

INFORME FINAL DEL ENSAYO CLÍNICO

Título: Ensayo clínico prospectivo aleatorizado comparativo de la eficacia y seguridad de una dosis de vacuna estacional respecto a dos dosis de vacunas como prevención de la gripe en receptores de trasplante de órgano sólido

Código del protocolo:

TraNsgripe1-2

Medicamento en Investigación:

Vacuna Antigripal Estacional

Investigador Coordinador:

Elisa Cordero Matía

UGC Enfermedades Infecciosas

Hospital Universitario Virgen del Rocío

Promotor:

Fundación Progreso y Salud

C/Américo Vespucio, 5

41092, Sevilla

955 040 450

Nº EudraCT: 2011-003243-21

Inicio (FPFV): 01-10-2012

Fin (LPLV): 22-01-2014

Fecha del informe: 28-7-2016

Autores del informe:

Juliana Martínez Atienza

Clara Rosso Fernández

Mª Ángeles Lobo Acosta

Declaración de confidencialidad

Este informe contiene información que es confidencial y no debe ser transmitida a personas ajenas al equipo investigador, el promotor, las autoridades reguladoras y los miembros del comité ético.

ÍNDICE

ÍNDICE	2
1. INTRODUCCIÓN	4
1.1 POBLACIÓN EN ESTUDIO.....	4
1.2 TAMAÑO MUESTRAL:.....	4
1.3 DISEÑO	4
1.4 OBJETIVO PRINCIPAL.....	4
1.5 OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	4
1.6 CENTROS PARTICIPANTES, CEICs Y EQUIPOS DE INVESTIGACIÓN	5
1.7 MEDICAMENTO	7
1.8 BRAZOS DE TRATAMIENTO Y ASIGNACIÓN ALEATORIA.....	7
1.9 VARIABLE PRINCIPAL.....	7
1.10 VISITAS Y PROCEDIMIENTOS	7
1.11 VARIABLES.....	8
1.11.1 <i>Variable principal</i>	8
1.11.2 <i>Variables secundarias</i>	8
1.12 FINANCIACIÓN.....	8
2. PROTOCOLO Y ENMIENDAS.....	9
3. PUESTA EN MARCHA Y RECLUTAMIENTO	11
4. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA	14
6. RESULTADOS DE EFICACIA.....	18
6.1 EVALUAR LA RESPUESTA INMUNE HUMORAL A UNA Y DOS DOSIS DE VACUNA DE LA GRIPE ESTACIONAL A TRAVÉS DE LOS NIVELES DE ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES EN SUERO.	18
6.2 DETERMINAR LA RESPUESTA INMUNE CELULAR ESPECÍFICA ORIGINADA TRAS UNA Y DOS DOSIS DE VACUNA DE LA GRIPE ESTACIONAL A TRAVÉS DE LA ESTIMULACIÓN IN VITRO DE CÉLULAS DE MEMORIA ESPECÍFICAS DE LOS VIRUS DE LA GRIPE A Y B.	20
6.3 EVALUAR LA EFICACIA CLÍNICA DE LA VACUNA DE LA GRIPE ESTACIONAL EN EL RECEPTOR DE TRASPLANTE DE ÓRGANO SÓLIDO.	22
6.4 EVALUAR LA INMUNIDAD CELULAR Y HUMORAL A LARGO PLAZO (UN AÑO) DE LA VACUNA DE LA GRIPE ESTACIONAL.	23
6.5 ESTABLECER LA EFECTIVIDAD DE UNA Y DOS DOSIS DE VACUNA DE LA GRIPE ESTACIONAL EN GRUPOS CON MENOR RESPUESTA A LA VACUNA (INSUFICIENCIA HEPÁTICA, USO DE INHIBIDORES DE MTOR, PRIMEROS 6 MESES TRAS EL TRASPLANTE).	23
7. RESULTADOS DE SEGURIDAD	23
7.1 ALCANCE DE LA EXPOSICIÓN.....	23
7.2 ANÁLISIS DE AAs Y AAGs.....	23
7.3 EVALUACIÓN CLÍNICA DE LABORATORIO	26
7.3.1 <i>Fosfatasa alcalina</i>	26
7.3.2 <i>Creatinina</i>	27
7.3.3 <i>Hemoglobina</i>	28
7.3.4 <i>Leucocitos</i>	29
7.3.5 <i>Plaquetas</i>	30
7.3.6 <i>ALT o GPT</i>	31
7.3.7 <i>AST o GOT</i>	32
7.4 CONCLUSIONES DE SEGURIDAD.....	33
8. OTROS ENSAYOS CLÍNICOS.....	33

9. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES GENERALES	34
9.1 CONSIDERACIONES SOBRE EL RIESGO BENEFICIO	34
10. ANEXOS.....	35
ANEXO 1: ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES NOTIFICADOS	35
ANEXO 2: BIBLIOGRAFÍA.....	36
ANEXO 3: FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO.....	40

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Población en estudio

Receptores de trasplante de órgano sólido (hígado, pulmón, riñón o corazón).

1.2 Tamaño muestral:

N=508 pacientes

1.3 Diseño

Ensayo clínico de fase III, multicéntrico prospectivo, aleatorizado (1:1), comparativo, abierto de dos dosis de vacuna de la gripe estacional vs. una dosis única en receptores de trasplante de órgano sólido.

1.4 Objetivo principal

Determinar la eficacia de dos dosis de vacuna de la gripe estacional en receptores de trasplante de órgano sólido respecto a una única dosis

1.5 Objetivos secundarios

1. Evaluar la respuesta inmune humoral a una y dos dosis de vacuna de la gripe estacional a través de los niveles de anticuerpos neutralizantes en suero.
2. Determinar la respuesta inmune celular específica originada tras una y dos dosis de vacuna de la gripe estacional a través de la estimulación in vitro de células de memoria específicas de los virus de la gripe A y B.
3. Evaluar la eficacia clínica de la vacuna de la gripe estacional en el receptor de trasplante de órgano sólido.
4. Evaluar la inmunidad celular y humoral a largo plazo (un año) de la vacuna de la gripe estacional.
5. Establecer la efectividad de una y dos dosis de vacuna de la gripe estacional en grupos con menor respuesta a la vacuna. (insuficiencia hepática, uso de inhibidores de mTOR, primeros 6 meses tras el trasplante).
6. Determinar la seguridad de dos dosis de vacuna de gripe estacional.
7. Caracterizar el perfil de expresión genética de la respuesta inmune inducida tras la vacunación antigripal en pacientes receptores de trasplante de órgano sólido mediante la realización de un sub-estudio genético.

8. Caracterización del efecto de la vacunación antigripal sobre los títulos de anticuerpos anti-HLA, y de su influencia sobre el posible incremento en la tasa de rechazo en pacientes receptores de trasplante de órgano sólido, mediante la realización de un sub-estudio inmunológico.

1.6 Centros Participantes, CEICs y equipos de investigación

La siguiente tabla recoge los hospitales participantes e investigadores principales y CEICs implicados.

N	CENTRO	INVESTIGADOR PRINCIPAL	CEICs
1	Hospital Virgen Del Rocío	Elisa Cordero Matía	CEIC Hospital Virgen Del Rocío
2	Hospital Virgen Macarena	Alejandro Suárez Benjumea	CEIC Hospital Virgen Macarena
3	Hospital Reina Sofía	Julián de la Torre Cisneros	CEIC Hospital Reina Sofía
4	Hospital La Fe	Marino Blanes Julia	CEIC Hospital la Fe
5	Hospital Gregorio Marañón	Patricia Muñoz García	CEIC Hospital Gregorio Marañón
6	Hospital 12 de Octubre	Francisco López Medrano	CEIC Hospital 12 de Octubre
7	Hospital Ramón y Cajal	Jesús Fortún Abete	CEIC Hospital Ramón y Cajal
8	Hospital de Cruces	Jose M. Montejo Baranda	CEIC Hospital de Cruces
9	Hospital M. de Valdecilla	Carmen Fariñas Álvarez	CEIC Hospital Marqués de Valdecilla
10	Hospital Vall d'Hebron	Joan Gavalda Santapau	CEIC Hospital Vall d'Hebron
11	Hospital Clinic de BCN	Asunción Moreno Camacho	CEIC Hospital Clinic de Barcelona
12	Hospital de Bellvitge	Jordi Carratalá Fernández	CEIC Hospital de Bellvitge

Durante el ensayo se han tenido en cuenta los requisitos éticos y legales establecidos en las Normas de Buena Práctica Clínica, en el Real Decreto 223/2004 y la Declaración de Helsinki. Así mismo, el estudio ha sido sometido a la revisión y autorización de los Comités Éticos correspondientes. El CEIC de referencia encargado de evaluar el estudio ha sido el Comité Coordinador de la Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía, contando con la valoración de los aspectos locales por parte del resto de CEICs de los hospitales participantes.

Sub-investigadores y colaboradores:

A continuación se listan los sub-investigadores y colaboradores implicados en el estudio en cada uno de los centros participantes.

- **Hospital Universitario Virgen del Rocío:** Elisa Cordero Matía (IP), Pilar Pérez Romero, Cristina Roca Oporto, Teresa Allende Aydillo, Ángel Bulnes Ramos, Juliana Martínez Atienza, Clara Rosso Fernández, Fco Javier Molina Ortega, Miguel Ángel Gentil, José M^a Álamo, José María

Sousa, Ernesto Lage Calle, Antonia Gash Illescas, Magdalena Sánchez Aguera, M^a Jesús Rodríguez Hernández, Miguel Ángel Gómez Bravo, Gabriel Bernal Blanco.

- **Hospital Universitario Reina Sofía:** Julián de la Torre Cisneros (IP), Rosario Lara Contreras, José Luis Barranco, Aurora Páez Vega.
- **Hospital Universitario 12 de Octubre:** Francisco López Medrano (PI), José María Morales, Juan Ignacio Delgado.
- **Hospital Universitario Gregorio Marañón:** Patricia Muñoz García (IP), Maricela Valeria Minero, Inmaculada Cabrero Martínez, Magdalena Salcedo, Yago Sousa Casanovas, M^a Luisa Rodríguez Ferrero, Paula López Roa, Enrique Madrid, Cristina Puerta Cruz.
- **Hospital Universitario Ramón y Cajal:** Jesús Fortun Abete (IP), Pilar Martín Davila, Monica Aguilar Jimenez, Rafael Bárcena Marugán, Roberto Marcén Letosa, Nadia Madrid Elena, Amaya Revilla.
- **Hospital Vall d'Hebron:** Joan Gavalda Sant Pau (IP), Oscar Len Abad, Maddalena Peguin, Albert Pahissa Berga, Lidia García, Antonio Roman Broto.
- **Hospital Universitario de Bellvitge:** Jordi Carratalá Fernández (IP), Nuria Fernández Sabé, Marta Bodro Marimont, Jordi Niubó Bosch, Anabel Fernández Navarro, Laura Lladó Garriga, Carme Baliellas Comellas, José González Costello, Begoña Busto Sorroche, Ana Ferrer, Emma González, Lorena Molero Fornieles, Raúl Fernandez Gil, Josep Roca Elías, Magdalena Nebot Margalef.
- **Hospital Clinic de Barcelona:** Asunción Moreno Camacho (IP), José María Bayas, Carlos Cervera Álvarez, Felix Pérez Villa, Irma Hoyo Ulloa, Jordi Colmenero Arroyo, Frederic Cofran, M^a Angeles Marcos, Gemma Sanclemente Juarros.
- **Hospital Universitario de Cruces:** José Miguel Montejo Baranda (IP), Jose María Hernández Hernández, María Isabel Urcelay López, Nuria Díez Herran, M^a Inés Martínez Rienda, Justina Carriba Rodríguez, Raquel Coya Guerrero, Mercedes Sota Busselo, Alazne Bustinza Txertudi.
- **Hospital Universitario La Fe:** Marino Blanes Julia (IP), Sandra Cuellar Tovar, José López Aldeguer, Miguel Salavert Lletí, Natalia Benito Zazo, María Tordera, Raquel Piqueras.
- **Hospital Universitario Virgen Macarena:** Alejandro Suárez Benjumea (IP), Belén Gutierrez Gutierrez, Juan Galvez Acebal, Alfonso Lara Ruiz, Concepción Gómez Castilla, Isabel Morales Barroso.
- **Hospital Universitario Marqués de Valdecilla:** Carmen Fariñas Álvarez (IP), M^a Raquel Duran Calvo, Felipe Zurbano Goñi, Manuel Cobo Belaustegui, Fernando Casafont Morencos, Emilio Fábregas García, Carlos Armiñanzas Castillo, Luis Martínez Martínez, Claudia González Rico.

