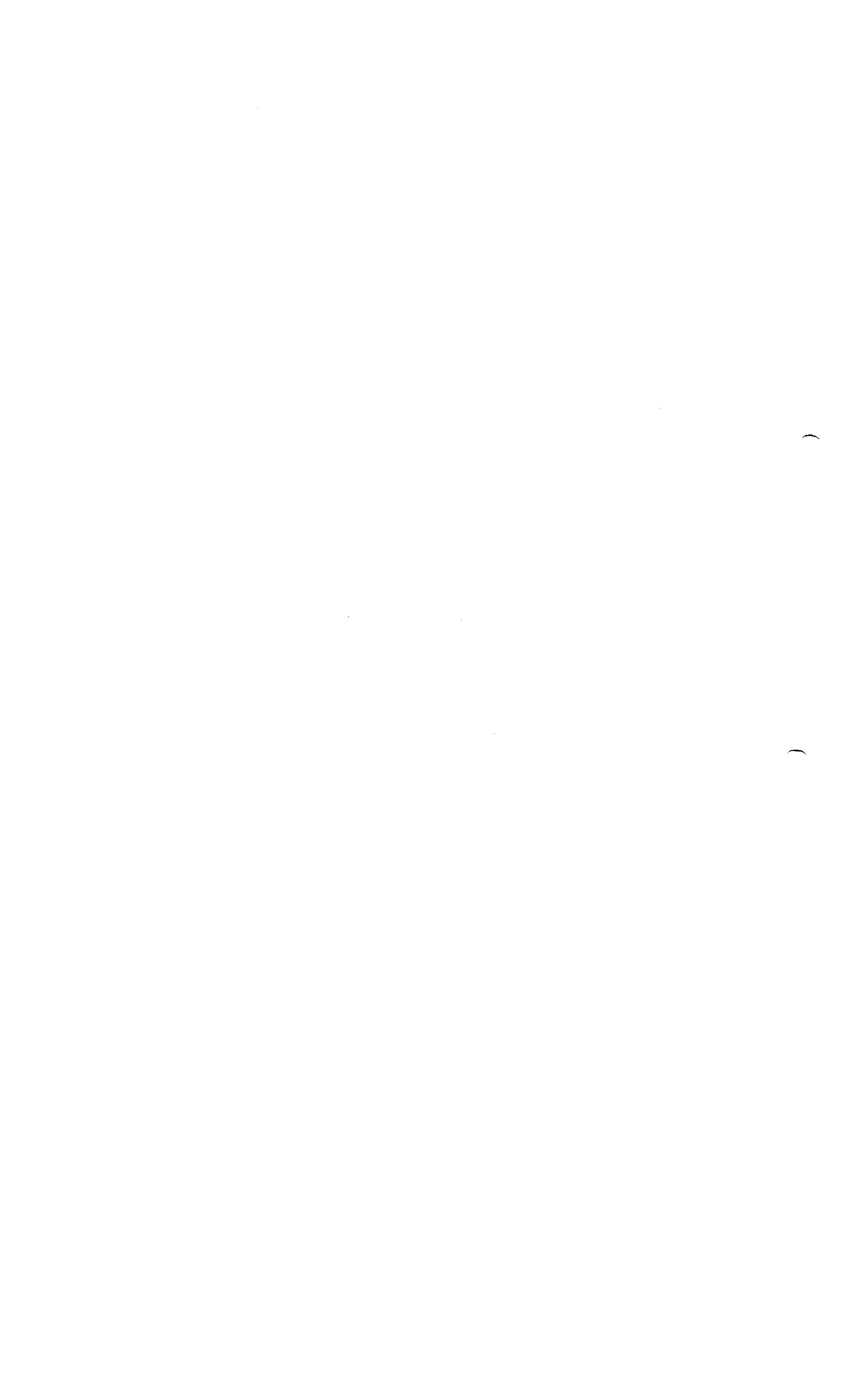




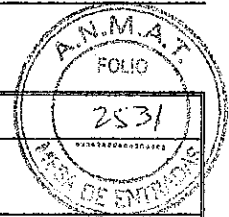
<b>Empresa:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio:</b>	GQM01
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)		
<b>Principios activos:</b>	Virus gripal fraccionado, inactivado, que contiene antígenos equivalentes a las siguientes cepas: cepa análoga a A/H1N1, cepa análoga a A/H3N2, cepa análoga a B (linaje Yamagata), cepa análoga a B (linaje Victoria)		
<b>Objetivos secundarios:</b>	<p><u>Seguridad:</u> 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 y los SAE, incluidos los AESI, durante todo el estudio en todos los sujetos adultos y adultos mayores.</p> <p><u>Inmunogenicidad:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Evaluar el cumplimiento de la QIV, en cuanto a inmunogenicidad, de los requisitos de la nota guía (NfG) CPMP/BWP/214/96 de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en ambos grupos etarios.</li> <li>2) Demostrar, en cada grupo etario, la superioridad de la respuesta de anticuerpos a la cepa B/Brisbane en el grupo de la QIV en comparación con la respuesta de anticuerpos a la cepa B/Brisbane en el grupo de la TIV2.</li> <li>3) Demostrar, en cada grupo etario, la superioridad de la respuesta de anticuerpos a la cepa B/Florida en el grupo de la QIV en comparación con la respuesta de anticuerpos a la cepa B/Florida en el grupo de la TIV1.</li> </ol>		
<b>Criterios de valoración secundarios:</b>	<p><b>Seguridad / Reactogenicidad:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocurrencia de cualquier evento adverso (AE) sistémico no solicitado informado en los 30 minutos siguientes a la inyección.</li> <li>• 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.</li> <li>• Ocurrencia de AE no solicitados (informados espontáneamente) en el plazo de 21 días después de la inyección.</li> <li>• 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"> <li>• Induración en el lugar de la inyección <math>\geq 50</math> mm durante al menos 4 días consecutivos después de la inyección.</li> <li>• Equimosis en el lugar de la inyección (hemorragia en el lugar de la inyección) en los 3 días siguientes a la inyección.</li> <li>• Temperatura <math>&gt;38</math> °C (pirexia) durante 24 horas o más en los 3 días siguientes a la inyección.</li> <li>• Malestar general en los 3 días siguientes a la inyección.</li> <li>• Escalofríos en los 3 días siguientes a la inyección.</li> </ul> </li> <li>• Ocurrencia de SAE, incluidos los AESI, en los 21 días siguientes a la vacunación y hasta el final del estudio.</li> </ul> <p>Nota: Los siguientes AESI, considerados eventos médicos importantes, deben considerarse SAE e informarse al patrocinador: anafilaxia, síndrome de Guillain-Barré (GBS), encefalitis/mielitis, neuritis, convulsiones y vasculitis.</p>		



