



## Lista de tablas

Tabla 1: Estudios de eficacia que son obligaciones específicas y/o condiciones de la MA .....	7
Tabla 2: Otros estudios de eficacia/efectividad.....	7
Tabla 3: Resumen del plan de desarrollo de eficacia/efectividad posterior a la autorización.....	8
Tabla 4: Resumen de los estudios de eficacia posterior a la autorización finalizados .....	9

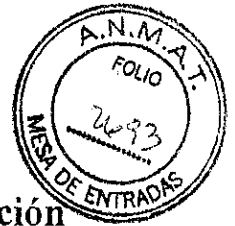




## Lista de abreviaturas

IC	intervalo de confianza
CIDRAP	Centro para la Investigación y Normas sobre Enfermedades Infecciosas
CIOMS	Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas
ECDC	Centro Europeo para el Control de Enfermedades
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
UE	Unión Europea
GIHSN	Red Global de Vigilancia de la Gripe en Hospitales
ILI	enfermedad similar a la gripe
IMI	Iniciativa de Medicamentos Innovadores
IVE	efectividad de la vacuna antigripal
JIVES	Vigilancia conjunta de la efectividad de las vacunas antigripales
QIV	vacuna antigripal tetravalente
RT-PCR	transcripción inversa y reacción en cadena de la polimerasa
TIV	vacuna antigripal trivalente
EE. UU.	Estados Unidos de América
Vaxigrip®	Vacuna antigripal trivalente intramuscular de Sanofi Pasteur (virión fraccionado, inactivado) sin timerosal y con bajo contenido de timerosal.
OMS	Organización Mundial de la Salud





## 1 Aplicabilidad de la eficacia a todos los pacientes de la población objetivo

En general, la eficacia de la vacuna inactivada trivalente en adultos (18-65 años) fue del 59 % y 61 % en un metaanálisis (1) y en una revisión sistemática, (2) respectivamente. En niños (<18 años), se informó que la eficacia de la vacuna variaba entre 40 % y 91 % con base en los resultados extraídos de una revisión sistemática (3) y de tres estudios controlados aleatorizados adicionales (4) (5) (6). En pacientes adultos mayores (> 65 años), la eficacia de la vacuna inactivada trivalente se estimó en un 58 % con base en una revisión sistemática (7).

