



Índice

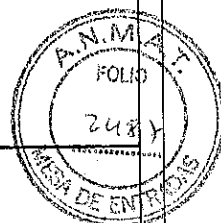
Tabla 1: Listado tabular de estudios clínicos individuales	3
Sinopsis del estudio GQM11.....	8
Sinopsis del estudio GQM02.....	26
Sinopsis del estudio GQM01.....	44
Sinopsis del informe final del estudio GQM04	63
Sinopsis del anexo del informe GQM04	80
Sinopsis del estudio GQM09.....	88

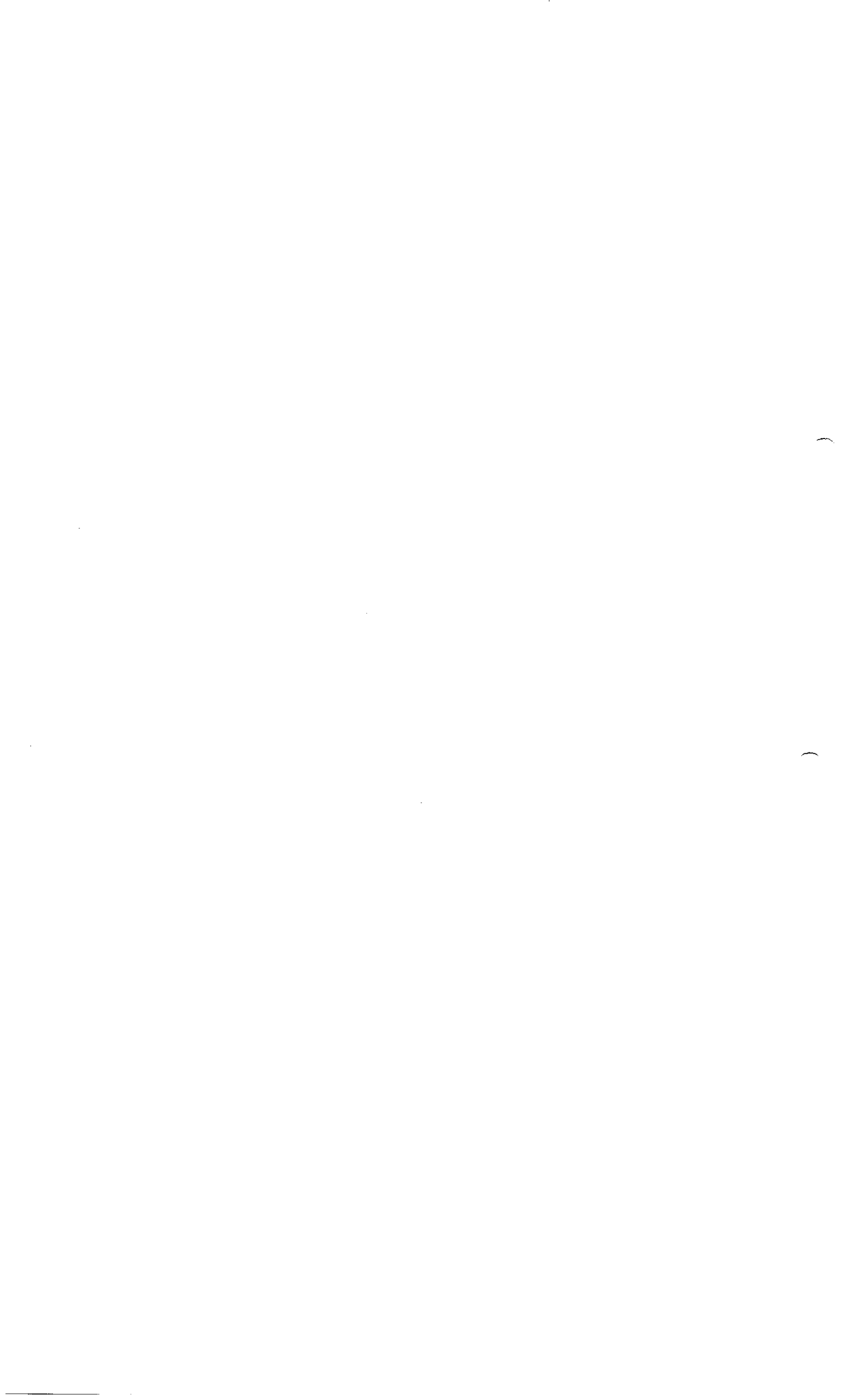


Tabla 1: Listado tabular de estudios clínicos individuales

Identificadores del estudio	Ubicación del informe del estudio	Objetivos del estudio	Diseño del estudio y tipo de control	Productos analizados; régimen de dosificación; vía de administración	Número de sujetos (tamaño real de la muestra)	Países; período del estudio (FVFS LVLS/LCLS*)	Sujetos sanos o diagnóstico de los pacientes	Estado del estudio; tipo de informe
GQM11 2014-000785-21	Módulo 5, sección 5.3.5.1	<p>Objetivos primarios Demostrar la equivalencia de la respuesta anti-hemaglutinina (HA) inducida por los 3 lotes industriales diferentes de QIV para cada cepa en todos los sujetos</p> <p>Demostrar la no inferioridad de las respuestas de anticuerpos inducidas por la QIV en comparación con la TIV para cada cepa en todos los sujetos</p> <p>Objetivos secundarios: Demostrar la superioridad de la respuesta de anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación (IHA) para cada cepa B de la QIV en comparación con la TIV que no contiene la cepa B correspondiente en cada grupo etario.</p> <p>Describir la inmunogenicidad de la QIV conforme a los requisitos de la Nota guía de la EMA CPM/BWP/214/96 en cada grupo etario.</p> <p>Describir el perfil de seguridad de la QIV en comparación con la TIV</p>	Estudio multicéntrico de fase III, aleatorizado, doble ciego para los sujetos de los grupos de la QIV y de la TIV2, simple ciego hasta el D21 para los sujetos del grupo de la TIV1, controlado con un producto activo	Una inyección de uno de los tres lotes de QIV† o de TIV1 que contiene la cepa B del linaje Victoria o TIV2 que contiene la cepa B del linaje Yamagata (la TIV autorizada para la temporada 2014-2015) Vía intramuscular (IM) o subcutánea (SC) profunda.	Número de sujetos incluidos: 2219 1111 adultos de 18 a 60 años: QIV: 833 TIV1: 140 TIV2: 138 1108 adultos mayores de 60 años: QIV: 833 TIV1: 138 TIV2: 137	Polonia, Francia, Alemania y Bélgica; 17 de septiembre de 2014 al 23 de octubre de 2015.	Adultos de 18 a 60 años de edad y adultos mayores de más de 60 años	Completado Informe del estudio clínico (CSR) completo

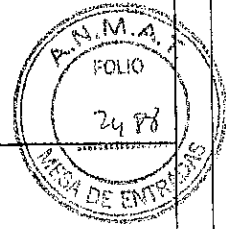
ROXANA MONTEVILLONE
DIRECTORA TÉCNICA
APLICACIONES
SANOFI PASTEUR S.A.





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

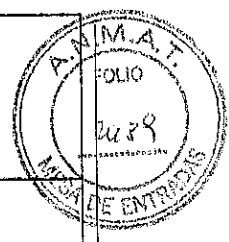
Identificadores del estudio	Ubicación del informe del estudio	Objetivos del estudio	Diseño del estudio y tipo de control	Productos analizados; régimen de dosificación; vía de administración	Número de sujetos (tamaño real de la muestra)	Países; período del estudio (FVFS LVLS/LCLS*)	Sujetos sanos o diagnóstico de los pacientes	Estado del estudio; tipo de informe
GQM02 2011-005374-33	Módulo 5, sección 5.3.5.1	<p><u>Objetivos de observación:</u> Evaluar la persistencia de anticuerpos (anti-HA) 6 meses y 12 meses después de la vacunación con QIV en un subconjunto aleatorizado de sujetos de cada grupo etario</p> <p>Describir la respuesta inmunitaria mediante el método de seroneutralización (SN) del virus en un subconjunto aleatorizado de sujetos de cada grupo etario</p> <p><u>Objetivo primario</u> Demostrar la no inferioridad de las respuestas de anticuerpos inducidas por la QIV en comparación con la TIV.</p> <p><u>Objetivos secundarios:</u> Describir el perfil de seguridad de la QIV en comparación con la TIV</p> <p>Describir la respuesta inmunitaria mediante el método de IHA</p> <p>Demostrar la superioridad de la respuesta de anticuerpos de IHA para cada cepa B de la QIV en comparación con la TIV que no contiene la cepa B correspondiente</p> <p><u>Objetivo de observación:</u> Describir la respuesta inmunitaria</p>	Estudio multicéntrico aleatorizado, de fase III, doble ciego, controlado con tratamiento activo.	Una o dos inyecciones de QIV [†] o de TIV1 que contiene la cepa B del linaje Victoria o TIV2 que contiene la cepa B del linaje Yamagata (la TIV autorizada para la temporada 2013-2014). Vía IM o SC profunda.	Número de sujetos incluidos: 1242 QIV: 887 TIV1: 181 TIV2: 174	Polonia, Finlandia, México y Taiwán; del 12 de septiembre de 2013 al 25 de junio de 2014	Niños de 3 a 8 años de edad, vacunados previamente contra la gripe o no	Completado. CSR completo



ROXANA MONTEVLONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.