Equipo de coordinación científica:

Elisa Cordero Matía, Pilar Pérez Romero, Teresa Allende Aydillo , Cristina Roca Oporto, Francisco Javier Molina Ortega, Antonia Gash Illescas en Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Equipo de coordinación, monitorización y gestión:

Clara M. Rosso Fernández, Juliana Martínez Atienza, Laureano García Cubiles en Hospital Universitario Virgen del Rocío.

Equipo de laboratorio central:

Las pruebas analíticas de este ensayo se han realizado en los laboratorios de enfermedades infecciosas del Instituto de Biomedicina de Sevilla, en el Hospital Virgen del Rocío por los siguientes colaboradores: Teresa Allende Aydillo, Angel Bulnes Ramos y Pilar Pérez Romero.

1.7 Medicamento

Vacuna antigripal estacional de virus fraccionados inactivados, correspondiente a la recomendación de la OMS (Hemisferio Norte) y la decisión de la Unión Europea para la campaña 2012/2013.

1.8 Brazos de Tratamiento y asignación aleatoria

Brazo control: Vacunación antigripal estacional estándar (única dosis).

Brazo experimental: Vacunación antigripal estacional reforzada por una segunda dosis de vacuna a las 5 semanas de la primera dosis (dos dosis).

1.9 Variable principal**Eficacia:**

Diferencia de las tasas de seroconversión en ambos grupos de tratamiento a las 5, a las 10, y a las 15 semanas de la primera dosis de vacunación (porcentaje de individuos con un aumento en cuatro veces el título prevacunal).

1.10 Visitas y procedimientos

Las visitas del ensayo clínico se estructuran en una visita de selección, seguida o simultánea a la visita basal, y 4 visitas de seguimiento a las cinco, diez y quince semanas de la primera dosis vacunal, y al año desde la inclusión.

1.11 Variables

1.11. 1 Variable principal

Diferencia entre las tasas de seroconversión en ambos grupos a las 5 y a las 10 semanas de la primera y segunda dosis de vacunación (porcentaje de individuos con un aumento en cuatro veces el título prevacunal).

1.11.2 Variables secundarias

Eficacia:

Todos los pacientes serán seguidos hasta el final de la temporada gripal para detectar casos clínicos de gripe postvacunal. En caso de clínica compatible se realizará toma de frotis nasal para la confirmación de la infección por el virus de la gripe mediante RT-PCR. Se recogerán datos relativos a la gravedad del cuadro clínico (hospitalización, ingreso en UCI, muerte, rechazo). Asimismo se calculará y registrará el tiempo hasta la estabilidad clínica: el tiempo en el que el paciente queda afebril y en los casos de neumonía la estabilidad clínica se definirá y calculará de acuerdo a criterios descritos previamente.

Se considerarán variables resultado las medias geométricas de los títulos de anticuerpos postvacunal y razón de incremento entre media geométricas pre y postvacunales, tasa de seroprotección postvacunal (o porcentaje de individuos con un título de anticuerpos $\geq 1/40$ medido por RIH).

Seguridad:

Las variables relativas a la seguridad (5 y 10 semanas desde la primera y segunda dosis, y a los 12 meses de seguimiento) a tener en cuenta serán: aparición de toxicidad grados 3 o 4 muerte, hospitalización, retrasplante, rechazo agudo y rechazo crónico.

1.12 Financiación

Este estudio no comercial obtuvo financiación a través de una convocatoria pública de investigación clínica independiente del Ministerio de Sanidad y Política Social del año 2011, con código de expediente EC11-456, recibiendo un total de 270.028,00 €.

2. PROTOCOLO Y ENMIENDAS

El protocolo ha sido enmendado en cinco ocasiones, cuatro enmiendas relevantes y una no relevante. La siguiente tabla resume las enmiendas presentadas.

VERSIÓN	FECHA
Protocolo Inicial, Versión 2.0	08/08/2011
Protocolo versión 3.0	05/03/2012
Protocolo versión 4.0	04/05/2012
Protocolo versión 5.0	01/07/2012
Protocolo versión 6.0	05/10/2012
Protocolo versión 6.1	09/11/2012

Nº ENMIENDA	VERSIÓN PROTOCOLO	RELEVANTE	SOLICITUD AEMPS	APROBACIÓN CEIC
1	3.0	Si	05/03/2012	16/05/2012

Resumen de los cambios:

- ✓ Ampliación de los criterios de selección a pacientes pulmonares.
- ✓ Modificación de los calendarios de inclusión y seguimiento (de 2011 a 2012).
- ✓ Cambio del medicamento: vacuna estacional 2012-2013.
- ✓ Ampliación de centros: Hospital Ramón y Cajal, Madrid; Hospital Gregorio Marañón, Madrid; Hospital 12 de Octubre, Madrid; Hospital Clinic, Barcelona; Hospital Universitario Bellvitge, Barcelona; Hospital Vall d'Hebron, Barcelona; Hospital de Cruces, Bilbao; Hospital Universitario La Fe, Valencia.

Nº ENMIENDA	VERSIÓN PROTOCOLO	RELEVANTE	SOLICITUD AEMPS	APROBACIÓN CEIC
2	4.0	Relevante	04/05/2012	14/06/2012

Resumen de los cambios:

- ✓ Inclusión de nuevos objetivos secundarios asociados a la realización de un sub-estudio genético.
- ✓ Nueva visita de seguimiento en pacientes del brazo B a las 15 semanas de la primera dosis vacunal (10 semanas de la re-vacunación).
- ✓ Cambios en el procedimiento de aleatorización (por bloques, estratificada por centros, tipo de trasplante y tiempo desde el trasplante).

Nº ENMIENDA	VERSIÓN PROTOCOLO	RELEVANTE	SOLICITUD AEMPS	APROBACIÓN CEIC
3	5.0	Si	01/07/2012	14/09/2012

Resumen de los cambios:

- ✓ Inclusión de nuevos objetivos secundarios asociados a la realización de un sub-estudio inmunológico.
- ✓ Ampliación de centros: Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla; Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Nº ENMIENDA	VERSIÓN PROTOCOLO	RELEVANTE	SOLICITUD AEMPS	APROBACIÓN CEIC
4	6.0	Si	05/10/2012	26/11/2012

Resumen de los cambios:

- ✓ Nueva visita de seguimiento en pacientes del brazo A a las 15 semanas de la primera dosis vacunal.
- ✓ Ampliación del periodo de reclutamiento (hasta 14 Diciembre 2012).
- ✓ Supresión del requisito de realizar seguimiento telefónico trimestral.

Nº ENMIENDA	VERSIÓN PROTOCOLO	RELEVANTE	SOLICITUD AEMPS	APROBACIÓN CEIC
5	6.1	NO	09/11/2013	NA
Resumen de los cambios:				
✓ Ampliación del tamaño muestral en un 10% (de 462 a 508 pacientes) para suplir las pérdidas de seguimiento.				

3. PUESTA EN MARCHA Y RECLUTAMIENTO

Dado que se trata de un estudio que evalúa la vacunación de la gripe, y debido a que las autorizaciones administrativas necesarias para el comienzo del estudio se demoraron más de lo previsto, la inclusión de pacientes no pudo iniciarse hasta el comienzo de la campaña vacunal de 2012. Por tanto, el seguimiento de los pacientes no se completó hasta final de enero de 2014, tras lo cual se han ido procesando las muestras recogidas durante el estudio.

El estudio ha contado con la participación de 12 centros hospitalarios españoles, que desde el inicio del reclutamiento, el día 1 de Octubre del 2012, han reclutado un total de 499 pacientes (un 98% del tamaño muestral previsto) con una tasa de reclutamiento semanal de 47 pacientes. Los datos y muestras biológicas se han recogido conforme estaba planificado, y una vez completado el seguimiento, el estudio se ha cerrado en los 12 hospitales implicados.

INFORMACIÓN GENERAL	
Fecha de Primer Dictamen:	03/10/2011
Fecha de Autorización AEMPS:	24/10/2011
Fecha de Conformidad de Centro :	07/10/2011
Fecha de Inicio del Estudio:	18/09/2012
Fecha de Inclusión del Primer Paciente:	04/10/2012
Tamaño muestral previsto:	508
Tamaño muestral reclutado:	499
Fecha de finalización del reclutamiento:	14/12/2012

Fecha de finalización del seguimiento:	14/01/2014 (LVLP)
Fecha prevista del Informe final:	(hasta) 14/01/2015
Duración total prevista del Estudio:	15 meses

A continuación se resumen la información sobre el inicio y reclutamiento en cada centro hospitalario participante.

HOSPITAL VIRGEN DEL ROCÍO (SEVILLA) - HVR

Visita de Inicio:	24/09/2012
Fecha de Inclusión del Primer Paciente:	01/10/2012
Fecha de Inclusión del Último Paciente :	04/12/2012
Pacientes Reclutados:	149

HOSPITAL REINA SOFÍA (CÓRDOBA) - HRS

Visita de Inicio:	28/09/2012
Fecha de Inclusión del Primer Paciente:	08/10/2012
Fecha de Inclusión del Último Paciente :	23/11/2012
Pacientes Reclutados:	38

HOSPITAL VIRGEN MACARENA (SEVILLA) - HMA

Visita de Inicio:	24/09/2012
Fecha de Inclusión del Primer Paciente:	22/10/2011
Fecha de Inclusión del Último Paciente :	05/11/2011
Pacientes Reclutados	12

HOSPITAL DE BELLVITGE (BARCELONA) - HUB

Visita de Inicio:	25/09/2012
Fecha de Inclusión del Primer Paciente:	11/10/2012
Fecha de Inclusión del Último Paciente :	04/12/2012
Pacientes Reclutados:	28

HOSPITAL 12 DE OCTUBRE (MADRID) - HDO

Visita de Inicio:	18/09/2012
Fecha de Inclusión del Primer Paciente:	31/10/2012
Fecha de Inclusión del Último Paciente :	20/11/2012
Pacientes Reclutados:	6

HOSPITAL GREGORIO MARAÑÓN (MADRID) - HGM

Visita de Inicio:	19/09/2012
Fecha de Inclusión del Primer Paciente:	09/10/2012
Fecha de Inclusión del Último Paciente :	02/11/2012
Pacientes Reclutados:	26
Fecha de finalización del seguimiento:	ND

HOSPITAL RAMÓN Y CAJAL (MADRID) -HRC

Visita de Inicio:	19/09/2012
Fecha de Inclusión del Primer Paciente:	15/10/2012
Fecha de Inclusión del Último Paciente :	12/11/2012
Pacientes Reclutados:	30

