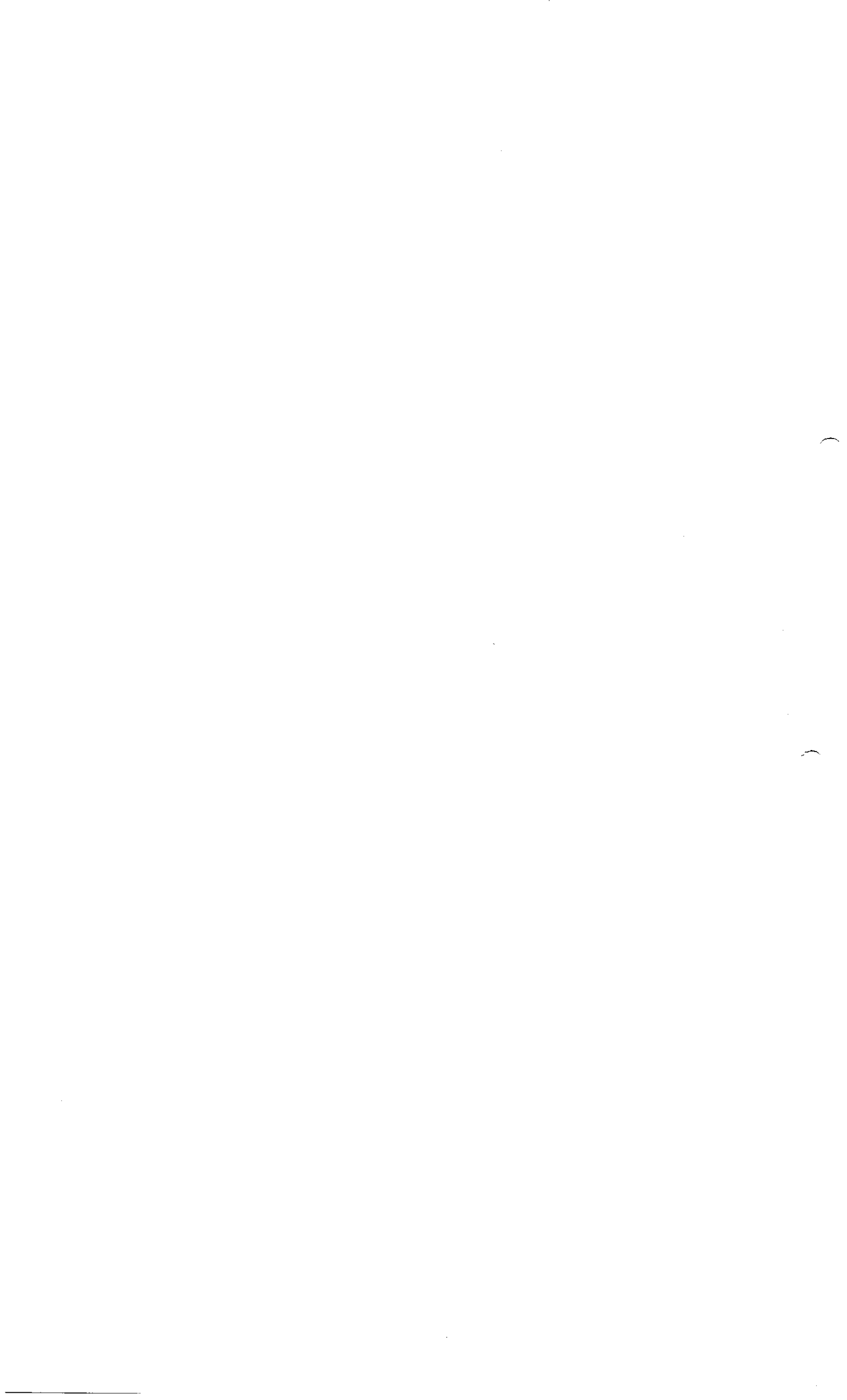
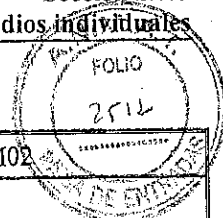


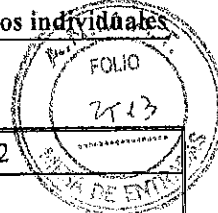
Empresa:	Sanofi Pasteur	Código del estudio: GQM02
Producto en investigación:	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)	
Principios activos:	Virus gripal fraccionado, inactivado, que contiene antígenos equivalentes a las siguientes cepas: cepa análoga a A/H1N1, cepa análoga a A/H3N2, cepa análoga a B (linaje Yamagata), cepa análoga a B (linaje Victoria)	
	(IHA). Se seleccionaron al azar subconjuntos de sujetos para realizar análisis de anticuerpos antineuraminidasa (anti-NA; N = 70 sujetos por grupo de vacuna) y de seroneutralización (SN) del virus (N = al menos 50 % por grupo de vacuna). Se utilizó un sistema interactivo de respuesta de voz/sistema interactivo de respuesta por la web (IVRS/IWRS) para asignar aleatoriamente a los sujetos a los grupos de QIV o de TIV, así como a los análisis adicionales. Se utilizó captación electrónica de datos (CED) para la recolección de datos.	
Objetivo primario:	Demostrar la no inferioridad de las respuestas de anticuerpos inducidas por la vacuna QIV en comparación con la vacuna TIV que contiene la cepa del linaje Victoria (TIV1) y con la vacuna TIV que contiene la cepa del linaje Yamagata (TIV2) para cada cepa.	
Criterio de valoración primario:	Títulos de anticuerpos anti-hemaglutinina (HA) para las cepas que contiene la vacuna del grupo considerado, 28 días después de la última vacunación. La media geométrica de los títulos (GMT) se utilizó como parámetro primario.	
Objetivos secundarios:	<p>Seguridad: Evaluar el perfil de seguridad (reacciones en el lugar de la inyección y eventos sistémicos) de cada vacuna durante los 28 días siguientes a cada vacunación, y los SAE (incluidos los AESI) durante todo el estudio en todos los sujetos.</p> <p>Inmunogenicidad:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Evaluar la respuesta inmunitaria inducida por la QIV. 2) Demostrar la superioridad de la respuesta de anticuerpos a la cepa B (linaje Yamagata) en el grupo de la vacuna QIV en comparación con la respuesta de anticuerpos a la cepa B (linaje Yamagata) en el grupo de la vacuna TIV1. 3) Demostrar la superioridad de la respuesta de anticuerpos a la cepa B (linaje Victoria) en el grupo de la vacuna QIV en comparación con la respuesta de anticuerpos a la cepa B (linaje Victoria) en el grupo de la vacuna TIV2. 	
Criterios de valoración secundarios:	<p>Seguridad/Reactogenicidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ocurrencia de eventos adversos (AE) no solicitados informados en los 30 minutos posteriores a cada inyección y a cualquier inyección. • Ocurrencia de reacciones en el lugar de la inyección y reacciones sistémicas solicitadas (enumeradas en el diario del sujeto y en el formulario electrónico de recolección de datos [eCRF]) en los 7 días siguientes a cada inyección y a cualquier inyección. • Ocurrencia de AE no solicitados (informados espontáneamente) en los 28 días siguientes a cada inyección y a cualquier inyección. • La ocurrencia de las siguiente reacciones (entre paréntesis se indican los términos preferidos del Diccionario médico para actividades regulatorias [MedDRA]) en los 3 días siguientes a la inyección se informó más específicamente (según se define en la Nota guía [CPMP/BWP/214] de la Agencia Europea de Medicamentos [EMA]): <ul style="list-style-type: none"> ○ Induración en el lugar de la inyección ≥ 50 mm durante al menos 4 días consecutivos luego de cada inyección y de cualquier inyección. ○ Equimosis en el lugar de la inyección (hemorragia en el lugar de la inyección) en los 3 días siguientes a cada inyección y a cualquier inyección. 	