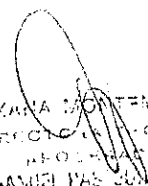


<b>Empresa:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio:</b>	GQM01
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)		
<b>Principios activos:</b>	Virus gripal fraccionado, inactivado, que contiene antígenos equivalentes a las siguientes cepas: cepa análoga a A/H1N1, cepa análoga a A/H3N2, cepa análoga a B (linaje Yamagata), cepa análoga a B (linaje Victoria)		
	<p><b>Inmunogenicidad:</b> La inmunogenicidad se evaluó utilizando el método de inhibición de la hemaglutinación (IHA) en todos los sujetos. Para cada cepa vacunal, los títulos de anticuerpos anti-HA se expresaron como títulos de HAI obtenidos por duplicado, resumidos a nivel del sujeto según la media geométrica individual de los duplicados. Los criterios de valoración derivados fueron:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Título individual anti-HA el D0 y el D21.</li> <li>• Título de IHA detectable, es decir, con un título <math>\geq 10</math> (1/dil) el D0 y el D21.</li> <li>• Proporciones de títulos individuales: D21/D0</li> <li>• Estado de seroprotección: título <math>\geq 40</math> (1/dil) el D21.</li> <li>• Seroconversión (en los sujetos con título previo a la vacunación <math>&lt; 10</math> [1/dil]): título posterior a la inyección <math>\geq 40</math> (1/dil) en D21; o aumento significativo (en los sujetos con un título previo a la vacunación <math>\geq 10</math> [1/dil]): aumento <math>\geq 4</math> veces del título previo a la vacunación al título posterior a la inyección en D21</li> </ul> <p>Para el análisis de superioridad, se utilizaron las GMT como parámetro.</p>		
<b>Objetivos de observación:</b>	Describir la respuesta inmunitaria 21 días después de la vacunación por el método de seroneutralización (SN) viral en un subconjunto aleatorizado de sujetos adultos y adultos mayores.		
<b>Criterios de valoración de observación:</b>	<p>Los títulos de Ac neutralizantes se midieron para cada cepa gripal por el método de SN en un subconjunto planificado y aleatorizado de unos 300 sujetos (50 por grupo etario y por grupo de vacuna). Se obtuvieron en D0 y en D21 y se expresaron para cada cepa gripal como se describe a continuación:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Título individual de anticuerpos neutralizantes en D0 y D21.</li> <li>• Índices de títulos individuales D21/D0.</li> <li>• Aumento de dos y cuatro veces de los títulos desde D0 hasta D21.</li> <li>• Ac neutralizantes detectables, es decir, con un título <math>\geq 10</math> (1/dil) en D0 y en D21.</li> <li>• Título individual de Ac neutralizantes <math>\geq 20</math> y <math>\geq 40</math> (1/dil), en D0 y en D21.</li> </ul>		





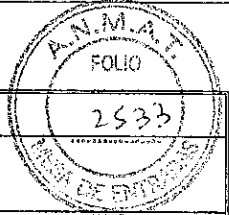
<b>Empresa:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio:</b>	GQM01	
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)			
<b>Principios activos:</b>	Virus gripal fraccionado, inactivado, que contiene antígenos equivalentes a las siguientes cepas: cepa análoga a A/H1N1, cepa análoga a A/H3N2, cepa análoga a B (linaje Yamagata), cepa análoga a B (linaje Victoria)			
<b>Tamaño de la muestra:</b>	Los tamaños planificado y real de la muestra se presentan en la tabla S1. Tabla S1: Tamaño de la muestra			
		<b>QIV</b>	<b>TIV 2011-2012 con licencia (TIV1, B/Brisbane)</b>	<b>TIV en investigación (TIV2, B/Florida)</b>
<b>Tamaño planificado de la muestra</b>	18 a 60 años	560	112	112
	>60 años	560	112	112
	<b>Total</b>	<b>1120</b>	<b>224</b>	<b>224</b>
<b>Tamaño real de la muestra</b>	18 a 60 años	559	113	111
	>60 años	558	113	114
	<b>Total</b>	<b>1117</b>	<b>226</b>	<b>225</b>
<b>Calendarios de vacunación y recolección de muestras, y duración de la participación en el estudio</b>	<p><u>Vacunación</u> Todos los sujetos recibieron una dosis de QIV (grupo QIV) o de la TIV autorizada para la temporada 2011-2012 que contenía la cepa B/Brisbane (grupo TIV1) o de la TIV en investigación que contenía la cepa B/Florida (grupo TIV2) el día 0.</p> <p><u>Extracción de sangre</u> Todos los sujetos proporcionaron una muestra de sangre antes de la vacunación el día 0 y después de la vacunación el día 21.</p> <p><u>Recolección de los datos de seguridad</u> Los sujetos registraron información acerca de las reacciones solicitadas en un diario desde el día 0 hasta el día 7 después de la vacunación y registraron información acerca de los AE no solicitados hasta 21 días después de la vacunación. La información sobre los SAE, incluidos los AESI, se recogió durante 6 meses después de la vacunación en ayuda memorias. La duración de la participación de cada sujeto en el estudio fue de aproximadamente 6 meses.</p>			

  
 ROXANA MONTENEGRO  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 REGISTRO  
 SANOFI PASTEUR S.A.



<b>Empresa:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio:</b>	GQM01
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)		
<b>Principios activos:</b>	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)		
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada) (QIV)		
<b>Forma farmacéutica:</b>	Suspensión inyectable		
<b>Composición:</b>	Cada dosis de 0,5 mL contiene 15 µg de HA de virus gripales (inactivados, fraccionados) de cada una de las siguientes cepas: <ul style="list-style-type: none"> <li>• A/California/07/2009 (H1N1); cepa derivada utilizada NYMC X-179A</li> <li>• A/Perth/16/2009 (H3N2); cepa análoga utilizada NYMC X-187 derivada de A/Victoria/210/2009.</li> <li>• B/Brisbane/60/2008 (cepa B del linaje Victoria).</li> <li>• B/Florida/04/2006 (cepa B del linaje Yamagata).</li> </ul> Solución salina tamponada c. s. p. 0,5 mL También puede contener vestigios de huevo, tales como ovoalbúmina, y de neomicina, formaldehído y octoxinol 9, que se utilizan durante el proceso de elaboración. La vacuna no contiene timerosal.		
<b>Vía:</b>	Intramuscular (IM) para inyectarse en el músculo deltoides o por vía subcutánea (SC) profunda		
<b>Número de lote:</b>	Lote S4361		
<b>Producto de control en investigación:</b>	TIV en investigación (virión fraccionado, inactivada, TIV2)		
<b>Forma:</b>	Suspensión inyectable.		
<b>Composición:</b>	Cada dosis de 0,5 mL contiene 15 µg de HA de virus gripales (inactivados, fraccionados) de cada una de las siguientes cepas: <ul style="list-style-type: none"> <li>• A/California/07/2009 (H1N1); cepa derivada utilizada NYMC X-179A</li> <li>• A/Perth/16/2009 (H3N2); cepa análoga utilizada NYMC X-187 derivada de A/Victoria/210/2009.</li> <li>• B/Florida/04/2006 (cepa B del linaje Yamagata).</li> </ul> Solución salina tamponada c. s. p. 0,5 mL También puede contener vestigios residuales de huevo, tales como ovoalbúmina, y de neomicina, formaldehído y octoxinol 9, que se utilizan durante el proceso de elaboración. La vacuna no contiene timerosal.		
<b>Vía:</b>	Intramuscular (IM) para inyectarse en el músculo deltoides o por vía subcutánea (SC) profunda		
<b>Número de lote:</b>	Lote S4366		