HOSPITAL DE CRUCES (BILBAO) - HUC

Visita de Inicio:	02/10/2012
Fecha de Inclusión del Primer Paciente:	03/10/2012
Fecha de Inclusión del Último Paciente :	04/12/2012
Pacientes Reclutados:	42

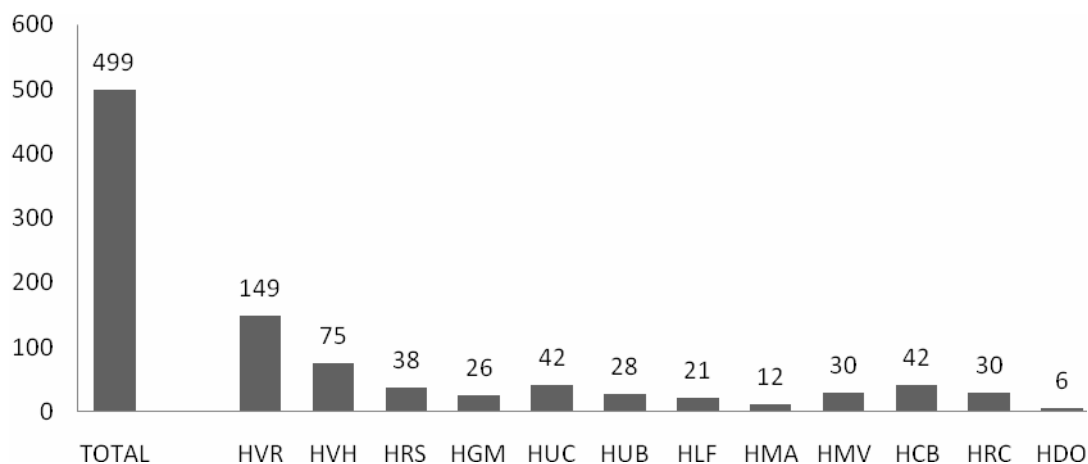
HOSPITAL DE MARQUÉS DE VALDECILLA (SANTANDER) - HMV

Visita de Inicio:	03/10/2012
Fecha de Inclusión del Primer Paciente:	10/10/2012
Fecha de Inclusión del Último Paciente :	28/11/2012
Pacientes Reclutados:	30

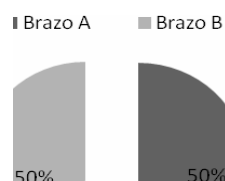
HOSPITAL LA FE (VALENCIA) - HLF	
Visita de Inicio:	21/09/2012
Fecha de Inclusión del Primer Paciente:	11/10/2012
Fecha de Inclusión del Último Paciente :	14/11/2012
Pacientes Reclutados:	21

4. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

Los 499 pacientes incluidos fueron aleatorizados por bloques en proporción 1:1, estratificados por centros hospitalarios y conforme al tiempo transcurrido desde el trasplante y al tipo de órgano trasplantado a recibir una única dosis de vacuna antigripal estacional (grupo A o control, n = 252) o a recibir un booster de vacuna antigripal cinco semanas tras la primera dosis vacunal (grupo B o experimental, n = 247). El siguiente grafico representa el reclutamiento alcanzado en cada hospital participante.

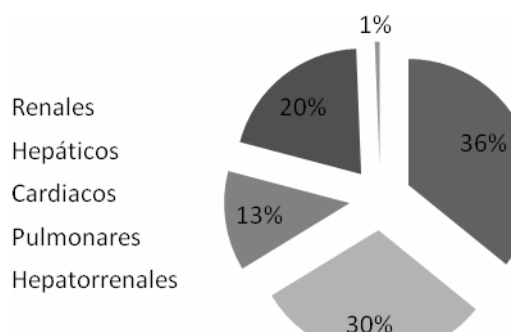


De los 499 pacientes incluidos 251 (50.3 %) pertenecen al brazo A de tratamiento (1 dosis vacunal) y los restantes 248 (49.7 %) se han incluido en el brazo experimental (B, doble dosis vacunal).

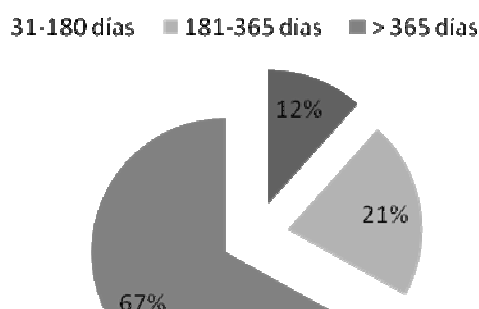


Tipo de Trasplante	Nº Pacientes
Brazo A	251
Brazo B	248

La distribución de pacientes conforme a las variables de estratificación (tipo de trasplante y tiempo desde el trasplante), se resumen en las siguientes gráficas.



Tipo de Trasplante	Nº Pacientes
Renales	185
Hepáticos	156
Cardiacos	60
Pulmonares	95
Hepatorrenales	3



Tiempo desde Tte	Nº Pacientes
31-180 días	58
181-365 días	107
> 365 días	334

En el análisis por intención de tratar se incluyeron los datos de los 499 pacientes, con una edad mediana de 56 años (rango de 46 a 63) siendo el 71% varones. Habían recibido vacunación antigripal en la temporada previa 2011-12 el 66,5% de los pacientes, y al menos el 80,8% de ellos habían recibido alguna dosis de vacuna antigripal desde la temporada gripal pandémica del año 2009. La distribución por tipo de órgano trasplantado fue: renal 36,9% (n = 184), hepático 31,3% (n = 156), pulmonar 19% (n = 95), cardíaco 12,2% (n = 61) y hepatorrenal 0,6% (n = 3). Los receptores de trasplante con mayores tasas de vacunación en los años previos se correspondía con el trasplante hepatorrenal (100%) seguido del cardíaco (90,2%), pulmonar (89,5%) y renal (82,6%), mientras que las menores tasas de vacunación correspondía a los receptores de trasplante hepático (69,2%). La mediana de tiempo desde el trasplante hasta la vacunación fue de 1,8 años (rango Intercuartílico de 0.8 a 4.3 años). Según el tiempo transcurrido entre el trasplante y la vacunación antigripal los pacientes fueron estratificados en tres grupos: aquellos vacunados más allá de los 12 meses post-trasplante, la mayoría (n = 321, 64,3%); los vacunados entre los 6 y los 12 meses post-

trasplante (n = 109, 21,8%) y aquellos vacunados en los primeros 6 meses post-trasplante (n = 69, 13,8%). Las características basales entre el grupo control y experimental en el análisis por intención de tratar fueron similares en edad media, sexo, tiempo desde el trasplante, tipo de trasplante, retrasplante, comorbilidad, antecedente vacunación antigripal, antecedente de gripe en años previos y uso de timoglobulina. En el tratamiento inmunosupresor empleado sólo hubo diferencias en el uso de tacrolimus en el grupo control, con una mayor proporción de este fármaco frente al grupo experimental (83,3% vs 74,1%, p = 0,012).

Análisis por intención de tratar modificado (ITTm): Un centro hospitalario (nº10) fue excluido por un exceso de pérdida de pacientes (participación concomitante en otro ensayo clínico). Dado que los pacientes estaban aleatorizados 1:1 por centros, la exclusión del centro no viola la aleatorización.

En la población ITTm se incluyeron un total de 424 pacientes aleatorizados a grupo control (n = 213) o grupo experimental (n = 211) con una edad mediana de 56 años (rango intercuartílico-RIQ de 46 a 64) siendo el 73% varones. Habían recibido vacunación antigripal en la temporada previa 2011-12 el 65,1% de los pacientes, y al menos el 78,5% de ellos habían recibido alguna dosis de vacuna antigripal desde la temporada gripal pandémica del año 2009. La distribución por tipo de órgano trasplantado fue: renal 43,4% (n = 184), hepático 37,5% (n = 159), cardíaco 14,4% (n = 61) y pulmonar 4,7% (n=20). Los receptores de trasplante con mayores tasas de vacunación en los años previos se correspondía con el trasplante cardíaco (90,2%) seguido de renal (82,6%) y pulmonar (75%), mientras que las menores tasas de vacunación correspondía a los receptores de trasplante hepático (69,8%). La mediana de tiempo desde el trasplante hasta la vacunación fue de 18 meses (RIQ de 8 meses a 4,4 años). Según el tiempo transcurrido entre el trasplante y la vacunación antigripal los pacientes fueron estratificados en tres grupos: aquellos vacunados más allá de los 12 meses post-trasplante, la mayoría (n = 256, 60,4%); los vacunados entre los 6 y los 12 meses post-trasplante (n = 100, 23,6%) y aquellos vacunados entre el 2º y 6º mes post-trasplante (n = 68, 16%). La tasa de anticuerpos detectables basales fue elevada en los tres tipos de gripes [A/(H1N1)pdm, A/H3N2 y gripe B] desde un 78,8% a un 93,6%. Las características basales entre el grupo control y experimental fueron similares en edad media, sexo, tiempo desde el trasplante, tipo de trasplante, retrasplante, comorbilidad, antecedente vacunación antigripal, antecedente de gripe en años previos, uso de timoglobulina y anticuerpos detectables basales. En el tratamiento inmunosupresor empleado sólo hubo diferencias en el uso de tacrolimus en el grupo control, con una mayor proporción de este fármaco frente al grupo experimental (80,3% vs 71,1%, p = 0,027).

5. DESVIACIONES DE PROTOCOLO

La siguiente tabla resume las desviaciones al protocolo encontradas y las medidas de corrección/prevención adoptadas.

CODIGO PACIENTE	DESVIACIÓN	MEDIDA ADOPTADA
HVH-193	Se aleatoriza por error al paciente en dos ocasiones, siendo asignado en cada caso a un brazo de tratamiento.	Se opta por el resultado de la primera aleatorización, y se recuerda al investigador la importancia del proceso.
HUB-451	Pese a cumplir criterios de retirada (no acude a dos visitas consecutivas), el paciente no es retirado, y realiza la siguiente visita de seguimiento programada.	Se le recuerda al investigador la importancia de cumplir los criterios de retirada aprobados en el protocolo. El investigador coordinador acepta que el seguimiento de este paciente continúe hasta completar los 12 meses.
HUB-249	El paciente recibe doble dosis de vacuna por error, aun habiendo sido asignado al grupo A (vacunación estándar).	Se proporciona al equipo investigador formación sobre la importancia de respetar el brazo asignado a cada paciente. Además para evitar futuros errores, se le entrega un listado de los pacientes de su centro, clasificados según el cada brazo asignado.
HUB-497 HUB-494 HUB-460 HUB-183 HUC-158 HUC-088	No se realiza la prueba de embarazo a las mujeres en edad fértil en la visita de selección.	La prueba de embarazo se ha realizado lo antes posible, en el seguimiento previsto del paciente.
HUB-418, HMB-296, HMB-490, HMB-503	Paciente asignado a brazo B, por motivos clínicos no recibe la segunda dosis de recuerdo de la vacuna.	Se proporciona al equipo investigador formación sobre la importancia de respetar el brazo asignado a cada paciente y aplicar, si procede a criterio clínico, los procedimientos previstos por el protocolo.
HUB-451	El paciente no acude a dos visitas consecutivas. A pesar de cumplir criterios de retirada se completan las visitas de seguimiento.	El investigador coordinador decide completar el seguimiento del paciente.

CODIGO PACIENTE	DESVIACIÓN	MEDIDA ADOPTADA
Varios	Se ha obviado algún valor de la analítica programada, en alguna de las visitas. Los valores que faltan con mayor frecuencia son los siguientes: proteinograma, bilirrubina (total y directa), calcio y parámetros de coagulación.	Alguna de las causas más frecuentes de esta incidencia son: muestra hemolizada, la cuantificación no corresponde a protocolos locales, cantidad de sangre insuficiente, rotura de tubos de extracción etc. En cada visita se le recuerda al equipo investigador la importancia de obtener todas las determinaciones analíticas que se piden en el protocolo en todas las visitas programadas.

