



U0171795985
CLIENTE 748
DCCADEA 1490328

12

Cuerpo

Expto -

15645 - 16.6

Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)

| Tratamiento | Control de solución salina | QIV |
|---|----------------------------|---------------------------|
| Días de administración | M-24, M-10, G6, G12 y G27* | M-24, M-10, G6, G12 y G27 |
| Nivel de dosis (µg de HA/cepa gripal) | 0 | 15 |
| N.º de camadas con fetos muertos | 0 | 0 |
| Peso corporal medio de los fetos (g) | 40,0 | 42,8 |
| Proporción por sexo de los fetos (% de machos) | 48,3 | 46,2 |
| Deformidades fetales | | |
| <i>Malformaciones externas</i> | | |
| N.º de fetos (camadas) examinados | 194 (23) | 188 (24) |
| N.º de fetos (camadas) malformados | 4 (3) | 0 (0) |
| Paladar hendido, micrognatia | 1 (1) | 0 (0) |
| Hernia umbilical | 1 (1) | 0 (0) |
| Malformación de las extremidades, ectrodactilia | 1 (1) | 0 (0) |
| Malrotación marcada de la pata | 2 (1) | 0 (0) |
| <i>Malformaciones viscerales</i> | | |
| N.º de fetos (camadas) examinados | 194 (23) | 188 (24) |
| N.º de fetos (camadas) malformados | 3 (2) | 1 (1) |
| Ausencia de vesícula biliar | 2 (1) | 1 (1) |
| Ectopia renal | 1 (1) | 1 (1) |
| Ausencia de gónada | 1 (1) | 0 (0) |
| Asplenia | 1 (1) | 0 (0) |
| Ojo hemorrágico | 1 (1) | 0 (0) |
| Pulmones pequeños y hernia de diafragma | 0 (0) | 1 (1) |
| <i>Malformaciones esqueléticas</i> | | |
| N.º de fetos (camadas) examinados | 194 (23) | 188 (24) |
| N.º de fetos (camadas) malformados | 5 (3) | 3 (3) |



RED_00067617

Información confidencial/proprietaria
Página 13 de 18
 ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 SANOFI PASTEUR S. A.



Sanofi Pasteur
Vacuna antigripal tetraivalente (virión fraccionado, inactivada)

| Tratamiento | Control de solución salina | QIV |
|--|----------------------------|---------------------------|
| Días de administración | M-24, M-10, G6, G12 y G27* | M-24, M-10, G6, G12 y G27 |
| Nivel de dosis (µg de HA/cepa gripal) | 0 | 15 |
| Esternebra: fusión importante | 1 (1) | 0 (0) |
| Esternebra malformada | 2 (2) | 0 (0) |
| Escápula desplazada | 1 (1) | 0 (0) |
| Extremidad malformada | 2 (1) | 0 (0) |
| Ectrodactilia | 2 (1) | 0 (0) |
| Pata malformada | 1 (1) | 0 (0) |
| Vértebra torácica malformada | 1 (1) | 2 (2) |
| Columna vertebral malformada | 1 (1) | 0 (0) |
| Vértebra lumbar malformada | 0 (0) | 1 (1) |
| Datos de camadas posparto FI: | | |
| N.º de partos naturales | 24 | 29 |
| N.º de camadas con fetos mortinatos | 8 | 1† |
| N.º de pérdidas totales de camada | 0 | 0 |
| N.º medio de crías/camada | 9,6 | 8,9 |
| N.º de crías nacidas vivas | 209 | 255†† |
| Pérdida antes del nacimiento (%) | 6,1 | 3,8 |
| N.º de camadas viables al destete | 24 | 29 |
| Índice de gestación (%) | 96,0 | 100 |
| Índice de nacidos vivos (%) | 90,9 | 98,8 |
| Supervivencia posnatal hasta el día 4 (%) | 93,8 | 96,1 |
| Supervivencia posnatal hasta el destete (n.º de crías) | 174 | 213 |
| Índice de destete (%) | 88,8 | 86,9 |



ROXANA MONTEMLONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.

| Tratamiento | Control de solución salina | QIV |
|---|----------------------------|---------------------------|
| Días de administración | M-24, M-10, G6, G12 y G27* | M-24, M-10, G6, G12 y G27 |
| Nivel de dosis (µg de HA/cepa gripal) | 0 | 15 |
| Proporción por sexo al destete (% de machos) | 53,4 | 46,9 |
| Cambio de peso corporal de las crías (g, del nacimiento al destete) | - | - |
| Desarrollo físico | - | - |
| Función sensorial (reflejos) | - | - |
| Signos clínicos de las crías | - | - |
| Observaciones de la necropsia de las crías | - | - |
| Inmunogenicidad | | |
| Hembras antes de la prueba/M-3/G29/L35)§ | -/-/-** | -/+/+†† |
| Fetos (G29) | - | + |
| Crías (L35) | - | + |

- * G: día de gestación. M: día de apareamiento.
- † No se observaron hallazgos relevantes
- ‡ p≤0,01
- § L: día del parto.
- ** No actual
- †† Actual

ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 SANOFI PASTEUR S. A.