<b>Empresa:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio:</b>	GQM01
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)		
<b>Principios activos:</b>	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)		
<b>Producto de control:</b>	TIV con licencia de Sanofi Pasteur para la temporada 2011-2012 (TIV1).		
<b>Forma:</b>	Suspensión inyectable.		
<b>Composición:</b>	Cada dosis de 0,5 mL contiene 15 µg de HA de virus gripales (inactivados, fraccionados) de cada una de las siguientes cepas: <ul style="list-style-type: none"> <li>• A/California/07/2009 (H1N1); cepa derivada utilizada NYMC X-179A</li> <li>• A/Perth/16/2009 (H3N2); cepa análoga utilizada NYMC X-187 derivada de A/Victoria/210/2009.</li> <li>• B/Brisbane/60/2008 (cepa B del linaje Victoria).</li> </ul> Solución salina tamponada c. s. p. 0,5 mL La formulación cumple las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la decisión de la Unión Europea (UE) para la temporada 2011-2012 en el hemisferio norte. También puede contener vestigios residuales de huevo, tales como ovoalbúmina, y de neomicina, formaldehído y octoxinol 9, que se utilizan durante el proceso de elaboración. La vacuna no contiene timerosal.		
<b>Vía:</b>	Intramuscular (IM) para inyectarse en el músculo deltoides o por vía subcutánea (SC) profunda		
<b>Número de lote:</b>	Lote comercial H0229		
<b>Otros productos:</b>	No se aplica.		
<b>Criterios de inclusión:</b>	Un individuo debe cumplir con todos los siguientes criterios para ser elegible para inscribirse en el estudio: Mayor de 18 años el día de la inclusión. <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Formulario de consentimiento informado firmado y fechado</li> <li>2) Posibilidad de asistir a todas las visitas programadas y cumplir con todos los procedimientos del estudio</li> <li>3) Cobertura de seguro de salud, si lo requiere la reglamentación local.</li> </ol>		



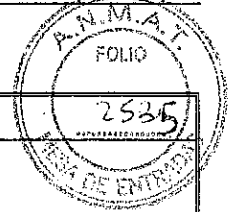
<b>Empresa:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio:</b>	GQM01
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)		
<b>Principios activos:</b>	Virus gripal fraccionado, inactivado, que contiene antígenos equivalentes a las siguientes cepas: cepa análoga a A/H1N1, cepa análoga a A/H3N2, cepa análoga a B (linaje Yamagata), cepa análoga a B (linaje Victoria)		
<b>Criterios de exclusión:</b>	<p>Un individuo que cumpla con cualquiera de los siguientes criterios deberá ser excluido de la inscripción en el estudio:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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).</li> <li>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.</li> <li>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 siguiente a la vacunación del estudio.</li> <li>4) Vacunación previa contra la gripe con la vacuna de 2011-2012 del hemisferio norte, con la vacunación del estudio o con otra vacuna.</li> <li>5) Administración de inmunoglobulinas, sangre o productos derivados de la sangre en los últimos 3 meses.</li> <li>6) Inmunodeficiencia congénita o adquirida, conocida o sospechada, o recepción de terapias inmunosupresoras, tales como quimioterapia o radioterapia anticancerosa, en los últimos 6 meses, o terapia con corticoides sistémicos de largo plazo (prednisona o equivalente durante más de 2 semanas consecutivas en los 3 meses anteriores).</li> <li>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.</li> <li>8) Trombocitopenia comunicada por el sujeto, por la que resulte contraindicada la vacunación intramuscular a juicio del investigador.</li> <li>9) 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.</li> <li>10) 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.</li> <li>11) Abuso actual de alcohol o adicción a las drogas.</li> <li>12) Enfermedad/infección aguda, moderada o grave (a juicio del investigador), el día de la vacunación o enfermedad febril (temperatura <math>\geq 38,0</math> °C). Un sujeto potencial no debe ser incluido en el estudio hasta que se resuelva la afección o haya desaparecido el evento febril.</li> <li>13) Identificado como investigador o empleado del investigador o del centro del estudio con participación directa en el estudio propuesto, o identificado como familiar directo (es decir, padre/madre, cónyuge, hijo biológico o adoptivo) del investigador o empleado con participación directa en el estudio propuesto.</li> </ol>		

Información confidencial/propietaria

Página 50 de 96

ROMANA MONTEFALONE  
 DIRECCIÓN TÉCNICA  
 PRODUCCIÓN  
 SANOFI PASTEUR S.A.





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)		
Métodos estadísticos:	<p>El análisis estadístico se realizó en dos pasos: primero con los resultados obtenidos de todos los datos recogidos en los 21 días siguientes a la vacunación (del D0 al D21) para los objetivos primario y secundario y luego tras el seguimiento de seguridad de 6 meses. Se llevó a cabo un tercer análisis estadístico para evaluar el objetivo de observación para los resultados de SN.</p> <p><b>Análisis primario de no inferioridad</b></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. Para cada cepa se utilizó un enfoque de pruebas de no inferioridad para comparar las GMT posvacunación entre 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"> <li>• <math>\delta</math>: margen de no inferioridad establecido en 1,5, para cada cepa s.</li> <li>• s, cepa incluida en {A/H1N1, A/H3N2, B/Brisbane y B/Florida}.</li> <li>• La TIV corresponde al grupo de la TIV autorizada de 2011-2012 si s = B/Brisbane.</li> <li>• La TIV corresponde al grupo de la TIV en investigación si s = B/Florida.</li> <li>• La TIV corresponde al grupo de TIV1 y TIV2 agrupadas si s está en {A/H1N1, A/H3N2}.</li> </ul> <p>Para cada una de estas 4 hipótesis, la metodología estadística se basó en el uso del IC bilateral del 95 % estratificado por edad de la proporción de las GMT posvacunación entre los grupos de QIV y TIV. El IC estratificado por edad se calculó mediante un modelo ANOVA (análisis de tipo II) de títulos transformados a <math>\log_{10}</math>. El grupo etario (18-60 y &gt;60 años) se utilizó como factor de estratificación en el modelo.</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 % debía hallarse por encima de 1/1,5. Se utilizó el conjunto de análisis per protocolo para el análisis principal.</p>		