6. RESULTADOS DE EFICACIA

A continuación se describen los detalles y resultados del análisis estadístico de los datos conforme a los objetivos planteados por el estudio.

6.1 Evaluar la respuesta inmune humoral a una y dos dosis de vacuna de la gripe estacional a través de los niveles de anticuerpos neutralizantes en suero.

Los resultados del análisis por ITTm a corto plazo muestran que la tasa de seroprotección (títulos $\geq 1/40$ postvacunales) a las 10 semanas es superior en el grupo booster comparado con el control, para los tres tipos de virus de la gripe estudiados: 54% vs. 43,2% $p = 0,026$ Odds ratio (OR) 95% Intervalo confianza (IC) 1,54 (1,05 - 2,27) para A/(H1N1)pdm; 56,9% vs. 45,5% $p = 0,020$ OR IC 95% 1,58 (1,08 - 2,31) para A/H3N2; y 83,4% vs. 71,8% $p = 0,004$ OR IC 95% 1,97 (1,23 - 3,16) para gripe B. Tras ajustar por posibles factores confusores en el análisis multivariable como la edad, sexo, tiempo desde el trasplante, tipo de órgano, uso de micofenolato mofetil a altas dosis (>2 gramos día), tacrolimus, vacunación antigripal previa y tratamiento con estatinas, el grupo booster estaba independientemente asociado con mayores tasas de seroprotección.

La tasa de seroconversión (incremento de 4 veces los títulos de anticuerpos desde el basal en aquellos pacientes no seroprotegidos basalmente) fue significativamente superior en el grupo booster comparado con el grupo control para A/(H1N1)pdm: 46,7% vs. 32,7%, $p=0,046$ OR 95% IC 1,81 (1,01 - 3,24), pero no para A/H3N2 (39,1% vs. 30,2%) y gripe B (75,9% vs. 63,9%). En el análisis multivariable, no se observaron

diferencias estadísticamente significativas en la inmunogenicidad entre los dos grupos, aunque sí hubo una tendencia hacia mejores tasas de seroconversión para A/(H1N1)pdm en el grupo experimental, OR 1,87 (IC 95% 0,86 - 2,68) $p=0,056$. Adicionalmente, el grupo que recibía dos dosis de vacuna alcanzaba unas tasas de seroconversión superior al 40%, definidas como efectivas de seroconversión según el estándar internacional (EMEA/CPMP 1997) para A/(H1N1)pdm (46,7%) y gripe B (75,9%) y cercano para A/H3N2 (39,1%).

La tasa de seroprotección a al menos uno, dos o los tres antígenos vacunales [A/(H1N1)pdm, A/H3N2 and influenza B] según brazo de tratamiento fue asimismo evaluado. Tras ajustar por los posibles factores confusores previamente descritos, recibir dos dosis de vacuna estacional estaba independientemente asociado a mayores tasas de seroprotección para al menos un antígeno 86,3% vs. 75,6%, $p=0,014$ OR IC 95% 1,92 (1,14 - 3,18) y al menos dos antígenos: 70,6% vs. 53,5%, $p < 0,001$ OR IC 95% 2,26 (1,49 - 3,45). Sin embargo esta asociación no se observaba para los tres antígenos vacunales entre brazo control y experimental.

El número necesario a tratar (NNT), definido como el número de pacientes adultos trasplantados de órgano sólido que necesitan ser vacunados con dos dosis de vacuna (booster) para prevenir la ausencia de seroprotección/seroconversión en un paciente, comparada con la vacunación estándar, fue igualmente evaluada. El NNT para alcanzar seroprotección fue de 10, 9 y 9 pacientes para los tres tipos de virus, respectivamente, con una reducción absoluta del riesgo de entre un 10 y 16%.

El título de GMT (Geometric Mean Titre) postvacunal (título de anticuerpos, IC 95%) fue significativamente superior en el grupo booster frente al grupo control para A/H3N2: 44,7 (35,2 - 56,9) vs. 27,2 (21,4 - 34,4) $p=0,004$ y para gripe B: 180,1 (139,5 - 232,6) vs. 95,3 (71,9 - 126,3) $p=0,001$ pero no para A/(H1N1)pdm: 41,61 (32,90 - 52,61) vs. 33,3 (25,5 - 43,7) $p>0,05$.

A destacar que la respuesta inmune (medida por tasa de seroprotección, tasa de seroconversión y GMT postvacunal) no está independientemente asociada con el tiempo post-trasplante (1-6 meses, >6-12 meses y >12 meses).

La presencia de títulos basales detectables ($>1/10$) está asociado con mayores tasas de seroprotección para A/(H1N1)pdm y A/H3N2: 53,6% vs. 30% ($p < 0,001$) y 56,7% vs. 30,3% ($p < 0,001$), respectivamente. También se asocia con mayores títulos GMT postvacunales: 46,54 vs. 16,25 para A/(H1N1)pdm ($p < 0,001$) y 42,65 vs. 16,21 para A/H3N2 ($p < 0,001$). No se encontró asociación para gripe B, probablemente por la alta proporción de pacientes con títulos basales detectables (93,6%).

En el análisis por protocolo se excluyeron 13 casos por vacunación incorrecta, definida como: no realizarse vacunación, vacunar dos veces al grupo control o vacunar una sola vez al grupo experimental (no evaluados 3 pacientes en el grupo control y no evaluados 10 pacientes en el grupo experimental por este motivo). Se excluyeron igualmente 57 casos de los que no se disponía de suero pre y/o postvacunal (no evaluados 22 pacientes en el grupo control y no evaluados 35 pacientes en el grupo experimental). La población por protocolo incluía por tanto los datos de 429 (227 en grupo control y 202 en grupo booster). No hubo diferencias en las características basales de los dos grupos en el análisis por protocolo, salvo la mayor proporción de pacientes en tratamiento inmunosupresor con tacrolimus en el grupo control (83,1% vs 71,3%, $p = 0,03$), al igual que ocurría en el análisis ITTm. En el análisis por protocolo, recibir dosis booster de vacuna estacional, cuando se controla por factores confusores previamente descritos, se asocia de forma significativa e independiente con mayores tasas de seroprotección y seroconversión a corto plazo, comparado con el grupo control y para los tres tipos de virus de la gripe evaluados. Asimismo, el NNT para alcanzar seroconversión fue de 7 (para todos los tipos de gripe) y para alcanzar seroprotección de 8, 7 y 6 pacientes para A/(H1N1)pdm, A/H3N2 y gripe B, respectivamente. Adicionalmente, la estrategia booster alcanza unas tasas de seroconversión efectivas ($> 40\%$) en los tres tipos de gripe estudiados comparados con el grupo control que sólo lo alcanza para la gripe B. Respecto a los títulos de GMT postvacunales, los resultados son similares a aquellos descritos en el análisis ITTm.

6.2 Determinar la respuesta inmune celular específica originada tras una y dos dosis de vacuna de la gripe estacional a través de la estimulación in vitro de células de memoria específicas de los virus de la gripe A y B.

Las recomendaciones de vacunación antigripal en los pacientes receptores de trasplante de órgano sólidos (SOTR) incluyen una dosis de la vacuna trivalente inactivada. Recientemente, se ha evaluado el papel de las células T en la inmunidad heterosubtipica durante el transcurso de la infección gripal en adultos, demostrando que una mayor frecuencia de células T CD8+ IFN γ + IL-2- se asocia con una disminución de la gravedad de la enfermedad. El objetivo del presente subestudio fue evaluar la respuesta inmune celular en pacientes con trasplante de órgano sólido que recibieron una o dos dosis de la vacuna trivalente inactivada.

Para ello, se determinó la respuesta de las células T al virus influenza A(H1N1)pdm09, (H3N2) e influenza B mediante citometría de flujo. Células mononucleares de sangre periférica fueron recogidas de cada paciente en el momento de la vacunación (basal), a las 5, 10, y 15 semanas y tras 1 año después de la vacunación. Las células mononucleares de sangre periférica se aislaron utilizando tubos de Ficoll (BD Vacutainer CPT, Becton, Dickinson and Company, EE.UU.) mediante centrifugación en gradiente de densidad. La respuesta de células T se determinó mediante tinción intracelular de citoquinas modificado a

partir de un protocolo descrito previamente (Kumar 2011 PLoS ONE). Las muestras se consideraron positivas cuando el porcentaje de células de memoria secretoras de IFN- γ + y/o IL-2 + fue $\geq 0.2\%$ normalizado frente al control negativo.

Características de los pacientes: Se analizaron 97 pacientes para la determinación de células T de memoria específica que segregaban IFN γ e IL-2 en respuesta a las cepas de influenza. Se excluyeron los niveles de IFN- γ o IL-2 a las 15 semanas de 4 pacientes debido a recuento linfocitario menor de 50.000 en la medida de la respuesta frente a influenza A(H3N2) y B/Wisconsin; en esos casos, se consideraron los niveles de IFN- γ al año de la vacunación. Las comorbilidades más frecuentes fueron la enfermedad pulmonar crónica (16, 16,5%), diabetes mellitus (19, 19,6%) y la enfermedad cardíaca crónica (20, 20,6%). Los pacientes fueron aleatorizados de forma que 54 (55,7%) pacientes estaban en el grupo de control A, mientras que 43 (44,3%) estaban en el grupo experimental B. Los pacientes de ambos grupos recibieron la primera dosis de la vacuna contra la gripe estacional en un tiempo medio de 9,4 meses (IQR 6,1-18,4) y el 33% estaban en los primeros 6 meses después del trasplante. Catorce (14,4%) pacientes recibieron anticuerpos monoclonales en los 6 meses previos a la vacunación, siete pacientes en cada grupo de tratamiento. La mayoría de los pacientes recibieron mofetil micofenolato (MMF; 75, 77,3%), tacrolimus (88, 90,7%) y corticosteroides (69, 71,1%). La mayoría de los pacientes (84, 86,6%) había recibido al menos una vacuna contra la gripe en los años anteriores. No se encontraron diferencias entre ambos grupos en cuanto a tiempo desde el trasplante, tipo de trasplante o regímenes inmunosupresores. En cuanto a la respuesta humoral basal, se determinaron la seroprotección y GMTpre al inicio del estudio, con valores de 64,9% y 55,9 (41,1-76,2), 74,2% y 81,1 (55,5 a 110,7); y el 57,7% y el 44,2 (33,4-58,5), respectivamente, para influenza A (H1N1) pdm09, influenza A (H3N2) e influenza B/Wisconsin.

Respuesta inmune celular específica: Al inicio del estudio, el número de pacientes con respuesta celular de CD8+ CD69+ IFN- γ + $\geq 0.20\%$ para cada una de las cepas de la gripe fue de 26 (26,8%) para influenza A(H1N1) pdm09, 7 (7,2%) para influenza A(H3N2), y 12 (11,3%) para influenza B/Wisconsin. No hubo diferencias en la expresión de citoquinas CD8+ CD69+ IFN- γ entre los brazos de tratamiento, tipo de trasplante, el tiempo desde el trasplante, tratamiento inmunosupresor o vacuna antigripal previa.

A las 15 semanas, los pacientes con respuesta positiva (CD8 + CD69 + IFN- γ + $\geq 0.20\%$) fueron 18 (18,6%) para influenza A(H1N1) pdm09, y 4 (4,1%), tanto para influenza A(H3N2) e influenza B/Wisconsin. Sin embargo, sólo 16 (16,5%) de los pacientes tuvo un aumento de los niveles basales de CD8+ CD69+ IFN- γ + $\geq 0.20\%$ para influenza A (H1N1) pdm09; 2 (2,1%) para la influenza A(H3N2), y 3 (3,1%) para influenza B/Wisconsin.