13 Toxicidad reproductiva y del desarrollo: efectos sobre el desarrollo prenatal y posnatal, incluida la función materna (fundamental)

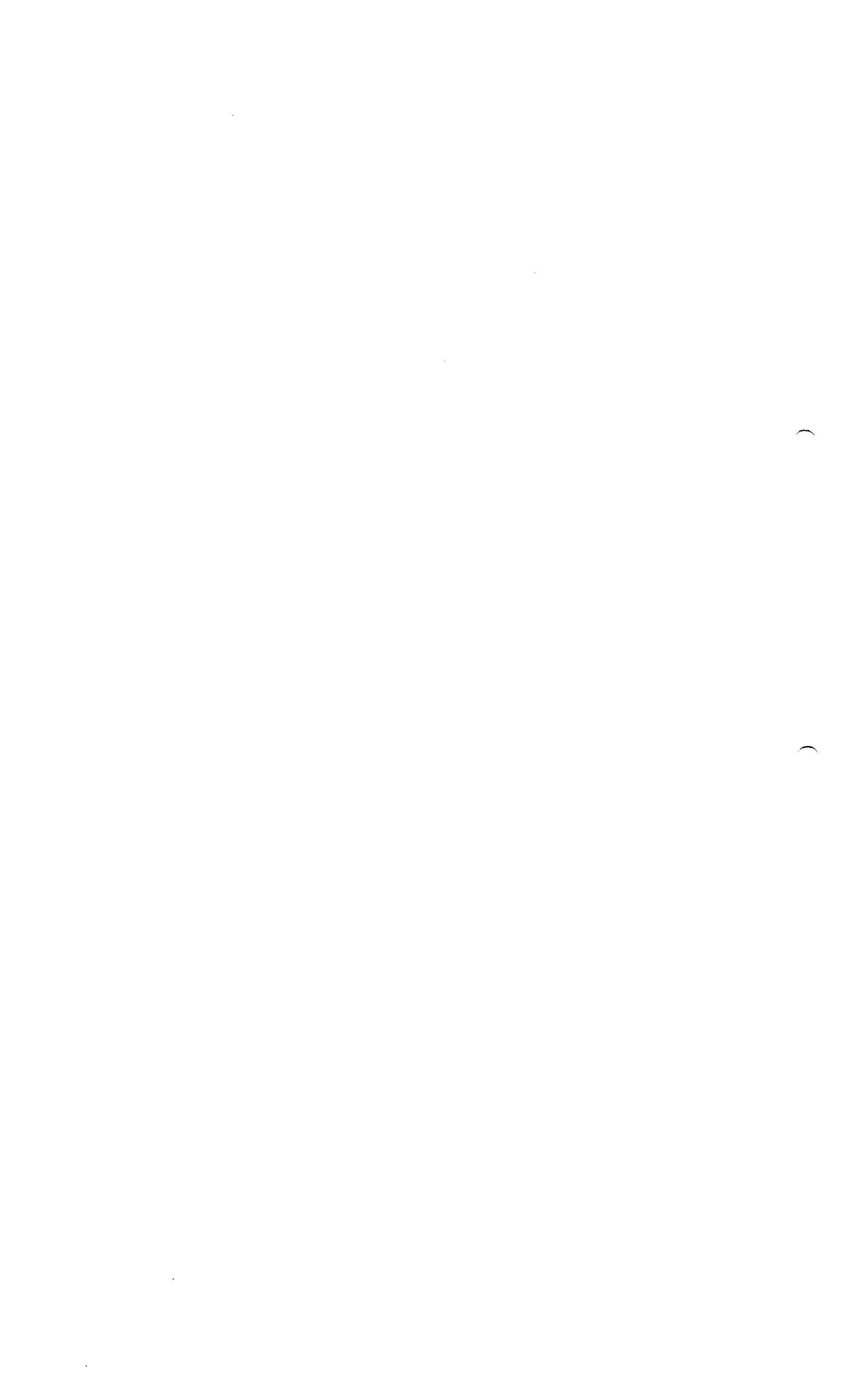
Se llevó a cabo un estudio fundamental de toxicidad del desarrollo con la vacuna antigripal tetravalente y se evaluó el desarrollo posnatal hasta el día 35 de lactancia (para más datos, vea la sección 12).