<b>Empresa:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio:</b>	GQM01
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)		
<b>Principios activos:</b>	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><b>Análisis secundarios</b></p> <p><b>Inmunogenicidad: análisis de superioridad</b></p> <p>La inmunogenicidad de la QIV en cada grupo etario se comparó con la de la TIV del siguiente modo: para cada cepa B, se realizó la comparación con la TIV que no contiene la cepa B considerada.</p> <p>Para cada cepa B en cada grupo etario se utilizó un método de pruebas de superioridad para comparar las GMT posvacunación entre grupos con las siguientes hipótesis individuales:</p> <p><math>H_0^s : GMT_{QIV}^s / GMT_{TIV}^s \leq 1</math></p> <p><math>H_1^s : GMT_{QIV}^s / GMT_{TIV}^s &gt; 1</math></p> <p>donde:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>s, cepa incluida en {B/Brisbane y B/Florida}.</li> <li>La TIV corresponde al grupo de la TIV1 autorizada de 2011-2012 si s = B/Florida.</li> <li>La TIV corresponde al grupo de la TIV2 en investigación si s = B/Brisbane.</li> </ul> <p>Para cada una de estas 4 hipótesis (2 cepas en 2 grupos etarios), 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 las 4 hipótesis nulas individuales, es decir, si se demostraba la superioridad para cada cepa y en cada grupo etario. Para cada cepa, el IC bilateral del 95 % debía hallarse por encima de 1. Se utilizó el conjunto de análisis completo para el análisis principal.</p>		





