (proceso del DS utilizado de rutina para la TIV).

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.







La metodología y los parámetros de seguridad evaluados en todos los estudios se presentan en la sección 1.1.2.

La directriz de la EMA sobre vacunas antigripales que estaba vigente en el momento de realizar los estudios requería un análisis de las reacciones solicitadas que se produjeran en los 3 días siguientes a la inyección, es decir, induración en el lugar de la inyección ≥ 50 mm durante al menos 4 días consecutivos, equimosis en el lugar de la inyección, temperatura >38 °C durante ≥ 24 horas, malestar y temblores (6). No obstante, como los criterios se eliminaron de la directriz preliminar actual, (5) no se presentan en este resumen, pero se encuentran disponibles en los CSR individuales.

1.1.2 Metodología y parámetros de seguridad

1.1.2.1 Reacciones inmediatas

Los sujetos se mantuvieron bajo observación durante 30 minutos después de la inyección. Cualquier evento adverso (EA) sistémico no solicitado que se produjera durante este período debía registrarse en el formulario electrónico de recolección de datos (eCRF) como un EA inmediato. Si un evento cumplía los criterios de gravedad, se informaba como un evento adverso grave (EAG). Las reacciones solicitadas (sistémicas y en el lugar de la inyección) y las reacciones no solicitadas en el lugar de la inyección que se producían en los 30 minutos posteriores a la inyección no se registraban como EA inmediatos, sino como EA que se producían en el día 0 (D0).

1.1.2.2 Reacciones solicitadas

Las reacciones solicitadas se consideraban siempre relacionadas con la vacunación y se informaban en las condiciones enumeradas previamente en el CRF electrónico.

El sujeto o los padres o cualquier otro representante legal del sujeto registraban las reacciones solicitadas (que se enumeran en la Tabla 2 y en la Tabla 3) en el diario (DC) el día de la vacunación y durante los 7 días siguientes (es decir, del D0 al D7) hasta su resolución:

temperatura diaria y vía por la que se tomó

medición diaria o grado de intensidad de todas las demás reacciones en el lugar de la inyección o sistémicas solicitadas.

Acción tomada para cada evento, si la hubiera (por ejemplo, medicación)

Se evaluó el momento de inicio, el número de días de ocurrencia* y el grado de intensidad.

*Nota: el número de días de ocurrencia es el número total de días de duración del evento y no se refiere necesariamente a días consecutivos.

1.1.2.2.1 Reacciones solicitadas en el lugar de la inyección

Las escalas de intensidad predefinidas utilizadas para evaluar las reacciones solicitadas en el lugar de la inyección en función de la edad del sujeto (entre 3 y 11 años de edad y a partir de 12 años de edad) se presentan en la Tabla 2.



Tabla 2: Reacciones solicitadas en el lugar de la inyección: terminología, definiciones y escalas de intensidad

Término del CRF electrónico (término de nivel más bajo [LLT] de MedDRA)	Población	Escala de intensidad		
		Grado 1	Grado 2	Grado 3
Dolor en el lugar de la inyección	≥12 años de edad	Sin interferencia con las actividades	Cierta interferencia con las actividades	Significativo; impide realizar las actividades diarias.
	de 3 a 11 años de edad	Fácil de tolerar	genera suficiente incomodidad como para interferir con el comportamiento y la actividad normal	Incapacitante, no permite realizar las actividades normales.
Eritema en el lugar de la inyección	≥12 años de edad	≥ 25 a ≤ 50 mm	≥ 51 a ≤ 100 mm	>100 mm
	de 3 a 11 años de edad	> 0 a < 25 mm	≥ 25 a < 50 mm	≥ 50 mm
Hinchazón en el lugar de la inyección				
Induración en el lugar de la inyección				
Equimosis en el lugar de la inyección				

Nota: Para las definiciones de reacciones solicitadas en el lugar de la inyección, vea la sección 5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados, Informe de GQM11, anexo 1, tabla 9.1, 5.3.5.1 Informe de GQM02, tabla 3.3, 5.3.5.1 Informe de GQM01, tabla 3.1, Informe de GQM04, tabla 3.2 y tabla 3.3, 5.3.5.2 Informe de estudios clínicos no controlados, Informe de GQM09, tabla 3.2.

Nota: Para la reacción solicitada en el lugar de la inyección de dolor, que es subjetivo, los sujetos/los padres o cualquier otro representante legal del sujeto tenían que registrar el nivel de intensidad (grado 1, 2 o 3) en el DC. Para las reacciones mensurables de eritema, enrojecimiento, hinchazón, induración y equimosis, solo tenían que registrar el tamaño de la reacción, y la clasificación de grado 1, 2 o 3 se asignaba en el momento del análisis estadístico.