14 Estudios en animales jóvenes

No se realizaron estudios en animales jóvenes, puesto que no es un requisito para las vacunas ("Nota guía sobre pruebas farmacológicas preclínicas y de toxicidad de vacunas" CPMP/SWP/465/95) de la EMA) (1), ni en las guías de la OMS sobre la evaluación no clínica de vacunas (2).

15 Tolerancia local

La tolerancia local se evaluó como parte del estudio de toxicidad a dosis repetidas en conejos (para obtener más datos vea la sección 7).



16 Otros estudios de toxicidad

| Órganos y sistemas evaluados | Especie/cepa | Forma de administración /volumen | Nivel de dosis (µg de HA/cepa gripal) | Sexo y n.º por grupo | Resultados destacables | Cumplimiento de las BPL | Número del estudio |
|--|---------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------|----------------------|---|-------------------------|--------------------|
| Farmacología de seguridad: Funciones cardiovasculares, respiratorias y temperatura corporal | Conejo/blanco de Nueva Zelanda. | Intramuscular/0,5 mL | 15* | 6 machos† | No se registraron cambios en las funciones cardiovasculares y respiratorias ni en la temperatura corporal | No | SP0171 PSI404 |

* Días 1, 15 y 29

† En comparación con el grupo de control al que se administró NaCl al 0,9 %

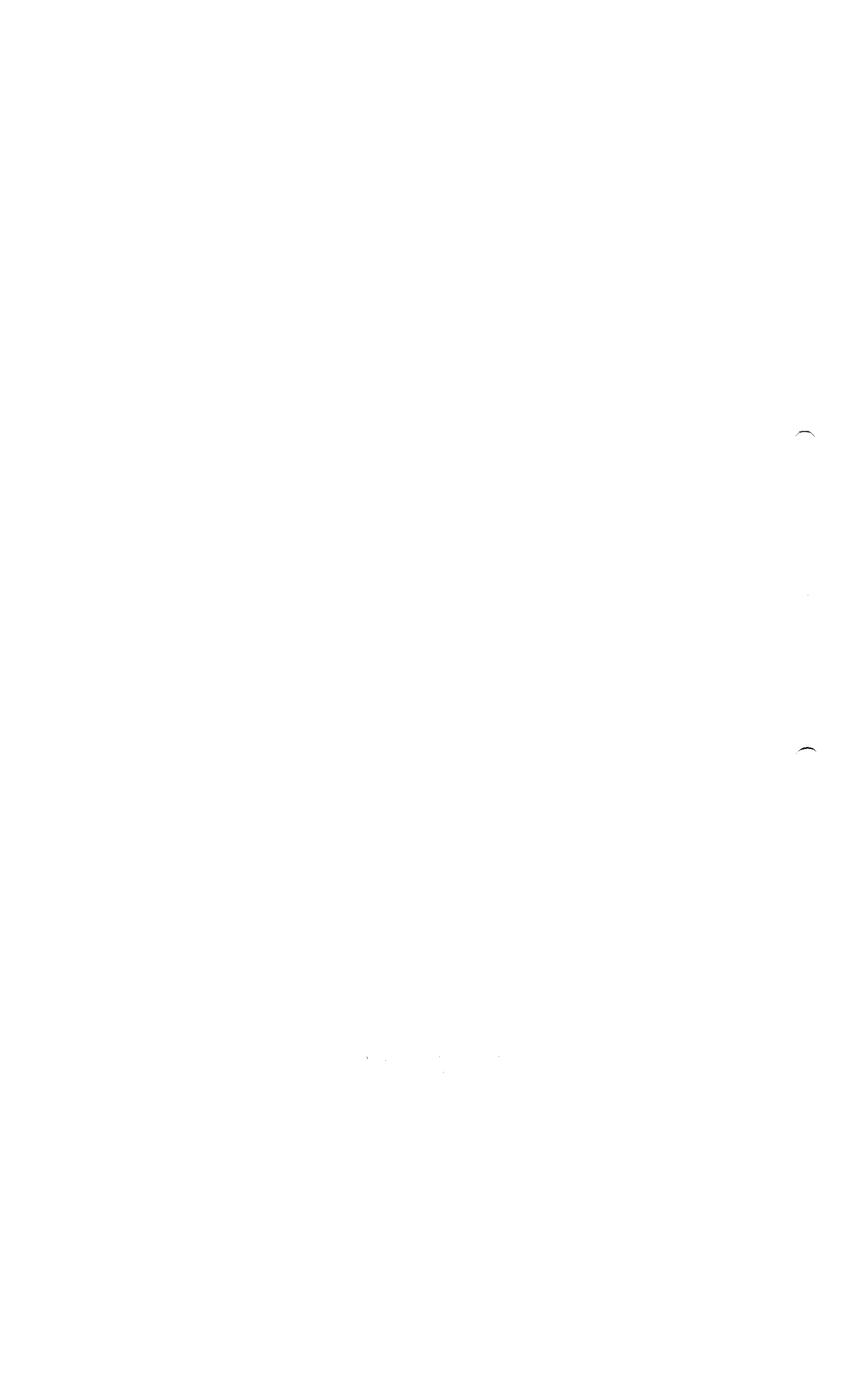
ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.