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

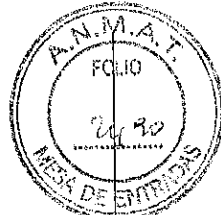
Identificadores del estudio	Ubicación del informe del estudio	Objetivos del estudio	Diseño del estudio y tipo de control	Productos analizados; régimen de dosificación; vía de administración	Número de sujetos (tamaño real de la muestra)	Países; período del estudio (FVFS LVLS/LCLS*)	Sujetos sanos o diagnóstico de los pacientes	Estado del estudio; tipo de informe
GQM01 2011-001976-21	Módulo 5, sección 5.3.5.1	28 días después de la última vacunación mediante el método de SN del virus de la gripe y el método de anticuerpos antineuraminidasa (anti-NA) en un subconjunto de los sujetos <u>Objetivo primario:</u> Demostrar la no inferioridad de las respuestas de anticuerpos inducidas por la QIV en comparación con la TIV en todos los sujetos <u>Objetivos secundarios:</u> Describir el perfil de seguridad de la QIV para todos los sujetos Evaluar el cumplimiento de la QIV con los requisitos de la nota guía de la EMA CPMP/BWP/214/96 en ambos grupos etarios. Demostrar la superioridad de la respuesta de anticuerpos de IHLA para cada cepa B de la QIV en comparación con la TIV que no contiene la cepa B correspondiente en cada grupo etario <u>Objetivo de observación:</u> Describir la respuesta inmunitaria por el método de SN viral en un subconjunto aleatorizado de sujetos adultos y adultos mayores	Estudio multicéntrico de fase III, aleatorizado, controlado con tratamiento activo, doble ciego para QIV y TIV1, abierto para TIV2.	Una inyección de QIV [†] o de TIV1 que contiene la cepa B del linaje Victoria (la TIV autorizada para la temporada 2011-2012) o TIV2 que contiene la cepa B del linaje Yamagata Vía IM o SC profunda.	Número de sujetos inscritos: 783 adultos de 18 a 60 años: QIV: 559 TIV1: 113 TIV2: 111 785 adultos mayores de 60 años: QIV: 558 TIV1: 113 TIV2: 114	Francia y Alemania; del 21 de octubre de 2011 al 11 de junio de 2012	Adultos de 18 a 60 años y adultos mayores de más de 60 años	Completado; CSR completo



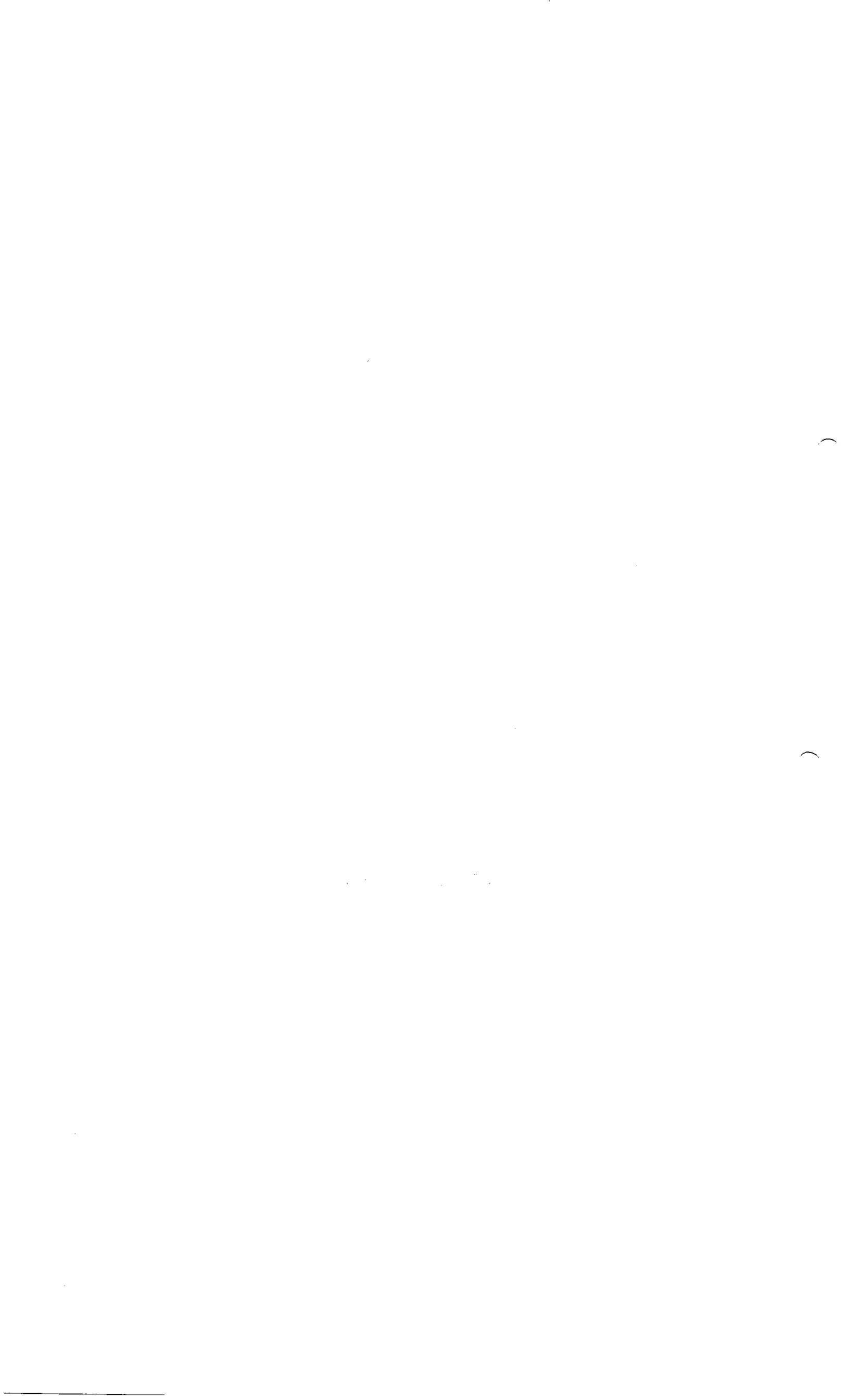
SECRETARÍA DE SALUD
DIRECCIÓN TÉCNICA
REGISTRADA
SANOFI PASTEUR S.A.

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

Identificadores del estudio	Ubicación del informe del estudio	Objetivos del estudio	Diseño del estudio y tipo de control	Productos analizados; régimen de dosificación; vía de administración	Número de sujetos (tamaño real de la muestra)	Países; período del estudio (FVFS LVLS/LCLS*)	Sujetos sanos o diagnósticos de los pacientes	Estado del estudio; tipo de informe
GQM04 2011-005101-79	Módulo 5, sección 5.3.5.1	<p><u>Objetivos primarios:</u> Describir el perfil de seguridad de la QIV.</p> <p><u>Objetivos secundarios:</u> Demostrar que los 3 lotes industriales diferentes de QIV inducen una respuesta inmunitaria equivalente en ambos grupos etarios</p> <p>Describir la conformidad de la inmunogenicidad de la QIV con la NfG de la EMA (CPMP/BWP/214/96) en cada grupo etario.</p> <p><u>Objetivo de observación:</u> Describir la respuesta inmunitaria por el método de SN del virus de la gripe en todos los sujetos niños/adolescentes, y por el método de anti-NA en un subconjunto de los sujetos niños/adolescentes</p>	Estudio de fase III aleatorizado, doble ciego (para los lotes de QIV), abierto (para la recepción de QIV o TIV), controlado con tratamiento activo	Una inyección de uno de los tres lotes de QIV [†] o TIV (la TIV autorizada para la temporada 2011-2012) Vía IM o SC profunda.	Número de sujetos inscritos: 385 niños/adolescentes de 9 a 17 años de edad: QIV: 330 TIV: 55 1705 adultos de 18 a 60 años: QIV: 1649 TIV: 56	Australia y Filipinas 19 de marzo de 2012 a 07 de noviembre de 2012	Niños/adolescentes de 9 a 17 años de edad y adultos de 18 a 60 años de edad	Completado. CSR completo



NOYANA MONTAVILONE
DIRECCIÓN TÉCNICA
APROBADA
SANOFI PASTEUR S.A.



Sanofi Pasteur
481 – Vacuna antigripal tetavalente (virión fraccionado, inactivada)

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

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

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

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

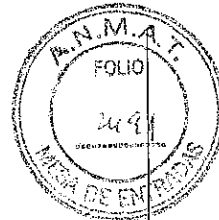
La QIV se elaboró con el proceso final del principio activo (DS) destinado a la producción comercial (ajustado ligeramente en comparación con el proceso de DS utilizado por rutina para la TIV, denominado proceso inicial).

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

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

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

ROYANA MONTREALONE
DIRECTORA TÉCNICA
ALBERADA
SANOFI PASTEUR S.A.



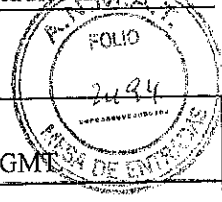


Sinopsis del estudio GQM11

Empresa:	Sanofi Pasteur
Producto en investigación:	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)
Principios activos:	Virus gripal fraccionado, inactivado, que contiene antígenos equivalentes a las siguientes cepas: cepa análoga a A/H1N1, cepa análoga a A/H3N2, cepa análoga a B (linaje Yamagata), cepa análoga a B (linaje Victoria)
Nombre del estudio:	Estudio de inmunogenicidad y uniformidad lote a lote de una vacuna antigripal tetravalente en sujetos adultos y adultos mayores
Fase de desarrollo:	III
Investigador coordinador:	Este fue un estudio multicéntrico con varios investigadores.
Investigadores y centros de estudio:	Este fue un estudio multicéntrico en el que participaron 15 centros de Europa: 3 centros de Bélgica, 3 centros de Francia, 4 centros de Alemania y 5 centros de Polonia. La lista completa de investigadores y centros se presenta como anexo del informe
Publicaciones:	Ninguna a la fecha de redacción del informe.
Período del estudio:	Primera visita del primer sujeto (FVFS): 17 SEP 2014 Última visita del último sujeto (LVLS): 23 OCT 2015
Metodología/diseño del estudio:	<p>Este fue un estudio multicéntrico aleatorizado y con doble ciego de sujetos incluidos en 2 grupos de la vacuna antigripal tetravalente (QIV) y la vacuna antigripal trivalente (TIV), con ciego simple hasta el día (D) 21 para los sujetos del grupo TIV1, controlado con un principio activo, realizado con aproximadamente 1112 adultos (de 18 a 60 años) y 1112 adultos mayores (mayores de 60 años) en Europa.</p> <p>En el momento de la inscripción, se aleatorizó a todos los sujetos elegibles en una proporción 2:2:2:1:1 para recibir una sola inyección de vacuna de uno de los 3 lotes de la QIV o una de las TIV que contenían la cepa B del linaje Victoria (TIV1, que era el control) o la cepa B del linaje Yamagata (TIV2, que era la vacuna autorizada para la temporada de gripe 2014-2015 del hemisferio norte [NH]).</p> <p>Todos los sujetos debían proporcionar una muestra de sangre previa a la vacunación en D0 y una muestra de sangre posterior a la vacunación en D21. Se aleatorizó un subconjunto de observación de aproximadamente 500 sujetos para proporcionar dos muestras de sangre adicionales, una en D180 y una en D365.</p> <p>Las reacciones solicitadas se recopilaron hasta 7 días después de la vacunación, y los eventos adversos (EA) y reacciones no solicitadas no graves se recopilaron hasta 21 días después de la vacunación. Se realizó un seguimiento de seguridad para determinar todos los eventos adversos graves (serios) (SAE), incluidos los eventos adversos de interés especial (AESI), durante 6 meses después de la vacunación en todos los sujetos, y los SAE fatales de los 6 hasta los 12 meses después de la vacunación en el subconjunto de observación de los sujetos.</p> <p>Se utilizó un sistema interactivo de respuesta de voz/sistema interactivo de respuesta por la web (IVRS/IWRS):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Para asignar sujetos aleatoriamente a los grupos con QIV (lote 1 [QIV S4456], lote 2 [QIV S4457] y lote 3 [QIV S4458]) o a cualquiera de los grupos con TIV. • Para asignar números a los sujetos. • Para aleatorizar a los sujetos al subconjunto de observación (para el uso de las muestras de sangre para la prueba de seroneutralización [SN] en D0 y D21, para obtener las muestras de sangre para analizar y evaluar la persistencia de anticuerpos a