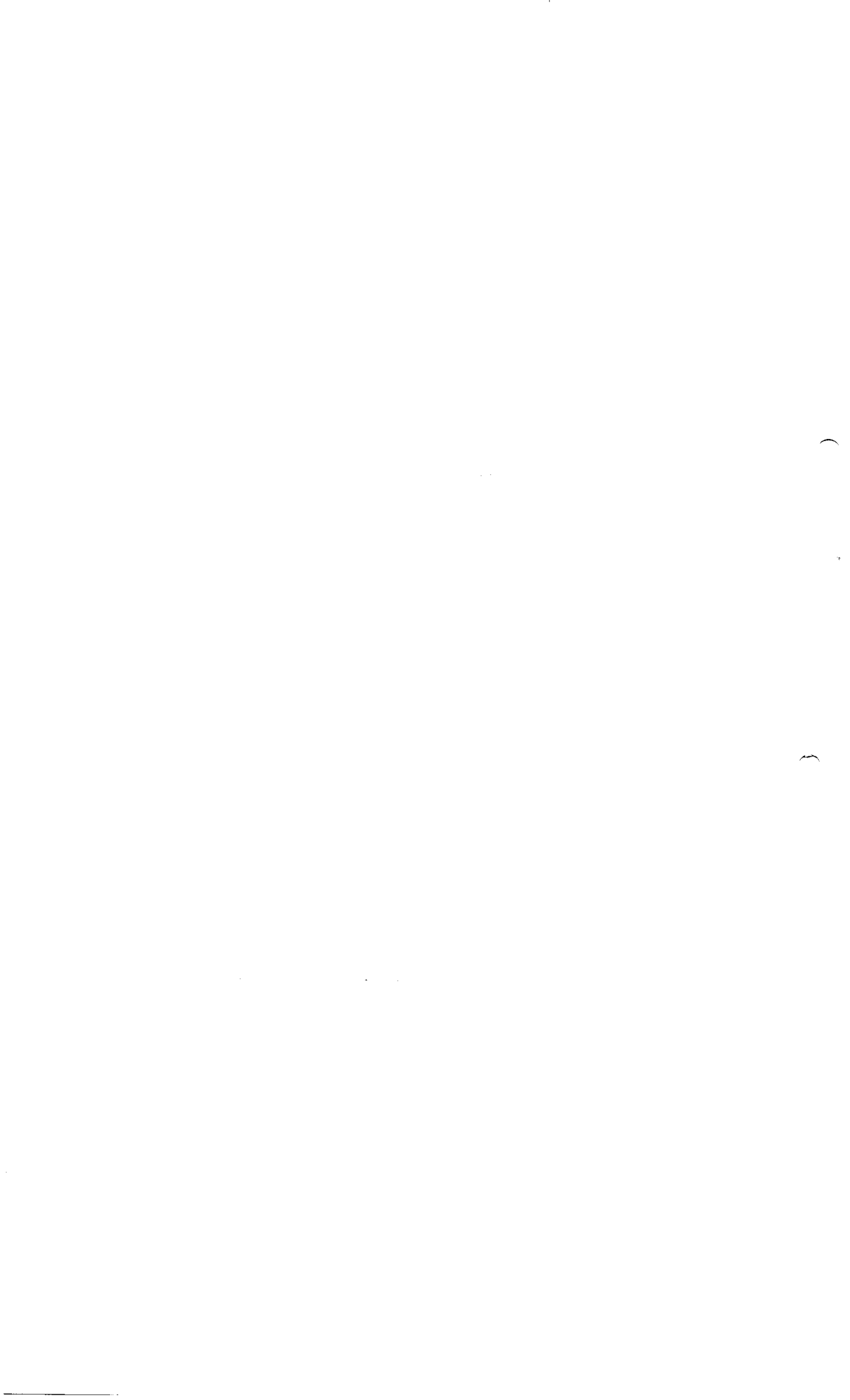


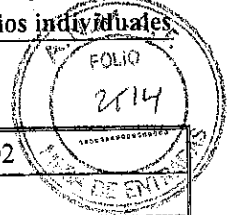
Empresa:	Sanofi Pasteur	Código del estudio: GQM02
Producto en investigación:	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)	
Principios activos:	Virus gripal fraccionado, inactivado, que contiene antígenos equivalentes a las siguientes cepas: cepa análoga a A/H1N1, cepa análoga a A/H3N2, cepa análoga a B (linaje Yamagata), cepa análoga a B (linaje Victoria)	
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Temperatura >38 °C (pirexia) durante 24 horas o más en los 3 días siguientes a cada inyección y a cualquier inyección. ○ Malestar en los 3 días siguientes a cada inyección y a cualquier inyección. ○ Escalofríos en los 3 días siguientes a cada inyección y a cualquier inyección. ● Ocurrencia de SAE (incluidos AESI) durante todo el estudio (es decir, desde D0 hasta el final del período de seguimiento de seguridad de 6 meses). <p>En el plan de análisis estadístico se describieron otros criterios de valoración registrados o derivados. Según el caso, podrían incluir los siguientes: naturaleza (término preferido de MedDRA), tiempo hasta el inicio, duración, número de días de ocurrencia, grado de intensidad, relación con la vacuna, acción tomada, si el AE derivó en una finalización anticipada del estudio, gravedad o resultado.</p> <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>Inmunogenicidad:</p> <p>La inmunogenicidad se evaluó con el método de IHA. Los títulos se evaluaron el D0 en todos los sujetos y 28 días después de la última vacunación (D28 para los sujetos previamente vacunados y D56 para los sujetos no previamente vacunados). Para cada cepa de la vacuna, los títulos de anticuerpos anti-HA se expresaron como títulos de IHA obtenidos por duplicado, resumidos a nivel de cada sujeto según la media geométrica individual de los duplicados.</p> <p>Los criterios de valoración derivados fueron los siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Título individual anti-HA el D0 y 28 días después de la última vacunación (D28 o D56). ● Título de IHA detectable, es decir, título ≥ 10 (1/dilución [dil]) el D0 y el D28 o D56. ● Proporciones de títulos individuales: D28/D0 o D56/D0. ● Estado de seroprotección: título ≥ 40 (1/dil) el D0 y el D28 o D56. ● Seroconversión (en los sujetos con título anterior a la vacunación < 10 [1/dil]): título posterior a la vacunación ≥ 40 (1/dil) el D28 o D56; o aumento significativo (en los sujetos con un título anterior a la vacunación ≥ 10 [1/dil]): aumento ≥ 4 veces entre el título anterior a la vacunación y el título posterior a la vacunación el D28 o D56. <p>Para el análisis de superioridad, se utilizaron las GMT como parámetro.</p>	
Objetivo de observación:	Evaluar la respuesta inmunitaria 28 días después de la última vacunación mediante los métodos de seroneutralización (SN) del virus y medición de anti-neuraminidasa (anti-NA) en subconjuntos de sujetos seleccionados al azar.	
Criterio de valoración de observación:	Se midieron los títulos de anticuerpos neutralizantes para cada cepa gripal con el método de SN en un subconjunto seleccionado al azar de por lo menos el 50 % de los sujetos de cada grupo de vacuna. Los títulos se obtuvieron el D0 y el D28 o D56 y se expresaron para cada cepa gripal. Los valores anti-NA se evaluaron en un subconjunto seleccionado al azar de 70 sujetos por grupo de vacuna.	



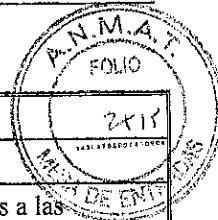


Empresa:	Sanofi Pasteur	Código del estudio: GQM02
Producto en investigación:	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)	
Principios activos:	Virus gripal fraccionado, inactivado, que contiene antígenos equivalentes a las siguientes cepas: cepa análoga a A/H1N1, cepa análoga a A/H3N2, cepa análoga a B (linaje Yamagata), cepa análoga a B (linaje Victoria)	
Tamaño de la muestra	<p>Se tenía planificado inscribir a un total de 1225 sujetos, de los cuales 875 se aleatorizaron al grupo de la vacuna QIV, 175 al grupo de la vacuna TIV1 y 175 al grupo de la vacuna TIV2.</p> <p>El número planificado de sujetos produjo una potencia total del 90 % para demostrar los objetivos de inmunogenicidad (vea a continuación los métodos estadísticos para el cálculo del tamaño de la muestra).</p> <p>Se debía incluir a todos los sujetos en el objetivo de seguridad y se les realizaron extracciones de sangre para análisis de inmunogenicidad mediante el método IHA. Se debía seleccionar al azar al menos al 50 % de los sujetos por grupo de vacuna para evaluar sus títulos de anticuerpos neutralizantes mediante el método de SN del virus, y un subconjunto de 70 sujetos por grupo de la vacuna se debía evaluar con la determinación de anti-NA.</p>	
Calendarios de vacunación y recolección de muestras, y duración de la participación en el estudio:	<p><u>Vacunación</u> Todos los sujetos debían recibir 1 dosis de QIV o de TIV1 o de TIV2 el D0. Los sujetos no vacunados previamente (no expuestos a la vacuna TIV en los años anteriores) debían recibir una segunda dosis de vacuna el D28.</p> <p><u>Extracción de sangre</u> Todos los sujetos debían proporcionar una muestra de sangre inicial el D0. Los sujetos que recibieron una dosis debían proporcionar una muestra de sangre posterior a la vacunación el D28. Los sujetos que recibieron dos dosis debían proporcionar una muestra de sangre posterior a la vacunación el D56 (28 días después de la segunda vacunación).</p> <p><u>Recolección de los datos de seguridad</u> Los padres/representantes legales de los sujetos utilizaron un diario para registrar información sobre las reacciones solicitadas entre D0 y D7 después de las vacunaciones, y sobre los AE no solicitados hasta 28 días después de cada vacunación y cualquier vacunación.</p> <p>La información sobre los SAE, incluidos los AESI, se recolectó durante todo el estudio (es decir, 6 meses después de la última vacunación) utilizando diarios y ayuda memorias.</p>	





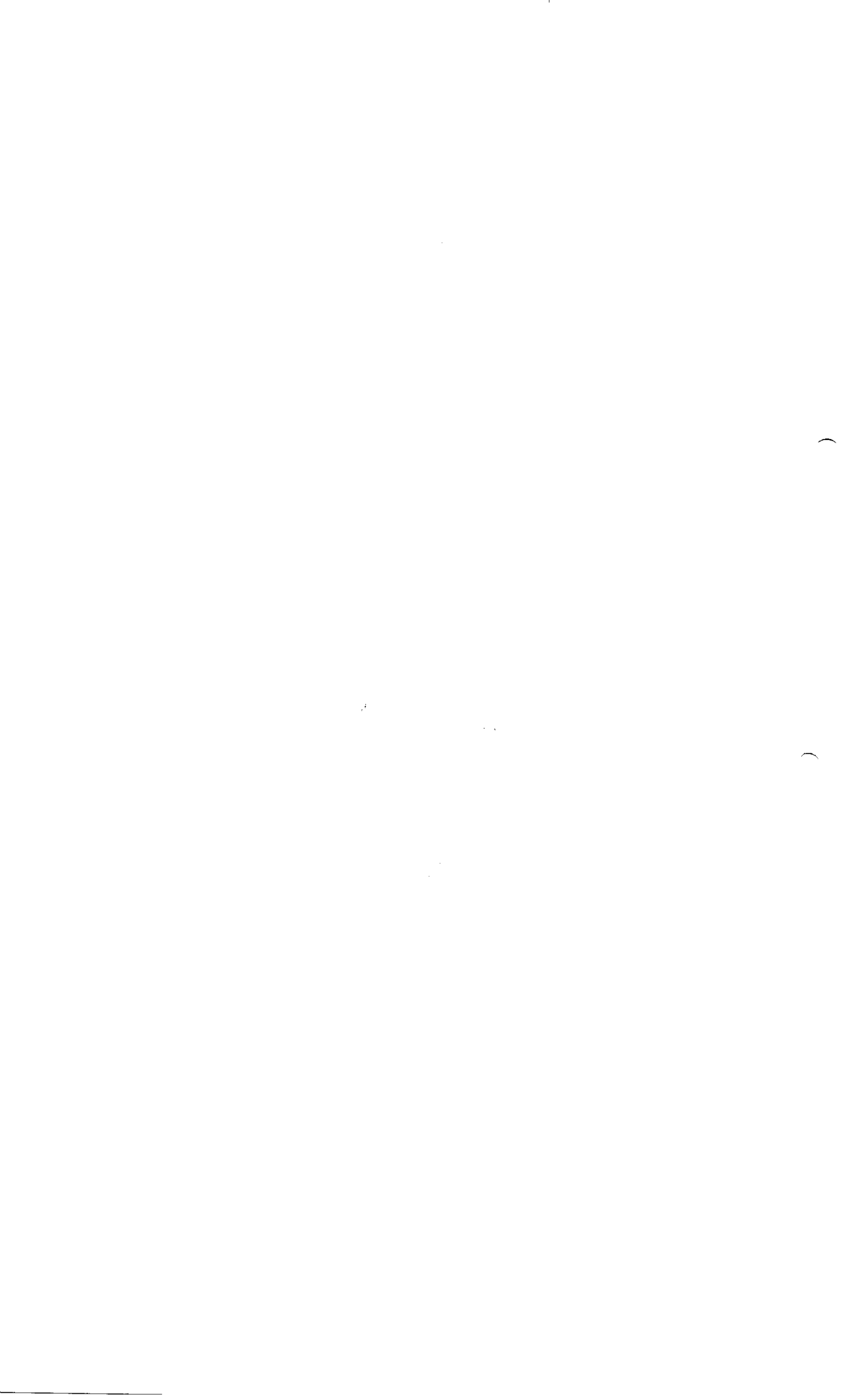
Empresa:	Sanofi Pasteur	Código del estudio: GQM02
Producto en investigación:	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)	
Principios activos:	Virus gripal fraccionado, inactivado, que contiene antígenos equivalentes a las siguientes cepas: cepa análoga a A/H1N1, cepa análoga a A/H3N2, cepa análoga a B (linaje Yamagata), cepa análoga a B (linaje Victoria)	
Producto en investigación:	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada) (QIV)	
Presentación:	Suspensión inyectable	
Composición:	<p>Cada dosis de 0,5 mL contenía 15 µg de HA de cada una de las siguientes cepas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A/California/7/2009 (H1N1) • A/Texas/50/2012 (H3N2) • B/Brisbane/60/2008 (linaje B Victoria) • B/Massachusetts/02/2012 (linaje B Yamagata) <p>según lo recomiendan la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Unión Europea (UE) para la temporada de gripe 2013-2014 del hemisferio norte (NH). Solución salina tamponada c. s. p. 0,5 mL Podía haber contenido vestigios de octoxinol 9, neomicina y formaldehído. No contenía más de 0,05 µg de ovoalbúmina por dosis. Esta vacuna no contenía conservantes.</p>	
Vía:	Intramuscular (IM) para inyectarse en el músculo deltoides o por vía subcutánea (SC) profunda	
Número de lote:	S4443	
Mecanismo:	Jeringa precargada (vidrio tipo 1) equipada con un tapón-émbolo (de elastómero de bromobutilo o clorobutilo).	
Producto de control 1:	Vacuna TIV1 (virión fraccionado, inactivada)	
Forma farmacéutica:	Suspensión inyectable	
Composición:	<p>Cada dosis de 0,5 mL contenía 15 µg de HA de cada una de las siguientes cepas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A/California/07/2009 (H1N1) • A/Texas/50/2012 (H3N2) • B/Brisbane/60/2008 (linaje B Victoria) <p>según lo recomiendan la OMS y la UE para la temporada de gripe 2013-2014 del hemisferio norte. Solución salina tamponada c. s. p. 0,5 mL También podía contener vestigios de octoxinol 9, neomicina y formaldehído. No contenía más de 0,05 µg de ovoalbúmina por dosis. Esta vacuna no contenía conservantes.</p>	
Vía:	IM inyectada en el músculo deltoides o por vía SC profunda.	
Número de lote:	S4440	
Mecanismo:	Jeringa precargada (vidrio tipo 1) equipada con un tapón-émbolo (de elastómero de bromobutilo o clorobutilo).	