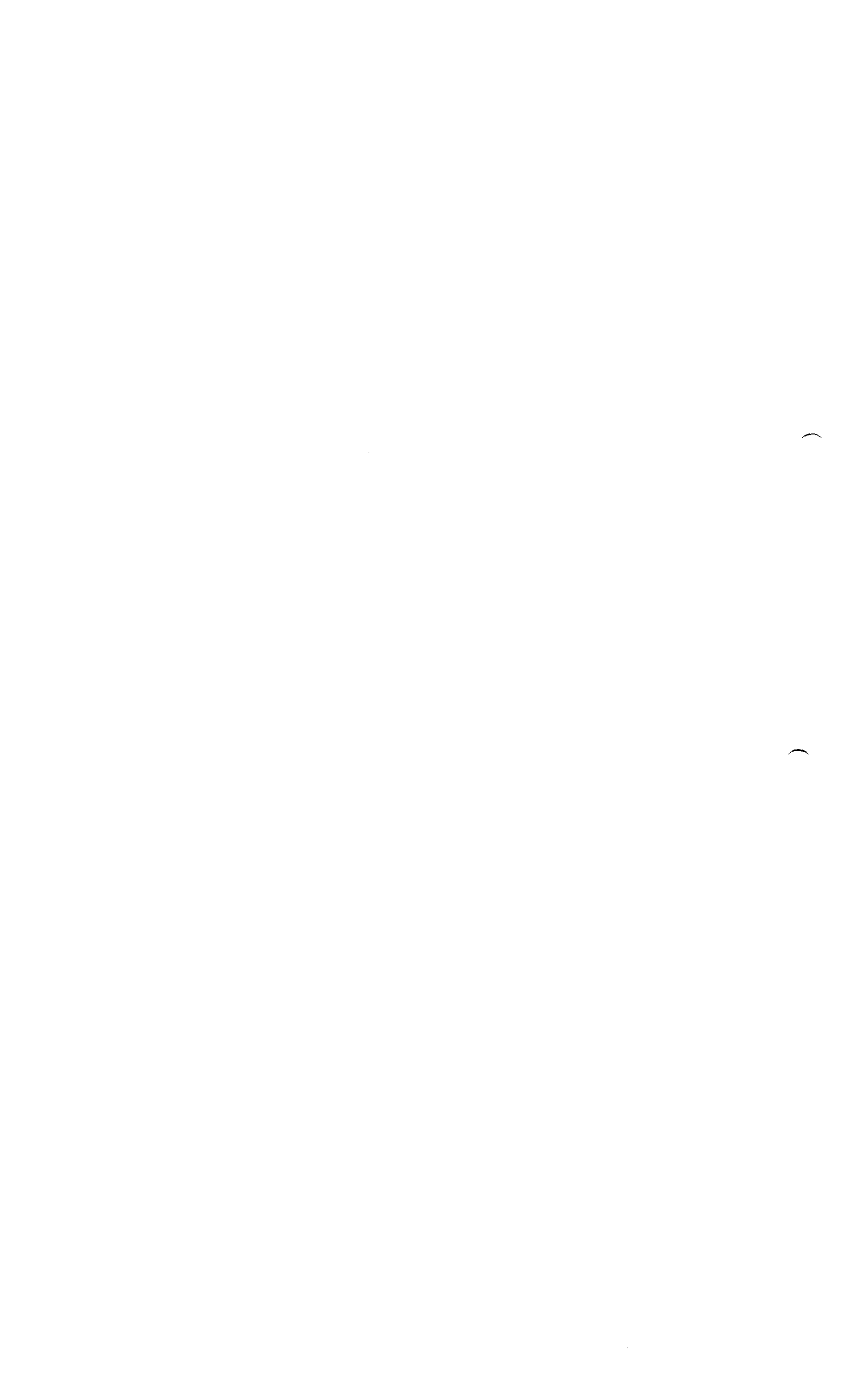


<b>Empresa:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio:</b>	GQM01												
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)														
<b>Principios activos:</b>	Virus gripal fraccionado, inactivado, que contiene antígenos equivalentes a las siguientes cepas: cepa análoga a A/H1N1, cepa análoga a A/H3N2, cepa análoga a B (linaje Yamagata), cepa análoga a B (linaje Victoria)														
	<p><b>Inmunogenicidad: cumplimiento de los criterios de la EMA</b></p> <p>Se describieron los resultados de inmunogenicidad para cada grupo etario y de vacuna. Los parámetros principales se describieron con el IC del 95 %:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Porcentaje de sujetos con Ac detectables (título <math>\geq 10</math> [1/dil]) en el D0 y el D21.</li> <li>• Media geométrica de los títulos (GMT) el D0 y el D21.</li> <li>• GM de la proporción de títulos individuales (GMTR) D21/D0.</li> <li>• Índice de seroprotección: porcentaje de sujetos con títulos <math>\geq 40</math> (1/dil) en D0 y D21</li> <li>• Índice de seroconversión para los sujetos con un título previo a la vacunación <math>&lt; 10</math> (1/dil): porcentaje de sujetos con un título posterior a la vacunación <math>\geq 40</math> (1/dil) en D21.</li> <li>• Índice de aumento significativo para los sujetos con un título previo a la vacunación <math>\geq 10</math> (1/dil): porcentaje de sujetos con un aumento <math>\geq 4</math> veces desde el título anterior al posterior a la inyección el D21.</li> <li>• Seroconversión o índice de aumento significativo: porcentaje de sujetos que alcanzaron la seroconversión o un aumento significativo.</li> </ul> <p>Se evaluó que la inmunogenicidad cumpliera los requisitos de la nota guía de la EMA de la manera siguiente. Para cada cepa vacunal y en cada grupo etario, las recomendaciones de inmunogenicidad han de cumplir al menos uno de los criterios de la EMA:</p> <p><i>Criterios de inmunogenicidad definidos por la NfG de la EMA (CPMP/BWP/214/96)</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Edad (años)</th> <th>18 a 60</th> <th>&gt;60</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Índice de seroconversión* o aumento significativo del título†† 21 días después de la vacunación.</td> <td>&gt;40 %</td> <td>&gt;30%</td> </tr> <tr> <td>Media geométrica del aumento‡‡ desde los títulos anteriores a los posteriores a la vacunación</td> <td>&gt; 2,5</td> <td>&gt; 2</td> </tr> <tr> <td>Porcentaje de sujetos seroprotectidos§ 21 días después de la vacunación.</td> <td>&gt;70%</td> <td>&gt;60%</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Para los sujetos con un título previo a la vacunación <math>&lt; 10</math> (1/dil), la proporción de sujetos con un título posterior a la vacunación <math>\geq 40</math> (1/dil)</p> <p>†Para los sujetos con un título previo a la vacunación <math>\geq 10</math> (1/dil), la proporción de sujetos con un aumento del título posterior a la vacunación <math>\geq 4</math> veces.</p> <p>‡Media geométrica de las proporciones individuales (títulos posteriores/anteriores a la vacunación).</p> <p>§Proporción de sujetos que alcanzan un título posterior a la vacunación <math>\geq 40</math> (1/dil).</p> <p>Además se describieron con más detalle todos los parámetros de inmunogenicidad utilizados para los análisis primarios y secundarios en cada grupo etario y de vacuna para fines descriptivos en los conjuntos PP y FAS. Se produjeron también las curvas de distribución acumulativa inversa en cada grupo etario y de vacuna en el FAS.</p>			Edad (años)	18 a 60	>60	Índice de seroconversión* o aumento significativo del título†† 21 días después de la vacunación.	>40 %	>30%	Media geométrica del aumento‡‡ desde los títulos anteriores a los posteriores a la vacunación	> 2,5	> 2	Porcentaje de sujetos seroprotectidos§ 21 días después de la vacunación.	>70%	>60%
Edad (años)	18 a 60	>60													
Índice de seroconversión* o aumento significativo del título†† 21 días después de la vacunación.	>40 %	>30%													
Media geométrica del aumento‡‡ desde los títulos anteriores a los posteriores a la vacunación	> 2,5	> 2													
Porcentaje de sujetos seroprotectidos§ 21 días después de la vacunación.	>70%	>60%													

Información confidencial/propietaria

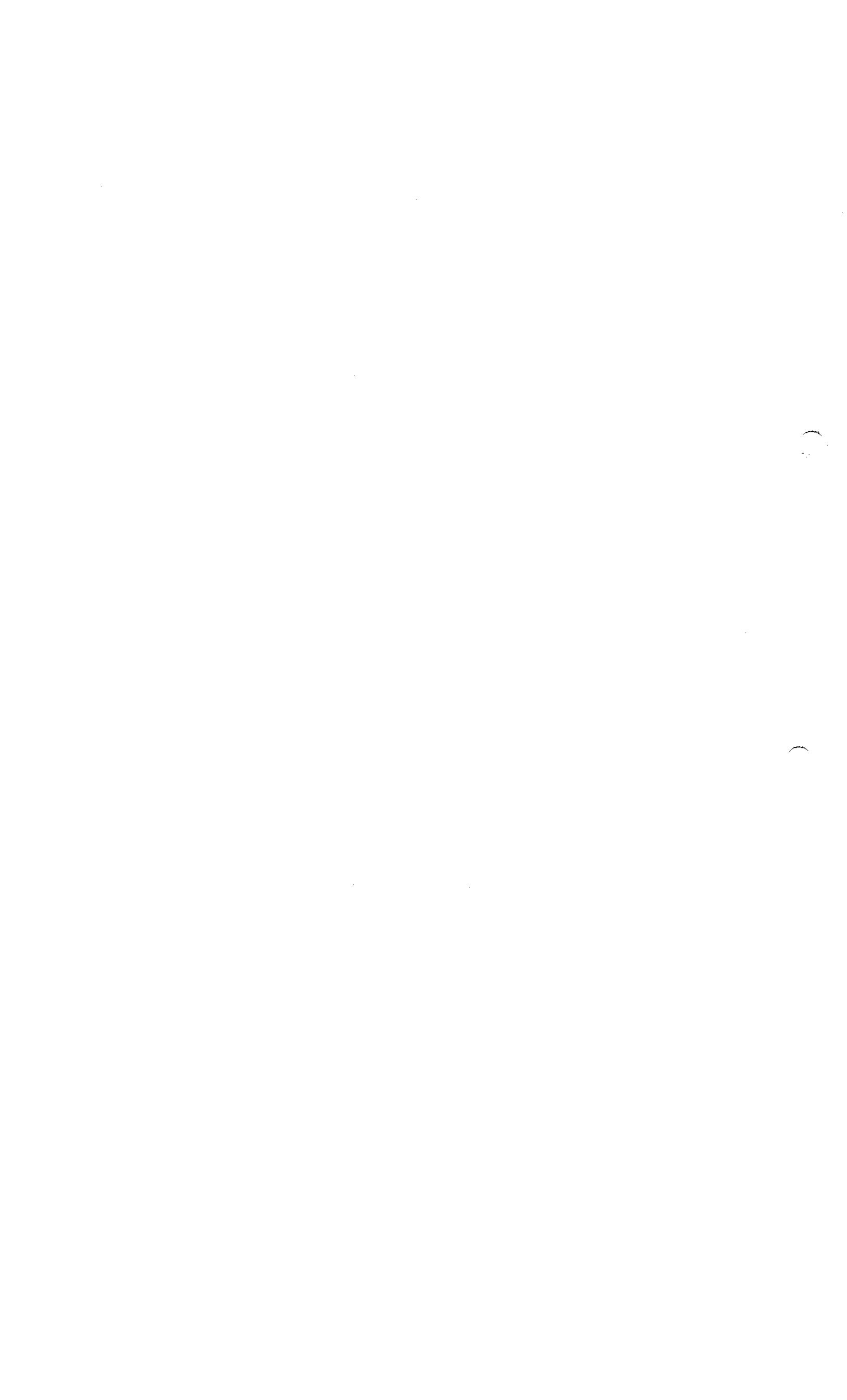
Página 53 de 96

ROVANA ROVEMIONE  
DIREZIONE REGIONALE  
SALUTE PUBBLICA  
SANTI PASTEUR S.p.A.