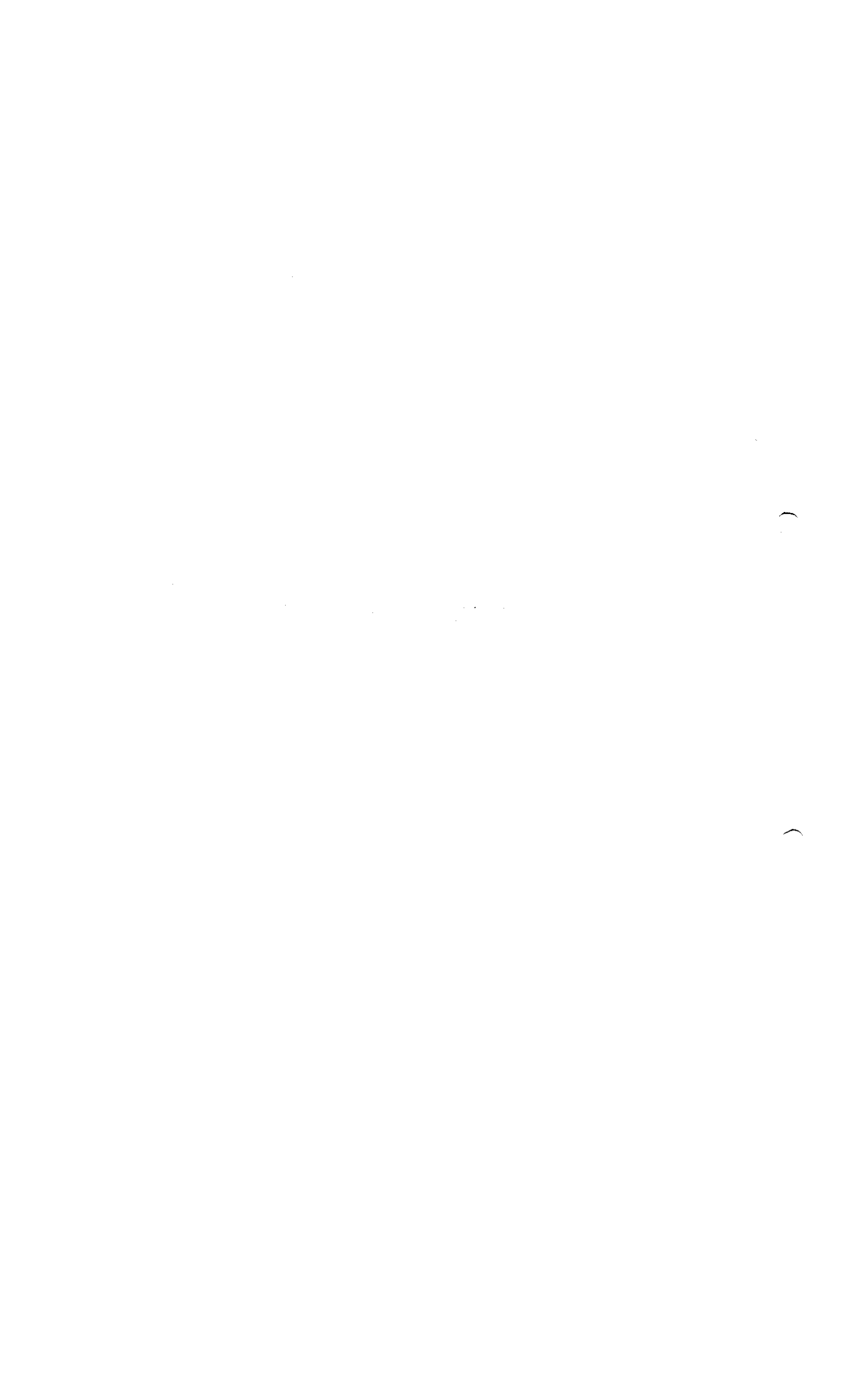
En general, la bibliografía publicada mostró que los datos disponibles sobre la efectividad y eficacia de la vacuna antigripal inactivada con un resultado de gripe confirmada con pruebas de laboratorio es limitada en niños de 6 a 17 años de edad y en adultos mayores de 65 años o más. Esta observación se confirmó con la reciente evaluación del CIDRAP (Centro para la Investigación y Políticas sobre Enfermedades Infecciosas) (8) que concluyó que TIV induce una protección moderada (estimación agrupada de 59 %) en adultos sanos de 18 a 64 años, y muestra evidencias inconsistentes de protección en sujetos de 2 a 17 años de edad y una insuficiencia de evidencias para la protección en adultos de 65 años o más.

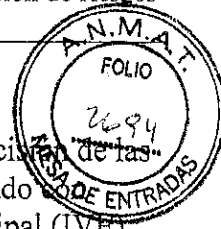
Se considera que los estudios de eficacia son el criterio de referencia para demostrar los beneficios de una vacuna ya que comparan la frecuencia de la gripe confirmada entre un grupo vacunado y uno sin vacunar en el contexto de los estudios aleatorizados controlados con placebo. En condiciones controladas, estos estudios clínicos investigan el efecto protector directo de la vacuna. No obstante, las epidemias de gripe varían de un año a otro, así como la composición de la vacuna con el fin de adaptarla mejor a las cepas circulantes de cada temporada, con lo que establecer un estudio aleatorizado controlado con placebo cada temporada resulta muy difícil en cuanto a la logística. Además, existen recomendaciones para vacunar a ciertas poblaciones, por lo que los estudios aleatorizados controlados con placebo resultan un desafío ético.