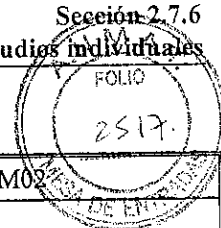


Empresa:	Sanofi Pasteur	Código del estudio: GQM02
Producto en investigación:	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)	
Principios activos:	Virus gripal fraccionado, inactivado, que contiene antígenos equivalentes a las siguientes cepas: cepa análoga a A/H1N1, cepa análoga a A/H3N2, cepa análoga a B (linaje Yamagata), cepa análoga a B (linaje Victoria)	
Producto de control 2:	Vacuna TIV2 (virión fraccionado, inactivada)	
Forma farmacéutica:	Suspensión inyectable	
Composición:	<p>Cada dosis de 0,5 mL contenía 15 µg de HA de cada una de las siguientes cepas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A/California/07/2009 (H1N1) • A/Texas/50/2012 (H3N2) • B/Massachusetts/02/2012 (linaje B Yamagata) <p>según lo recomiendan la OMS y la UE para la temporada de gripe 2013-2014 del hemisferio norte para vacunas trivalentes. Solución salina tamponada c. s. p. 0,5 mL</p> <p>También podía contener vestigios de octoxinol 9, neomicina y formaldehído. No contenía más de 0,05 µg de ovoalbúmina por dosis. Esta vacuna no contenía conservantes.</p>	
Vía:	IM inyectada en el músculo deltoides o por vía SC profunda.	
Número de lote:	K7193 (lote comercial)	
Mecanismo:	Jeringa precargada (vidrio tipo 1) equipada con un tapón-émbolo (de elastómero de bromobutilo o clorobutilo).	
Criterios de inclusión:	<p>Un individuo debía cumplir con <i>todos</i> los siguientes criterios a fin de ser elegible para ser incluido en el estudio:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Edad de 3 a 8 años al día de la inclusión. 2) El formulario de consentimiento informado ha sido firmado y fechado por los padres u otro representante legal (si corresponde) y por un testigo independiente si así lo requiere la reglamentación local. 3) El formulario de asentimiento ha sido firmado y fechado por el sujeto o se ha obtenido un acuerdo oral del sujeto, si corresponde según el Comité de Ética local o la reglamentación del país. 4) Posibilidad del sujeto y los padres/el representante legal (si corresponde) de asistir a todas las visitas programadas y cumplir con todos los procedimientos del estudio. 5) Cobertura de seguro de salud, si lo requiere la reglamentación local. 	
Criterios de exclusión:	<p>Un individuo que cumpliera <i>cualquiera</i> de los siguientes criterios debía ser excluido de la inscripción en el estudio:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 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. 2) Administración de cualquier vacuna o administración programada de cualquier vacuna en el período desde las 4 semanas anteriores a la primera vacunación del estudio hasta las 4 semanas siguientes a la última vacunación del estudio. 3) Vacunación antigripal previa con la fórmula de vacuna antigripal estacional 	

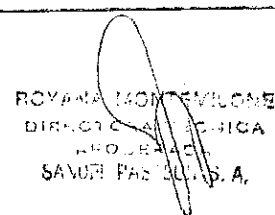


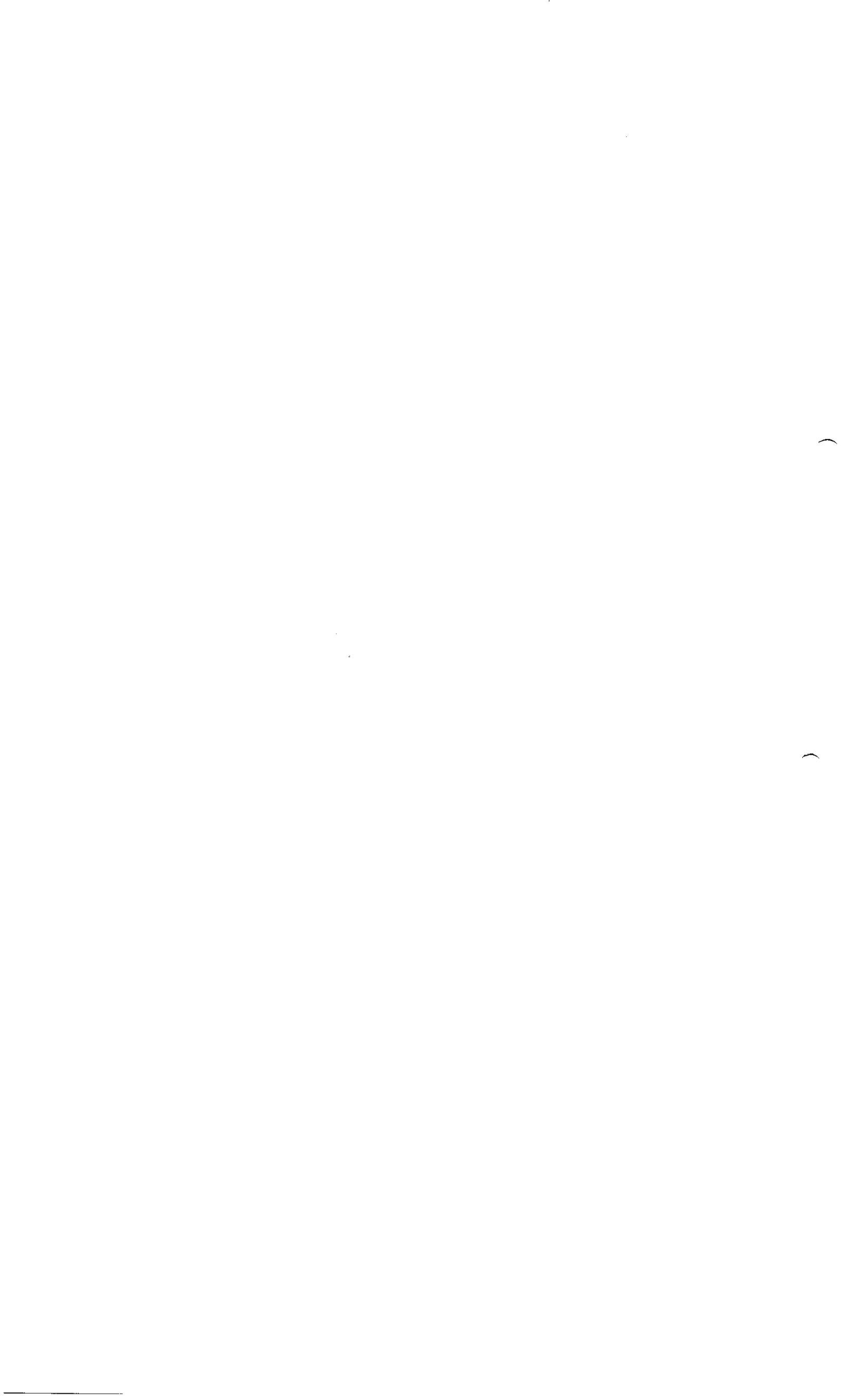
Empresa:	Sanofi Pasteur	Código del estudio: GQM02
Producto en investigación:	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)	
Principios activos:	Virus gripal fraccionado, inactivado, que contiene antígenos equivalentes a las siguientes cepas: cepa análoga a A/H1N1, cepa análoga a A/H3N2, cepa análoga a B (linaje Yamagata), cepa análoga a B (linaje Victoria)	
	<p>actual (según la recomendación de la OMS) en los 6 meses anteriores, con la vacuna del estudio o con otra vacuna.</p> <ol style="list-style-type: none"> 4) Administración de inmunoglobulinas, sangre o derivados de la sangre en los últimos 3 meses. 5) 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). 6) 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. 7) Trombocitopenia conocida o sospechada, por la cual quede contraindicada una vacunación intramuscular según el criterio del investigador. 8) Trastornos hemorrágicos o administración de anticoagulantes en las 3 semanas anteriores a la inclusión, por lo cual quede contraindicada una vacunación intramuscular según el criterio del investigador. 9) En una emergencia u hospitalización contra su voluntad 10) Enfermedad crónica que, a juicio del investigador, está en una etapa que pudiera interferir con la realización o la finalización del estudio. 11) Enfermedad/infección aguda moderada o grave (a juicio del investigador) en el día de la vacunación o enfermedad febril (temperatura $\geq 38,0$ °C). Un sujeto potencial no debe ser incluido en el estudio hasta que la afección se haya resuelto o el evento febril haya desaparecido. 12) Está identificado como miembro de la familia inmediata (hijo/a natural o adoptado/a, nieto/a o sobrino/a) del investigador o de un empleado con participación directa en el estudio propuesto. 	
Métodos estadísticos:	<p>Se realizó un primer análisis estadístico abreviado que abordaba el objetivo principal y algunos de los objetivos secundarios (análisis de superioridad y cierto análisis de seguridad) con los datos obtenidos hasta la visita 3. Los análisis finales de todos los objetivos se llevaron a cabo después de que se hubieran recabado los datos de seguridad de 6 meses.</p> <p>Población de análisis:</p> <p>Se utilizaron cuatro conjuntos de análisis principales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El conjunto de análisis completo (FAS), definido como el subconjunto de sujetos aleatorizados que recibieron al menos una dosis de la vacuna del estudio y se les extrajo una muestra de sangre posterior a la última vacunación. • El conjunto de análisis de seguridad (SafAS), definido para cada vacunación como el subconjunto de sujetos que recibieron esta dosis, y se analizó a los sujetos según el tratamiento recibido en esta vacunación. • El conjunto de análisis per protocolo (PP), definido como subconjunto del conjunto 	





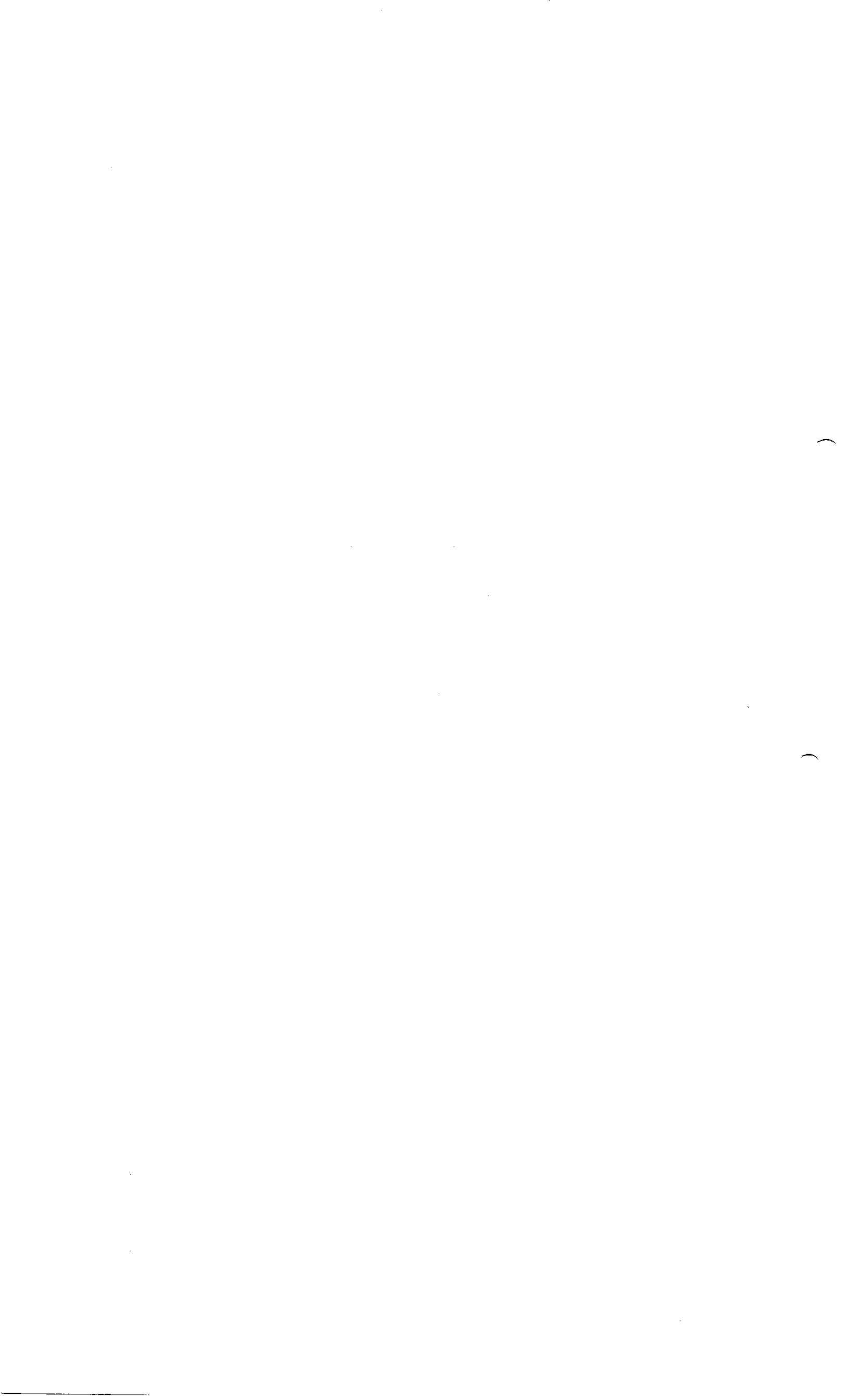
Empresa:	Sanofi Pasteur	Código del estudio: GQM02
Producto en investigación:	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)	
Principios activos:	Virus gripal fraccionado, inactivado, que contiene antígenos equivalentes a las siguientes cepas: cepa análoga a A/H1N1, cepa análoga a A/H3N2, cepa análoga a B (linaje Yamagata), cepa análoga a B (linaje Victoria)	
	<p>FAS. Los sujetos que presentan al menos una desviación relevante del protocolo quedaron excluidos del conjunto PP.</p> <ul style="list-style-type: none"> El otro conjunto de análisis de inmunogenicidad (OI), definido como los sujetos aleatorizados que recibieron la vacuna del estudio (una o dos dosis en función de su estado de vacunación antigripal anterior) y con títulos de IHA disponibles en la V01 y la V02/V03 (después de la última vacunación). <p>Análisis primario de no inferioridad</p> <p>Se comparó la inmunogenicidad de la vacuna QIV con la de las vacunas TIV. Para cada cepa B, la comparación se realizó con la vacuna TIV que contenía la cepa B considerada. Para cada cepa A, la comparación se realizó con los grupos de TIV agrupados.</p> <p>Para cada cepa, se utilizó un método de análisis de no inferioridad para comparar las GMT posteriores a la vacunación (a saber, 28 días después de la última vacunación) entre los grupos con las siguientes hipótesis individuales:</p> $H_0^s : GMT_{TIV}^s / GMT_{QIV}^s \geq \delta \Leftrightarrow GMT_{QIV}^s / GMT_{TIV}^s \leq 1/\delta$ $H_1^s : GMT_{TIV}^s / GMT_{QIV}^s < \delta \Leftrightarrow GMT_{QIV}^s / GMT_{TIV}^s > 1/\delta$ <p>donde:</p> <ul style="list-style-type: none"> δ: margen de no inferioridad establecido en 1,5 para cada cepa s s = cepa en {A/H1N1, A/H3N2, B/linaje Victoria y B/linaje Yamagata} TIV corresponde al grupo de la vacuna TIV1 si s = B/linaje Victoria TIV corresponde al grupo de la vacuna TIV2 si s = B/linaje Yamagata La TIV corresponde a los grupos de TIV1 y TIV2 agrupados si s se encuentra en {A/H1N1, A/H3N2}. <p>Para cada una de estas 4 hipótesis (2 cepas A y 2 cepas B), la metodología estadística se basó en el uso del intervalo de confianza (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.</p> <p>Se demostraba la no inferioridad si se rechazaban las 4 hipótesis nulas individuales, es decir, si se demostraba la no inferioridad para cada cepa. Para cada cepa, el IC bilateral del 95 % de la proporción de GMT QIV/TIV tenía que ser mayor que 1/1,5. Se utilizó el conjunto de análisis PP para el análisis principal.</p> <p>Análisis secundarios</p> <p>Inmunogenicidad: análisis de superioridad</p> <p>Se comparó la inmunogenicidad de la QIV con la de la TIV del siguiente modo: para cada cepa B, se realizó la comparación con la TIV que no contenía la cepa B considerada.</p> <p>Para cada cepa B, se utilizó un método de análisis de superioridad para comparar las GMT posteriores a la vacunación (28 días después de la última vacunación) entre los grupos con las siguientes hipótesis individuales:</p> $H_0^s : GMT_{QIV}^s / GMT_{TIV}^s \leq 1$ $H_1^s : GMT_{QIV}^s / GMT_{TIV}^s > 1$	