Como la proporción de pacientes con respuesta celular positiva frente a influenza A(H3N2) e influenza B/Wisconsin fue baja comparado con los valores frente a influenza A(H1N1), se analizó de forma específica la respuesta frente a esta cepa. Los resultados demostraron que la proporción de pacientes con CD4+ CD69+ IL-2+ al inicio del estudio fue menor en los pacientes con anticuerpos basales frente al virus influenza A(H1N1)pdm09 (17,5% vs. 38,2%, $p = 0,02$). A las 15 semanas, el 18,6% de los pacientes tuvo una respuesta positiva CD8+ CD69+ IFN-g+, 30,9% para CD8+ CD69+ IL-2+; 13,4% para CD4+ CD69+ IFN-g+ y 13,4% para CD4+ CD69+ IL-2. Los pacientes con tratamiento con inhibidores de mTOR tuvieron una mayor frecuencia de respuesta positiva para CD4+ CD69+ IL-2+ (50% vs. 18%; $P = 0,03$). La administración de una segunda dosis de vacuna no mejoró la respuesta inmune celular (CD8+ CD69+ IFN-g+: 27,8% grupo A vs. 20,9% grupo B; CD4+ CD69+ FN-g+: 20,4% grupo A vs. 16,3% grupo B; CD8+ CD69+ IL-2+: 37% grupo A vs. 37,2% grupo B; CD4+ CD69+ IL-2+: 25,9% del grupo A vs. 14% del grupo B).

Conclusiones: Nuestros resultados demuestran que aunque la respuesta inmune celular a la vacunación contra la gripe es baja, el tratamiento con inhibidores de mTOR puede promover la inmunidad celular frente al virus influenza. Una segunda dosis de vacuna no parece influir la respuesta inmune celular.

6.3 Evaluar la eficacia clínica de la vacuna de la gripe estacional en el receptor de trasplante de órgano sólido.

Durante el período de vigilancia, cinco pacientes (dos trasplantados renales, dos trasplantados cardíacos y un trasplantado pulmonar) desarrollaron infección gripal sintomática, microbiológicamente documentada. Dos pacientes habían recibido 1 dosis de la vacuna contra la gripe (0,8%) y tres pacientes dos dosis (1,2%), ($p = 0,98$). Hubo dos infecciones de influenza A (serotipo desconocido) y tres de la gripe B. Todos los pacientes habían recibido vacunación antigripal en temporadas gripales previas, al menos una vez desde el año 2009. Tres de estos pacientes estaban seroprotegidos a las 10 semanas de la vacunación inicial, pero en todos los casos la enfermedad gripal ocurrió en un período de tiempo de entre 3 y 6 meses tras la vacunación, tiempo en el cual los títulos de anticuerpos protectores podrían haber disminuido. A pesar de ellos, todas las infecciones de gripe fueron leves y sin complicaciones asociadas, con resultado final favorable.

6.4 Evaluar la inmunidad celular y humoral a largo plazo (un año) de la vacuna de la gripe estacional.

Los niveles de anticuerpos neutralizantes fueron característicamente bajos al año de la vacunación antigripal, sin diferencias entre grupo control y experimental con referencia a tasas de seroprotección, tasas de seroconversión y GMT postvacunales. Al año de la vacunación, el título de GMT postvacunal

disminuye 2.2 veces para A/(H1N1)pdm y 1.8 veces para gripe B ($p < 0,05$), sin diferencias significativas observadas para A/H3N2.

6.5 Establecer la efectividad de una y dos dosis de vacuna de la gripe estacional en grupos con menor respuesta a la vacuna (insuficiencia hepática, uso de inhibidores de mTOR, primeros 6 meses tras el trasplante).

En el análisis multivariable de la tasa de seroprotección y seroconversión frente a los distintos tipos de virus no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para los grupos considerados de menor respuesta vacunal (enfermedad hepática crónica, empleo de inhibidores de mTor o primeros 6 meses post-trasplante).

7. RESULTADOS DE SEGURIDAD

7.1 Alcance de la exposición

Se ha analizado la seguridad de la re-vacunación gripal a las 5 semanas de la primera dosis vacunal, en función de los datos de acontecimientos adversos, registrados hasta 30 días tras la administración de la última dosis de medicamento, y los valores de parámetros analíticos de relevancia clínica (fosfatasa alcalina, creatinina, hemoglobina, leucocitos, plaquetas, AST y ALT) medidos en la visita basal y visitas a las 5 y 10 semanas de la primera dosis vacunal.

7.2 Análisis de AAs y AAGs

Se ha analizado la seguridad de la re-vacunación gripal conforme a los datos de acontecimientos adversos registrados hasta 30 días tras la administración de la última dosis de medicamento en investigación independientemente de su relación con el tratamiento en estudio; además de aquellos recogidos con posterioridad y que sí están relacionados con el tratamiento en investigación. Durante el seguimiento al año se contabilizaron un total de 242 acontecimientos adversos totales: 184 leves, 95 moderados y 35 graves, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el experimental ($p = 0,146$).

Se han producido un total de 35 AA que cumplían criterios de gravedad (16 ocurren en los 30 días siguientes a la administración de la última dosis, Anexo1, y 19 son posteriores y se consideraron no relacionados). Todos los AAGs registrados han sido tabulados según el brazo de tratamiento y clasificados conforme al diccionario MedDRA, (por grupo SOC y término preferente). El AAG registrado con mayor frecuencia (2,4%) son las infecciones, seguidas de los problemas de tipo inmunológico (1%). La mayor

incidencia de este tipo de AAGs ha sido relacionada por los investigadores con las terapias inmunosupresoras que reciben los pacientes trasplantados, y no con la pauta vacunal en investigación.

SOC	Total		Control	Experimental
	Nº Casos	%	Nº Casos	Nº Casos
Infections and infestations	12	2,40%	7	5
Immunosystem disorders	5	1,00%	4	1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3	0,60%	1	2
Renal and urinary disorders	4	0,80%	2	2
Hepatobiliary disorders	2	0,40%	1	1
Gastrointestinal disorders	2	0,40%	1	1
General disorders and administration site conditions	4	0,80%	1	3
Skin and subcutaneous tissue disorders	1	0,20%	1	0
Vascular disorders	1	0,20%	1	0
TOTAL	35	7.01%	19	16
Total Sujetos Reclutados	499	100%	251	248

Tabla 1: Frecuencia de AAGs por grupo SOC y brazo de tratamiento.

Durante el estudio fallecieron 16 pacientes, 10 en el grupo control y 6 en el grupo experimental ($p = 0,423$) y hubo 4 casos de rechazo agudo, 2 en el grupo control y 2 en el experimental.

Descripción	Control	Experimental	TOTAL
Nº Pacientes Aleatorizados	251	248	499
Nº Pacientes que reciben al menos primera dosis	249	248	497
Nº Pacientes que completan el tratamiento (revacunación)	249	224	473
Nº Pacientes fallecidos durante el seguimiento	10	6	16
Nº Pérdidas de seguimiento:	14	21	35
- Comorbilidades	1	0	1
- Incompatibilidad con otros estudios	2	8	10
- Abandono voluntario	11	12	23
- Acontecimientos Adversos	0	1	1

Tabla 2: Seguimiento de pacientes del estudio

La tasa de discontinuación del estudio debido a AA ha sido del 0.4%, con una frecuencia idéntica en ambos grupos de tratamiento.

Entre los AA no graves registrados sólo 5 de ellos se han considerado posiblemente relacionados con la vacuna antigripal, y todos estaban descritos en la ficha técnica del producto. Entre los AAG notificados, sólo 3 se han considerado posiblemente relacionados con la vacunación antigripal, y al no existir datos previos descritos en la ficha técnica del producto (2 casos de rechazo del trasplante, 1 caso de neumonitis intersticial), éstos han sido comunicados como reacciones adversas graves e inesperadas (RAGI) como obliga la normativa.

Código Centro	Brazo	Descripción del cuadro	MedDRA (v 14.1)	SOC	RAGI
HVH-037	A	Rechazo celular agudo A2	Transplantrejection	Immunedisorders	SÍ
HUB-484	B	Rechazo 3A	Transplantrejection	Immunedisorders	SÍ
HVH-036	B	Neumonitis intersticial	Pneumonitis	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	SÍ
HCB-207	B	Fiebre y mialgias	Fever	General disorders and administration site conditions	NO
HLF-115	B	Fiebre y mialgias	Fever	General disorders and administration site conditions	NO
HUC-500	B	Reacción local	Erythema	Skin and subcutaneous tissue disorders	NO
HVH-083	B	Fiebre y mialgias	Fever	General disorders and administration site conditions	NO
HVH-096	B	Fiebre y mialgias	Fever	General disorders and administration site conditions	NO

Tabla 3: Acontecimientos adversos posiblemente relacionados con el IMP.

Durante el estudio se ha notificado un caso de embarazo no intencionado, que se ha interrumpido voluntariamente en la 7ª semana de gestación debido al riesgo de malformaciones congénitas por el uso de ácido micofenólico (Mycfortic). Este caso ha sido seguido hasta su resolución y no ha generado ningún acontecimiento adverso adicional.

7.3 Evaluación clínica de laboratorio

Se han analizado los valores de los siguientes parámetros analíticos en la población ITT: hemoglobina, leucocitos, plaquetas, creatinina, fosfatasa alcalina, ALT y AST en los siguientes puntos temporales: visita basal, visita a las 5 semanas de la primera dosis y visita a las 10 semanas de la primera dosis.

7.3.1 Fosfatasa alcalina

A continuación se resume el rango y la media de valores de fosfatasa alcalina para cada una de las visitas analizadas.

	Rango de Valores (U/L)	Valor Medio (U/L)	Desv. Estándar
Visita basal	1 - 366	96.89	56.87
Visita 5 semanas	1 - 476	98.59	59.97
Visita 10 semanas	26 - 687	100.70	70.01

Ninguno de los pacientes del estudio ha presentado un incremento de fosfatasa alcalina de grado 3. En cambio sí se han observado algunos incrementos de grado 2. Cuando comparamos el número de pacientes con incrementos de fosfatasa alcalina de grado 2 (≥ 2.5 veces el LSN) en las visitas de 5 y 10 semanas (5 semanas tras la primera y segunda dosis de vacuna), no se observan diferencias significativas entre ambos brazos de tratamiento ($p=0.623$).

		Frecuencia	Total	%
BASAL	Grupo control	53	251	21.12
	Grupo Experimental	55	248	22.18
	Total	108	499	21.64
VISITAS 5-10 SEM	Grupo control	53	251	21.12
	Grupo Experimental	48	248	19.35
	Total	101	499	20.24

Tabla 1: Número de pacientes con valores de fosfatasa alcalina ≥ 2.5 veces el LSN, tabulado por brazo de tratamiento.

Tampoco se observan diferencias significativas ($p=0.984$) en el número de pacientes con valores de fosfatasa alcalina fuera del rango normal (> 130 U/L o <40 U/L) en la visita basal, (antes de recibir la vacuna), frente a las visitas de 5 y 10 semanas (5 semanas tras la primera y segunda dosis de vacuna) entre ambos brazos de tratamiento.

		Frecuencia	Total	%
BASAL	Grupo control	96	251	38.25
	Grupo Experimental	96	248	38.71
	Total	192	499	38.48
VISITAS 5-10 SEM	Grupo control	103	251	41.04
	Grupo Experimental	102	248	41.13

	Total	205	499	41.08
--	-------	-----	-----	-------

Tabla 2: Número de pacientes con valores de anormales fosfatasa alcalina tabulado por brazo de tratamiento.