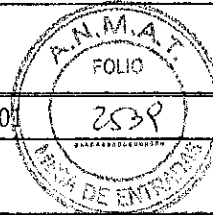


<b>Empresa:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio:</b>	GQM01
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)		
<b>Principios activos:</b>	Virus gripal fraccionado, inactivado, que contiene antígenos equivalentes a las siguientes cepas: cepa análoga a A/H1N1, cepa análoga a A/H3N2, cepa análoga a B (linaje Yamagata), cepa análoga a B (linaje Victoria)		
	<p><b>Análisis complementarios</b></p> <p>Se llevaron a cabo análisis complementarios para documentar más los resultados de inmunogenicidad, teniendo en cuenta los títulos del D0 de los sujetos en los análisis de no inferioridad y de superioridad y produciendo criterios de la EMA en subgrupos de sujetos.</p> <p><b>Seguridad</b></p> <p>Se describieron los resultados de seguridad para cada grupo etario y de vacuna. Los parámetros principales se describieron con el IC del 95 %. Se utilizaron los datos de seguridad de los grupos de TIV agrupados y se evaluó la homogeneidad de ambos grupos de TIV en los parámetros principales.</p> <p><b>Análisis de observación</b></p> <p>Se describieron los resultados de SN para cada grupo etario y de vacuna. Los parámetros principales se describieron con el IC del 95 %.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Porcentaje de sujetos con Ac detectables (título <math>\geq 10</math> [1/dil]) en el D0 y el D21.</li> <li>• Media geométrica de los títulos (GMT) el D0 y el D21.</li> <li>• GM de la proporción de títulos individuales (GMTR) D21/D0.</li> <li>• Porcentaje de sujetos con títulos <math>\geq 20</math> (1/dil), <math>\geq 40</math> (1/dil) y <math>\geq 80</math> (1/dil) en D0 y D21</li> <li>• Porcentaje de sujetos que alcanzaron un aumento de 2 y 4 veces de los títulos desde el D0 hasta el D21.</li> </ul>		
	<p><b>Tamaño de la muestra</b></p> <p>Basándose en los cálculos del tamaño de la muestra, había que inscribir en cada grupo etario a 560 sujetos en el grupo de la QIV y a 112 sujetos en cada grupo de la TIV. El total de 1568 sujetos inscritos produciría una potencia total del 90 % para demostrar los siguientes objetivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No inferioridad del grupo de QIV frente a los de TIV en cuanto a GMT: con un nivel de alfa unilateral del 2,5 %, un margen de no inferioridad de 1,5 y suponiendo una desviación típica de los títulos transformados a <math>\log_{10}</math> de 0,7 para las cepas A y de 0,6 para las cepas B, y 90 % de los sujetos evaluables, la potencia será del 98,9 % para cada cepa A y del 96,7 % para cada cepa B (basado en SAS PROC POWER).</li> <li>• Superioridad en cada grupo etario del grupo de la QIV frente a cada uno de los de la TIV para la cepa B que no contiene: Suponiendo que la QIV genera un aumento de al menos 2 veces en la respuesta de la TIV a la cepa B que no contiene, suponiendo una desviación estándar de los títulos transformados a <math>\log_{10}</math> de 0,6, y un 95 % de los sujetos evaluables, la potencia será del 99,7 % para cada cepa B en cada grupo etario (basado en SAS PROC POWER).</li> </ul> <p>Se aleatorizó a un número arbitrario de 300 sujetos, es decir, 50 sujetos por grupo etario en cada grupo de vacuna, en el subconjunto de sujetos para la prueba de SN.</p> <p>El grupo general de la QIV (N = 1120) presentó una probabilidad aproximada del 95 % de observar cualquier AE con una incidencia real del 0,27%.</p>		





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)		



### Resultados

#### Disposición de los sujetos:

Se incluyó en el estudio a un total de 1568 sujetos de 18 a 60 y de >60 años y se les aleatorizó a 1 de 3 grupos de vacuna. Entre los sujetos adultos, se aleatorizó a 559, 113 y 111 sujetos a los grupos de la QIV, de la TIV1 (TIV de 2011-2012 con licencia que contenía la cepa B/Brisbane) y de la TIV2 (TIV en investigación que contenía la cepa B/Florida), respectivamente. Entre los adultos mayores, se aleatorizó a 558, 113 y 114 sujetos a los grupos de la QIV, TIV1 y TIV2, respectivamente. Un total de 11 (0,7 %) sujetos (9 del grupo de la QIV y 2 del grupo de la TIV2) tuvieron una o más desviaciones del protocolo que afectaban el análisis estadístico y fueron, por lo tanto, excluidos del conjunto de análisis PP. De ellos, 7 sujetos (4 adultos y 3 mayores) abandonaron el estudio antes de la V02. Hubo 758 sujetos adultos (96,8 %) y 777 (99,0 %) adultos mayores a quienes se pudo contactar para el seguimiento de seguridad de 6 meses. En todas las poblaciones (conjunto de análisis PP, FAS y conjunto de análisis OD) las características iniciales eran similares en los 3 grupos de vacuna en cuanto a sexo, edad y vacunación previa contra la gripe. En el momento de la inclusión, el promedio de edad general para los sujetos que recibieron QIV era de 41,6 años, con un rango etario de entre 18,3 y 61,3 años para los sujetos adultos, y de 68,7 años, con un rango etario de entre 61,1 y 90,3 años para los adultos mayores. El rango etario medio era similar para los grupos de la TIV. La mayoría de los sujetos eran blancos. Hubo de un 15,5 % a un 28,3 % de los sujetos adultos y de un 41,5 % a un 59,3 % de los adultos mayores que recibieron vacuna antigripal entre 2008 y 2011, y pocos sujetos que hubieran padecido realmente una infección de la gripe durante ese tiempo.