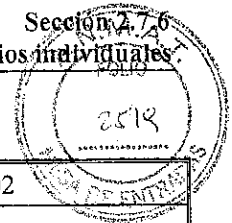






Empresa:	Sanofi Pasteur	Código del estudio: GQM02
Producto en investigación:	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)	
Principios activos:	Virus gripal fraccionado, inactivado, que contiene antígenos equivalentes a las siguientes cepas: cepa análoga a A/H1N1, cepa análoga a A/H3N2, cepa análoga a B (linaje Yamagata), cepa análoga a B (linaje Victoria)	
	<p>donde:</p> <ul style="list-style-type: none"> • s = cepa en {B/linaje Victoria y B/linaje Yamagata} • TIV corresponde al grupo de la vacuna TIV1 si s = B/linaje Yamagata • TIV corresponde al grupo de la vacuna TIV2 si s = B/linaje Victoria <p>Para cada una de estas 2 hipótesis (2 cepas B), 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 QIV y TIV. El IC se calculó mediante la aproximación normal de los títulos transformados logarítmicamente.</p> <p>Se demostraba la superioridad si se rechazaban ambas hipótesis nulas individuales, es decir, si se demostraba la superioridad para cada cepa B. Para cada cepa B, el IC bilateral del 95 % de la proporción de GMT QIV/TIV era mayor que 1.</p> <p>Se utilizó el FAS para los análisis principales.</p> <p>Inmunogenicidad:</p> <p>Se describieron los resultados de inmunogenicidad para cada grupo de vacuna y para cada estado de vacunación. Los parámetros principales se describieron con el IC del 95 %.</p> <p>El conjunto de análisis OI se dedicó a la evaluación de los principales criterios de inmunogenicidad evaluados luego de la última vacunación, tales como el índice de seroconversión o aumento significativo, media geométrica del aumento desde el D0 o porcentajes de sujetos seroprotectidos.</p> <p>Seguridad</p> <p>Se describieron los resultados de seguridad para cada grupo de vacuna. Los parámetros principales se describieron con el IC del 95 %.</p> <p>Se utilizó el SafAs para los análisis de seguridad.</p> <p>Análisis de observación</p> <p>Los parámetros de inmunogenicidad principales se describieron con el IC del 95%. Se utilizó el FAS para los análisis de observación.</p> <p>Tamaño de la muestra</p> <p>Con la inscripción de un total de 1225 sujetos se obtenía una potencia total del 90 % para demostrar los siguientes objetivos de inmunogenicidad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No inferioridad del grupo de la QIV frente a los de la TIV en cuanto a GMT: la potencia para rechazar la hipótesis nula era del 98,6 % para cada una de las cepas A y del 96,7 % para cada cepa B, con un nivel de alfa unilateral del 2,5 % y un margen de no inferioridad de 1,5. Esto supone una desviación típica de los títulos transformados a log10 de 0,6 para las cepas A y 0,5 para las cepas B, y un 80 % de sujetos evaluables en cada grupo (basado en SAS PROC POWER). • Superioridad del grupo de la QIV frente a cada uno de los de la TIV para la cepa B que no contiene: la potencia para rechazar la hipótesis nula era del 99,9 %, con un nivel de alfa unilateral del 2,5 %. Esto supone una desviación estándar de los títulos transformados a log10 de 0,5 y un 90 % de sujetos evaluables en cada grupo (basado en SAS PROC POWER). <p>El grupo de la QIV (N = 875) presentó una probabilidad aproximada del 95 % de observar cualquier AE con una incidencia real del 0,34 %.</p> <p>Por lo menos el 50 % de los sujetos de cada grupo de vacuna se debía someter a</p>	





Empresa:	Sanofi Pasteur	Código del estudio: QM02
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)	
	prueba para detectar anticuerpos SN. Se analizó a un subconjunto arbitrario de 70 sujetos por grupo de vacuna para detectar anticuerpos anti-NA.	
Resultados:	<p>Población del estudio</p> <p>Se incluyó en el estudio a un total de 1242 sujetos y se les aleatorizó a 1 de los 3 grupos de vacuna: 887 sujetos del grupo de la QIV, 181 sujetos del grupo de la TIV1 y 174 sujetos del grupo de la TIV2. La aleatorización se estratificó según los antecedentes de vacunación antigripal (estado primovacunado/no primovacunado): 550 sujetos estaban primovacunados y debían recibir 1 dosis de la vacuna (390 en el grupo de la QIV, 82 en el grupo de la TIV1 y 78 en el grupo de la TIV2) y 692 sujetos no estaban primovacunados y debían recibir 2 dosis (497 en el grupo de la QIV, 99 en el grupo de la TIV1 y 96 en el grupo de la TIV2). Entre los 1242 sujetos aleatorizados, 5 sujetos primovacunados recibieron 2 dosis en lugar de 1 dosis; estos sujetos quedaron incluidos en el conjunto FAS dado que tenían una muestra de sangre posterior a la última dosis, pero fueron excluidos del PP.</p> <p>En la V01, casi todos los sujetos recibieron la primera inyección (1238 sujetos [99,7 %]); 4 sujetos se retiraron voluntariamente antes de recibir la primera vacunación porque el niño estaba llorando y/o su madre decidió retirar su consentimiento. Asimismo, hubo 1 error de aleatorización: el sujeto 001-00028 fue aleatorizado a la TIV2 pero recibió la TIV1 en la V01 (no hubo aplicaciones adicionales de vacuna). Un total de 11 sujetos (0,9 %) se retiraron después de la V01 (8 sujetos [0,9 %] del grupo de la QIV, 1 sujeto [0,6 %] del grupo de la TIV1 y 2 sujetos [1,1 %] del grupo de la TIV2); 10 sujetos se retiraron voluntariamente sin que se debiera a un AE y un 1 % del grupo de la QIV se retiró debido a una trombocitopenia grave considerada relacionada con la vacunación (este SAE se describe con más detalle a continuación).</p> <p>En la V02, un total de 686 sujetos (55,2 %) recibieron la segunda inyección (491 sujetos [55,4 %] del grupo de la QIV, 99 sujetos [54,7 %] del grupo de la TIV1 y 96 sujetos [55,2 %] del grupo de la TIV2). Un total de 23 sujetos (1,9 %) se retiraron después de la V02, de los cuales 18 sujetos (1,4 %) se retiraron voluntariamente sin que se debiera a un AE (12 sujetos [1,4 %] del grupo de la QIV, 4 sujetos [2,2 %] del grupo de la TIV1 y 2 sujetos [1,1 %] del grupo de la TIV2), 2 sujetos (0,2 %) del grupo de la QIV no cumplieron el protocolo y 3 sujetos (0,1 %; 1 sujeto de cada grupo) se perdieron para el seguimiento.</p> <p>Un total de 1208 sujetos (97,3 %) completaron el período de vacunación y hubo contacto telefónico con la mayoría de los sujetos en el seguimiento de 6 meses (1223 sujetos [98,5 %]).</p> <p>La FVFS fue el 12 de septiembre de 2013 y la LVLS fue el 23 de enero de 2014. La fase activa duró 134 días. El último contacto de seguimiento a los 6 meses fue el 25 de junio de 2014. La duración del estudio fue de 287 días.</p> <p>Entre los 1242 sujetos aleatorizados, se incluyó en el FAS a más del 96 % de los sujetos de cada grupo del estudio (97,3 % [863/887] de los sujetos del grupo de la QIV, 96,7 % [175/181] de los sujetos del grupo de la TIV1 y 97,1 % [169/174] de los sujetos del grupo de la TIV2). Un total de 96 sujetos (7,7 %) informaron al menos 1 desviación del protocolo y se les excluyó del conjunto de análisis PP (7,7 % [68 sujetos] del grupo de la QIV, 7,2 % [13 sujetos] del grupo de la TIV1 y 8,6 % [15 sujetos] en el grupo de la TIV2). Las principales desviaciones del protocolo fueron las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No se proporcionó la muestra de serología posterior a la dosis en el intervalo adecuado o no se extrajo una muestra de serología posterior a la dosis (3,9 % de todos los sujetos [49/1242]). • No recibir la vacuna en el intervalo adecuado (3,6 % de todos los sujetos [45/1242]). • No completar el calendario de vacunación (1,3 % de todos los sujetos [16/1242]); entre ellos figuraban los 5 sujetos que recibieron 2 dosis en lugar de 1 dosis. <p>Todos los sujetos vacunados (884 sujetos del grupo de la QIV, 182 sujetos del grupo de la TIV1 y 172 sujetos del grupo de la TIV2) se incluyeron en el conjunto de análisis de seguridad (SafAS) en la V01. Todos los sujetos que recibieron la segunda vacunación (491 sujetos del grupo de la QIV, 99 sujetos del grupo de la TIV1 y 96 sujetos del</p>	



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)	

grupo de la TIV2) se incluyeron en el conjunto SafAS en la V02.

La proporción de sujetos masculinos y femeninos fue similar, con 51,0 % (615/1207) de sujetos masculinos y 49,0 % (592/1207) de sujetos femeninos en el FAS. Se observaron resultados similares en cada grupo del estudio, excepto en el grupo de la TIV1 donde se observaron más sujetos masculinos (63,4 % [111/175]) que sujetos femeninos (36,6 % [64/175]). La mayoría de los sujetos eran de origen multiétnico (47,7 % [576/1207]), blancos (35,9 % [433/1207]) o asiáticos (16,4 % [198/1207]). El origen étnico y el estado primovacunado/no primovacunado fueron similares en todos los grupos.