7.3.2 Creatinina

A continuación se resume el rango y la media de valores de creatinina para cada una de las visitas analizadas.

	Rango de Valores (mg/dL)	Valor Medio (mg/dL)	Desv. Estándar
Visita basal	0.1 - 5.1	1.31	0.553
Visita 5 semanas	0.4 - 5.3	1.26	0.500
Visita 10 semanas	0.4 - 5.3	1.25	0.505

Cuando comparamos el número de pacientes con aumentos de creatinina de grado 3 o superior ($\geq 3 \times \text{LSN}$) en las visitas de 5 y 10 semanas (5 semanas tras la primera y segunda dosis de vacuna), no se observan diferencias significativas entre ambos brazos de tratamiento ($p=0.559$).

		Frecuencia	Total	%
BASAL	Grupo control	13	251	5.18
	Grupo Experimental	16	248	6.45
	Total	29	499	5.81
VISITAS 5-10 SEM	Grupo control	38	251	15.14
	Grupo Experimental	33	248	13.31
	Total	71	499	14.23

Tabla 1: Número de pacientes con valores de creatinina $\geq 3 \times \text{LSN}$ tabulado por brazo de tratamiento.

Por último no se observan diferencias significativas ($p=0.464$) en el número de pacientes con valores de creatinina fuera del rango normal ($> 1.1 \text{ U/L}$ o $< 0.5 \text{ U/L}$) en las visitas de 5 y 10 semanas (5 semanas tras la primera y segunda dosis de vacuna) entre ambos brazos de tratamiento.

		Frecuencia	Total	%
BASAL	Grupo control	168	251	66.93
	Grupo Experimental	163	248	65.73
	Total	331	499	66.33
VISITAS 5-10 SEM	Grupo control	186	251	74.10
	Grupo Experimental	178	248	71.18
	Total	364	499	72.95

Tabla 2: Número de pacientes con valores de anormales fosfatasa alcalina tabulado por brazo de tratamiento.

7.3.3 Hemoglobina

A continuación se resume el rango y la media de valores de hemoglobina para cada una de las visitas analizadas.

	Rango de Valores (g/dL)	Valor Medio (g/dL)	Desv. Estándar
Visita basal	7.0 - 17.9	13.19	1.76
Visita 5 semanas	7.4 - 18.7	13.30	1.80
Visita 10 semanas	8.2 - 18.2	13.30	1.74

Cuando comparamos el número de pacientes con valores de hemoglobina fuera del rango normal (>18.0 g/dL o <13.6 g/dL) en las visitas de 5 y 10 semanas (5 semanas tras la primera y segunda dosis de vacuna), no se observan diferencias significativas ($p=0.464$) entre ambos brazos de tratamiento.

		Frecuencia	Total	%
BASAL	Grupo control	162	251	64.54
	Grupo Experimental	165	248	66.53
	Total	327	499	65.53
VISITAS 5-10 SEM	Grupo control	177	251	70.52
	Grupo Experimental	174	248	70.16
	Total	351	499	70.34

Tabla 1: Número de pacientes con valores de anormales hemoglobina tabulado por brazo de tratamiento.

Ningún paciente del estudio ha presentado un incremento de hemoglobina superior a 1 g/dL (grado 1). En cambio se han producido varios casos de anemia de grado 2 y superior (hemoglobina <10 g/dL). Cuando comparamos los casos de anemia observamos que la frecuencia es mayor en el brazo A, tanto en la visita basal (antes de recibir la vacuna) como en las visitas de 5 y 10 semanas (5 semanas tras la primera y segunda dosis de vacuna) con escasa diferencia entre ellas ($p=0.843$). Cuando comparamos el número de pacientes con anemias de grado 2 en las visitas de 5 y 10 semanas (5 semanas tras la primera y segunda dosis de vacuna), no se observan diferencias significativas entre ambos brazos de tratamiento ($p=0.299$).

		Frecuencia	Total	%
BASAL	Grupo control	13	251	5.18
	Grupo Experimental	4	248	1.61
	Total	17	499	3.41

VISITAS 5-10 SEM	Grupo control	14	251	5.58
	Grupo Experimental	9	248	3.63
	Total	23	499	4.61

Tabla 2: Número de pacientes con valores de anemia grado 2 o superior tabulado por brazo de tratamiento.

7.3.4 Leucocitos

A continuación se resume el rango y la media de valores de leucocitos para cada una de las visitas analizadas.

	Rango de Valores (10e9/L)	Valor Medio (10e9/L)	Desv. Estándar
Visita basal	1.36 – 17.10	6.59	2.47
Visita 5 semanas	1.07 – 20.40	6.51	2.45
Visita 10 semanas	1.79 – 16.20	6.65	2.53

Cuando comparamos el número de pacientes con valores de leucocitos fuera del rango normal ($>11.510e9/L$ $<3.810e9/L$) en las visitas de 5 y 10 semanas (5 semanas tras la primera y segunda dosis de vacuna), no se observan diferencias significativas entre ambos brazos de tratamiento ($p=0.013$).

		Frecuencia	Total	%
BASAL	Grupo control	56	251	22.31
	Grupo Experimental	42	248	16.94
	Total	98	499	19.64
VISITAS 5-10 SEM	Grupo control	95	251	37.85
	Grupo Experimental	68	248	27.42
	Total	163	499	32.67

Tabla 1: Número de pacientes con valores de anormales leucocitos tabulado por brazo de tratamiento.

Ningún paciente del estudio ha presentado leucocitosis. En cambio la leucopenia es más frecuente debido a la propia condición clínica en estudio (paciente trasplantado). Si comparamos el número de pacientes con leucopenias de grado 2 o superior (≤ 3.0 $10e9/L$ leucocitos) observamos que la frecuencia es mayor en el brazo A, tanto en la visita basal como en las visitas de 5 y 10 semanas, con escasa diferencia entre ellas ($p= 0.616$). Sin embargo cuando se compara la frecuencia de leucopenias de grado 2 o superior (≤ 3.0 $10e9/L$ leucocitos) en las visitas de 5 y 10 semanas, no se observan diferencias significativas entre ambos brazos de tratamiento ($p= 0.165$).

	Frecuencia	Total	%
--	------------	-------	---

BASAL	Grupo control	18	251	7.17
	Grupo Experimental	6	248	2.42
	Total	24	499	4.81
VISITAS 5-10 SEM	Grupo control	21	251	8.37
	Grupo Experimental	13	248	5.24
	Total	34	499	6.81

Tabla 2: Número de pacientes con valores de leucopenia grado 2 o superior ($\leq 3.0 \times 10^9/L$ leucocitos) tabulado por brazo de tratamiento.

7.3.5 Plaquetas

A continuación se resume el rango y la media de valores de plaquetas para cada una de las visitas analizadas.

	Rango de Valores ($10^9/L$)	Valor Medio ($10^9/L$)	Desv. Estándar
Visita basal	40 - 444	198.08	68.98
Visita 5 semanas	34 - 461	197.86	68.23
Visita 10 semanas	29 - 449	198.51	71.17

Cuando comparamos el número de pacientes con valores de plaquetas fuera del rango normal ($>440 \times 10^9/L$ o $<130 \times 10^9/L$) en la visita basal (antes de recibir la vacuna), frente a las visitas de 5 y 10 semanas (5 semanas tras la primera y segunda dosis de vacuna), no se observan diferencias significativas entre ambos brazos de tratamiento ($p=0.377$).

		Frecuencia	Total	%
BASAL	Grupo control	53	251	21.12
	Grupo Experimental	49	248	19.76
	Total	102	499	20.44
VISITAS 5-10 SEM	Grupo control	81	251	32.27
	Grupo Experimental	71	248	28.63
	Total	152	499	30.46

Tabla 1: Número de pacientes con valores de anormales plaquetas tabulado por brazo de tratamiento.

Si comparamos el número de pacientes con trombocitopenias de grado 2 o superior ($\leq 75.0 \times 10^9/L$ plaquetas) en las visitas de 5 y 10 semanas (5 semanas tras la primera y segunda dosis de vacuna), observamos que la frecuencia es mayor en el brazo control y la diferencia es estadísticamente significativa ($p=0.003$). Sin embargo esta diferencia ya se observa cuando se compara la frecuencia de trombocitopenias entre ambos grupos en la visita basal ($p=0.007$), antes de recibir la primera dosis de vacuna. Por este

motivo esta observación se podría justificar por la heterogeneidad de los grupos en esta variable, mas que por un efecto del medicamento en estudio.

		Frecuencia	Total	%
BASAL	Grupo control	12	251	4.78
	Grupo Experimental	2	248	0.81
	Total	14	499	2.81
VISITAS 5-10 SEM	Grupo control	16	251	6.37
	Grupo Experimental	3	248	1.21
	Total	19	499	3.81

Tabla 2: Número de pacientes con valores de trombocitopenia grado 2 o superior ($\leq 75.0 \times 10^9/L$ plaquetas) tabulado por brazo de tratamiento.

7.3.6 ALT o GPT

A continuación se resume el rango y la media de valores de ALT-GPT para cada una de las visitas analizadas.

	Rango de Valores (U/L)	Valor Medio (U/L)	Desv. Estándar
Visita basal	4 - 378	27.4926	30.14
Visita 5 semanas	4 - 529	29.40757	38.47
Visita 10 semanas	0 - 726	29.05393	43.82

Cuando comparamos el número de pacientes con valores de ALT-GPT fuera del rango normal ($>40U/L$ o $<10U/L$) en las visitas de 5 y 10 semanas (5 semanas tras la primera y segunda dosis de vacuna), no se observan diferencias significativas entre ambos brazos de tratamiento ($p=0.591$).

		Frecuencia	Total	%
BASAL	Grupo control	56	251	22.31
	Grupo Experimental	63	248	25.40
	Total	119	499	23.85
VISITAS 5-10 SEM	Grupo control	99	251	39.44
	Grupo Experimental	92	248	37.10
	Total	191	499	38.28

Tabla 1: Número de pacientes con valores de anormales de ALT-GPT tabulado por brazo de tratamiento.

Si comparamos el número de pacientes con valores de ALT-GPT de grado 3 o superior ($\geq 5.0 \times \text{LSN U/L}$) en las visitas de 5 y 10 semanas (5 semanas tras la primera y segunda dosis de vacuna), no se observan diferencias significativas entre ambos brazos de tratamiento ($p=0.855$).

		Frecuencia	Total	%
BASAL	Grupo control	14	251	5.58
	Grupo Experimental	16	248	6.45
	Total	30	499	6.01
VISITAS 5-10 SEM	Grupo control	41	251	16.33
	Grupo Experimental	39	248	15.73
	Total	80	499	16.03

Tabla 2: Número de pacientes con valores de ALT-GPT grado 3 o superior ($\geq 5.0 \times \text{LSN U/L}$) tabulado por brazo de tratamiento.

7.3.7 AST o GOT

A continuación se resume el rango y la media de valores de AST-GOT para cada una de las visitas analizadas.

	Rango de Valores (U/L)	Valor Medio (U/L)	Desv. Estándar
Visita basal	8 - 242	25.74	22.25
Visita 5 semanas	8 - 429	27.97	33.31
Visita 10 semanas	9 - 515	27.79	32.46

Cuando comparamos el número de pacientes con valores de AST-GOT fuera del rango normal ($>37\text{U/L}$ o $<10\text{U/L}$) en las visitas de 5 y 10 semanas (5 semanas tras la primera y segunda dosis de vacuna), no se observan diferencias significativas entre ambos brazos de tratamiento ($p= 0.558$).