1.1.2.2.2 Reacciones sistémicas solicitadas

Las escalas de intensidad predefinidas que se utilizaron para evaluar las reacciones sistémicas solicitadas se presentan en la Tabla 3. Las escalas de intensidad eran las mismas para todos los sujetos, independientemente de la edad.





Tabla 3: Reacciones sistémicas solicitadas: terminología, definiciones y escalas de intensidad (para todos los sujetos)

Término del CRF electrónico (término de nivel más bajo [LLT] de MedDRA)	Escala de intensidad		
	Grado 1	Grado 2	Grado 3
Fiebre*	≥38,0 °C a ≤38,4°C	≥38,5°C a ≤38,9°C	≥39,0 °C
Dolor de cabeza	Sin interferencia con las actividades	Cierta interferencia con las actividades	Significativo; impide realizar las actividades diarias.
Malestar general			
Mialgia			
Escalofríos			

* La vía preferida para la medición de la temperatura fue oral en los estudios GQM01 y GQM11, y axilar en los estudios GQM02, GQM04 y GQM09.

Nota: Para las definiciones sistémicas solicitadas, vea la sección 5.3.5.1 Informe de GQM11, anexo 1, tabla 9.2, 5.3.5.1 Informe de GQM02, tabla 3.4, 5.3.5.1 Informe de GQM01, tabla 9.1, 5.3.5.1 Informe de GQM04, tabla 9.3 y 5.3.5.2 Informe de GQM09, tabla 3.3 .

Nota: Para todas las reacciones menos la fiebre, los sujetos o los padres o cualquier otro representante legal del sujeto registraron el nivel de intensidad (grado 1, 2 o 3) en el diario. En el caso de la fiebre, tenían que registrar la temperatura corporal, y la clasificación de grado 1, 2 o 3 se asignaba en el momento del análisis estadístico.

1.1.2.3 Eventos adversos no serios no solicitados

Un EA no solicitado es un EA observado que no cumple las condiciones enumeradas para las reacciones solicitadas en el CRF electrónico en términos de síntomas y/o inicio posterior a la inyección. Se recopilaron los EA no solicitados que se produjeron dentro de los 28 días (estudio GQM02) o 21 días (estudios, GQM11, GQM01, GQM04 y GQM09) posteriores a la inyección.

Para los EA no solicitados se recopiló lo siguiente: ocurrencia, naturaleza (término preferido [PT] del Diccionario Médico para Actividades Regulatorias [MedDRA]), tiempo hasta el inicio, duración, intensidad, acciones emprendidas, relación con la vacunación (para los EA sistémicos solamente) y si causaron o no el retiro prematuro del estudio.

Para cada EA, el sujeto o los padres o cualquier otro representante legal del sujeto tenían que registrar en el diario las fechas de inicio y finalización, la intensidad del evento (utilizando las mismas escalas de intensidad que para las reacciones solicitadas) y la acción tomada.

El investigador evaluó la relación causal entre cada evento adverso sistémico no solicitado y la vacunación como no relacionado o relacionado. Además, se indicó si el evento adverso provocó la interrupción de la participación en el estudio.

1.1.2.4 Eventos adversos que provocaron el retiro

Los EAG que provocaron el retiro del estudio se recopilaron durante todos los estudios, y otros EA que provocaron el retiro del estudio se recopilaron hasta por 21/28 días después de la inyección.



1.1.2.5 Eventos adversos graves (serios)

Un EAG es cualquier acontecimiento médico adverso que, a cualquier dosis, produce la muerte, pone en peligro la vida del sujeto, hace necesaria la hospitalización o la prolongación de ésta, produce invalidez o incapacidad permanente o importante, da lugar a una anomalía y/o malformación congénita, o es un evento médico importante.

Los EAG se recopilaron en todos los estudios como se indica a continuación: ocurrencia, naturaleza (término preferido de MedDRA), tiempo hasta el inicio, duración, criterios de gravedad, relación con la vacunación, resultado, y si el EAG provocó o no el retiro prematuro del estudio.

La información sobre los EAG se recopiló y evaluó durante todo el estudio, desde la inclusión hasta 6 meses después de la vacunación en los estudios GQM01, GQM02, GQM11 y GQM04, y hasta el D21 en el estudio GQM09. En el estudio GQM11, la información sobre los EAG mortales y relacionados también se recopiló y evaluó desde los 6 meses hasta los 12 meses después de la vacunación en los sujetos de un subconjunto de observación.