Por lo tanto, los estudios de efectividad también resultan muy útiles para evaluar el beneficio de la vacuna en la población, siempre que sigan una metodología robusta.

En los estudios de efectividad, la vacunación no se aleatoriza (uso de metodología de estudio de cohortes o de control de casos) y generalmente se realizan ajustes por factores de riesgo (como presencia de afecciones crónicas) para controlar ciertos sesgos. El reciente desarrollo de protocolos de estudios genéricos para medir la efectividad de la vacuna antigripal y el trabajo colaborativo en métodos para estudios de observación y análisis de datos agrupados de los países de la UE han proporcionado estimaciones más robustas sobre la efectividad de la vacuna utilizando estudios de observación (9) (10) (11).

Durante el desarrollo de la vacuna, la inmunogenicidad, la tolerabilidad y, en algunos casos, la eficacia de la vacuna se evalúan mediante estudios preclínicos y clínicos. Sin embargo, la efectividad de la vacuna (es decir, la capacidad de proteger a las personas vacunadas contra la gripe en condiciones del campo) no se puede evaluar antes de obtener la licencia y realizar un uso significativo de la vacuna.





Debido a que la incidencia de la gripe es muy variable de una temporada a otra, la precisión de las medidas de efectividad de la vacuna se reduce durante las temporadas de clima templado y hay menos casos que los esperados. Las estimaciones de la efectividad de la vacuna antigripal (IVE) también se ven afectadas por la exactitud de la coincidencia antigénica entre las cepas circulantes y las cepas de la vacuna antigripal. Por ende, puede ser menor en los años en los que esta coincidencia no es tan adecuada como en otros años. De este modo, resulta importante recolectar datos de efectividad de manera continua durante las temporadas de gripe.

Para estimar la IVE en general y en las poblaciones en riesgo, Sanofi Pasteur dio inicio a la Red Global de Vigilancia de la Gripe en Hospitales (GIHSN). La información sobre esta asociación entre organizaciones públicas y privadas está disponible en [www.gihsn.org](http://www.gihsn.org). Esta red hospitalaria busca documentar la carga de la gripe grave (que lleva a una hospitalización) por tipo y subtipo de cepa, y a estimar la IVE con respecto a los resultados de gripe grave. Varios países forman parte de esta red, entre ellos España, China, Turquía, Brasil, la República Checa y la Federación Rusa. Este es un estudio epidemiológico multicéntrico, prospectivo, con vigilancia activa y basado en hospitales. Entre los centros se comparte un protocolo estándar adaptado a partir del protocolo genérico del ECDC ("Monitoreo de la efectividad de la vacuna durante la gripe estacional y pandémica en la UE"; vea la referencia, Anexo 8), el cual permite comparar y agrupar los resultados entre los centros.