#### Objetivo primario: No inferioridad

##### No inferioridad de la QIV:

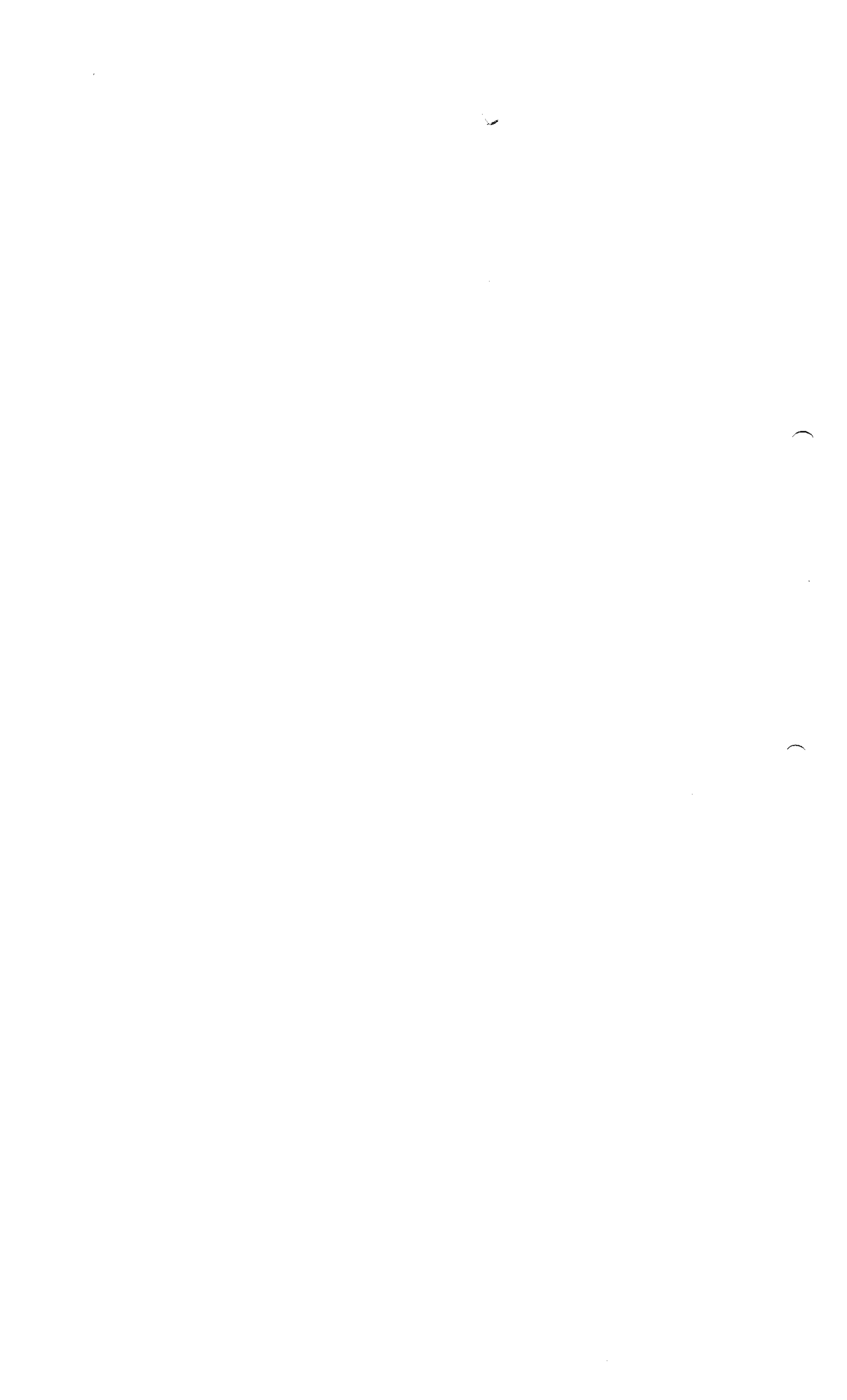
La no inferioridad se evaluó en el conjunto de análisis PP. Antes de la vacunación las GMT eran similares entre grupos para cada grupo etario. No se hallaron diferencias importantes entre las respuestas inmunitarias a la TIV1 y a la TIV2 para las cepas A y se contempló el análisis de su respuesta agrupada. Se concluyó la no inferioridad para las 4 cepas, ya que el límite inferior del IC bilateral del 95 % estratificado por edad de la proporción de las GMT entre grupos fue >1/1,5 (0,667) para cada cepa: 1,07 (0,921; 1,25) para la cepa A/California, 0,897 (0,772; 1,04) para A/Victoria, 0,923 (0,783; 1,09) para B/Brisbane y 1,06 (0,903; 1,25) para B/Florida. Por lo tanto, la respuesta inmunitaria inducida por la vacuna QIV se puede considerar no inferior a la inducida por una vacuna trivalente, medida por el método de HAI. Se observa la misma tendencia en cada grupo etario con proporciones de las GMT dentro del grupo etario que oscilaban entre 0,778 y 1,21 para las 4 cepas en adultos y entre 0,931 y 1,10 para las 4 cepas en adultos mayores. Se obtuvieron resultados similares para el FAS.

#### Objetivos secundarios de inmunogenicidad:

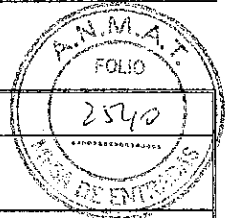
##### Superioridad de la QIV

La superioridad se evaluó en el conjunto de análisis FAS. Antes de la vacunación las GMT eran similares entre grupos para cada grupo etario. Aunque la respuesta inmunitaria aumenta contra la cepa B que no está incluida en la TIV tras la vacunación con TIV, esta respuesta inmunitaria demuestra ser mayor con la QIV; el límite inferior de la IC bilateral del 95 % de la proporción de las GMT entre grupos fue >1 para las 2 cepas B en cada grupo etario. Por 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.

Los datos presentados en la sección 9, tabla 102 y tabla 103, muestran que las GMTR inducidas por TIV para la cepa B alternativa (B/Florida para TIV1 y B/Brisbane para TIV2) mostraron una respuesta: las GMTR fueron de 3,63 y 2,22 para la cepa B/Brisbane en la TIV1 en sujetos adultos y adultos mayores, respectivamente, y de 3,94 y 2,18 para la cepa B/Florida en la TIV2 en sujetos adultos y adultos mayores, respectivamente. Sin embargo, esta respuesta fue más baja que la de la QIV, con la que las GMTR fueron de 12,2 y 4,81 para la cepa B/Brisbane en sujetos adultos y adultos mayores, respectivamente, y de 13,1 y 7,18 para la cepa B/Florida en sujetos adultos y adultos mayores, respectivamente.



<b>Empresa:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio:</b>	GQM01
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)		
<b>Principios activos:</b>	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)		



#### *Cumplimiento de los criterios de la EMA*

Respuesta de anticuerpos de IHA a la QIV para cada cepa utilizada para evaluar los tres criterios de inmunogenicidad predefinidos de la EMA (estado de seroprotección, proporciones de títulos individuales e índice de seroconversión o aumento significativo) en ambos grupos etarios para el conjunto de análisis OI. 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. En los dos grupos etarios se cumplen los tres criterios de la EMA (todos los IC del 95 % inclusive) para cada cepa, según las recomendaciones de la NfG de la EMA para el grupo de la QIV.

Para los sujetos que recibieron QIV, las GMT antes de la vacunación fueron de 38,5, 28,5, 53,9 y 117 para los adultos y de 29,7, 36,1, 57,8 y 93,5 para los adultos mayores para las cepas A/California, A/Victoria, B/Brisbane y B/Florida, respectivamente.

#### *Estado de seroprotección*

El D21 después de la vacunación con QIV, el criterio de la EMA para seroprotección (>70 % para adultos y >60 % para adultos mayores) se cumplía (inclusive los IC del 95 %) en todos los grupos de vacuna para todas las cepas. Hubo de un 96,4 % a un 99,6 % de los sujetos adultos y de un 90,1 % a un 99,8 % de los adultos mayores que alcanzaron la seroprotección.