	<p>los 6 meses y 12 meses después de la vacunación, y para la evaluación de seguridad 12 meses después de la vacunación).</p> <p>Se utilizó captación electrónica de datos (CED) para la recolección de datos.</p>
Objetivos primarios:	<p>Immunogenicidad: uniformidad de los lotes Demostrar la equivalencia de la respuesta anti-hemaglutinina (anti-HA) inducida por los 3 lotes industriales diferentes de QIV para cada cepa, 21 días después de la vacunación en todos los sujetos.</p> <p>Immunogenicidad: No inferioridad Demostrar la no inferioridad de la respuestas anti-HA inducida por los lotes de QIV agrupados en comparación con la TIV que contiene la cepa del linaje Victoria (TIV1) y con la TIV que contiene la cepa del linaje Yamagata (TIV2) para cada cepa, 21 días después de la vacunación en todos los sujetos.</p>
Criterios de valoración primarios:	<p>Títulos de anticuerpos anti-HA para las cepas incluidas en la vacuna del grupo considerado, 21 días después de la vacunación. La media geométrica de los títulos (GMT) se utilizó como parámetro primario.</p>
Objetivos secundarios:	<p>Immunogenicidad:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Confirmar la superioridad de la respuesta anti-HA al linaje B/Victoria en el grupo con QIV en comparación con la respuesta de anticuerpos a la cepa del linaje B/Victoria en el grupo con TIV2, 21 días después de la vacunación en los grupos etarios de adultos y adultos mayores. 2) Confirmar la superioridad de la respuesta anti-HA al linaje B/Victoria en el grupo con QIV en comparación con la respuesta de anticuerpos a la cepa del linaje B/Yamagata en el grupo con TIV1, 21 días después de la vacunación en los grupos etarios de adultos y adultos mayores. 3) Describir la inmunogenicidad de la QIV de conformidad con los requisitos de la nota guía (NfG) CPMP/BWP/214/96 de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), 21 días después de la vacunación en los grupos etarios de adultos y adultos mayores. <p>Seguridad: Describir el perfil de seguridad (reacciones en el lugar de la inyección y eventos sistémicos) de cada vacuna durante los 21 días siguientes a la vacunación; todos los SAE, incluidos los AESI, durante 6 meses después de la vacunación en todos los sujetos; y los SAE relacionados y fatales de los 6 a los 12 meses después de la vacunación en el subconjunto de observación.</p>
Criterios de valoración secundarios:	<p>Immunogenicidad: Para cada cepa vacunal, los títulos de anticuerpos anti-HA se expresaron como títulos de inhibición de hemaglutinación (IHA) obtenidos por duplicado, resumidos a nivel de cada sujeto según la media geométrica (GM) individual de los duplicados. Para cada cepa vacunal, los criterios de valoración derivados eran los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Título individual anti-HA en D0 y D21 • Título de IHA detectable, es decir, con un título ≥ 10 (1/dilución [dil]) en D0 y D21 • Proporciones de títulos individuales: D21/D0 • Estado de seroprotección: título ≥ 40 (1/dil) en D0 y D21 • Seroconversión en los sujetos con título pre-vacunación < 10 (1/dil) el D0: título post-inyección ≥ 40 (1/dil) el D21; o aumento significativo del título de IHA en sujetos con título pre-vacunación ≥ 10 (1/dil) el D0: aumento ≥ 4 veces del título



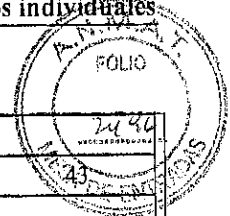
	<p>previo a la vacunación al título posterior a la inyección en el D21</p> <p>Para la prueba de superioridad, se utilizó como parámetro primario la GMT</p>
	<p>Seguridad/Reactogenicidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ocurrencia de EA sistémicos no solicitados informados en los 30 minutos posteriores a la inyección. • Ocurrencia de reacciones en el lugar de la inyección y sistémicas solicitadas (enumeradas en el diario y en el formulario electrónico de recolección de datos [CRFe] del sujeto) en los 7 días siguientes a la inyección. • Ocurrencia de AE no solicitados (informados espontáneamente) en el plazo de 21 días después de inyección. • La ocurrencia de las siguientes reacciones (términos preferidos del Diccionario Médico para Actividades Regulatorias [MedDRA] indicados entre paréntesis) en los 3 días siguientes a la inyección se registró más específicamente (como define la NfG de la EMA [CPMP/BWP/214/96]): <ul style="list-style-type: none"> • Induración en el lugar de la inyección ≥ 50 mm durante al menos 4 días consecutivos después de la inyección. • Equimosis en el lugar de la inyección (hemorragia en el lugar de la inyección) en los 3 días siguientes a la inyección. • Temperatura > 38 °C (pirexia) durante 24 horas o más en los 3 días siguientes a la inyección. • Malestar general en los 3 días siguientes a la inyección. • Escalofríos en los 3 días siguientes a la inyección. • Ocurrencia de EAG (incluidos EAIE) desde D0 hasta el final del período de seis meses de seguimiento de seguridad en todos los sujetos. Ocurrencia de EAG relacionados y mortales durante el período de seguimiento de seguridad de seis meses a doce meses en los sujetos del subconjunto de observación. <p>Nota: Los siguientes AESI, considerados eventos médicos importantes, se consideraron SAE y se informaron al patrocinador: anafilaxia, síndrome de Guillain-Barré (GBS), encefalitis/mielitis, neuritis, convulsiones febriles y no febriles, trombocitopenia y vasculitis.</p>
<p>Objetivos de observación:</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Evaluar la persistencia de anticuerpos (anti-HA) 6 meses y 12 meses después de la vacunación con QIV en un subconjunto aleatorizado de sujetos de los grupos etarios de adultos y adultos mayores 2) Describir la respuesta inmunitaria 21 días después de la vacunación por el método de SN viral en un subconjunto aleatorizado de sujetos de los grupos etarios de adultos y adultos mayores.
<p>Criterios de valoración de observación:</p>	<p>La persistencia de los anticuerpos anti-HA se midió en un subconjunto aleatorizado de sujetos, 6 y 12 meses después de la vacunación, para cada cepa, con el método de IHA. Para cada cepa vacunal, los criterios de valoración derivados eran los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Título individual anti-HA en D180 y D365. • Título de IHA detectable, es decir, con un título ≥ 10 (1/dil) en D180 y D365. • Proporciones de títulos individuales: D180/D21 o D365/D21. • Estado de seroprotección: título ≥ 40 (1/dil) en D180 y D365. <p>Evaluación de la inmunogenicidad por el método de SN</p> <p>Se determinaron los títulos de anticuerpos neutralizantes para cada cepa con el método de</p>





	SN en un subconjunto aleatorizado de sujetos. Para cada cepa vacunal, los criterios de valoración eran los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Título individual de anticuerpos neutralizantes en D0 y D21. • Índices de títulos individuales D21/D0. • Aumento de dos y cuatro veces de los títulos desde D0 hasta D21. • Anticuerpos neutralizantes detectables, es decir, con un título ≥ 10 (1/dil), en D0 y D21 • Título de anticuerpos neutralizantes ≥ 20 (1/dil), ≥ 40 (1/dil) y ≥ 80 (1/dil) en D0 y D21 				
Tamaño de la muestra:	La siguiente tabla presenta el tamaño planificado de la muestra, el número de sujetos incluidos y aleatorizados, el número de sujetos que completaron la parte del estudio entre D0 y D21, el número de sujetos que realizaron la visita de seguimiento a los 6 meses, y el número de sujetos que realizaron la visita de seguimiento a los 12 meses.				
	QIV			TIV con linaje B/Victoria	TIV con linaje B/Yamagata
	Lote 1 QIV S4456	Lote 2 QIV S4457	Lote 3 QIV S4458	TIV1	TIV2
	n	n	n	n	n
Tamaño planificado de la muestra					
Adultos (N = 1112)	278	278	278	139	139
Adultos mayores (N = 1112)	278	278	278	139	139
Total (N = 2224)	556	556	556	278	278
Sujetos aleatorizados					
Adultos (N = 1114)	278	277	281	140	138
Adultos mayores (N = 1111)	276	278	280	139	138
Total (N = 2225)	554	555	561	279	276
Sujetos aleatorizados en el subconjunto de observación					
Adultos (N = 250)	50	50	50	50	50
Adultos mayores (N = 250)	50	50	50	50	50
Total (N = 500)	100	100	100	100	100
Sujetos aleatorizados que completaron el periodo D0-D21					
Adultos (N = 1111)	277	277	279	140	138
Adultos mayores (N = 1109)	276	278	279	139	137
Total (N = 2220)	553	555	558	279	275
Visita de seguimiento a los 6 meses realizada					
Adultos (N = 246)	49	49	50	49	49
Adultos mayores (N = 247)	50	49	49	50	49
Total (N = 493)	99	98	99	99	98

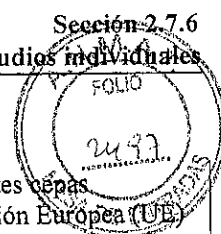




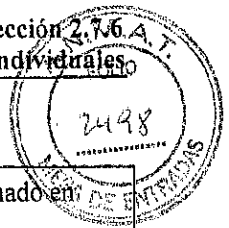
	Visita de seguimiento a los 12 meses realizada					
	Adultos (N = 196)	43	42	43	25	43
	Adultos mayores (N = 196)	47	40	46	20	43
	Total (N = 392)	90	82	89	45	86
Esquemas de vacunación y recolección de muestras, y duración de la participación en el estudio:	<p>Muestras de sangre</p> <p>Todos los sujetos proporcionaron una muestra de sangre antes de la vacunación en D0 y una muestra después de la vacunación en D21. A los sujetos que fueron asignados aleatoriamente al subconjunto de observación también se les debían tomar muestras de sangre adicionales posteriores a la vacunación en D180 y D365.</p>					
	<p>Vacunación</p> <p>Todos los sujetos debían recibir una dosis de uno de los tres lotes de QIV (grupos con QIV), o una cualquiera de las TIV, la que contenía la cepa B del linaje Victoria (grupo con TIV1) o la TIV autorizada para la temporada de gripe 2014-2015 que contenía la cepa B del linaje Yamagata (grupo con TIV2) en D0.</p> <p>Recolección de datos de seguridad</p> <p>Los sujetos tenían que registrar la información sobre las reacciones solicitadas en el diario (DC) 1 desde D0 hasta D7 después de la vacunación, y tenían que seguir registrando la información sobre eventos médicos, medicamentos y vacunas hasta D21 en el DC1.</p> <p>La recolección de la información de seguridad para determinar los SAE se realizó de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sujetos no incluidos en el subconjunto de observación: se determinaron todos los SAE, incluidos los AESI, del DC1 hasta el D21 o de las ayuda memorias (del D21 al D180). • Sujetos incluidos en el subconjunto de observación: se determinaron todos los SAE, incluidos los AESI, de los DC (DC1 hasta el D21 y DC2 desde el D21 hasta el D180). Los SAE relacionados y fatales se determinaron partiendo del DC3 entre el D180 y el D365. <p>La duración de la participación en el estudio de los sujetos no incluidos en el subconjunto de observación fue de aproximadamente 6 meses. La duración de la participación de los sujetos incluidos en el subconjunto de observación que participaron en la visita 4 fue de aproximadamente 12 meses.</p>					
Producto en investigación:	QIV (virión fraccionado, inactivada)					
Forma farmacéutica:	Suspensión inyectable					

ROYANA MONTEVILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APO. PEREIRA
SANOFI PASTEUR S. A.