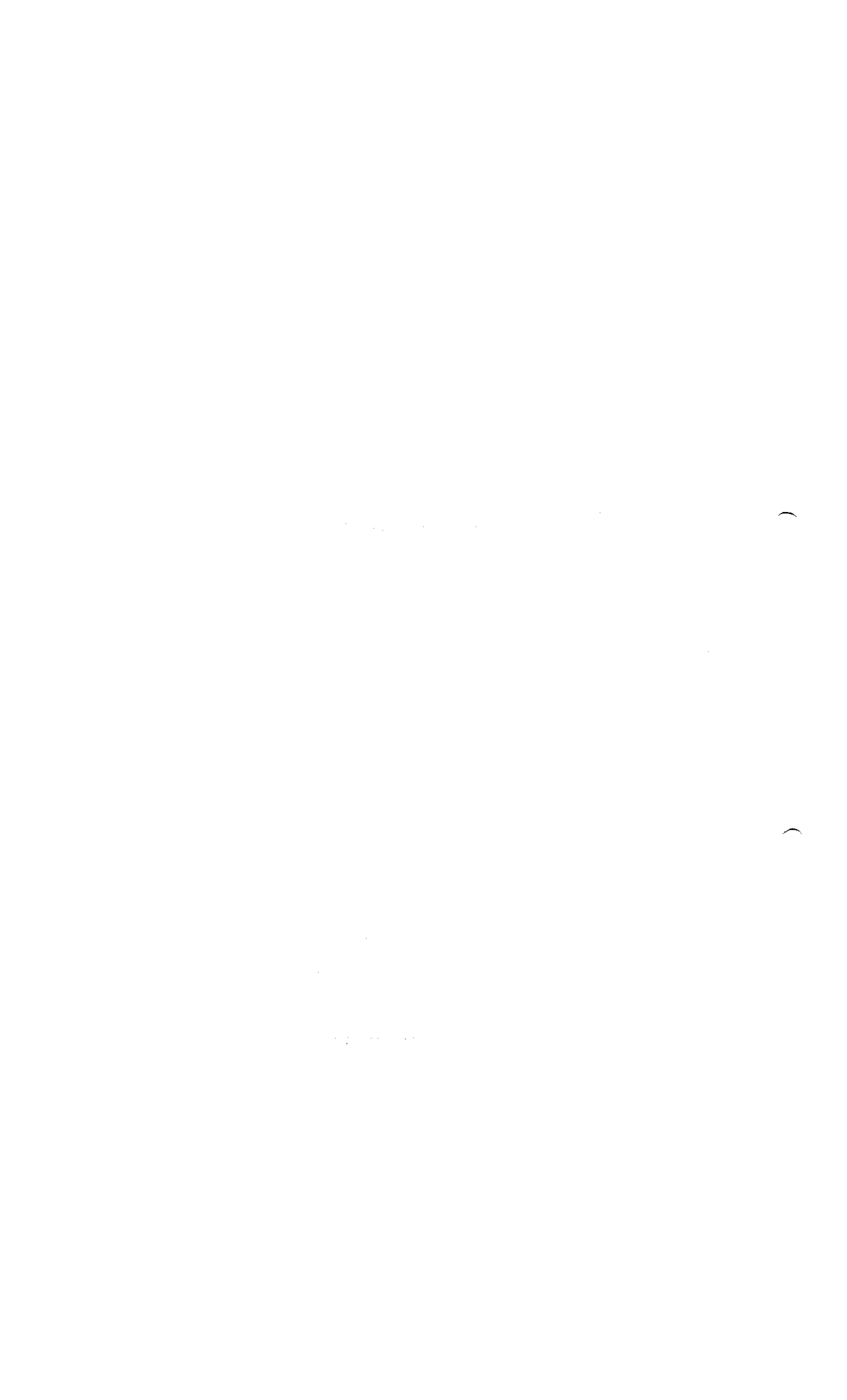
Se les pregunta a los pacientes hospitalizados durante la temporada de gripe sobre los síntomas recientes de la enfermedad similar a la gripe (ILI) (<7 días). A todos los casos de ILI se les toma una muestra para frotis y se analiza mediante PCR para detectar gripe. Todas las muestras de PCR que den positivo para gripe se subtipifican para identificar las cepas A/H1N1, A/H3N2, B/Yamagata, B/Victoria.

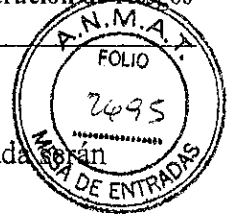
Los casos son los pacientes con ILI que dan positivo para gripe mediante RT-PCR y los controles son los pacientes con ILI que dan negativo para gripe mediante RT-PCR. También se utilizan protocolos que siguen una metodología similar para el monitoreo de la gripe en Estados Unidos, Canadá y Australia (12) (13) (14).