Hubo un 27,3 % de los sujetos (242/887) que recibieron la QIV, 28,2 % de los sujetos (52/181) que recibieron la TIV1 y 28,2 % de los sujetos (49/174) que recibieron la TIV2 y que habían recibido una vacunación durante la temporada anterior 2012/2013. Hubo un 72,4 % de los sujetos (642/887) que recibieron la QIV, 70,7 % de los sujetos que recibieron la TIV1 (128/181) o la TIV2 (123/174) y que no habían recibido una vacunación durante la temporada anterior.

Objetivo primario de inmunogenicidad

En la Tabla 1 se resumen las GMT y la proporción de las GMT a los 28 días después de la última vacunación para cada cepa para el conjunto de análisis PP independientemente del estado de vacunación anterior.

Tabla 1: Objetivo primario de inmunogenicidad: no inferioridad de la TIV; proporciones de GMT 28 días después de la última vacunación, conjunto per protocolo

Cepa	QIV			TIV*			QIV/TIV		
	M	GMT	(IC del 95 %)	M	GMT	(IC del 95 %)	Proporción de las GMT	(IC del 95 %)	No inferioridad **
A/California/07/2009 (H1N1)†	819	979	(902; 1064)	327	1127	(989; 1285)	0.869	(0,744; 1,01)	Sí
A/Texas/50/2012 (H3N2)†	819	1559	(1440; 1688)	327	1715	(1518; 1937)	0.909	(0,785; 1,05)	Sí
B/Brisbane/60/2008 (linaje B Victoria)‡	819	1044	(948; 1151)	168	1140	(933; 1394)	0.916	(0,726; 1,16)	Sí
B/Massachusetts/02/2012 (linaje B Yamagata)§	819	1188	(1090; 1295)	159	1150	(948; 1396)	1.03	(0,834; 1,28)	Sí

Fuente: sección 9, tabla 9.96.

M: número de sujetos con datos disponibles para el criterio de valoración considerado

* En función de la cepa, esta columna puede contener uno de los grupos de la TIV o los grupos de la TIV agrupados.

† El grupo de la QIV se comparó con los grupos TIV1 y TIV2 agrupados.

‡ El grupo de la QIV se comparó con el grupo de la TIV que contenía la cepa del linaje B Victoria: TIV1

§ El grupo de la QIV se comparó con el grupo de la TIV que contenía la cepa del linaje B Yamagata: TIV2

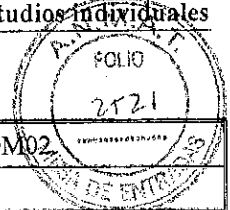
** Se concluye la no inferioridad si el límite inferior del IC bilateral del 95 % de la proporción de las GMT entre grupos (QIV/TIV) fue >1/1,5 para cada cepa.

Para las 4 cepas, las GMT el D0 fueron similares entre los grupos y aumentaron después de la vacunación a niveles similares entre los grupos.

La no inferioridad se evaluó en el conjunto de análisis PP. No se hallaron diferencias importantes entre las respuestas inmunitarias a la TIV1 y a la TIV2 para las cepas A y se contempló el análisis de su respuesta agrupada.

Se demostró la no inferioridad de la QIV con respecto a la TIV para las 4 cepas, ya que el límite inferior del IC bilateral del 95 % de la proporción de las GMT entre grupos fue >1/1,5 para cada cepa. Los resultados fueron similares en el conjunto FAS y similares a los de los análisis de sensibilidad (FAS y PP).





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)	

Para las 4 cepas, las GMT el D0 fueron similares entre los grupos de vacuna para los sujetos primovacunados y no primovacunados y aumentaron después de la vacunación a niveles similares entre los grupos, tanto en los subgrupos de sujetos primovacunados como de no primovacunados.

Objetivo secundario de inmunogenicidad

En la Tabla 2 se resumen las GMT y su proporción a los 28 días después de la última vacunación para cada cepa B para el conjunto FAS independientemente del estado de vacunación anterior.

Tabla 2: Objetivo secundario de inmunogenicidad: superioridad con respecto a la TIV que no contiene la cepa; proporción de GMT 28 días después de la vacunación, conjunto de análisis completo

Cepa	QIV			TIV*			QIV/TIV		
	M	GMT	(IC del 95 %)	M	GMT	(IC del 95 %)	Proporción de las GMT	(IC del 95 %) §	Superioridad §
B/Brisbane/60/2008 (linaje B Victoria)†	863	1050	(956; 1154)	169	170	(125; 232)	6.17	(4,80; 7,94)	Si
B/Massachusetts/02/2012 (linaje B Yamagata)‡	863	1170	(1076; 1273)	175	217	(171; 276)	5.38	(4,34; 6,68)	Si

Fuente: sección 9, tabla 9.101.

M: número de sujetos con datos disponibles para el criterio de valoración considerado

* Para cada cepa de tipo B, la QIV se comparó con los resultados de la TIV que no contiene esa cepa.

† El grupo de la QIV se comparó con el grupo de la TIV que contenía la cepa del linaje B Yamagata: TIV2

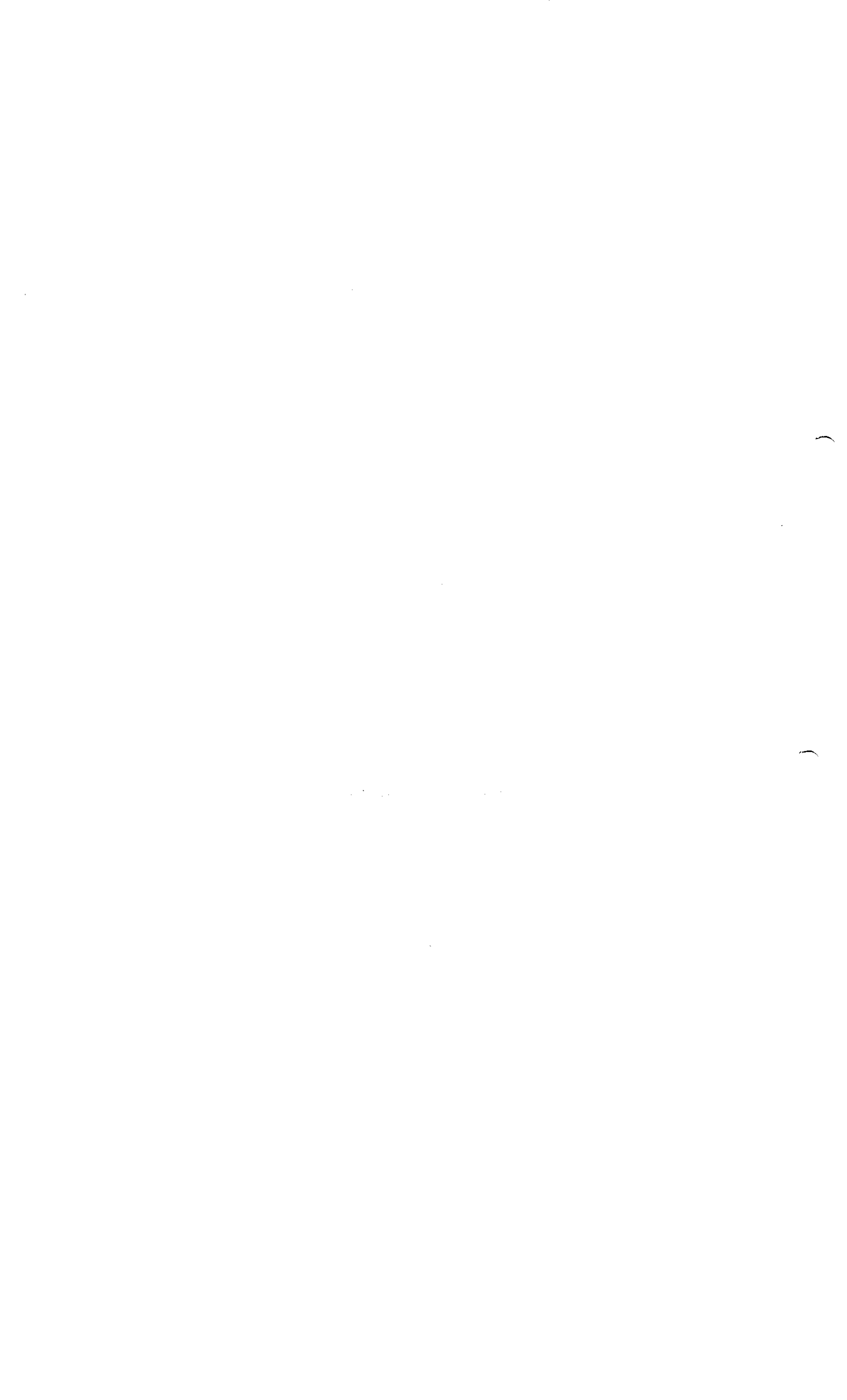
‡ El grupo de la QIV se comparó con el grupo de la TIV que contenía la cepa del linaje B Victoria: TIV1

§ Se concluye la superioridad si el límite inferior del IC bilateral del 95 % de la proporción de las GMT entre los grupos (QIV/TIV) es >1 para cada cepa de tipo B.

La superioridad se evaluó en el conjunto de análisis FAS. Antes de la vacunación, las GMT eran similares entre los grupos. El límite inferior del IC bilateral del 95 % de la proporción de las GMT entre grupos fue >1 para las 2 cepas B. Por lo tanto, para cada cepa B, la respuesta inmunitaria inducida por la QIV se puede considerar superior a la respuesta inmunitaria inducida por una TIV que no contiene la cepa B. Se obtuvieron resultados similares en el conjunto de análisis PP. Se observó la misma tendencia en cuanto a GMT entre sujetos primovacunados y no primovacunados.

Los datos presentados en la sección 9, tabla 118 y tabla 122, muestran que las GMTR para la cepa B alternativa (B/Massachusetts para TIV1 y B/Brisbane para TIV2) mostraron una respuesta: las GMTR fueron de 3,52 (IC del 95 %: 2,93 a 4,22) para la cepa B/Brisbane para TIV2 y 4,60 (IC del 95 %: 3,94 a 5,37) para la cepa B/Massachusetts para TIV1. No obstante, esta respuesta fue mucho menor que la de la QIV, donde las GMTR fueron de 17,1 (IC del 95 %: 15,5 a 18,8) para B/Brisbane y 25,3 (IC del 95 %: 22,8 a 28,2) para B/Massachusetts.

En el grupo de la QIV, las GMT previas a la vacunación fueron de 142 (IC del 95 %: 125 a 161), 209 (IC del 95 %: 182 a 240), 61,6 (IC del 95 %: 54,3 a 69,8) y 46,3 (IC del 95 %: 40,9 a 52,4) para las cepas A/California, A/Victoria, B/Brisbane y B/Massachusetts, respectivamente. Veintiocho días después de la última vacunación, las GMT eran de 971 (IC del 95 %: 896 a 1052), 1568 (IC del 95 %: 1451 a 1695), 1050 (IC del 95 %: 956 a 1154) y 1173 (IC del 95 %: 1078 a 1276) para las cepas A/California, A/Victoria, B/Brisbane y B/Massachusetts, respectivamente, con las correspondientes GMTR en 6,86 (IC del 95 %: 6,24 a 7,53), 7,49 (IC del 95 %: 6,72 a 8,35), 17,1 (IC del 95 %: 15,5 a 18,8) y 25,3 (IC del 95 %: 22,8 a 28,2), respectivamente. Todos o casi todos los sujetos alcanzaron la seroprotección y del 64,8 % al 88,5 % de sujetos mostraron seroconversión o aumento significativo. La inmunogenicidad de la TIV fue similar a la inmunogenicidad de la QIV para todos los criterios y todas las cepas.





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)	

Objetivo de observación de inmunogenicidad

El objetivo de observación de inmunogenicidad consistía en evaluar la respuesta inmunitaria 28 días después de la última vacunación mediante los métodos de SN y determinación de anti-NA en subconjuntos de sujetos seleccionados aleatoriamente. Se midieron los títulos de anticuerpos neutralizantes en un subconjunto aleatorizado de sujetos del FAS: se evaluó a 431 sujetos del grupo de la QIV y 169 sujetos del grupo de la TIV agrupada (86 sujetos del grupo de la TIV1 y 83 sujetos del grupo de la TIV2). Se determinaron los títulos de anticuerpos anti-NA en 70 sujetos del FAS del grupo de la QIV, 67 sujetos del grupo de la TIV1 y 66 sujetos del grupo de la TIV2.