El investigador y el patrocinador evaluaron la relación causal entre cada EAG y la vacunación como relacionado o no relacionado con la vacuna del estudio.

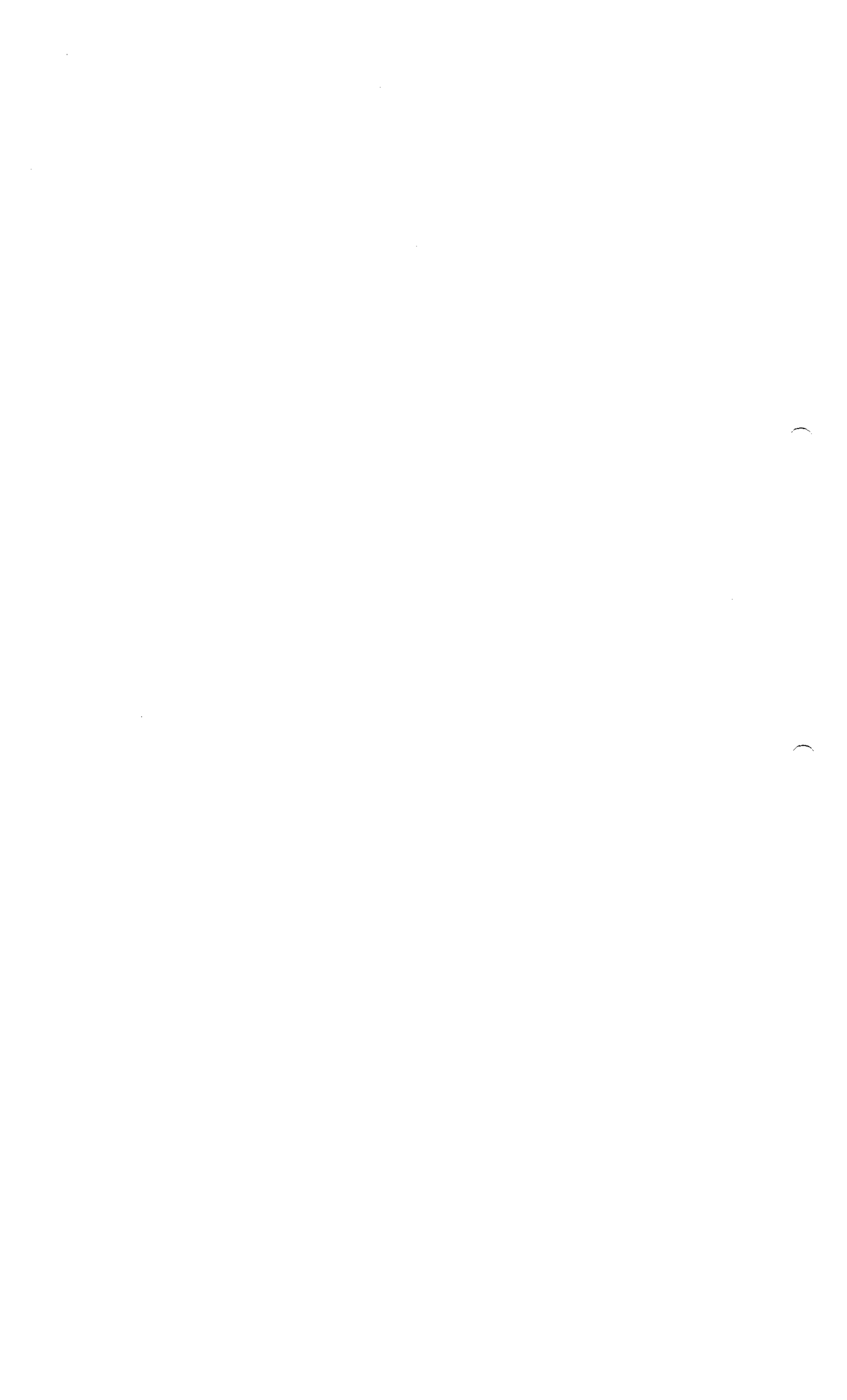
1.1.2.6 Evento adverso de interés especial

Los eventos adversos de interés especial (EAIE) se recopilaron desde el D0 hasta el final de cada estudio. Los EAIE se seleccionaron con base en la experiencia con la TIV. Los EAIE se tenían que informar como EAG. Se incluyeron los eventos siguientes: anafilaxia, síndrome de Guillain-Barré (GBS), encefalitis/mielitis, neuritis, convulsiones febriles y no febriles, trombocitopenia y vasculitis. Los EAIE se recuperaron utilizando las consultas estándar de MedDRA suministradas por la versión 14.0 del diccionario MedDRA, según se describe en la sección 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, apartado 1.4.3.4.6.