Cuando la cobertura vacunal es suficiente, la efectividad de la vacuna se evalúa utilizando un diseño de prueba negativa (comparación de la cobertura vacunal entre los casos de gripe confirmados en laboratorio y los controles).

Los datos recientes de IVE generados como parte de la red GHISN ya se han publicado:

- Durante la temporada 2012-2013, el análisis agrupado de los centros presentó la circulación y la carga de la enfermedad grave en 5 países (15) y una IVE global ajustada del 33 % (intervalo de confianza [IC] del 95 %, 11 % a 49 %). Las estimaciones puntuales de IVE fueron del 23 % (IC del 95 %, 226 % a 53 %) para la gripe A(H1N1)pdm09, 30 % (IC del 95 %, 237 % a 64 %) para la gripe A(H3N2) y 43 % (IC del 95 %, 17 % a 60 %) para la gripe B/Yamagata (16).
- Este año, el centro de GIHSN de Valencia publicó un análisis intermedio para la temporada 2014-2015 específico de Vaxigrip; la efectividad de la vacuna antigripal ajustada fue del 33 % (rango: 6 % a 53 %) global y del 40 % (rango: 13 % a 59 %) en las personas de 65 años de edad o más. La vacunación redujo en un 44 % (28 %-68 %) la





probabilidad de internación por gripe. Los resultados del final de la temporada presentados en septiembre de 2015 ante Eurosurveillance (17).

Además, Sanofi Pasteur y Sanofi Pasteur MSD están participando activamente en el proyecto JIVES (Vigilancia conjunta de la efectividad de las vacunas antigripales). Este proyecto es el resultado de una estrategia conjunta de los fabricantes europeos de vacunas en colaboración con la EMA y el ECDC y se está analizando por medio de un proyecto IMI2. Los objetivos de JIVES son desarrollar y analizar una plataforma sustentable para brindar datos de efectividad de la vacuna antigripal estacional específicos de marca bajo un régimen público-privado y un análisis conjunto de los resultados; trabajar en la comunicación de estos resultados a los profesionales de la salud y al público no especializado, y comprender mejor los factores que afectan la efectividad de la vacuna antigripal. Este proyecto IMI2 estará en preparación durante 4 años, entre enero de 2016 y enero de 2020.

La generación de datos específicos sobre QIV dependerá de la cobertura específica de la vacuna QIV y de la red/colaboración existente en ese momento.

Además de los datos sobre la efectividad de la vacuna, también se evalúan los datos de vigilancia posterior a la comercialización sobre las fallas de la vacuna como datos de respaldo, y se continuarán evaluando como parte de las actividades de PV de rutina.

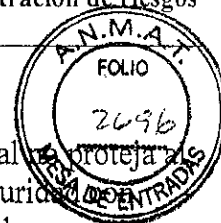
De acuerdo con el grupo de trabajo de CIOMS/OMS, una falla confirmada en la vacunación se define como el inicio de la infección, confirmada por análisis de laboratorio, en un sujeto que se supone que está protegido, tras completar la inmunización recomendada por el fabricante correspondiente a su edad (por ej. ocurrencia de infección por gripe más de 14 días después de la vacunación).

Se dispone de una experiencia de más de 14 años con Vaxigrip<sup>®</sup>, que corresponden a más de mil millones de dosis distribuidas. Se informó a Farmacovigilancia Global de Sanofi Pasteur un total de 424 casos de falla de la vacunación o de afecciones relacionadas con una falla de la vacunación (casos en los que la falla de la vacunación no se confirmó de acuerdo con la definición de caso de la OMS (confirmación clínica o de laboratorio faltante) relacionados con Vaxigrip<sup>®1</sup> hasta el 30 de abril de 2015.