<p>Composición:</p> <p>Vía:</p> <p>Números de lote:</p>	<p>Cada dosis de 0,5 mL contiene 15 µg de HA de cada una de las siguientes cepas recomendadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Unión Europea (UE) para la temporada de gripe 2014-2015 del NH:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cepa derivada de A/California/7/2009 (H1N1)pdm09 utilizada: NYMC X-179A • Cepa derivada de A/Texas/50/2012 (H3N2) utilizada: NYMC X223A • B/Brisbane/60/2008 (B/linaje Victoria) • B/Massachusetts/02/2012 (B/linaje Yamagata) <p>Solución salina tamponada c. s. p. 0,5 mL Puede también contener trazas de octoxinol 9, neomicina y formaldehído. No contiene más de 0,05 µg de ovoalbúmina por dosis. La vacuna no contiene timerosal.</p> <p>Intramuscular (IM) para inyectarse en el músculo deltoides o por vía subcutánea (SC) profunda</p> <p>S4456, S4457 y S4458</p>
<p>Producto de control 1:</p> <p>Forma farmacéutica:</p> <p>Composición:</p>	<p>Vacuna TIV1 (virión fraccionado, inactivada)</p> <p>Suspensión inyectable</p> <p>Cada dosis de 0,5 mL contiene 15 µg de HA de cada una de las siguientes cepas recomendadas por la OMS y la UE para la temporada de gripe 2014-2015 del NH:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cepa derivada de A/California/7/2009 (H1N1)pdm09 utilizada: NYMC X-179A • Cepa derivada de A/Texas/50/2012 (H3N2) utilizada: NYMC X223A • B/Brisbane/60/2008 (B/linaje Victoria) <p>La cepa B era diferente de la de la formulación autorizada actual de TIV. Solución salina tamponada c. s. p. 0,5 mL</p>
<p>Vía:</p> <p>Número de lote:</p>	<p>Puede también contener trazas de octoxinol 9, neomicina y formaldehído. No contiene más de 0,05 µg de ovoalbúmina por dosis. La vacuna no contiene timerosal.</p> <p>IM para inyectar en el músculo deltoides o SC profunda.</p> <p>S4466</p>
<p>Producto de control 2:</p> <p>Forma farmacéutica:</p> <p>Composición:</p> <p>Vía:</p> <p>Número de lote:</p>	<p>Vacuna TIV2 (virión fraccionado, inactivada) (vacuna TIV autorizada de Sanofi Pasteur para la temporada de gripe 2014-2015)</p> <p>Suspensión inyectable</p> <p>Cada dosis de 0,5 mL contiene 15 µg de HA de cada una de las siguientes cepas recomendada por la OMS y la UE para la temporada de gripe 2014-2015 del NH:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cepa derivada de A/California/7/2009 (H1N1)pdm09 utilizada: NYMC X-179A • Cepa derivada de A/Texas/50/2012 (H3N2) utilizada: NYMC X223A • B/Massachusetts/02/2012 (B/linaje Yamagata) <p>La cepa B era la misma que la que se utiliza en la formulación autorizada actual de TIV. Solución salina tamponada c. s. p. 0,5 mL Puede también contener trazas de octoxinol 9, neomicina y formaldehído. No contiene más de 0,05 µg de ovoalbúmina por dosis. La vacuna no contiene timerosal.</p> <p>IM para inyectarse en el músculo deltoides o por vía SC profunda</p> <p>L7213</p>



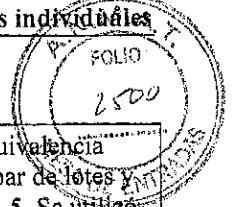
<p>Criterios de inclusión:</p>	<p>Un sujeto potencial debía cumplir todos los siguientes criterios a fin de ser tomado en cuenta en la inscripción para el estudio:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Mayor de 18 años de edad el día de la inclusión. 2) Formulario de consentimiento informado (ICF) firmado y fechado por el sujeto. 3) Posibilidad de asistir a todas las visitas programadas y cumplir con todos los procedimientos del estudio. 4) Cobertura de seguro de salud, si lo requiere la reglamentación local.
<p>Criterios de exclusión:</p>	<p>Un sujeto potencial que cumpliera cualquiera de los siguientes criterios no sería elegible para inscripción en el estudio:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) La participante está embarazada, amamantando o en edad fértil (para que se considere que no está en edad fértil, una mujer debe ser premenárquica o posmenopáusica durante al menos 1 año, haberse sometido a esterilización quirúrgica o estar utilizando un método anticonceptivo o practicar la abstinencia durante al menos 4 semanas antes de la vacunación y hasta por lo menos 4 semanas después de la vacunación). 2) Participación, en el momento de la inclusión o de la participación planificada en el estudio durante el período del estudio actual, en otro estudio clínico sobre vacunas, medicamentos, dispositivos médicos o procedimientos médicos. 3) Recepción de cualquier vacuna en las 4 semanas anteriores a la vacunación del estudio o recepción prevista de cualquier vacuna en las 3 semanas siguientes a la vacunación del estudio. 4) Vacunación antigripal previa con la formulación de 2014 para el hemisferio sur (SH) o la formulación de 2014-2015 con la vacuna del estudio u otra vacuna antigripal en los 6 meses anteriores. 5) Administración de inmunoglobulinas, sangre o productos derivados de la sangre en los últimos 3 meses.

ROYARA MONTEVILONE
DIRECTORA TÉCNICA
REGISTRADA
SANOFI PASTEUR S.A.



	<p>6) Sospecha o informe de inmunodeficiencia congénita o adquirida, terapias inmunosupresoras tales como quimioterapia anticancerosa o radioterapia durante los 6 meses anteriores o terapia con corticoesteroides sistémicos de largo plazo (prednisona o equivalente durante más de dos semanas consecutivas durante los tres meses anteriores).</p> <p>7) Hipersensibilidad sistémica conocida a cualquiera de los componentes de la vacuna, o antecedentes de reacciones que pusieran en peligro la vida causadas por la vacuna del estudio o por una vacuna que contuviera alguna de dichas sustancias.</p> <p>8) Trombocitopenia comunicada por el sujeto, por la que resulte contraindicada la vacunación IM según el criterio del investigador.</p> <p>9) Trastornos hemorrágicos o administración de anticoagulantes en las 3 semanas previas a la inclusión, por lo cual quede contraindicada una vacunación IM según el criterio del investigador.</p> <p>10) Enfermedad crónica que, a juicio del investigador, estuviera en una etapa que pudiera interferir con la realización o la finalización del estudio.</p> <p>11) Sujeto privado/a de la libertad por orden administrativa o de un tribunal, o en una situación de emergencia u hospitalizado/a sin su consentimiento.</p> <p>12) Abuso actual de alcohol o adicción a las drogas.</p> <p>13) Enfermedad/infección aguda moderada o grave (a juicio del investigador) el día de la vacunación o enfermedad febril (temperatura $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$). Un sujeto potencial no debe ser incluido en el estudio hasta que la afección se haya resuelto o el evento febril haya desaparecido.</p> <p>14) Identificado como investigador o empleado del investigador o del centro del estudio con participación directa en el estudio propuesto, o identificado como integrante de la familia inmediata (padre/madre, cónyuge, hijo biológico o adoptado) del investigador o de un empleado con participación directa en el estudio propuesto.</p>
Métodos estadísticos:	<p>El análisis estadístico se realizó de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El primer análisis con los resultados de inmunogenicidad y seguridad obtenidos de los datos recopilados en los 21 días posteriores a la vacunación (de D0 a D21). En este punto, se rompió el ciego del estudio. • Se realizó un segundo análisis una vez que se recolectaron los datos de seguridad de 6 meses y que se realizó el bloqueo de la base de datos correspondiente. • Se realizó un tercer análisis una vez que se recolectaron los datos de 12 meses y que se realizó el bloqueo de la base de datos correspondiente. • Se realizó un análisis estadístico adicional para evaluar la respuesta inmunitaria 21 días después de la vacunación por el método de SN viral en un subconjunto aleatorizado de sujetos de los grupos de adultos y adultos mayores. <p><i>Análisis de los objetivos primarios</i> <i>Análisis primario de la uniformidad entre lotes</i> Para cada par de lotes y para cada cepa, se utilizó un método de pruebas de equivalencia para comparar las GMT posteriores a la vacunación entre lotes: La metodología estadística se basó en el uso del intervalo de confianza (IC) bilateral del 95 % estratificado por edad de la proporción de las GMT posteriores a la vacunación entre los lotes. El IC estratificado por edad se calculó utilizando un modelo de análisis de varianza (ANOVA) con títulos transformados a \log_{10}. El grupo etario (sujetos adultos y adultos mayores) se utilizó como factor de estratificación en el modelo.</p>





La equivalencia entre los 3 lotes quedaba demostrada si se demostraba la equivalencia para cada par de lotes y para cada cepa (12 pruebas estadísticas). Para cada par de lotes y para cada cepa, el IC bilateral del 95 % debía hallarse entre 1/1,5 (0,667) y 1,5. Se utilizó el conjunto de análisis per protocolo (PPAS) para el análisis principal.

Se realizó un análisis de sensibilidad con ajustes de los títulos de IHA previos a la vacunación.

Análisis primario de no inferioridad

Una vez demostrada la uniformidad entre lotes, se comparaba la inmunogenicidad de los lotes de QIV agrupados con la de las TIV, de la siguiente manera: para cada cepa A, la comparación se realizó con los grupos con TIV agrupada; y para cada cepa B, la comparación se realizó con la TIV que contenía la cepa B considerada.

Para cada cepa se utilizó un enfoque de pruebas de no inferioridad para comparar las GMT posteriores a la vacunación entre grupos. La metodología estadística se basó en el uso del IC bilateral del 95 % estratificado por edad de la proporción de las GMT posteriores a la vacunación entre los grupos de la QIV y de la TIV. El IC estratificado por edad se calculó utilizando un modelo ANOVA con títulos transformados a \log_{10} . El grupo etario (sujetos adultos y adultos mayores) se utilizó como factor de estratificación en el modelo.

La no inferioridad quedaba demostrada si se demostraba la no inferioridad para cada cepa (4 pruebas estadísticas). Para cada cepa, el IC bilateral del 95 % debía hallarse por encima de 1/1,5 (0,667). Se utilizó el PPAS para los análisis principales.

Se realizó un análisis de sensibilidad con ajustes de los títulos de IHA previos a la vacunación.