En el caso de anafilaxia, GBS, convulsiones, encefalitis/mielitis y trombocitopenia, se utilizaron las definiciones de casos convencionales de la colaboración de Brighton (7) (8) (9) (10) (11) (12).

La vasculitis se define como una inflamación de los vasos sanguíneos que puede derivar en un engrosamiento de la pared de los vasos sanguíneos, estenosis y oclusión seguida por isquemia. Una inflamación necrosante puede destruir por completo segmentos de la pared. La vasculitis puede afectar vasos sanguíneos de cualquier tamaño y cualquier sistema orgánico. La presentación clínica varía según el tipo histológico de inflamación, el tamaño del segmento del vaso sanguíneo afectado y la distribución de los vasos afectados. El diagnóstico definitivo de vasculitis se establece tras una biopsia del órgano o tejido afectado, como la piel, los senos paranasales, los pulmones, los nervios o los riñones. La biopsia explica el patrón de inflamación de los vasos sanguíneos, identificando signos de inflamación y daños en los tejidos. Estaba previsto recopilar todas las ocurrencias de casos de vasculitis, independientemente de si se confirmaban o no en la biopsia.

Neuritis es un término general para denominar la inflamación de un nervio o la inflamación general del sistema nervioso periférico. Los síntomas dependen de los nervios afectados, pero





pueden incluir dolor, parestesia (hormigueo, hipoestesia/entumecimiento y anestesia), parestesia (debilidad), parálisis, atrofia y desaparición de los reflejos. Los síntomas suelen durar una semana como mínimo.

1.1.3 Objetivos del estudio

Los objetivos principales de seguridad en todos los estudios eran describir el perfil de seguridad tras la inyección de la QIV. Todos los estudios eran descriptivos, y no se determinaron criterios de valoración de seguridad específicos para la comprobación de hipótesis.

1.1.4 Estrategia de integración de los datos de seguridad

Se presenta una descripción detallada de la metodología del análisis integrado en la sección 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de seguridad, apartado 1.

1.1.4.1 Justificación del análisis integrado de seguridad

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

Si bien los estudios GQM01 y GQM04 se realizaron con lotes de QIV obtenidos de un proceso de elaboración inicial de principio activo (DS) y con un contenido de HA para cepas B (principalmente B/Florida) que podía evaluarse como mayor de lo esperado, en comparación con los otros 3 estudios realizados con lotes de QIV obtenidos de un proceso de elaboración final de DS comercial (vea la sección 3.2.S.2.6 Desarrollo del proceso de elaboración para obtener más información), (no se prevé efecto alguno sobre los datos de seguridad, ya que la principal diferencia entre los procesos de elaboración es un factor de dilución en el paso de monovalente) y con un contenido de HA conforme a los requisitos de la Farmacopea Europea para todas las cepas, los 5 estudios fueron incluidos en el análisis integrado ya que los estudios GQM01 y el GQM04 se consideran el caso más desfavorable desde una perspectiva de seguridad (contenido de HA de la cepa B).

Con base en la experiencia obtenida con las vacunas antigripales, se esperaban algunas diferencias en el perfil de seguridad en los diferentes grupos etarios, por lo tanto, los análisis integrados muestran los resultados de seguridad por grupo etario. Se agruparon los datos para cada grupo etario, siempre que fuera posible, de la siguiente manera:

- Adultos de 18 a 60 años: Estudios GQM11, GQM01 y GQM04
- Adultos mayores de más de 60 años de edad: Estudios GQM11 y GQM01
- Niños y adolescentes de 9 a 17 años de edad: Estudios GQM04 y GQM09
- Niños de 3 a 8 años de edad: Estudio GQM02

El número de inyecciones administradas variaba por grupo etario. Los sujetos a partir de los 9 años de edad en los estudios, GQM11, GQM01, GQM04 y GQM09 tenían que recibir 1 inyección, mientras que los sujetos de 3 a 8 años de edad en el estudio GQM02 tenían que recibir 1 inyección si se consideraban primovacunados (es decir, el sujeto había sido vacunado