La inmunogenicidad con el método de SN fue la siguiente:

En el grupo de la QIV, las GMT previas a la vacunación fueron de 414 (IC del 95 %: 335 a 512), 94,5 (IC del 95 %: 81,8 a 109), 66,7 (56,0 a 79,4) y 38,0 (32,2 a 44,7) para las cepas A/California, A/Victoria, B/Brisbane y B/Massachusetts, respectivamente. Veintiocho días después de la última vacunación, las GMT eran de 3499 (IC del 95 %: 3138 a 3902), 475 (IC del 95 %: 430 a 525), 905 (IC del 95 %: 788 a 1039) y 731 (IC del 95 %: 638 a 838) para las cepas A/California, A/Victoria, B/Brisbane y B/Massachusetts, respectivamente, con las correspondientes GMTR en 8,45 (IC del 95 %: 7,20 a 9,92), 5,03 (IC del 95 %: 4,46 a 5,68), 13,6 (IC del 95 %: 11,9 a 15,5) y 19,3 (IC del 95 %: 16,8 a 22,1), respectivamente. De un 72,1 % a un 98,8 % de los sujetos y de un 39,5 % a un 89,5 % de los sujetos tuvieron un aumento del título de 2 y 4 veces, respectivamente. La inmunogenicidad de la TIV fue similar a la inmunogenicidad de la QIV para todos los criterios y todas las cepas.

Los resultados entre los grupos de vacuna según el estado primovacunado-no primovacunado fueron similares a los observados con el método de IHA:

El D0, la GMT contra el NA era similar entre los grupos de QIV (59,4 [IC del 95 %: 37,2 a 95,1]) y de TIV2 (60,9 [IC del 95 %: 39,0 a 95,0]) y era algo menor en el grupo de la TIV1 (47,7 [IC del 95 %: 29,1 a 74,1]). El D28-D56, la GMT era similar entre el grupo de la QIV (131 [IC del 95 %: 81,9 a 210]) y el grupo de la TIV1 (130 [IC del 95 %: 80,2 a 211]) y era más baja que en el grupo de la TIV2 (177 [IC del 95 %: 115 a 272]). En sujetos primovacunados, la GMT 28 días después de la última vacunación fue algo menor en el grupo de la QIV (85,7 [IC del 95 %: 43,5 a 169]) en comparación con los grupos de la TIV1 (179 [IC del 95 %: 85,9 a 373]) y de la TIV2 (129 [IC del 95 %: 68,9 a 241]). En sujetos no primovacunados, la GMT 28 días después de la última vacunación fue mayor en el grupo de la QIV (181 [IC del 95 %: 93,6 a 349]) que en el grupo de la TIV1 (98,9 [IC del 95 %: 51,1 a 191]) y algo más baja que en el grupo de la TIV2 (226 [IC del 95 %: 123 a 415]). Las GMTR fueron similares entre los grupos: 2,21 (IC del 95 %: 1,72 a 2,84) en el grupo de la QIV, 2,73 (IC del 95 %: 2,03 a 3,67) en el grupo de la TIV1 y 2,90 (IC del 95 %: 2,39 a 3,53) en el grupo de la TIV2. Se observó la misma tendencia en cuanto a GMTR entre los sujetos primovacunados y los no primovacunados.

Análisis complementarios

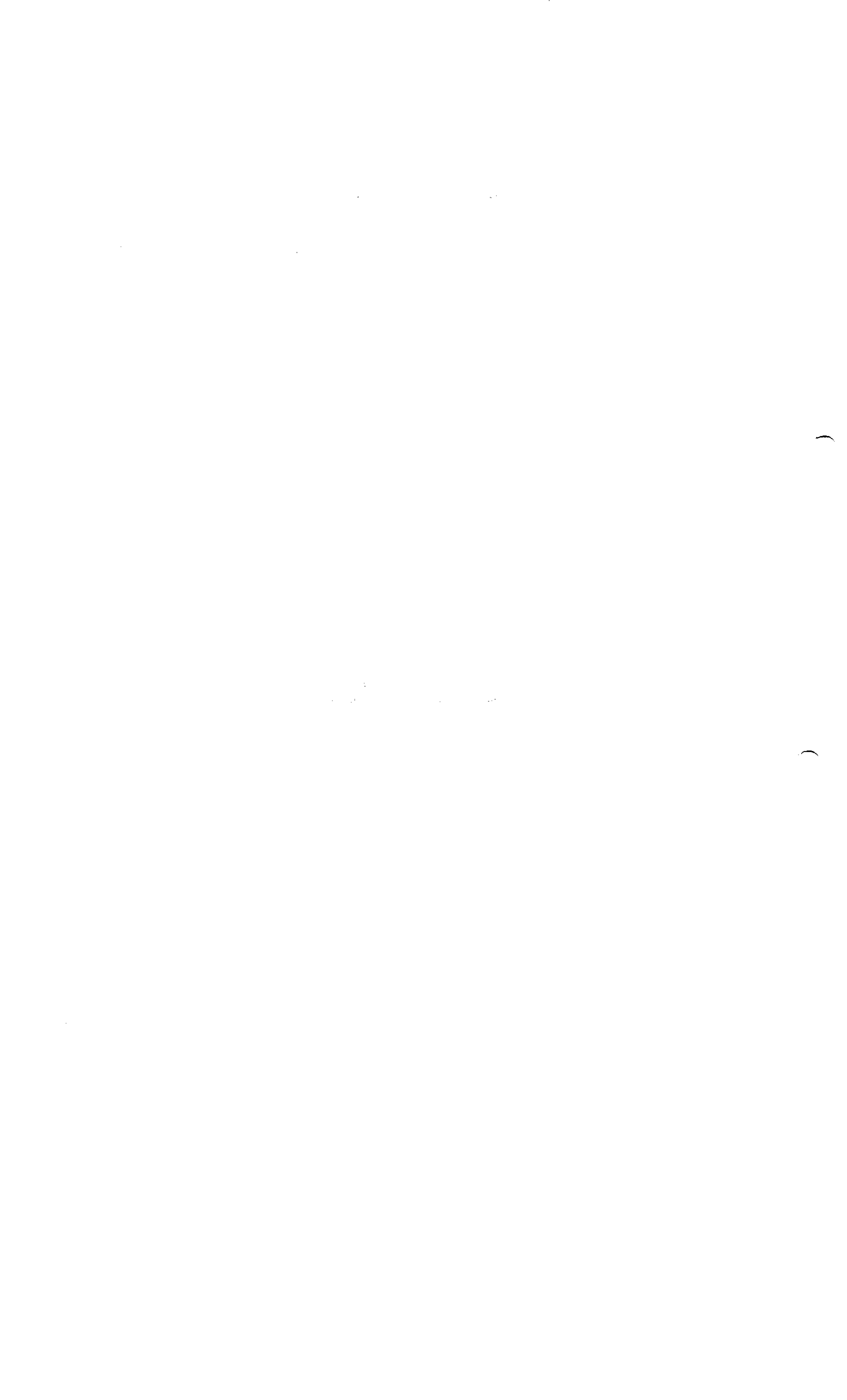
Inmunogenicidad por IHA

Los objetivos primarios y secundarios se evaluaron basándose en las proporciones de GMT entre grupos, tras el ajuste con los títulos de IHA del D0 para tener en cuenta el nivel de títulos de IHA de los sujetos el D0 en la comparación. En este análisis, el grupo de la QIV confirmó la no inferioridad de las respuestas de anticuerpos para cada una de las 4 cepas del grupo de la TIV1 y de la TIV2. La proporción de GMT ajustada fue muy similar a las proporciones de GMT sin ajustar, con IC del 95 % algo más estrechos. Un análisis similar confirmó también la superioridad de la respuesta de anticuerpos inducida por la QIV en comparación con la TIV que no contiene la cepa B.

Se evaluó la inmunogenicidad por IHA en función del país, el estado serológico al inicio y el estado de vacunación antigripal de la temporada anterior en el conjunto de análisis OI.

No hubo diferencias importantes entre los centros ni entre países.

Los parámetros después de la vacunación fueron más elevados en los sujetos con un título inicial ≥ 10 que en los sujetos con un título inicial < 10 , mientras que los parámetros previos/posteriores a la vacunación fueron más bajos en los sujetos con un título inicial ≥ 10 que en los sujetos con un título inicial < 10 . Las mismas diferencias entre los sujetos que tenían un título inicial ≥ 10 y los sujetos que tenían un título inicial < 10 se observaron en los sujetos





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)	

primovacunados y no primovacunados.

Se pueden observar las mismas tendencias en los grupos de la TIV contra las cepas que contienen.

En el grupo de vacuna QIV, los sujetos que se habían vacunado contra la gripe en la temporada 2012-2013 mostraron títulos anteriores a la vacunación algo más altos contra las 4 cepas que los sujetos que no se habían vacunado. No obstante, la respuesta inmunitaria a las 4 cepas en los sujetos que no se vacunaron contra la gripe en 2012-2013 fue más alta que en los sujetos que se vacunaron. Se puede observar la misma tendencia en el grupo de la TIV. Se observaron las mismas diferencias entre los sujetos que se habían vacunado contra la gripe en la temporada 2012-2013 y en los sujetos que no se vacunaron que en los sujetos primovacunados y los no primovacunados.

Inmunogenicidad por SN

La inmunogenicidad por SN se evaluó en el FAS.

El parámetro después de la vacunación fue más elevado en los sujetos con un título inicial ≥ 10 que en los sujetos con un título inicial < 10 , mientras que los parámetros previos/posteriores a la vacunación fueron más bajos en los sujetos con un título inicial ≥ 10 que en los sujetos con un título inicial < 10 . Las mismas diferencias entre los sujetos que tenían un título inicial ≥ 10 y los sujetos que tenían un título inicial < 10 se observaron en los sujetos primovacunados y no primovacunados.

Se pueden observar las mismas tendencias en los grupos de la TIV contra las cepas que contienen.

En el grupo de vacuna QIV, los sujetos que se habían vacunado contra la gripe en la temporada 2012-2013 mostraron títulos previos a la vacunación más altos contra las 4 cepas que los sujetos que no se habían vacunado. No obstante, la respuesta inmunitaria a cada una de las 4 cepas en los sujetos que no se vacunaron contra la gripe en 2012-2013 fue más alta que en los sujetos que se vacunaron contra la gripe. Se puede observar la misma tendencia en el grupo de la TIV.

Análisis de los sujetos en situación de riesgo

Un total de 65 sujetos del grupo de la QIV, 20 sujetos del grupo de la TIV1, y 11 sujetos del grupo de la TIV2 estaban en situación de riesgo y se les incluyó en el conjunto de análisis OI. El análisis de la situación de riesgo se evaluó con el anticuerpo anti-HA.

En el grupo de la QIV, las GMT previas a la vacunación fueron de 174 (IC del 95 %: 108 a 281), 279 (IC del 95 %: 170 a 455), 75,4 (IC del 95 %: 46,3 a 123) y 62,4 (IC del 95 %: 38,5 a 101) para las cepas A/California, A/Victoria, B/Brisbane y B/Massachusetts, respectivamente. Veintiocho días después de la última vacunación, las GMT eran de 1040 (IC del 95 %: 768 a 1408), 1940 (IC del 95 %: 1431 a 2630), 1447 (IC del 95 %: 1048 a 1998) y 1474 (IC del 95 %: 1101 a 1972) para las cepas A/California, A/Victoria, B/Brisbane y B/Massachusetts, respectivamente, con las correspondientes GMTR en 5,97 (IC del 95 %: 4,05 a 8,78), 6,96 (IC del 95 %: 4,77 a 10,2), 19,2 (IC del 95 %: 13,0 a 28,3) y 23,6 (IC del 95 %: 15,5 a 36,1), respectivamente. La inmunogenicidad de la TIV fue similar a la inmunogenicidad de la QIV para todos los criterios y todas las cepas.