		Frecuencia	Total	%
BASAL	Grupo control	53	251	21.12
	Grupo Experimental	50	248	20.16
	Total	103	499	20.64
VISITAS 5-10 SEM	Grupo control	81	251	32.27
	Grupo Experimental	74	248	29.84
	Total	155	499	31.06

Tabla 1: Número de pacientes con valores de anormales de AST-GOT tabulado por brazo de tratamiento.

Si comparamos el número de pacientes con valores de AST-GOT de grado 3 o superior ($\geq 5.0 \times \text{LSN U/L}$) en las visitas de 5 y 10 semanas (5 semanas tras la primera y segunda dosis de vacuna), no se observan diferencias significativas entre ambos brazos de tratamiento ($p=0.952$).

		Frecuencia	Total	%
BASAL	Grupo control	18	251	7.17
	Grupo Experimental	22	248	8.87
	Total	40	499	8.02
VISITAS 5-10 SEM	Grupo control	41	251	16.33
	Grupo Experimental	41	248	16.53
	Total	82	499	16.43

Tabla 2: Número de pacientes con valores de AST-GOT grado 3 o superior ($\geq 5.0 \times \text{LSN U/L}$) tabulado por brazo de tratamiento.

7.4 Conclusiones de seguridad

La información de seguridad recogida durante el periodo de notificación no ha originado la necesidad de tomar ninguna medida, ni de modificar la información disponible de seguridad del medicamento (ficha técnica del producto).

8. OTROS ENSAYOS CLÍNICOS

La Fundación Progreso y Salud como promotor de ensayos clínicos desconoce la existencia de otros estudios clínicos que se desarrollen actualmente con el mismo IMP.

9. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES GENERALES

9.1 Consideraciones sobre el riesgo beneficio

Durante el tiempo de desarrollo del estudio (Septiembre de 2012 a Enero de 2014) un total de 499 pacientes fueron incluidos, siendo la inclusión del último paciente el 4 de diciembre de 2012 y la última visita del último paciente el 22 de enero de 2014. Durante este periodo se ha comunicado solamente 35 acontecimientos adversos graves. Entre estos, sólo 3 se han considerado posiblemente relacionados con la vacunación antigripal, y al no existir datos previos descritos en la ficha técnica del producto (2 casos de rechazo del trasplante, 1 caso de neumonitis intersticial), éstos han sido comunicados como reacciones adversas graves e inesperadas (RAGI) como obliga la normativa.

El AAG registrado con mayor frecuencia (2,4%) son las infecciones, seguidas de los problemas de tipo inmunológico (1%). La mayor incidencia de este tipo de AAGs ha sido relacionada por los investigadores

con las terapias inmunosupresoras que reciben los pacientes trasplantados, y no con la pauta vacunal en investigación.

9.2 Conclusiones

No se identificaron problemas de seguridad que impidieran la continuidad del estudio, llegándose al reclutamiento y seguimientos especificados en el protocolo del estudio.

En el presente estudio, se han obtenido resultados que han permitido evaluar la efectividad de dos dosis de vacunas frente al tratamiento estándar actualmente recomendado en nuestro país de una dosis en el contexto actual de circulación del virus A/(H1N1)pdm y en una población bajo los esquemas de inmunosupresión actuales tras un trasplante de órgano sólido. Además se ha podido comparar la respuesta humoral a largo plazo de las dos estrategias, lo cual no ha sido evaluado en los estudios previos.

Este es el primer ensayo controlado aleatorizado que presenta una estrategia de vacunación que mejora la eficacia inmunológica de la vacunación antigripal en los receptores de trasplante de órgano sólido (TOS). Se demuestra además que dos dosis de la vacuna frente a la gripe son tan seguras como una sola dosis, cuando se administra a partir del primer mes post-trasplante. La seguridad y la relevancia de estos resultados, con un NNT de seroprotección y seroconversión debajo de los 10 pacientes, genera evidencia de buena calidad para apoyar el uso de dos dosis de la vacuna de la gripe estacional en los receptores de TOS más allá del primer mes post-trasplante.

10. ANEXOS.**ANEXO 1: ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES NOTIFICADOS**

AAG ocurridos en los 30 días posteriores a la administración de la última dosis de la vacuna

CÓDIGO PACIENTE	BRAZO	EDAD	SEXO	DESCRIPCIÓN	Termino MedDRA	SOC	RELACION CAUSAL	FECHA DE COMIENZO	FECHA DE FIN	DESENLACE	RAGI
HUC-055	A	50	Hombre	Pielonefritis bilateral	Pyelonephritis	Infections and infestations	NO	15/10/2012	24/10/2012	Recuperado sin secuelas	NO
HUB-380	A	63	Hombre	Abceso hepático (manipulación biliar)	Liver abscess	Infections and infestations	NO	05/11/2012	05/12/2012	Recuperado sin secuelas	NO
HVR-022	A	60	Hombre	Neumonía	Pneumonia	Infections and infestations	NO	17/10/2012	29/10/2012	Recuperado sin secuelas	NO
HRC-316	A	60	Hombre	ITU	Urinary tract infection	Infections and infestations	NO	09/11/2012	15/11/2012	Recuperado sin secuelas	NO
HVH-037	A	57	Mujer	Rechazo celular agudo A2	Transplant rejection	Immune system disorders	SI	18/10/2012	26/10/2012	Recuperado con secuelas	SI
HUC-094	A	70	Hombre	Proteinuria por m-TOR	Proteinuria	Renal and urinary disorders	NO	22/11/2012	23/11/2012	Recuperado sin secuelas	NO
HRC-277	A	56	Hombre	Colangitis	Cholangitis	Hepatobiliary disorders	NO	09/11/2012	22/11/2012	Recuperado sin secuelas	NO
HRC-316	A	60	Hombre	Ascitis por recidiva VHC	Ascites	Gastrointestinal disorders	NO	09/11/2012	27/12/2012	Exitus	NO
HRC-140	A	45	Hombre	Fiebre autolimitada	Fever	General disorders and administration site conditions	NO	18/10/2012	18/10/2012	Recuperado sin secuelas	NO
HVR-344	B	69	Mujer	ITU	Urinary tract infection	Infections and infestations	NO	04/12/2012	17/12/2012	Recuperación sin secuelas	NO
HCB-207	B	67	Hombre	Infección de la vía biliar	Hepatobiliary infection	Infections and infestations	NO	24/10/2012	31/10/2012	Recuperado sin secuelas	NO
HUB-484	B	72	Hombre	Rechazo 3A	Transplant rejection	Immune system disorders	SI	19/02/2013	22/02/2013	Recuperado sin secuelas	SI
HVH-036	B	49	Hombre	Neumonitis intersticial	Pneumonitis	Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	SI	09/11/2012	22/11/2012	Recuperado sin secuelas	SI
HRC-422	B	40	Hombre	Deterioro renal	Renal failure	Renal and urinary disorders	NO	10/11/2012	15/11/2012	Recuperado sin secuelas	NO
HVR-501	B	42	Hombre	Colangitis	Cholangitis	Hepatobiliary disorders	NO	05/12/2012	18/12/2012	Recuperado con secuelas	NO
HRC-422	B	40	Hombre	Síndrome gripal	Influenza like illness	General disorders and administration site conditions	NO	10/11/2012	15/11/2012	Recuperado sin secuelas	NO

ANEXO 2: BIBLIOGRAFÍA

1. Kumar D, Michaels MG, Morris MI, Green M, Avery RK, Liu C, et al. Outcomes from pandemic influenza A H1N1 infection in recipients of solid-organ transplants: a multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis* 2010 Aug; 10(8):521-6.
2. Kusne S, Dummer JS, Singh N, Iwatsuki S, Makowka L, Esquivel C, et al. Infections after liver transplantation. An analysis of 101 consecutive cases. *Medicine (Baltimore)* 1988 Mar; 67(2):132-43.
3. Vilchez R, McCurry K, Dauber J, Iacono A, Keenan R, Griffith B, et al. Influenza and parainfluenza respiratory viral infection requiring admission in adult lung transplant recipients. *Transplantation* 2002 Apr 15; 73(7):1075-8.
4. Vilchez RA, McCurry K, Dauber J, Iacono A, Griffith B, Fung J, et al. Influenza virus infection in adult solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2002 Mar; 2(3):287-91.
5. Klimov AI, Rocha E, Hayden FG, Shult PA, Roumillat LF, Cox NJ. Prolonged shedding of amantadine-resistant influenza A viruses by immunodeficient patients: detection by polymerase chain reaction-restriction analysis. *J Infect Dis* 1995 Nov; 172(5):1352-5.
6. Cordero E. Pandemic Influenza A (H1N1) virus infection in solid organ transplant recipients: Impact of the viral and non-viral co-infection. (Perez-Romero P, Moreno A, Len O, Montejo M, Vidal E, Martín-Dávila P et al., editors. *Clinical Microbiology and Infection* .2011. Ref Type: Generic
7. Garantziotis S, Howell DN, McAdams HP, Davis RD, Henshaw NG, Palmer SM. Influenza pneumonia in lung transplant recipients: clinical features and association with bronchiolitis obliterans syndrome. *Chest* 2001 Apr; 119(4):1277-80.
8. Hurst FP, Lee JJ, Jindal RM, Agodoa LY, Abbott KC. Outcomes associated with influenza vaccination in the first year after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 May; 6(5):1192-7.
9. Scharpé J. Influenza vaccination is efficacious and safe in renal transplant recipients. Evenepoel P, Maes B, Bammens B, Claes K, OAVPW, editors. *American Journal of Transplantation* 8[2], 332-337. 2008. Ref Type: Generic
10. Burbach G, Bienzle U, Stark K, Rayes N, Neuhaus R, Serke S, et al. Influenza vaccination in liver transplant recipients. *Transplantation* 1999 Mar 15; 67(5):753-5.
11. Birdwell KA, Ikizler MR, Sannella EC, Wang L, Byrne DW, Ikizler TA, et al. Decreased antibody response to influenza vaccination in kidney transplant recipients: a prospective cohort study. *Am J Kidney Dis* 2009 Jul; 54(1):112-21.
12. Candon S, Thervet E, Lebon P, Suberbielle C, Zuber J, Lima C, et al. Humoral and cellular immune responses after influenza vaccination in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2009 Oct; 9(10):2346-54.

13. Manuel O, Pascual M, Hoschler K, Giulieri S, Alves D, Ellefsen K, et al. Humoral response to the influenza A H1N1/09 monovalent AS03-adjuvanted vaccine in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2011 Jan 15; 52(2):248-56.
14. Sanchez-Fructuoso AI, Prats D, Naranjo P, Fernandez-Perez C, Gonzalez MJ, Mariano A, et al. Influenza virus immunization effectivity in kidney transplant patients subjected to two different triple-drug therapy immunosuppression protocols: mycophenolate versus azathioprine. *Transplantation* 2000 Feb 15; 69(3):436-9.
15. Blumberg EA, Albano C, Pruett T, Isaacs R, Fitzpatrick J, Bergin J, et al. The immunogenicity of influenza virus vaccine in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1996 Feb;22(2):295-302.
16. Duchini A, Hendry RM, Nyberg LM, Viernes ME, Pockros PJ. Immune response to influenza vaccine in adult liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2001 Apr; 7(4):311-3.
17. Soesman NM, Rimmelzwaan GF, Nieuwkoop NJ, Beyer WE, Tilanus HW, Kemmeren MH, et al. Efficacy of influenza vaccination in adult liver transplant recipients. *J Med Virol* 2000 May; 61(1):85-93.
18. Admon D, Engelhard D, Strauss N, Goldman N, Zakay-Rones Z. Antibody response to influenza immunization in patients after heart transplantation. *Vaccine* 1997 Oct; 15(14):1518-22.
19. Blumberg EA, Albano C, Pruett T, Isaacs R, Fitzpatrick J, Bergin J, et al. The immunogenicity of influenza virus vaccine in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1996 Feb;22(2):295-302.
20. Brakemeier S, Schweiger B, Lachmann N, Glander P, Schonemann C, Diekmann F, et al. Immune response to an adjuvanted influenza A H1N1 vaccine (Pandemrix(R)) in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2011 May 25.
21. Fraund S, Wagner D, Pethig K, Drescher J, Girgsdies OE, Haverich A. Influenza vaccination in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1999 Mar; 18(3):220-5.
22. Gaeta GB, Pariani E, Amendola A, Brancaccio G, Cuomo G, Stornaiuolo G, et al. Influenza vaccination in patients with cirrhosis and in liver transplant recipients. *Vaccine* 2009 May 26;27(25-26):3373-5.
23. Grekas D, Alivanis P, Kiriazopoulou V, Dioudis C, Sioulis A, Derveniotis V, et al. Influenza vaccination on renal transplant patients is safe and serologically effective. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1993 Nov; 31(11):553-6.
24. Kimball P, Verbeke S, Flattery M, Rhodes C, Tolman D. Influenza vaccination does not promote cellular or humoral activation among heart transplant recipients. *Transplantation* 2000 Jun 15; 69(11):2449-51.