Análisis de los objetivos secundarios

análisis de superioridad

Una vez demostrada la uniformidad entre lotes, se comparaba la inmunogenicidad de los lotes de QIV agrupados contra cada cepa B con la de las TIV, de la siguiente manera: para cada cepa B, se realizó la comparación con la TIV que no contenía la cepa B considerada.

Para cada cepa B en cada grupo etario se utilizó un método de pruebas de superioridad para comparar las GMT posteriores a la vacunación entre grupos. La metodología estadística se basó en el uso del IC bilateral del 95 % de la proporción de las GMT posteriores a la vacunación entre los grupos de la QIV y de la TIV. El IC se calculó mediante la aproximación normal de los títulos transformados logarítmicamente.

La superioridad quedaba demostrada, en general, si se demostraba la superioridad para cada cepa B y en cada grupo etario (4 pruebas estadísticas). Para cada cepa, el IC bilateral del 95 % debía hallarse por encima de 1. Se utilizó el conjunto de análisis completo (FAS) para el análisis principal.

Análisis descriptivo de la respuesta inmunitaria

Los resultados de inmunogenicidad se describieron para cada grupo etario y de vacuna, y se agruparon los lotes de QIV. Los parámetros principales se describieron con el IC del 95 %.

Además, todos los parámetros de inmunogenicidad utilizados para los análisis primarios y secundarios se describieron en su totalidad para cada grupo etario y de vacuna, tanto en el PPAS como en el FAS. Se utilizaron los datos de los lotes de QIV agrupados y de los grupos de la TIV agrupada.

Análisis de los objetivos de observación

Los análisis fueron descriptivos. Los parámetros principales se describieron con el IC del 95 %.

Seguridad

El análisis de seguridad fue descriptivo. Los resultados de seguridad se describieron para cada grupo etario y de vacuna, y se agruparon los lotes de QIV. Los parámetros principales se describieron con el IC del 95 %.

Información confidencial/proprietaria



Cálculo del tamaño de la muestra

Para cada grupo etario, debían incluirse aproximadamente 278 sujetos en cada grupo con lote de QIV y 139 sujetos en cada grupo de la TIV. El total de 2224 sujetos inscritos produjo una potencia total de al menos 90 % para demostrar los siguientes objetivos:

- Equivalencia de los 3 lotes de QIV en cuanto a las GMT: con un nivel alfa unilateral de 2,5%, un margen de equivalencia de 1,5, suponiendo una desviación estándar de los títulos log10 transformados de 0,6 para cada cepa y un 90% de sujetos evaluables, la potencia fue del 97,98% para cada cepa y del 92,16% en total (con base en simulaciones)
- No inferioridad de los lotes de QIV agrupados frente a los grupos de TIV en cuanto a las GMT: con un nivel alfa unilateral del 2,5%, un margen de no inferioridad de 1,5, suponiendo una desviación estándar de los títulos log10 transformados de 0,6 para cada cepa y un 90% de sujetos evaluables, la potencia fue del 99,99% para cada cepa A, del 99,03% para cada cepa B y del 98,05% en total (con base en simulaciones)
- Superioridad en cada grupo etario de la vacuna QIV con respecto a cada grupo de vacuna TIV para la cepa B que no contenía: suponiendo que la vacuna QIV induce por lo menos un aumento de 2 veces en la respuesta de la vacuna TIV a la cepa B que no contiene, suponiendo una desviación estándar de títulos transformados a log10 de 0,6 y un 95% de sujetos evaluables, la potencia fue del 99,94% para cada cepa B en cada grupo etario y del 99,76% en general (con base en simulaciones).

Se debía aleatorizar un número arbitrario de aproximadamente 500 sujetos, es decir, 50 sujetos por grupo etario en cada grupo de vacuna/lote, en el subconjunto de sujetos de observación para la prueba de SN y la evaluación de persistencia de anticuerpos. Teniendo en cuenta una tasa de deserción máxima del 40 % hasta D365 (incluidos los sujetos del grupo de la TIV1 que recibieron la vacuna antigripal comercial después de D21) entre estos sujetos, esto aseguraba un mínimo de 30 sujetos disponibles de cada grupo de vacuna/lote para documentar la persistencia de anticuerpos por grupo etario.

El grupo general de la QIV (N = 1668) presentó una probabilidad aproximada del 95 % de observar cualquier AE con una incidencia real del 0,179%.

Resultados:

Distribución de los sujetos

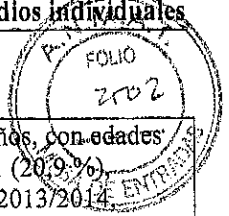
Se incluyeron y aleatorizados un total de 2225 sujetos, es decir, 1114 (100 %) sujetos adultos de 18 a 60 años de edad y 1111 (100 %) sujetos mayores de más de 60 años. A un total de 2219 sujetos (es decir, 1111 [99,7%] adultos de 18 a 60 años de edad y 1108 [99,7%] adultos mayores > 60 años) se les realizó una extracción de sangre 21 días después de la vacunación (visita 2). Con respecto al seguimiento de 6 meses, 493 (22,2%) sujetos recibieron una visita (246 [22,1%] adultos y 247 [22,2%] adultos mayores) y 1732 (77,8%) recibieron una llamada telefónica (867 [77,8%] adultos y 865 [77,9%] adultos mayores). A un total de 12 (0,5%) sujetos (7 [0,6%] adultos y 5 [0,5%] adultos mayores) se les realizó una visita de seguimiento a los 6 meses y una llamada telefónica de seguimiento a los 6 meses. Se llevó a cabo una visita de seguimiento a los 12 meses a un total de 392 (17,6%) sujetos; 196 (17,6%) adultos y 196 (17,6%) adultos mayores.

El estudio se realizó en 15 centros de Europa: 3 centros en Bélgica, 3 centros en Francia, 4 centros en Alemania y 5 centros en Polonia. Los sujetos adultos y adultos mayores se asignaron aleatoriamente a uno de los 3 grupos con lotes de QIV (278 y 276 sujetos, respectivamente, en el grupo de la QIV S4456, 277 y 278 sujetos, respectivamente, en el grupo de la QIV S4457, y 281 y 280 sujetos, respectivamente, en el grupo de la QIV S4458) o a uno de los 2 grupos de la TIV (140 y 139 sujetos, respectivamente, en el grupo de la TIV1 y 138 sujetos para ambos grupos etarios en el grupo de la TIV2).

Se informaron muy pocas desviaciones del protocolo que llevaran a la exclusión del PPAS. Ninguno de los sujetos fue excluido por motivos de seguridad.

Entre los sujetos adultos, había en general más sujetos femeninos que masculinos incluidos en el estudio, con el 57,6 % de sujetos femeninos y el 42,4 % de sujetos masculinos. Se observaron distribuciones similares en todos los





grupos de vacuna. La edad promedio (desviación estándar) en todos los grupos fue de 39,7 ($\pm 13,0$) años, con edades promedio similares en cada grupo de vacuna. La mayoría de los sujetos eran blancos. Un total de 231 (20,9%), 222 (20,1 %) y 231 (20,9 %) sujetos recibieron la vacuna antigripal durante las temporadas de gripe 2013/2014, 2012/2013 y 2011/2012, respectivamente. No se observaron diferencias importantes entre los grupos en el historial de la vacunación antigripal durante las temporadas de gripe 2013/2014, 2012/2013 y 2011/2012.

Entre los adultos mayores, en general, la proporción de sujetos femeninos y masculinos incluidos en el estudio fue similar, con el 50,3 % de sujetos femeninos y el 49,7 % de sujetos masculinos. Se observaron distribuciones similares en todos los grupos de vacuna. La edad promedio entre los grupos era 69,5 ($\pm 6,05$) años, con edades promedio similares dentro de cada grupo de vacuna. La mayoría de los sujetos eran blancos. Un total de 534 (48,3%), 552 (49,9%) y 549 (49,6%) sujetos recibieron la vacuna antigripal durante las temporadas de gripe 2013/2014, 2012/2013 y 2011/2012, respectivamente. No hubo diferencias importantes entre los grupos en cuanto a antecedentes de vacunación antigripal durante las temporadas de gripe 2013/2014, 2012/2013 y 2011/2012; sin embargo, la probabilidad de que los adultos mayores hubieran recibido vacunación antigripal previa era más alta en comparación con los sujetos adultos.

Inmunogenicidad

Objetivos primarios

- Se demostró la uniformidad entre lotes para cada una de las 4 cepas y cada par de lotes: se demostró la equivalencia entre los 3 lotes ya que para cada par de lotes y para cada cepa, los límites del IC bilateral del 95% total estratificado por edad de la proporción de las GMT entre los lotes se encontraba entre 1/1,5 (0,667) y 1,5.
- Los lotes de QIV se agruparon y se demostró la no inferioridad para cada una de las 4 cepas: el límite inferior del IC bilateral del 95% estratificado por edad de la proporción de las GMT entre los grupos (QIV/TIV) se encontraba por encima de 1/1,5 (0,667).

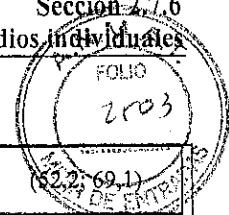
Objetivos secundarios

- Quedó demostrada la superioridad de los lotes de QIV agrupados con respecto a las TIV para ambas cepas B en ambos grupos etarios (sujetos adultos y adultos mayores): el límite inferior del IC bilateral del 95 % de la proporción de las GMT entre los grupos (QIV/TIV) se encuentra por encima de 1 para cada cepa B y en cada grupo etario.
- A continuación, se presenta un resumen del análisis descriptivo de la respuesta inmunitaria, 21 días después de la vacunación:

Resumen de la respuesta de anticuerpos IHA 21 días después de la vacunación: criterios de la EMA por vacuna para cada cepa, de 18 a 60 años de edad, otro conjunto de análisis de inmunogenicidad

	QIV agrupada				TIV**			
	A/H1N1*	A/H3N2*	B/Brisbane* (Linaje B/Victoria)	B/Massachusetts* (Linaje B/Yamagata)	A/H1N1*	A/H3N2*	B/Brisbane* (Linaje B/Victoria)	B/Massachusetts* (Linaje B/Yamagata)
GMT	608	498	708	1715	685	629	735	1735
(IC del 95 %)	(563; 657)	(459; 541)	(661; 760)	(1607; 1830)	(587; 800)	(543; 728)	(615; 879)	(1490; 2019)
Seroprotección (≥ 40 (1/dil)): n (%)	818 (98,2)	815 (98,0)	830 (99,8)	832 (100,0)	270 (97,1)	274 (98,6)	140 (100,0)	138 (100,0)
(IC del 95 %)	(97,0; 99,0)	(96,7; 98,8)	(99,1; 100,0)	(99,6; 100,0)	(94,4; 98,7)	(96,4; 99,6)	(97,4; 100,0)	(97,4; 100,0)
GMTR	9,77	10,3	11,6	7,35	10,3	14,9	11,4	6,08
(IC del 95 %)	(8,69; 11,0)	(9,15; 11,5)	(10,4; 12,9)	(6,66; 8,12)	(8,35; 12,7)	(12,1; 18,4)	(8,66; 15,0)	(4,79; 7,72)
Seroconversión o aumento significativo: n (%)	534 (64,1)	551 (66,2)	590 (70,9)	530 (63,7)	181 (65,1)	204 (73,4)	98 (70,0)	84 (60,9)