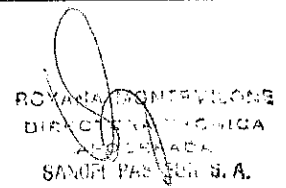
Seguridad

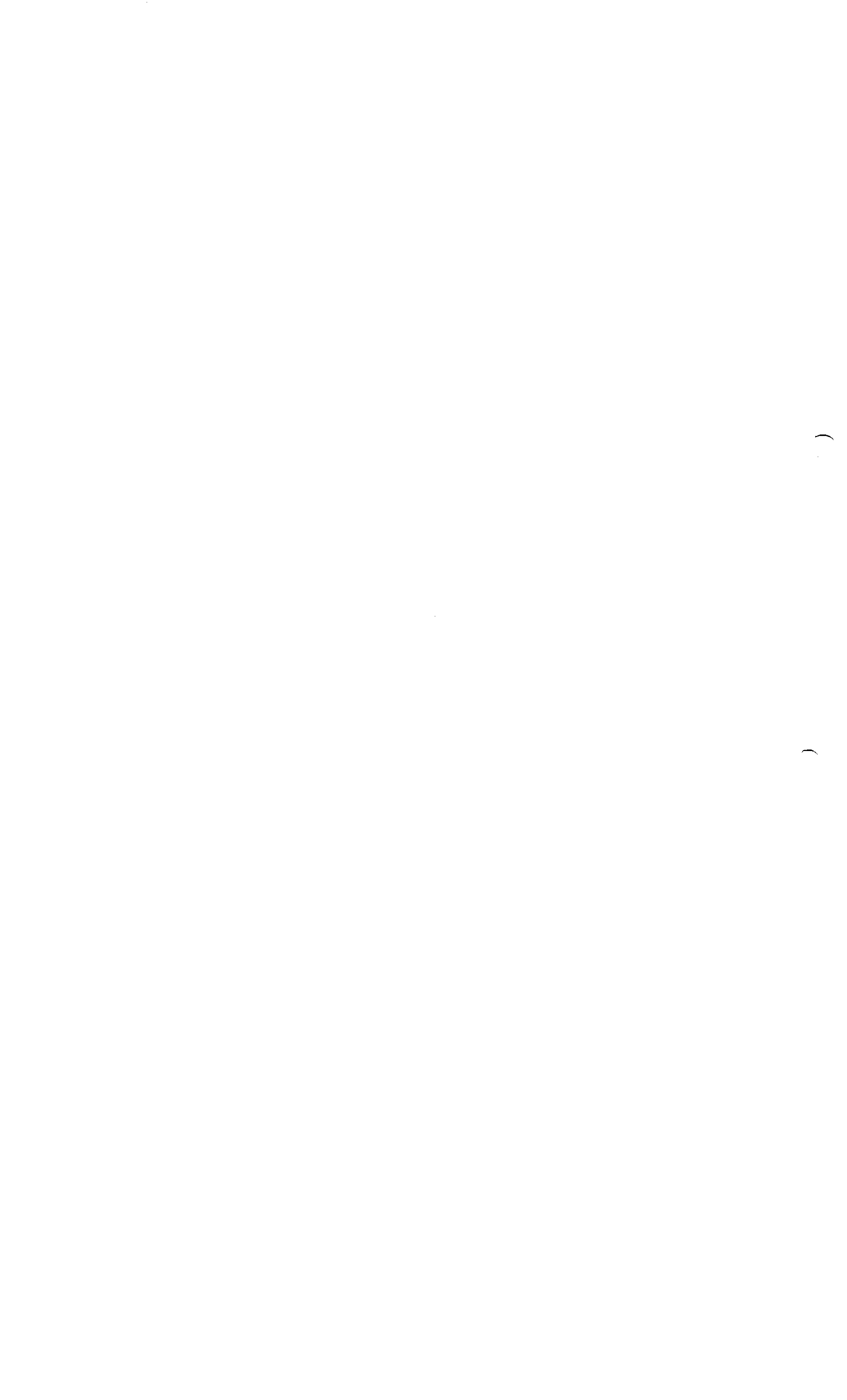
Todos los resultados de seguridad que se presentan a continuación se describen en la población SafAS. No se observaron diferencias importantes en el perfil de seguridad de la TIV1 y la TIV2, por lo que se utilizaron los resultados agrupados.

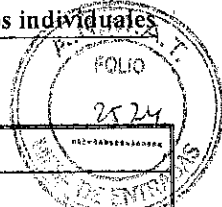
En la Tabla 3 se presenta un resumen de los resultados de seguridad ocurridos en cualquier momento después de la inyección de vacuna en todos los sujetos.

Tabla 3: Panorama de seguridad y SAE después de cualquier vacunación: conjunto de análisis de seguridad, todos los sujetos

Período/sujetos que experimentaron al menos un/unai:	QIV (N = 884)			TIV agrupada (N = 354)		
	n/M	%	(IC del 95 %)	n/M	%	(IC del 95 %)







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)					
En los 28 días siguientes a la inyección de la vacuna						
EA inmediato no solicitado	1/884	0.1	(0,0; 0,6)	0/354	0.0	(0,0; 1,0)
RA inmediata no solicitada	1/884	0.1	(0,0; 0,6)	0/354	0.0	(0,0; 1,0)
Reacción solicitada	622/882	70.5	(67,4; 73,5)	254/354	71.8	(66,8; 76,4)
Reacción solicitada en el lugar de la inyección	550/882	62.4	(59,1; 65,6)	221/354	62.4	(57,2; 67,5)
Reacción sistémica solicitada	431/882	48.9	(45,5; 52,2)	161/354	45.5	(40,2; 50,8)
EA no solicitado	370/884	41.9	(38,6; 45,2)	127/354	35.9	(30,9; 41,1)
RA no solicitada	30/884	3.4	(2,3; 4,8)	7/354	2.0	(0,8; 4,0)
EA no grave, no solicitado	367/884	41.5	(38,2; 44,8)	126/354	35.6	(30,6; 40,8)
RA no grave, no solicitada	29/884	3.3	(2,2; 4,7)	7/354	2.0	(0,8; 4,0)
RA no grave, no solicitada en el lugar de la inyección	4/884	0.5	(0,1; 1,2)	1/354	0.3	(0,0; 1,6)
EA sistémico no grave, no solicitado	365/884	41.3	(38,0; 44,6)	126/354	35.6	(30,6; 40,8)
RA sistémica no grave, no solicitada	26/884	2.9	(1,9; 4,3)	7/354	2.0	(0,8; 4,0)
EA que provocó la interrupción de la participación en el estudio	1/884	0.1	(0,0; 0,6)	0/354	0.0	(0,0; 1,0)
EAG en el plazo de 28 días	4/884	0.5	(0,1; 1,2)	1/354	0.3	(0,0; 1,6)
Muerte	0/884	0.0	(0,0; 0,4)	0/354	0.0	(0,0; 1,0)
Durante el período de seguimiento de 6 meses						
EAG	10/884	1.1	(0,5; 2,1)	3/354	0.8	(0,2; 2,5)
Muerte	0/884	0.0	(0,0; 0,4)	0/354	0.0	(0,0; 1,0)
Durante el estudio						
EAG	14/884	1.6	(0,9; 2,6)	4/354	1.1	(0,3; 2,9)
Muerte	0/884	0.0	(0,0; 0,4)	0/354	0.0	(0,0; 1,0)

Fuente: sección 9, tabla 9.20.

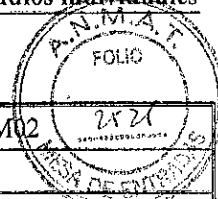
n: número de sujetos que experimentó el criterio de valoración listado en la primera columna.

M: número de sujetos con datos disponibles para el criterio de valoración relevante.

Un sujeto (0,1 % [1/884]) experimentó 3 AE inmediatos no solicitados después de la vacunación 1 con QIV: el sujeto 006-00036 experimentó sudor frío, mareos y la palidez, todos de grado 1; todos se resolvieron el día de su aparición, todos se consideraron relacionados con la vacunación. Ningún sujeto experimentó un AE inmediato no solicitado tras la vacunación con TIV.

Hubo un sujeto (0,1 % [1/884]) que se retiró después de la vacunación con QIV debido a un SAE: el sujeto 022-00037

ROXANA MONTEVILLANO
DIRECTORA TÉCNICA
SANOVI PASTEUR S.A.



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)	

experimentó trombocitopenia 9 días después de la vacunación 1; el sujeto se recuperó después de 38 días y el evento se consideró relacionado con la vacunación.

La frecuencia de reacciones solicitadas en el lugar de la inyección y sistémicas después de cualquier vacunación fue similar en el grupo de la QIV (62,4 % [550/882] informaron al menos una reacción en el lugar de la inyección y 48,9 % [431/882] informaron al menos una reacción sistémica) y en el grupo de la TIV agrupada (62,4 % [221/354] informaron al menos una reacción en el lugar de la inyección y 45,5 % [161/354] informaron una reacción sistémica).

En la Tabla 4 se presenta la frecuencia de reacciones solicitadas en el lugar de la inyección durante los 7 días siguientes a cualquier inyección en todos los sujetos.

Tabla 4: Reacciones solicitadas en el lugar de la inyección tras cualquier inyección de la vacuna: conjunto de análisis de seguridad, todos los sujetos

Sujetos que experimentaron al menos un/una:	QIV (N = 884)			TIV agrupada (N = 354)		
	n/M	%	(IC del 95 %)	n/M	%	(IC del 95 %)
Reacción solicitada	622/882	70.5	(67,4; 73,5)	254/354	71.8	(66,8; 76,4)
Reacción en el lugar de la inyección	550/882	62.4	(59,1; 65,6)	221/354	62.4	(57,2; 67,5)
Dolor en el lugar de la inyección	498/882	56.5	(53,1; 59,8)	196/354	55.4	(50,0; 60,6)
Eritema en el lugar de la inyección	180/882	20.4	(17,8; 23,2)	79/354	22.3	(18,1; 27,0)
Hinchazón en el lugar de la inyección	181/882	20.5	(17,9; 23,3)	71/354	20.1	(16,0; 24,6)
Induración en el lugar de la inyección	145/882	16.4	(14,1; 19,1)	50/354	14.1	(10,7; 18,2)
Equimosis en el lugar de la inyección	51/882	5.8	(4,3; 7,5)	22/354	6.2	(3,9; 9,3)

Fuente: sección 9, tabla 9.29.

n: número de sujetos que experimentó el criterio de valoración listado en la primera columna.

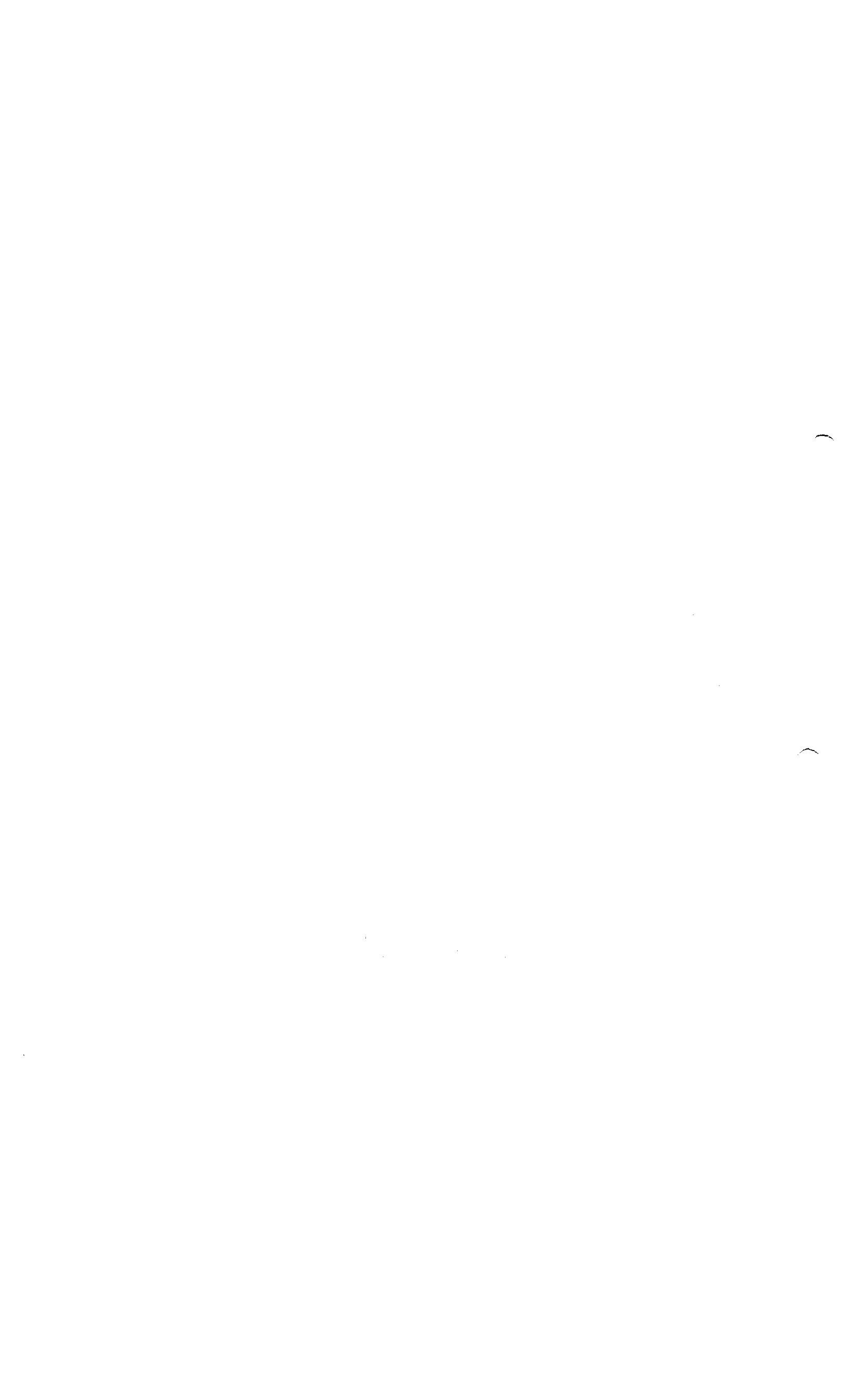
M: número de sujetos con datos disponibles para el criterio de valoración relevante.