El índice informado de fallas en la vacunación o afecciones relacionadas con fallas en la vacunación con Vaxigrip<sup>®</sup> ha permanecido relativamente constante a lo largo de los años con un valor general de 0,031 casos por cada 100 000 dosis distribuidas. De los casos informados, sólo 22 se confirmaron como fallas de la vacunación. En tres casos, se confirmó o se sospechaba una inmunodepresión del paciente que podría explicar la falla de la vacunación.

<sup>1</sup> Cabe destacar que hay datos de vigilancia posterior a la comercialización de Vaxigrip<sup>®</sup> previos a 2001 pero se refieren a una fórmula distinta de la vacuna antigripal (con alto contenido de timerosal). Por lo tanto, estos datos no se toman en consideración como datos de respaldo para prever el perfil de seguridad de la QIV.





Como con cualquier vacuna, es posible que la inmunización con la vacuna antigripal proteja a 100 % de las personas susceptibles. Considerando la importante experiencia de seguridad de Vaxigrip®, así como el bajo número de fallas confirmadas de la vacunación que se han informado, no se identificó ninguna preocupación de seguridad relacionada con fallas de la vacunación para Vaxigrip® y por lo tanto no se esperan con QIV.

## 2 Tablas de estudios de eficacia/efectividad posteriores a la autorización

Tabla 1: Estudios de eficacia que son obligaciones específicas y/o condiciones de la MA

Descripción del estudio	Meta(s)	Fecha(s) límite
No es aplicable.	No es aplicable.	No es aplicable.

Tabla 2: Otros estudios de eficacia/efectividad

Descripción del estudio (incluyendo objetivos y número de estudio)	Meta(s)	Fecha(s) límite
GQM05: Estudio de eficacia e inmunogenicidad de una vacuna antigripal tetravalente administrada por vía intramuscular a niños sanos de 6 a 35 meses de edad	Estudio en curso	Se desconoce
<u>Programa de respaldo:</u> Red Global de Vigilancia de la Gripe: estudio prospectivo, de casos y controles realizado en hospitales, en diferentes países y diferentes temporadas (sin datos específicos de Sanofi Pasteur)*	Publicación de los resultados	Anualmente en los informes periódicos de seguridad.
<u>Programa de respaldo:</u> JIVES: Estrategia conjunta de los fabricantes en colaboración con la EMA y el ECDC centrada en la recolección de datos de efectividad de la vacuna comercial (proyecto IMI2).	En preparación durante 4 años Enero de 2016 a enero de 2020	Anualmente en los informes periódicos de seguridad.

\* Este programa no se implementó específicamente para QIV sino para las vacunas antigripales con licencia en general; se considera de respaldo.



### 3 Resumen del plan de desarrollo de eficacia posterior a la autorización

Tabla 3: Resumen del plan de desarrollo de eficacia/efectividad posterior a la autorización

Estudio	Objetivos	Preocupaciones relativas a la eficacia que se abordan	Estado	Fecha de presentación del informe final
GQM05: Estudio de eficacia e inmunogenicidad de una vacuna antigripal tetravalente administrada por vía intramuscular a niños sanos de 6 a 35 meses (estudio aleatorizado, con doble ciego, controlado con placebo)	Evaluar la eficacia respecto del placebo, la inmunogenicidad y el perfil de seguridad	Información faltante sobre la eficacia en niños	En curso	Se desconoce
<u>Programa de respaldo:</u> Red Global de Vigilancia de la Gripe: estudio prospectivo, de casos y controles realizado en hospitales, en diferentes países y diferentes temporadas (sin datos específicos de Sanofi Pasteur)*	Documentar la circulación de las cepas por temporada, la carga de la gripe grave (que provoque la hospitalización) y proporcionar información sobre la efectividad de la vacuna para prevenir las hospitalizaciones asociadas con infección por gripe hasta que haya una tasa de cobertura vacunal suficiente en los países de la UE que participan.	Necesidad de contar con evidencia continua sobre la efectividad de la vacuna antigripal	En curso para vacunas antigripales autorizadas	Anualmente en los informes periódicos de seguridad tras la publicación de los resultados
<u>Programa de respaldo:</u> JIVES: Estrategia conjunta de los	Proyecto de investigación operativa centrado en la recolección	Centrada en la recolección de datos de efectividad de la	En preparación durante 4 años Enero de 2016 a	El estado se actualizará en los informes periódicos.