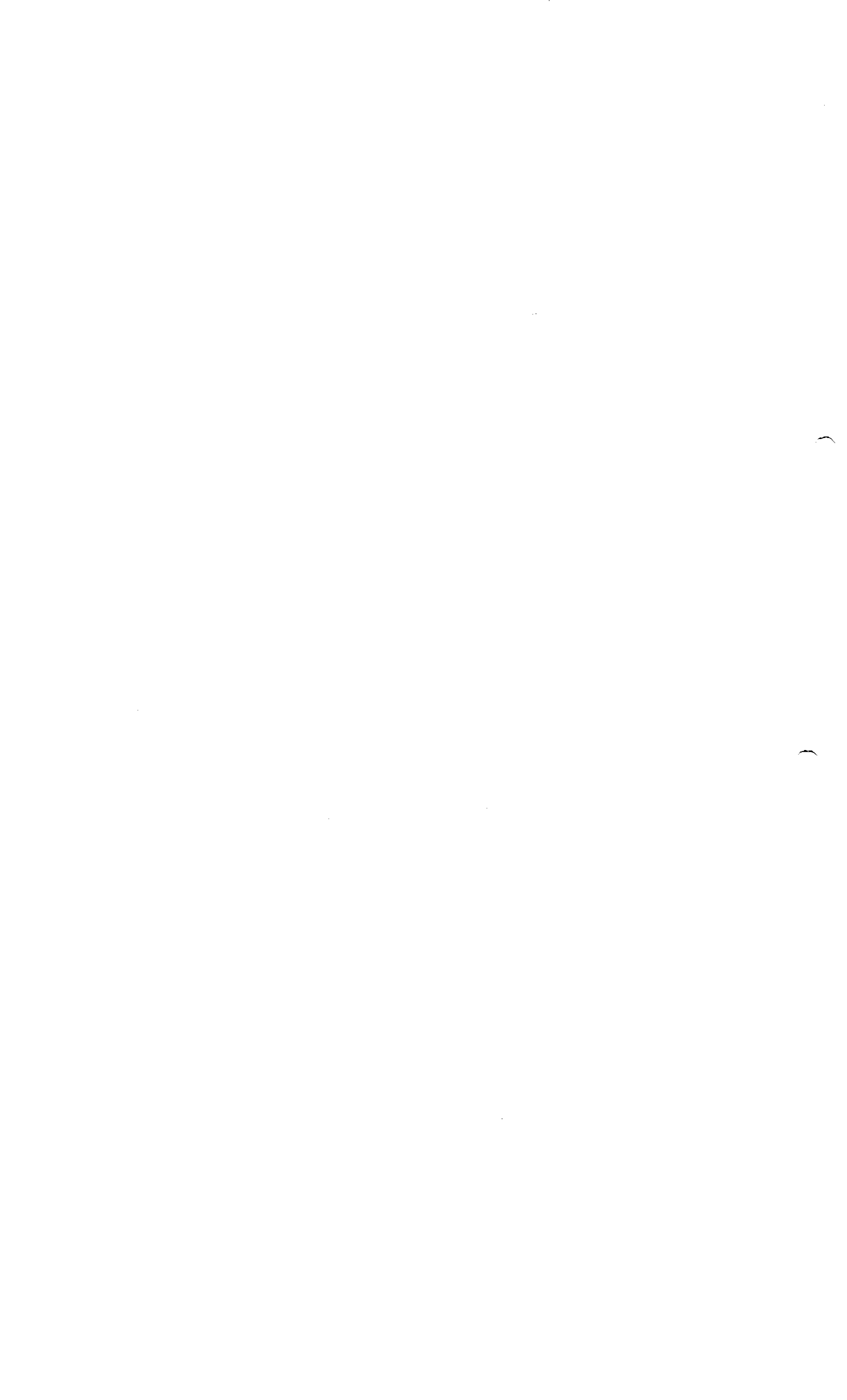


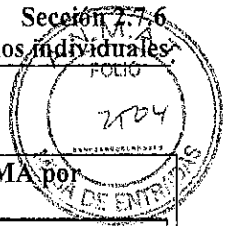


(IC del 95 %)	(60,7; 67,4)	(62,9; 69,4)	(67,7; 74,0)	(60,3; 67,0)	(59,2; 70,7)	(67,8; 78,5)	(61,7; 77,4)	(52,2; 69,1)
---------------	-----------------	-----------------	--------------	--------------	-----------------	-----------------	--------------	--------------

*A/H1N1: A/California/7/2009; A/H3N2: A/Texas/50/2012 (H3N2); B/Brisbane: B/Brisbane/60/2008; B/Massachusetts: B/Massachusetts/02/2012
 ** Esta columna contiene los grupos de la TIV agrupada para las cepas A, del grupo TIV1 para B/Brisbane/60/2008 y del grupo TIV2 para B/Massachusetts/02/2012
 n: número de sujetos que experimentaron el criterio de valoración enumerado.

ROYANA MONTEVILONS
DIRECTORA TÉCNICA
APOYADA
SANOFI PASTEUR S.A.




Resumen de la respuesta de anticuerpos IHA 21 días después de la vacunación: criterios de la EMA por vacuna para cada cepa, más de 60 años de edad, otro conjunto de análisis de inmunogenicidad

	QIV agrupada				TIV**			
	A/H1N1*	A/H3N2*	B/Brisbane* (Linaje B/Victoria)	B/Massachusetts* (Linaje B/Yamagata)	A/H1N1*	A/H3N2*	B/Brisbane* (Linaje B/Victoria)	B/Massachusetts* (Linaje B/Yamagata)
GMT	219	359	287	655	268	410	301	697
(IC del 95 %)	(199; 241)	(329; 391)	(265; 311)	(611; 701)	(228; 314)	(352; 476)	(244; 372)	(593; 820)
Seroprotección (≥40 (1/dil)): n (%)	754 (90,6)	799 (96,1)	802 (96,5)	831 (100,0)	260 (94,5)	268 (97,8)	132 (95,7)	137 (100,0)
(IC del 95 %)	(88,4; 92,5)	(94,6; 97,4)	(95,0; 97,7)	(99,6; 100,0)	(91,2; 96,9)	(95,3; 99,2)	(90,8; 98,4)	(97,3; 100,0)
GMTR	4,94	5,60	4,61	4,11	6,03	5,79	4,60	4,11
(IC del 95 %)	(4,46; 5,47)	(5,02; 6,24)	(4,18; 5,09)	(3,73; 4,52)	(4,93; 7,37)	(4,74; 7,06)	(3,50; 6,05)	(3,19; 5,30)
Seroconversión o aumento significativo: n (%)	379 (45,6)	395 (47,5)	376 (45,2)	355 (42,7)	138 (50,2)	133 (48,5)	60 (43,5)	53 (38,7)
(IC del 95 %)	(42,1; 49,0)	(44,1; 51,0)	(41,8; 48,7)	(39,3; 46,2)	(44,1; 56,2)	(42,5; 54,6)	(35,1; 52,2)	(30,5; 47,4)

*A/H1N1: A/California/7/2009; A/H3N2: A/Texas/50/2012; B/Brisbane: B/Brisbane/60/2008; B/Massachusetts: B/Massachusetts/02/2012

** Esta columna contiene los grupos de la TIV agrupada para las cepas A, del grupo TIV1 para B/Brisbane/60/2008 y del grupo TIV2 para B/Massachusetts/02/2012

n: número de sujetos que experimentaron el criterio de valoración enumerado.

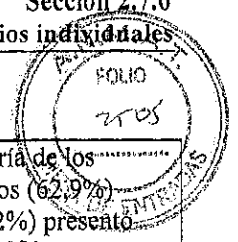
Veintitún días después de la vacunación:

- Para la cepa A/H1N1, los parámetros se encontraban dentro de rangos similares en los grupos con lotes de QIV agrupados y con TIV agrupada en los sujetos adultos. En el grupo de QIV agrupada, la gran mayoría de los sujetos adultos (90,6%) presentaron títulos ≥ 160 después de la vacunación y la mayoría de los sujetos (60,7%) presentaron títulos ≥ 640 . En el grupo con TIV agrupada, la gran mayoría de los sujetos (89,2%) presentaban títulos ≥ 160 después de la vacunación, y la mayoría de los sujetos (62,9%) presentaban títulos ≥ 640 .

En los adultos mayores, los valores de GMT, la media geométrica del índice de títulos individuales (GMTR), el índice de seroprotección y el índice de seroconversión o aumento significativo fueron ligeramente menores en el grupo de QIV agrupada en comparación con el grupo de TIV agrupada. En el grupo con QIV agrupada, la gran mayoría de los sujetos (90,6%) presentaban títulos ≥ 40 después de la vacunación, y la mayoría de los sujetos (66,0%) presentaban títulos ≥ 160 . En el grupo de TIV agrupada, la gran mayoría de los sujetos (94,5%) presentaron títulos ≥ 40 después de la vacunación y la mayoría de los sujetos (71,3%) presentaron títulos ≥ 160 .