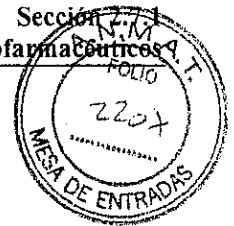




Lista de referencias

- 1 The European Medicines Agency. Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for guidance on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines. CPMP/SWP/465/95. London, 17 December 1997.
- 2 World Health Organization. Guidelines on Nonclinical Evaluation of Vaccines. WHO Technical Report Series Report No. 927: Annex 1, 2005;31-63
- 3 Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Considerations for developmental toxicity studies for preventive and therapeutic vaccines for infectious disease indications. Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research; February 2006.





Sección 2.7.1 Resumen de estudios biofarmacéuticos y métodos analíticos asociados

Índice

| | |
|---|---|
| Preámbulo | 2 |
| 1 Antecedentes y panorama..... | 2 |
| 2 Resumen de resultados de los estudios individuales | 3 |
| 3 Comparación y análisis de los resultados entre los estudios | 3 |
| 4 Anexo | 3 |
| 5 Lista de referencias | 4 |





Preámbulo

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

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

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

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

1 Antecedentes y panorama

Como se explica en la nota guía sobre evaluación clínica de vacunas nuevas de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (1), por lo general no se requieren estudios farmacocinéticos (incluidos los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia) para las vacunas. No se ha generado información relativa a la biodisponibilidad de los distintos componentes de la QIV (que contiene los antígenos de A/H1N1, A/H3N2 y de dos cepas de tipo B) ni de los componentes del excipiente tras su administración, y no se han realizado estudios biofarmacéuticos por las razones siguientes:

- El producto es una vacuna antigripal inactivada para inyección por vía intramuscular o subcutánea profunda conforme a la monografía 0158 de la Farmacopea Europea.
- El producto se elabora utilizando un proceso de producción establecido que se utiliza para la TVI estacional de Sanofi Pasteur.



2 Resumen de resultados de los estudios individuales

No se han realizado estudios biofarmacéuticos.

3 Comparación y análisis de los resultados entre los estudios

No es aplicable.

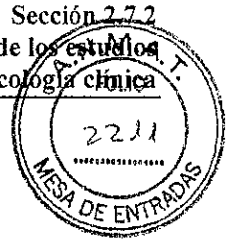
4 Anexo

Ninguno.



5 Lista de referencias

- 1 EMA Guideline on clinical evaluation of new vaccines. EMEA/CHMP/VWP/164653/2005 dated 18 October 2006



Sección 2.7.2 Resumen de estudios de farmacología clínica

Índice

Índice 1

| | |
|---|-----------|
| Lista de tablas | 3 |
| Lista de abreviaturas..... | 4 |
| Preámbulo | 5 |
| 1 Antecedentes y panorama..... | 5 |
| 1.1 Panorama de los estudios de farmacología clínica | 6 |
| 1.1.1 Estudio GQM01 | 6 |
| 1.1.1.1 Diseño del estudio | 6 |
| 1.1.1.2 Objetivos de inmunogenicidad..... | 8 |
| 1.1.2 Estudio GQM04..... | 8 |
| 1.1.2.1 Diseño del estudio | 8 |
| 1.1.2.2 Objetivos de inmunogenicidad..... | 9 |
| 1.1.3 Métodos de evaluación de la inmunogenicidad..... | 10 |
| 1.1.4 Población de análisis | 10 |
| 1.1.5 Métodos estadísticos..... | 11 |
| 1.1.5.1 Análisis de no inferioridad y de superioridad | 11 |
| 1.1.5.2 Respuesta inmunitaria por el método de IHA..... | 12 |
| 1.1.5.3 Respuesta inmunitaria por el método de SN | 13 |
| 2 Resumen de resultados de los estudios individuales | 14 |
| 2.1 Estudio GQM01 | 14 |
| 2.1.1 Análisis de no inferioridad y de superioridad..... | 14 |
| 2.1.2 Resultados de inmunogenicidad | 15 |
| 2.2 Estudio GQM04 | 20 |
| 2.2.1 Resultados de inmunogenicidad | 20 |
| 2.3 Conclusiones | 27 |
| 3 Comparación y análisis de los resultados en todos los estudios | 27 |