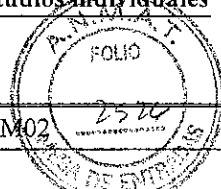
Después de cualquier vacunación, la frecuencia de cada reacción solicitada en el lugar de la inyección fue similar entre los grupos de vacuna. El dolor en el lugar de la inyección fue la reacción solicitada en el lugar de la inyección que se informó con más frecuencia, con el 56,5 % (498/882) y el 55,4 % (196/354) de los sujetos de los grupos de la QIV y de la TIV agrupada, respectivamente. Aproximadamente un 20-22 % de los sujetos de ambos grupos informaron eritema e hinchazón, aproximadamente un 14-16 % de los sujetos de ambos grupos informaron induración y aproximadamente un 6 % de los sujetos de ambos grupos informaron equimosis.

En la Tabla 5 se presenta la frecuencia de reacciones sistémicas solicitadas durante los 7 días siguientes a cualquier inyección en todos los sujetos.

Tabla 5: Reacciones sistémicas solicitadas tras cualquier inyección de la vacuna: conjunto de análisis de seguridad, todos los sujetos

Sujetos que experimentaron al menos un/una:	QIV (N = 884)			TIV agrupada (N = 354)		
	n/M	%	(IC del 95 %)	n/M	%	(IC del 95 %)
Reacción sistémica	431/882	48.9	(45,5; 52,2)	161/354	45.5	(40,2; 50,8)
Fiebre	74/879	8.4	(6,7; 10,5)	23/353	6.5	(4,2; 9,6)





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)					
Dolor de cabeza	227/882	25.7	(22,9; 28,8)	68/354	19.2	(15,2; 23,7)
Malestar general	271/882	30.7	(27,7; 33,9)	100/354	28.2	(23,6; 33,2)
Mialgia	251/882	28.5	(25,5; 31,6)	95/354	26.8	(22,3; 31,8)
Escalofríos	99/882	11.2	(9,2; 13,5)	32/354	9.0	(6,3; 12,5)

Fuente: sección 9, tabla 9.29.

n: número de sujetos que experimentó el criterio de valoración listado en la primera columna.

M: número de sujetos con datos disponibles para el criterio de valoración relevante.

Después de cualquier vacunación, la frecuencia de cada reacción sistémica fue similar entre los grupos de vacuna. La reacción sistémica solicitada informada con más frecuencia fue el malestar general, que informó el 30,7 % (271/882) y el 28,2 % (100/354) de los sujetos en los grupos de la QIV y de la TIV agrupada, respectivamente, seguido estrechamente por la mialgia, que informó el 28,5 % (251/882) y el 26,8 % (95/354) de los sujetos en los grupos de la QIV y de la TIV agrupada, respectivamente. La cefalea fue la tercera reacción sistémica solicitada informada con más frecuencia, informada por el 25,7 % (227/882) y el 19,2 % (68/354) de los sujetos en los grupos de la QIV y de la TIV agrupada, respectivamente. Aproximadamente el 9-11 % informó escalofríos en ambos grupos y aproximadamente el 6-8 % informó fiebre durante en ambos grupos.

La frecuencia de AE no solicitados informados después de cualquier vacunación fue algo mayor en el grupo de la QIV (41,9 % [370/884]) que en el grupo de la TIV agrupada (35,9 % [127/354]). Menos del 4 % de los sujetos informaron al menos una AR no solicitada tanto en el grupo de la QIV (3,4 % [30/884]) como en el de la TIV agrupada (2,0 % [7/354]).

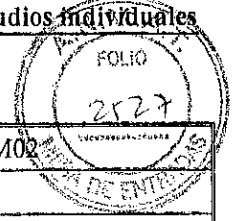
Casi todos los AE no solicitados se consideraron AE no graves (no serios) no solicitados, informados por el 41,5 % (367/884) y el 35,6 % (126/354) de los sujetos en los grupos de la QIV y de la TIV agrupada, respectivamente (37,9 % [69/182] y 33,1 % [57/172] de los sujetos en los grupos de la TIV1 y TIV2, respectivamente). De estos, un 2,0 % (18/884) y un 2,5 % (9/354) de los sujetos informaron AE no graves (no serios) no solicitados de grado 3 en los grupos de la QIV y de la TIV agrupada, respectivamente (3,8 % [7/172] y 1,2 % [2/172] de los sujetos en los grupos de la TIV1 y de la TIV2, respectivamente).

Los AE no solicitados informados con más frecuencia en los 28 días siguientes a la vacunación 1 fueron nasofaringitis (que informaron el 7,1 % y el 6,2 % de los sujetos de los grupos de la QIV y de la TIV después de la vacunación 1, respectivamente, y el 5,5 % y el 5,1 % de los sujetos de la QIV y de la TIV después de la vacunación 2, respectivamente), seguida de infección de las vías respiratorias superiores (que informaron el 3,8 % y el 4,2 % de los sujetos de los grupos de la QIV y de la TIV después de la vacunación 1, respectivamente, y el 4,7 % y el 4,6 % de los sujetos de la QIV y de la TIV después de la vacunación 2, respectivamente).

Un total del 3,4 % (30/884) y el 2,0 % (7/354) de los sujetos informaron una AR no solicitada en los grupos de la QIV y de la TIV agrupada, respectivamente (1,6 % [3/182] y 2,3 % [4/172] de los sujetos en los grupos de la TIV1 y de la TIV2, respectivamente). Se informó un total de 37 y 8 AR no solicitadas en los grupos de la QIV y de la TIV agrupada, respectivamente (4 AR no solicitadas en los grupos de la TIV1 y TIV2).

Todas las AR no solicitadas informadas fueron AR no graves (no serias) salvo 1 sujeto en el grupo de la QIV (el sujeto que experimentó la trombocitopenia grave que se consideró relacionada con la vacunación y que ocasionó el retiro del estudio). El 0,2 % (2/884) y el 0,6 % (2/354) de los sujetos de los grupos de la QIV y de la TIV agrupada, respectivamente (1,1 % [2/182] de los sujetos del grupo de la TIV1) informaron AR no graves (no serias) no solicitadas de grado 3.

En los 3 días siguientes a cualquier vacunación, el 34,2 % de los sujetos (302/882) del grupo de la QIV y el 33,1 % de los sujetos (117/354) del grupo de la TIV agrupada informaron al menos una reacción solicitada enumerada en la Nota guía de la EMA. La reacción informada con más frecuencia enumerada en la nota guía de la EMA fue el malestar general en ambos grupos (29,3 % [258/882] en el grupo de la QIV y 26,0 % [92/354] en el grupo de la TIV agrupada). Menos del 10 % de los sujetos de cada grupo informaron las demás reacciones.



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)	
<p>Los AE y las AR solicitados y no solicitados se informaron en conjunto de forma similar después de las vacunaciones 1 y 2 en todos los grupos de vacuna.</p> <p>Un total de 14 sujetos (1,6 %) del grupo de la QIV y 4 sujetos (1,1 %) del grupo de la TIV agrupada informaron un SAE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • En los 28 días siguientes a cualquier vacunación, 4 sujetos (0,5 %) del grupo de la QIV y 1 sujeto (0,3 %) del grupo de la TIV agrupada. No ocurrió ninguno después de la segunda vacunación. • Durante el período de seguimiento de 6 meses, 10 sujetos (1,1 %) del grupo de la QIV y 3 sujetos (0,8 %) del grupo de la TIV agrupada. <p>Salvo el caso de trombocitopenia citado anteriormente, todos los SAE se consideraron no relacionados con la vacunación. Todos los sujetos que experimentaron un SAE se recuperaron. El caso de trombocitopenia fue el único AESI informado durante el estudio. Una revisión de la bibliografía médica mostró que la trombocitopenia sintomática es excepcionalmente rara tras la inmunización contra la gripe, ya que solo unos cuantos casos clínicos describen dicha asociación en adultos y aún menos en niños. En este caso, en el seguimiento a largo plazo, los niveles plaquetarios aumentaron y permanecieron estables dentro de los rangos normales, lo que confirmó un carácter transitorio del evento que se puede esperar tras la vacunación antigripal.</p> <p>No se informaron muertes durante el estudio.</p>		
<p>Conclusiones:</p> <p>En niños de 3 a 8 años, primovacunados después de una dosis de la QIV y no primovacunados después de 2 dosis de la QIV con un intervalo de 28 días de diferencia, la QIV ha demostrado ser tan inmunógena como la vacuna antigripal autorizada y con un perfil de seguridad aceptable. Además, la QIV brinda una cobertura superior contra la gripe B de ambos linajes, comparada simultáneamente con la TIV.</p>		





Sinopsis del estudio GQM01

Empresa:	Sanofi Pasteur	Código del estudio:	GQM01
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 en adultos y adultos mayores.
Fase de desarrollo:	Fase III
Investigadores coordinadores:	Un investigador coordinador por país (Francia y Alemania). Alemania: Dr. Alen Jambrecina. Francia: Dr. Yves Donazzolo, MSc.
Investigadores y centros de estudio:	Fue un estudio multicéntrico en el que participaron 14 centros y 13 investigadores principales en Francia y 4 centros y 4 investigadores principales en Alemania. Los investigadores y los centros del estudio se enumeran en el anexo 5 "Lista y descripción de investigadores y otros participantes importantes en el estudio".
Publicaciones:	No se habían realizado publicaciones al momento de redactar este informe.
Período del estudio:	primera visita del primer sujeto: 21 de octubre de 2011 Último contacto del último sujeto: 11 de junio de 2012
Metodología/diseño del estudio:	Fue un estudio de fase III, aleatorizado, controlado con tratamiento activo y multicéntrico realizado con adultos de 18 a 60 años y adultos mayores de más de 60 años. El número de sujetos que se preveía aleatorizar en función de la edad para recibir una inyección de la vacuna antigripal tetravalente (QIV) o de una de las vacunas antigripales trivalentes (TIV) que contenía la cepa B del linaje Victoria, la cepa B/Brisbane (TIV1, que es la vacuna autorizada para la temporada 2011-2012) o la cepa B del linaje Yamagata, la cepa B/Florida (TIV2), se presenta en la tabla S1 a continuación. El estudio fue doble ciego para todos los sujetos incluidos en el grupo de la QIV y en el grupo de la TIV1. Para los sujetos incluidos en el grupo de la TIV2, el estudio fue abierto. Todos los sujetos proporcionaron una muestra de sangre inicial antes de la vacunación el D0 y una muestra de sangre después de la vacunación el D21. Se recogieron datos de seguridad (excepto eventos adversos graves [SAE] y eventos adversos de interés especial [AESI]) hasta 21 días después de la vacunación. Los SAE, incluidos los AESI, se recogieron durante todo el estudio. Se llevó a cabo un seguimiento de seguridad durante 6 meses después de la vacunación.
Objetivos primarios:	Demostrar la no inferioridad de las respuestas inducidas por QIV en comparación con la TIV 2011-2012 con licencia (que contiene la cepa B/Brisbane) y la TIV en investigación (que contiene la cepa B/Florida), evaluadas en todos los sujetos por la media geométrica de los títulos (GMT) de cada cepa.
Criterios de valoración primarios:	Para cada grupo, los títulos de anticuerpos antihemaglutinina (HA) para las 4 cepas, según corresponda, 21 días (D21) después de la vacunación. Las GMT se utilizaron como parámetro primario.