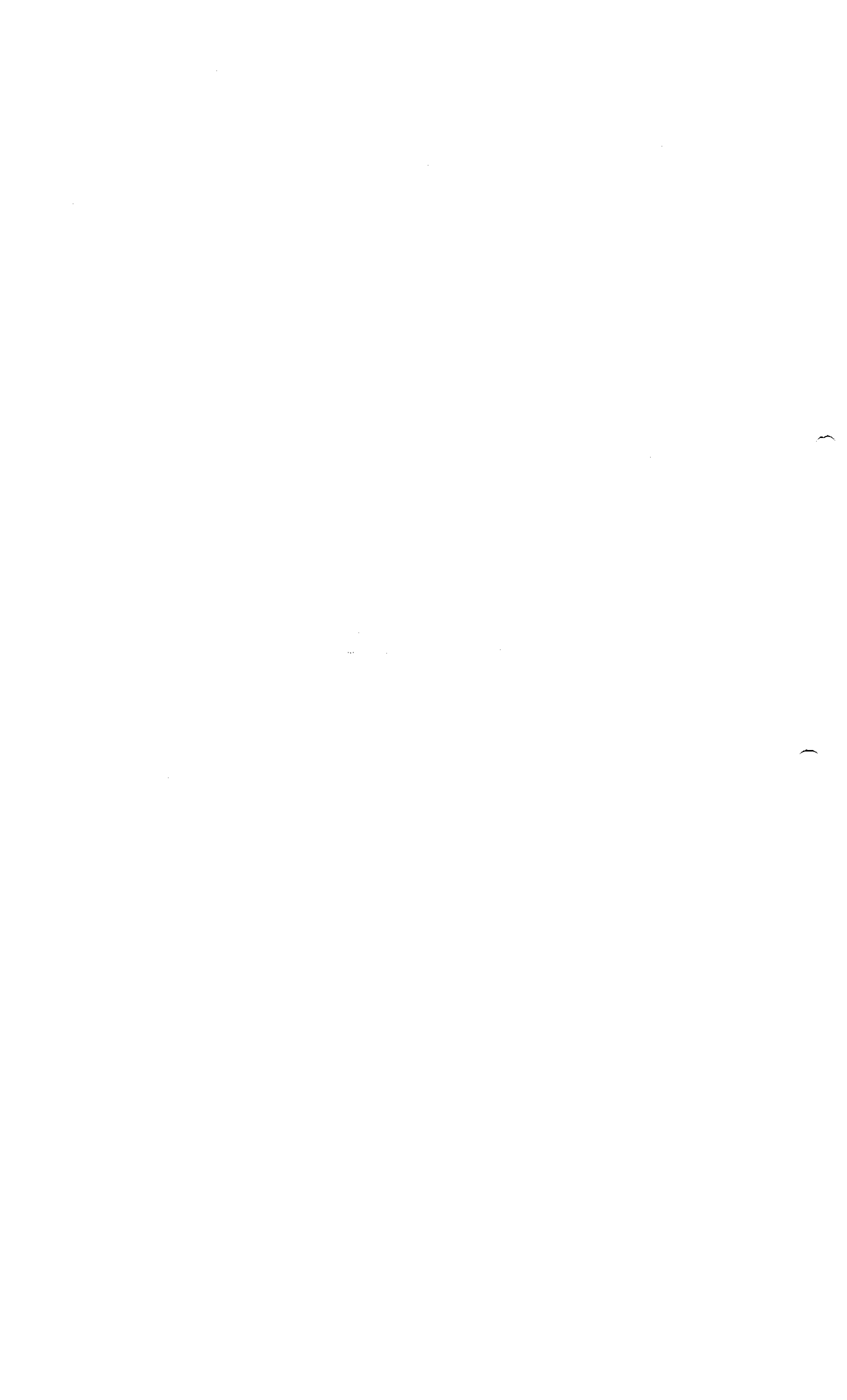
- Para la cepa A/H3N2, en los sujetos adultos, las GMT y GMTR fueron significativamente menores en el grupo de la QIV agrupada en comparación con el grupo de la TIV agrupada, los índices de seroconversión o de aumento significativo fueron ligeramente más bajos en el grupo de la QIV agrupada en comparación con el grupo de la TIV agrupada. En el grupo con QIV agrupada, la gran mayoría de los sujetos adultos (95,3%) presentaban títulos ≥ 80 después de la vacunación, y la mayoría de los sujetos (73,1%) presentaban títulos ≥ 320 . En el grupo con TIV agrupada, la gran mayoría de los sujetos (95,3%) presentaban títulos ≥ 80 después de la vacunación, y la mayoría de los sujetos (77,7%) presentaban títulos ≥ 320 .

En los adultos mayores, los parámetros se encontraban dentro de rangos similares en los grupos de la QIV



agrupada y en los grupos de la TIV agrupada. En el grupo con QIV agrupada, la gran mayoría de los sujetos (90,9%) presentaban títulos ≥ 80 después de la vacunación, y la mayoría de los sujetos (62,9%) presentaban títulos ≥ 320 . En el grupo de TIV agrupado, la gran mayoría de los sujetos (94,2%) presentó títulos ≥ 80 después de la vacunación y la mayoría de los sujetos (61,5%) presentó títulos ≥ 320 .

ROXANA MONTEVILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APROBADA
SANOFI PASTEUR S.A.





- Para la cepa B/Brisbane (B/linaje Victoria), los parámetros se encontraban dentro de rangos similares en los grupos con lotes de QIV agrupados y con TIV1, y eran más altos que en el grupo de la TIV2, en ambos grupos etarios. En los sujetos adultos, la gran mayoría de los sujetos (95,6 %) presentaban títulos ≥ 160 después de la vacunación, y la mayoría de los sujetos (62,0 %) presentaban títulos ≥ 640 , en el grupo con QIV agrupada. En el grupo con TIV agrupada, la gran mayoría de los sujetos (93,9%) presentaban títulos ≥ 80 después de la vacunación, y la mayoría de los sujetos (60,4%) presentaban títulos ≥ 320 .

En los sujetos adultos mayores, la gran mayoría de los sujetos (90,3 %) presentaban títulos ≥ 80 después de la vacunación, y la mayoría de los sujetos (52,6 %) presentaban títulos ≥ 320 , en el grupo con QIV agrupada. En el grupo de TIV agrupado, la gran mayoría de los sujetos (90,5%) presentó títulos ≥ 40 después de la vacunación y la mayoría de los sujetos (64,7%) presentó títulos ≥ 160 .

- Para la cepa B/Massachusetts (B/linaje Yamagata), la GMTR y los índices de seroconversión o de aumento significativo se encontraban dentro de rangos similares en el grupo de la QIV agrupada y en el grupo de la TIV2, y eran más altos que en el grupo de la TIV1, en ambos grupos etarios. En los sujetos adultos, la gran mayoría de los sujetos (95,9%) presentaban títulos ≥ 320 después de la vacunación, y la mayoría de los sujetos (71,4%) presentaban títulos ≥ 1280 , en el grupo con QIV agrupada. En el grupo con TIV agrupada, la gran mayoría de los sujetos (86,7%) presentaban títulos ≥ 320 después de la vacunación, y la mayoría de los sujetos (56,1%) presentaban títulos ≥ 1280 .

En los sujetos adultos mayores, la gran mayoría de los sujetos (93,7%) presentaban títulos ≥ 160 después de la vacunación, y la mayoría de los sujetos (59,0%) presentaban títulos ≥ 640 , en el grupo con QIV agrupada. En el grupo de TIV agrupado, la gran mayoría de los sujetos (90,5%) presentó títulos ≥ 160 después de la vacunación y la mayoría de los sujetos (71,6%) presentó títulos ≥ 320 .

- En general, las GMT y GMTR fueron significativamente más bajas en los sujetos adultos mayores que en sujetos adultos.

Objetivos de observación

- La evaluación de la persistencia de la inmunogenicidad mostró lo siguiente:
 - El subconjunto de sujetos utilizado para evaluar la persistencia era representativo de la población total en cuanto a la inmunogenicidad. De hecho, las GMT iniciales y 21 días después de la vacunación eran similares en este subconjunto de sujetos y en la población total.
- El análisis de la persistencia de anticuerpos mostró lo siguiente:
 - En todos los sujetos y para todas las cepas, las GMT a los 6 meses y 12 meses después de la vacunación disminuyeron de manera similar entre los grupos entre un 45 % y un 63 % y entre un 47 % y un 73 %, respectivamente, en comparación con las observadas 21 días después de la vacunación. No obstante, las GMT a los 6 meses y 12 meses después de la vacunación se mantuvieron por encima de las GMT iniciales.
 - Por lo menos el 92,6% de los sujetos adultos del grupo de QIV agrupado y el 90,9% de los grupos de TIV, TIV1 y TIV2 agrupados siguieron estando seroprotegidos 6 meses después de la vacunación.
 - Por lo menos el 91,4% de los sujetos adultos del grupo de QIV agrupado y el 89,7% de los grupos de TIV, TIV1 y TIV2 agrupados siguieron estando seroprotegidos 12 meses después de la vacunación.
 - Por lo menos el 76,2% de los sujetos adultos mayores del grupo de QIV agrupado y el 85,3% de los grupos de TIV, TIV1 y TIV2 agrupados siguieron estando seroprotegidos 6 meses después de la vacunación.
 - Por lo menos el 75,0% de los sujetos adultos mayores del grupo de QIV agrupado y el 80,3% de los grupos de TIV, TIV1 y TIV2 agrupados siguieron estando seroprotegidos 12 meses después de la vacunación.
- La inmunogenicidad en el día 21 evaluada mediante el método de SN mostró lo siguiente:
 - Para todas las cepas y en ambos grupos etarios, la vacunación con QIV indujo un aumento sustancial en los

títulos de SN, desde los títulos previos a los títulos posteriores a la vacunación, contra las 4 cepas. En general, se obtuvieron resultados similares en los grupos de la QIV y de la TIV para las cepas en común, excepto en los adultos, para la cepa A/H3N2, donde se estimó que los parámetros posteriores a la vacunación eran ligeramente más bajos en los grupos de la QIV en comparación con los grupos de la TIV y para la cepa B/Massachusetts donde se estimó que la GMTR era ligeramente mayor en los grupos de la QIV en comparación con los grupos de la TIV.

- En cada uno de los grupos etarios se observó un mayor aumento en los títulos de SN en el grupo de la QIV con respecto a los grupos de la TIV para las cepas B que no tienen en común.
- Los análisis complementarios mostraron un efecto de algunos factores en la respuesta inmunitaria a la QIV, sin indicación de una tendencia diferente en la TIV:
 - El porcentaje de sujetos previamente vacunados aumentaba con la edad. Veintiún días después de la vacunación, las GMT disminuían a medida que aumentaba la edad. Para los sujetos de más de 80 años de edad (47 sujetos del grupo de la QIV agrupada), los índices de seroprotección iniciales variaron entre 63,8 % (A/H1N1) y 100 % (B/Massachusetts). Veintiún días después de la vacunación, los índices de seroprotección en este grupo etario eran de, al menos, 91,5 %. Los índices de seroconversión o de aumento significativo variaron entre 21,3 % (B/Brisbane) y 40,4 % (A/H3N2). Las GMTR variaron entre 2,06 (IC del 95%: 1,64; 2,58) para la cepa B/Brisbane y 3,69 (IC del 95 %: 2,64; 5,16) para la cepa A/H3N2
 - Para los sujetos considerados en riesgo por una afección, las GMT aumentaron en el grupo de la QIV agrupada y en los grupos de la TIV, TIV1 y TIV2 agrupadas, en ambos grupos etarios, 21 días después de la vacunación. Las GMTR, los índices de seroprotección, los índices de seroconversión o de aumento significativo se encontraban dentro de rangos similares en el grupo de la QIV agrupada y en los grupos de la TIV, TIV1 y TIV2 agrupadas con las cepas en común, en ambos grupos etarios. No obstante, con las cepas B no comunes, los sujetos en riesgo mostraron una tendencia hacia una mayor respuesta en el grupo de QIV en comparación con el grupo de TIV. Se observaron resultados similares en sujetos que no presentaban una condición de riesgo.