Estudio	Objetivos	Preocupaciones relativas a la eficacia que se abordan	Estado	Fecha de presentación del informe final
fabricantes en colaboración con la EMA y el ECDC.	de datos de efectividad de la vacuna comercial.	vacuna comercial.	enero de 2020	

\* Este programa no se implementó específicamente para QIV sino para las vacunas antigripales con licencia en general; se considera de respaldo.

#### 4 Resumen de los estudios de eficacia posterior a la autorización finalizados

QIV aún no cuenta con licencia; aún no se realizan estudios de eficacia posterior a la autorización.

Tabla 4: Resumen de los estudios de eficacia posterior a la autorización finalizados

Estudio	Objetivos	Preocupaciones relativas a la eficacia que se abordan	Estado	Fecha de presentación de los informes intermedios o finales
No es aplicable.	No es aplicable.	No es aplicable.	No es aplicable.	No es aplicable.

ROXANA MONTEMILONE  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 APROBADA  
 SANOFI PASTEUR S.A.





## Lista de referencias

- 1 Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012; 12:36-44
- 2 Jefferson T, Di Pietrantonj C, Rivetti A, Bawazeer GA, Al-Ansary LA, Ferroni E. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(7). Art. No.: CD001269
- 3 Jefferson T, Rivetti A, Harnden A, Di Pietrantonj C, Demicheli V. Vaccines for preventing influenza in healthy children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2. Art. No.: CD004879. DOI: 10.1002/14651858.CD004879.pub3
- 4 Jansen A., Sanders A., Hoes A., Van loon A., Hak E. Effects of Influenza Plus Pneumococcal Conjugate Vaccination Versus Influenza Vaccination Alone in Preventing Respiratory Tract Infections in Children: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *The Journal of Pediatrics*. December 2008
- 5 Vesikari T., Knuf M., Wutzler P., Karnoven A., et al. Oil-in-Water Emulsion Adjuvant with Influenza Vaccine in Young Children. *N Engl J Med* 2011;365:1406-16
- 6 Neuzil K., Dupont W., Wright P. Edwards K. Efficacy of inactivated and cold-adapted vaccines against influenza A infection, 1985 to 1990: the pediatric experience. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. Volume 20(8), August 2001, 733-740
- 7 Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 2. Art. No.: CD004876. DOI: 10.1002/14651858.CD004876.pub3
- 8 Osterholm MT, Kelley NS, Manske JM. et al. The compelling need for game-changing influenza vaccines an analysis of the influenza vaccine enterprise an recommendations for the future. Chapter 3 Efficacy effectiveness and cost-effectiveness of the currently licensed influenza vaccines. *CIDRAP* October 2012
- 9 <https://sites.google.com/site/epiflu/docu>
- 10 Valenciano M, Ciancio BC, on behalf of the I-MOVE study team. I-MOVE: a European network to measure the effectiveness of influenza vaccines. *Euro Surveill* 2012;17(39)
- 11 Rondy M, Launay O, Puig-Barberà J, Gefenaite G, Castilla J, de Gaetano Donati K, Galtier F, Hak E, Guevara M, Costanzo S; European hospital IVE network, Moren A. 2012/13 influenza vaccine effectiveness against hospitalised influenza A(H1N1)pdm09, A(H3N2) and B: estimates from a European network of hospitals. *Euro Surveill* 2015 Jan 15;20(2)
- 12 US-CDC MMWR Interim Adjusted Estimates of Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness - United States, February 22, 2013 / 62(07);119-123
- 13 Skowronski DM, Janjua NZ, De Serres G. *Euro Surveill*. 2013 Jan 31;18(5). pii: 20394. Interim estimates of influenza vaccine effectiveness in 2012/13 from Canada's sentinel surveillance network, January 2013
- 14 Fielding JE, Grant KA, Tran T. Moderate influenza vaccine effectiveness in Victoria, Australia, 2011 Surveillance and outbreak reports *Eurosurveillance*, 15 March 2012; 17(11)