25. Meyer S, Adam M, Schweiger B, Ilchmann C, Eulenburg C, Sattinger E, et al. Antibody response after a single dose of an AS03-adjuvanted split-virion influenza A (H1N1) vaccine in heart transplant recipients. *Transplantation* 2011 May 15; 91(9):1031-5.
26. Stiver HG, Graves P, Meiklejohn G, Schroter G, Eickhoff TC. Impaired serum antibody response to inactivated influenza A and B vaccine in renal transplant recipients. *Infect Immun* 1977 Jun; 16(3):738-41.
27. Cordero E. Perez-Ordoñez A, Aydillo TA, Torre-Cisneros J, Gavalda J, Lara R, Segura C et al., Therapy with m-TOR Inhibitors Decreases the Response to the Pandemic Influenza A H1N1 Vaccine in Solid Organ Transplant Recipients. *Am.J.Transplant.* 2011 in press).
28. Schuurmans MM, Tini GM, Dalar L, Fretz G, Benden C, Boehler A. Pandemic 2009 H1N1 influenza virus vaccination in lung transplant recipients: Coverage, safety and clinical effectiveness in the Zurich cohort. *J Heart Lung Transplant* 2011 Jun; 30(6):685-90.
29. Morelon E, Pouteil NC, Daoud S, Cahen R, Goujon-Henry C, Weber F, et al. Immunogenicity and safety of intradermal influenza vaccination in renal transplant patients who were non-responders to conventional influenza vaccination. *Vaccine* 2010 Oct 4; 28(42):6885-90.
30. Gelinck LBS, van den Bemt BJF, Marijt WAF, van der Bijl AE, Visser LG, Cats HA, et al. Intradermal influenza vaccination in immunocompromized patients is immunogenic and feasible. *Vaccine* 2009 Apr 21; 27(18):2469-74.
31. Moran JJ, Rose WE, Darga AJ, Rohde KA, Hayney MS. Persistence of influenza vaccine-induced antibodies in lung transplant patients between seasons. *Transpl Infect Dis* 2011 May 27.
32. Manuel O, Humar A, Chen MH, Chernenko S, Singer LG, Cobos I, et al. Immunogenicity and safety of an intradermal boosting strategy for vaccination against influenza in lung transplant recipients. *Am J Transplant* 2007 Nov; 7(11):2567-72.
33. Blumberg EA, Fitzpatrick J, Stutman PC, Hayden FG, Brozena SC. Safety of influenza vaccine in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1998 Nov; 17(11):1075-80.
34. Englund JA, Walter E, Black S, Blatter M, Nyberg J, Ruben FL, et al. Safety and immunogenicity of trivalent inactivated influenza vaccine in infants: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Pediatr Infect Dis J* 2010 Feb;29(2):105-10.
35. Guidelines for vaccination of solid organ transplant candidates and recipients. *American Journal of Transplantation* 2004;4: 160-3.
36. Halm EA, Fine MJ, Marrie TJ, et al Time to clinical stability in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: implications to practice guidelines. *JAMA.* 1998; 279: 1452-1457.

ANEXO 3: FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

GRIPAVAC PEDIÁTRICO, suspensión inyectable en jeringa precargada.

Vacuna antigripal (virus fraccionados, inactivados).

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Virus de la gripe (fraccionados, inactivados) de las siguientes cepas*:

Cepa derivada de A/California/7/2009 (H1N1): (NYMC X-179A)

.....7,5 microgramos HA**

Cepa similar a A/Perth/16/2009 (H3N2): (NYMC X-187) derivado de

A/Victoria/210/2009.....7,5 microgramos HA**

B/Brisbane/60/2008.....7,5 microgramos HA**

Por dosis de 0,25 ml

* cultivados en huevos de gallina embrionados procedentes de pollos sanos

** hemaglutinina

Esta vacuna cumple con la recomendación de la OMS (Hemisferio Norte) y con la decisión de la Unión Europea para la campaña 2011/2012.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

Gripavac Pediátrico puede contener trazas de huevo, como la ovoalbúmina, y de neomicina, formaldehído y octoxinol-9, utilizados durante el proceso de fabricación (ver sección 4.3).

3. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión inyectable en jeringa precargada.

Después de agitarla cuidadosamente, la vacuna es un líquido ligeramente blanquecino y opalescente.

4. DATOS CLÍNICOS**4.1 Indicaciones terapéuticas**

Profilaxis de la gripe, especialmente en aquellos niños que tengan un mayor riesgo de complicaciones asociadas.

Gripavac Pediátrico está indicado en niños de 6 a 35 meses de edad.

El uso de Gripavac Pediátrico debe basarse en las recomendaciones oficiales.

4.2 Posología y forma de administración**Posología**

Niños a partir de 6 a 35 meses: los datos clínicos son limitados. Se pueden administrar dosis de 0,25 ml ó 0,5 ml. La dosis administrada debe estar de acuerdo con las recomendaciones nacionales actuales.

En niños que no han sido previamente vacunados, debe administrarse una segunda dosis tras un intervalo mínimo de 4 semanas.

Niños menores de 6 meses: no se ha establecido la eficacia y seguridad de Gripavac Pediátrico en niños menores de 6 meses. No existen datos disponibles.

Forma de administración

La inmunización debe realizarse mediante inyección intramuscular o subcutánea profunda.

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar este medicamento

Para consultar las instrucciones de preparación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos, a cualquiera de los excipientes o a cualquier componente que puede estar presente en cantidades traza, tales como huevos (ovoalbúmina, proteínas de pollo), neomicina, formaldehído y octoxinol-9.

La inmunización se retrasará en niños con enfermedad febril o infección aguda.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Como con todas las vacunas inyectables, se debe disponer del tratamiento médico y la supervisión apropiada en el caso de que ocurra un episodio anafiláctico tras la administración de la vacuna.

Gripavac Pediátrico no debe administrarse bajo ninguna circunstancia por vía intravascular.

La respuesta de anticuerpos en niños con inmunodepresión endógena o iatrogénica puede ser insuficiente.

Interferencia con pruebas serológicas

Ver sección 4.5.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Gripavac Pediátrico puede administrarse simultáneamente con otras vacunas. La inmunización debe realizarse en extremidades distintas. Debe tenerse en cuenta que las reacciones adversas pueden intensificarse.

El niño bajo terapia inmunosupresora puede presentar una respuesta inmunológica disminuida a la vacuna.

Se han observado resultados falsos positivos tras la vacunación con vacuna antigripal, en ensayos serológicos que utilizan el método ELISA para detectar anticuerpos frente a VIH-1, virus de la Hepatitis C y especialmente HTLV-1. Se debe utilizar la técnica Western Blot para refutar los falsos positivos de los resultados del test de ELISA. Los resultados falsos positivos transitorios pueden ser debidos a la respuesta de IgM que produce la vacuna.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No procede.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8 Reacciones adversas

REACCIONES ADVERSAS OBSERVADAS EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS:

La seguridad de las vacunas antigripales inactivadas trivalentes se evalúa en ensayos clínicos abiertos no controlados que se llevan a cabo como un requerimiento de la actualización anual, incluyendo al menos 50 adultos de edades comprendidas entre 18 y 60 años y al menos 50 ancianos de edad igual o superior a 61 años. La evaluación de la seguridad se realiza durante los 3 primeros días después de la vacunación.

Se han observado las siguientes reacciones adversas durante los ensayos clínicos con las siguientes frecuencias:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$).

Clasificación de órganos	Muy frecuentes ($\geq 1/10$)	Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza*	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Sudoración*	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia artralgia*	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar		Fiebre, malestar, escalofríos,	

de administración		cansancio. reacciones locales: Enrojecimiento, inflamación, dolor, equimosis, induración*	
--------------------------	--	--	--

* Estas reacciones habitualmente desaparecen en 1-2 días sin necesidad de tratamiento.

REACCIONES ADVERSAS NOTIFICADAS EN EL SEGUIMIENTO DE POSTCOMERCIALIZACIÓN

Las reacciones adversas notificadas en el seguimiento de post-comercialización son, además de las que se han observado durante los ensayos clínicos, las siguientes:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Trombocitopenia transitoria, linfadenopatía transitoria.

Trastornos del sistema inmunológico:

Reacciones alérgicas, desencadenando shock en raras ocasiones, angioedema.

Trastornos del sistema nervioso:

Neuralgia, parestesia, convulsiones febriles, trastornos neurológicos, tales como encefalomielitis, neuritis y síndrome de Guillain-Barré.

Trastornos vasculares:

Vasculitis asociada en muy raras ocasiones con implicación renal transitoria.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Reacciones generalizadas de la piel incluido prurito, urticaria o erupciones no específicas.

4.9 Sobredosis

Es poco probable que la sobredosis produzca algún efecto desfavorable.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vacunas contra la gripe

Código ATC: J07B B02

La seroprotección se obtiene generalmente en 2-3 semanas. La duración de la inmunidad postvacunal a cepas homólogas o a cepas estrechamente relacionadas con las de la vacuna varía, pero es normalmente de 6-12 meses.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

No procede.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No procede.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Solución tamponada:

- Cloruro de sodio
- Cloruro de potasio
- Fosfato de disodio dihidrato
- Fosfato dihidrógeno de potasio
- Agua para inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, esta vacuna no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Período de validez

1 año.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. Conservar la jeringa en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

0,25 ml de suspensión en jeringa precargada (vidrio Tipo I) con aguja fija, con un tapón de émbolo (elastómero de clorobromobutilo o clorobutilo o bromobutilo). Envases con 1, 10 ó 20.

0,25 ml de suspensión en jeringa precargada (vidrio Tipo I) sin aguja, con un tapón de émbolo (elastómero de clorobromobutilo o clorobutilo o bromobutilo). Envases con 1, 10 ó 20

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La vacuna debe alcanzar la temperatura ambiente antes de su utilización.

Agitar antes de su uso. Inspeccionar visualmente antes de su administración.

La vacuna no debe utilizarse si presenta partículas extrañas en la suspensión

La eliminación de las vacunas no utilizadas y de todos los materiales que hayan estado en contacto con ella, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SANOFI PASTEUR MSD, S.A.

Edificio Cuzco IV, Paseo de la Castellana 141
28046 Madrid

8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

62.816

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN /RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.

29 de Noviembre de 1999

Renovación de la autorización: Diciembre 2007

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2012

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.es/>