Seguridad

- Los lotes de QIV y ambas TIV fueron bien tolerados en los sujetos adultos y adultos mayores. No surgieron problemas de seguridad y, a continuación, se presenta un resumen de los datos de seguridad:
- La proporción de sujetos de ambos grupos etarios que experimentaron un EA inmediatos no solicitado (en los 30 minutos posteriores a la vacunación) en los grupos de la QIV agrupada y de la TIV agrupada fue muy baja (de entre 0 % y 0,4 %): los sujetos informaron colapso circulatorio, dolor abdominal superior o hematoma en el lugar de punción de un vaso.
- En los 7 días posteriores a la vacunación, el 58,1 % y el 57,6 % de los sujetos informaron al menos 1 reacción solicitada en el lugar de la inyección en los grupos de la QIV agrupada y de la TIV agrupada, respectivamente, mientras que el 42,5 % y el 40,6 % de los sujetos informaron al menos 1 reacción sistémica solicitada en los grupos de la QIV agrupada y de la TIV agrupada, respectivamente, entre los sujetos adultos.

Las reacciones solicitadas se informaron con menor frecuencia entre los sujetos adultos mayores: El 27,7% y el 25,0% de los sujetos informaron por lo menos 1 reacción en el lugar de la inyección solicitada en los grupos de QIV y TIV agrupados, respectivamente, mientras que el 24,4% y el 23,9% de los sujetos informaron por lo menos 1 reacción sistémica solicitada en los grupos de QIV y de TIV agrupados, respectivamente, en sujetos adultos mayores.

En los sujetos adultos, las reacciones en el lugar de la inyección informadas con mayor frecuencia fueron dolor (54,7 % y 55,0 % de los sujetos en los grupos de la QIV agrupada y de la TIV agrupada, respectivamente), seguida por eritema, induración, inflamación y equimosis. En los sujetos adultos mayores, las reacciones en el lugar de la inyección informadas con mayor frecuencia fueron dolor (23,0 % y 19,9 % de los sujetos en los grupo de la QIV agrupada y de la TIV agrupada, respectivamente), seguida por eritema, inflamación, induración y equimosis en los grupos de la QIV agrupada y de la TIV agrupada. La mayoría de las reacciones en el lugar de la inyección fue intensidad de grado 1.

En los sujetos adultos, las reacciones sistémicas informadas con más frecuencia en el grupo de la QIV agrupada



fueron dolor de cabeza y mialgia (26,7 % y 26,3 % de los sujetos, respectivamente), seguidos por malestar general, escalofríos y fiebre. En el grupo de la TIV agrupada, el dolor de cabeza fue la reacción sistémica solicitada informada con mayor frecuencia (27,0 % de los sujetos), seguida por malestar general, mialgia, escalofríos y fiebre. En adultos mayores, las reacciones sistémicas informadas con mayor frecuencia fueron dolor de cabeza (15,2% y 12,0% de los sujetos de los grupos de la QIV y de la TIV agrupados, respectivamente), seguido por mialgia, malestar, escalofríos y fiebre en los grupos de QIV agrupados y de TIV agrupados.

La mayoría de las reacciones sistémicas tuvieron una intensidad de grado 1. No se informaron casos de fiebre de grado 3 entre los sujetos adultos. Dos sujetos informaron fiebre de grado 3 en el grupo de la QIV agrupada entre los sujetos adultos mayores.

- Dentro de los 21 días siguientes a la vacunación, el 22,3% y el 19,1% de los sujetos experimentaron por lo menos 1 AE no grave (no serio) no solicitado en los grupos de QIV y TIV agrupados, respectivamente, mientras que el 6,6% y el 4,0% de los sujetos experimentaron por lo menos 1 reacción adversa (AR) no grave (no seria) no solicitada en los grupos de QIV y de TIV agrupados, respectivamente, en sujetos adultos.

Los AE no graves (no serios) no solicitados se informaron con una frecuencia ligeramente menor en los sujetos adultos mayores: el 13,2% y el 16,3% de los sujetos experimentaron por lo menos 1 AE no grave (no serio) no solicitado en los grupos de QIV y TIV agrupados, respectivamente, mientras que el 2,8 % y el 3,3 % de los sujetos experimentaron por lo menos 1 AR no grave (no seria) no solicitada en los grupos de QIV y de TIV agrupados, respectivamente, en sujetos adultos mayores.

La mayoría de los EA no solicitados fueron no graves. La mayoría de los AE no graves (no serios) no solicitados informados fueron de naturaleza sistémica.

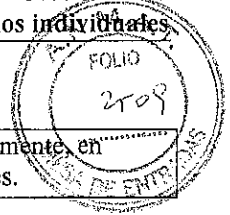
En los grupos de QIV y de TIV agrupados, los AE no graves (no serios) no solicitados informados con mayor frecuencia se encontraron dentro de la clase de órganos y sistemas (SOC) "Infecciones e infestaciones"; con informes de un 11,0% y un 10,4% de los sujetos adultos, respectivamente, y de un 4,3% y un 6,2% de los sujetos adultos mayores, respectivamente. La mayoría de los EA no graves, no solicitados tuvieron una intensidad de grado 1 y 2. Menos del 2 % de los sujetos informaron EA no graves, no solicitados.

- En los 3 días posteriores a la vacunación, la reacción solicitada informada con más frecuencia de las enumeradas en la NFG de la EMA fue malestar general, en los grupos de la QIV agrupada y de la TIV agrupada (informada por el 15,7 % y el 16,2 % de los sujetos adultos, respectivamente, y por el 8,3 % y el 8,0 % de los sujetos adultos mayores, respectivamente).
- Se informó un total de 3 muertes en este estudio; todas se produjeron dentro de los 6 meses posteriores a la vacunación: 1 en cada grupo de lote de QIV. El investigador y el patrocinador consideraron que ninguna de estas muertes estaba relacionada con la vacunación.
- Durante el período D0-D21 del estudio, se informó un total de 13 SAE. No obstante, 7 de estos SAE tenían una fecha de inicio incompleta y por convención, en el análisis estadístico, se consideraron como iniciados inmediatamente después de la vacunación, aun cuando en realidad podían haber comenzado después. Con base en la información sobre las fechas de inicio individuales, se informó un total de 6 SAE durante el período D0-D21 del estudio (incluido 1 AESI [convulsión] en el grupo de QIV S4457): 1 SAE informado por 1 (0,1%) sujeto adulto del grupo de QIV agrupado, 3 SAE informados por 3 (1,1%) sujetos adultos del grupo de TIV agrupado y 2 SAE informados por 2 (0,2%) sujetos adultos mayores del grupo de QIV agrupado.
- Se informó un total de 71 SAE durante todo el estudio (incluidos 3 SAE que se produjeron luego del período de 6 meses, que no fueron fatales): 55 SAE en los grupos de QIV y 16 SAE en los grupos de TIV. El investigador y el patrocinador consideraron que ninguno de estos EAG estaba relacionado con la vacunación.
- No se produjeron AE que derivaran en un abandono del estudio.
- No se informaron SAE relacionados ni fatales entre los 6 y los 12 meses después de la vacunación en los sujetos del subconjunto de observación.

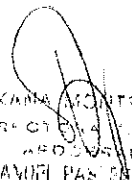
Conclusiones:

En los sujetos adultos y adultos mayores, se demostró que los 3 lotes de QIV eran tan inmunogénicos como la vacuna antigripal TIV autorizada y que tenían un perfil de seguridad similar al de la TIV. Además, los 3 lotes de QIV





proporcionaron una inmunogenicidad superior contra las cepas gripales B de ambos linajes simultáneamente en comparación con la TIV. La vacuna QIV también produjo una respuesta inmunitaria que duró 12 meses.


ROXANA MONTAVILONE
DIRECCIÓN TÉCNICA
REGISTRADA
SANOFI PASTEUR S.A.



Sinopsis del estudio GQM02

Empresa:	Sanofi Pasteur	Código del estudio: GQM02
Producto en investigación:	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)	
Principios activos:	Virus gripal fraccionado, inactivado, que contiene antígenos equivalentes a las siguientes cepas: cepa análoga a A/H1N1, cepa análoga a A/H3N2, cepa análoga a B (linaje Yamagata), cepa análoga a B (linaje Victoria)	
Nombre del estudio:	Seguridad e inmunogenicidad de una vacuna antigripal tetravalente administrada por vía intramuscular a niños de 3 a 8 años	
Fase de desarrollo:	Fase III	
Investigadores principales/coordinadores:	Se trató de un estudio multicéntrico con numerosos investigadores en el que participó un total de 22 centros con 4 centros en México, 3 centros en Taiwán, 11 centros en Finlandia y 4 centros en Polonia.	
Investigador y centro de estudio:	Se trató de un estudio multinacional con 22 centros en Polonia, Finlandia, México y Taiwán. Los investigadores y los centros se enumeran en el Anexo 5 "Lista de investigadores y centros que participan en el estudio". Los investigadores coordinadores fueron el Dr. Henryk Szymański (Departamento de Pediatría, Hospital St. Hedvig de Silesia, Trzebnica, Polonia) y el Prof. Timo VESIKARI (Centro de Investigación de Vacunas, Facultad de Medicina de la Universidad de Tampere, Tampere, Finlandia). No hubo investigadores coordinadores en México o Taiwán.	
Publicaciones:	No se habían realizado publicaciones al momento de redactar este informe.	
Período del estudio:	primera visita del primer sujeto: 12 de septiembre de 2013 Última visita del último sujeto (final del período de vacunación): 23 de enero de 2014 Último contacto de seguimiento a los 6 meses: 25 JUN 2014	
Metodología/diseño del estudio:	Se trató de un estudio multicéntrico de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con tratamiento activo en niños de 3 a 8 años. Se había planificado que los sujetos recibieran la vacuna antigripal tetravalente (QIV) o bien una de las vacunas antigripales trivalentes (TIV) que contienen la cepa B del linaje Victoria (TIV1) o la cepa B del linaje Yamagata (TIV2). Se había planificado inscribir a un total de 1225 sujetos: 875 sujetos para recibir QIV, 175 sujetos para recibir TIV1 y 175 sujetos para recibir TIV2. Al momento de la inscripción, se consideró que los niños estaban "previamente vacunados" (o "primovacunados") y "no previamente vacunados" (o "no primovacunados", en cuanto a la vacuna antigripal estacional) según su historia clínica. Si el sujeto ya había recibido vacunación antigripal (dos dosis aproximadamente con un intervalo de 4 semanas) en cualquier momento, entonces el sujeto recibía 1 vacunación el día 0 (D0). Si el sujeto no estaba previamente vacunado, recibía dos inyecciones: Una inyección el D0 y luego una segunda inyección el D28 (de acuerdo con el calendario de vacuna TIV para los niños de este grupo etario). Se les debía dar seguimiento a todos los sujetos para obtener los resultados de seguridad. Los datos de seguridad (reacciones en el lugar de la inyección y eventos sistémicos) se debían recolectar hasta 28 días después de cada vacunación. Los eventos adversos graves (SAE), incluidos los eventos adversos de interés especial (AESI), se debían recolectar durante todo el estudio. Se debía realizar un seguimiento de seguridad durante 6 meses después de la última vacunación. Todos los sujetos debían proporcionar una muestra inicial de sangre el D0 y 28 días después de la última vacunación para la prueba de inhibición de la hemaglutinación	