- 15 Puig-Barberà et al. BMC Public Health 2014, 14:564 <http://www.biomedcentral.com/1472458/14/564>)
- 16 Puig-Barbera` J, Natividad-Sancho A, Launay O, Burtseva E, Ciblak MA, et al. 2012-2013 Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness against Influenza Hospitalizations: Results from the Global Influenza Hospital Surveillance Network. PLoS ONE 2014 9(6): e100497
- 17 Puig-Barberà J. Rapid communications. Effectiveness of influenza vaccination programme in preventing hospital admissions, Valencia, 2014/15 early results. Eurosurveillance 2015; 20(8)





**Parte V: Medidas de minimización de riesgos**

<p><b>Principio activo</b></p>	<p>Virus de la gripe (inactivado, fraccionado) de las siguientes cepas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cepa análoga a A/&lt;cepa oficial&gt; (H1N1) (&lt;cepa real&gt;)</li> <li>- Cepa análoga a A/&lt;cepa oficial&gt; (H3N2) (&lt;cepa real&gt;)</li> <li>- Cepa análoga a B/&lt;cepa oficial&gt; (&lt;cepa real&gt;) (linaje Victoria)</li> <li>- Cepa análoga a B/&lt;cepa oficial&gt; (&lt;cepa real&gt;) (linaje Yamagata)</li> </ul>
<p><b>Producto(s) relacionado(s) (nombre(s) comercial (es))</b></p>	<p>Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivado)</p>
<p><b>Nombre del titular/solicitante de la autorización de comercialización</b></p>	<p>Sanofi Pasteur SA Sanofi Pasteur MSD</p>

Punto de bloqueo de datos para este módulo 30/ABR/2015

Número de versión del RMP cuando se actualizó por última vez este módulo 4.0

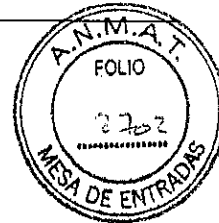
*Este documento es confidencial.*

*Cualquier información presentada en este documento será tratada como confidencial y deberán permanecer como propiedad exclusiva de Sanofi Pasteur. El uso de dicha información confidencial debe estar restringido al receptor para los propósitos convenidos y no deberá ser revelada, publicada o comunicada a ninguna persona no autorizada de ninguna forma, para ningún propósito, sin el consentimiento escrito de Sanofi Pasteur.*

Departamento Global de Farmacovigilancia  
2, avenue Pont Pasteur, 69367 CEDEX 07 LYON, Francia

  
 ROXANA MONTEMILONE  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA  
 SANOFI PASTEUR S.A.





## Lista de tablas

Tabla 1: Medidas de minimización de riesgos para eventos adversos de interés especial: Reacción anafiláctica.....	4
Tabla 2: Medidas de minimización de riesgos para eventos adversos de interés especial: Convulsiones (incluidas las febriles), síndrome de Guillain-Barré, encefalitis/mielitis, neuritis (incluida la parálisis de Bell), vasculitis y trombocitopenia.....	6
Tabla 3: Medidas de minimización de riesgos por preocupaciones de seguridad, uso fuera de la indicación autorizada en niños menores de 3 años.....	8
Tabla 4: Falla de la minimización de riesgos .....	9
Tabla 5: Análisis de la falla de la(s) medida(s) de minimización de riesgos .....	10
Tabla 6: Propuesta revisada de minimización de riesgos .....	10
Tabla 7: Tabla de resumen de las medidas de minimización de riesgos .....	11