#### *Proporciones de títulos individuales (títulos D21/D0)*

El D21 después de la vacunación con QIV, el criterio de la EMA para las proporciones de títulos individuales (D21/D0, >2,5 para adultos y >2 para adultos mayores) se cumplía (inclusive los IC del 95 %) para todas las cepas. Las proporciones oscilaban entre 12,2 y 14,6 en los sujetos adultos y entre 4,81 y 7,71 para los adultos mayores.

#### *Índice de seroconversión o aumento significativo del título*

Los índices de seroconversión o aumento significativo del título cumplieron el criterio de la EMA (inclusive el IC del 95 %, >40 % para adultos y >30 % para adultos mayores) para todas las cepas el D21 para el grupo de la QIV. Hubo de un 69,2 % a un 74,5 % de los sujetos adultos y de un 46,1 % a un 61,2 % de los adultos mayores que recibieron QIV y alcanzaron la seroprotección o un aumento significativo el D21.

Para los sujetos que recibieron TIV, se cumplieron todos los criterios de la EMA y los resultados fueron similares a los de la QIV para todos los criterios y todas las cepas.

#### **Objetivos de observación para la inmunogenicidad:**

El objetivo de observación para la inmunogenicidad de este estudio era describir la respuesta inmunitaria 21 días después de la vacunación por el método de SN en un subconjunto aleatorizado de sujetos adultos y adultos mayores: se evaluó a 49 sujetos adultos y 50 adultos mayores del grupo de la QIV, 50 sujetos adultos y 50 adultos mayores de cada grupo de la TIV. El D21, el 100 % de los sujetos de todos los grupos de vacuna tenían títulos detectables contra las 4 cepas, excepto el grupo de la TIV1 contra B/Brisbane (98,0 % de los sujetos adultos y 96,0 % de los adultos mayores).

#### *Título de anticuerpos neutralizantes $\geq 20$ y $\geq 40$ (1/dil)*

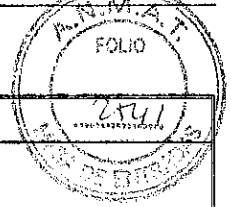
El D0 antes de la vacunación con QIV, el 77,6 %, 75,5 %, 83,7 % y 87,8 % de los sujetos adultos y el 62,7 %, 76,5 %, 90,2 % y 78,4 % de los adultos mayores tenían títulos de anticuerpos neutralizantes  $\geq 20$  (1/dil) contra A/California, A/Victoria, B/Brisbane y B/Florida, respectivamente. El D21, del 96,1 % al 100 % de los sujetos adultos y mayores tenían títulos de anticuerpos neutralizantes  $\geq 20$  (1/dil). Hubo un 63,3 %, 42,9 %, 61,2 % y 69,4 % de los sujetos adultos y un 52,9 %, 43,1 %, 76,5 % y 60,8 % de los adultos mayores que tenían títulos de anticuerpos neutralizantes  $\geq 40$  contra A/California, A/Victoria, B/Brisbane y B/Florida, respectivamente, el D0 antes de la vacunación con QIV. El D21, del 98,0 % al 100 % de los adultos y adultos mayores tenían títulos de anticuerpos neutralizantes  $\geq 40$  (1/dil) contra todas las cepas, excepto A/Victoria, donde el 86,3 % de los adultos

mayores tenían títulos de anticuerpos neutralizantes  $\geq 40$  (1/dil). Los resultados fueron similares para el grupo de la TIV agrupada para las cepas A/California y A/Victoria, para el grupo de la TIV1 para la cepa B/Brisbane y para el grupo de la TIV2 para la cepa B/Florida.

Información confidencial/proprietaria  
Página 36 de 36

BOYANA J. BARRON  
DIRECTORA TÉCNICA  
REGISTRADA  
SANOFI PASTEUR S.A.





<b>Empresa:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio:</b>	GQM01
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)		
<b>Principios activos:</b>	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)		

*Título individual de anticuerpos neutralizantes*

El D0, las GMT antes de la inyección de QIV fueron de 113, 41,4, 78,3 y 168 para los adultos y de 63,7, 42,8, 82,0 y 61,5 para los adultos mayores para A/California, A/Victoria, B/Brisbane y B/Florida, respectivamente. El D21, las GMT y los IC del 95 % fueron de 3326 (2405; 4601), 233 (173; 313), 780 (530; 1146) y 1643 (1093; 2471) para los adultos y de 687 (444; 1064), 127 (95,5; 168), 384 (267; 552) y 448 (293; 685) para los adultos mayores para A/California, A/Victoria, B/Brisbane y B/Florida, respectivamente. Las GMTR y los IC del 95 % fueron de 29,5 (16,7; 51,8), 5,62 (3,93; 8,05), 9,95 (5,86; 16,9) y 9,78 (6,10; 15,7) para los adultos y de 10,8 (6,37; 18,3), 2,96 (2,18; 4,04), 4,69 (2,97; 7,40) y 7,29 (4,57; 11,6) para los adultos mayores para A/California, A/Victoria, B/Brisbane y B/Florida, respectivamente. Los resultados fueron similares para los grupos de la TIV. Se describieron también las GMT para las cepas de TIV que no contenían la cepa B (TIV1 no contenía B/Florida y TIV2 no contenía B/Brisbane). Aunque hubo un aumento de las GMT, los resultados son inferiores a los de la cepa contenida en la QIV. Para los sujetos del grupo de la TIV1, las GMT para B/Florida fueron de 131 y 80,9 el D0 para los adultos y los adultos mayores, respectivamente. El D21, las GMT fueron de 395 (236; 660) y 154 (95,0; 249), respectivamente. Las GMTR fueron de 3,02 (2,15; 4,24) y 1,90 (1,43; 2,51) para sujetos adultos y mayores, respectivamente. Para los sujetos del grupo de la TIV2, las GMT para B/Brisbane fueron de 69,7 y 97,6 el D0 para sujetos adultos y adultos mayores, respectivamente. El D21, las GMT fueron de 184 (128; 266) y 189 (130; 274), respectivamente. Las GMTR fueron de 2,64 (2,03; 3,44) y 1,93 (1,50; 2,49) para sujetos adultos y mayores, respectivamente.

*Aumento de dos y cuatro veces de los títulos*

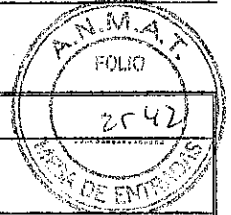
En los grupos de la QIV, hubo de un 54,9 % a un 89,8 % de los sujetos adultos y adultos mayores con un aumento de 2 veces del título contra todas las cepas. Se produjo un aumento de orden 4 del título para un 35,3 % a un 79,6 % de los sujetos adultos y adultos mayores. Para los grupos de la TIV, los resultados fueron similares a los de la QIV para sujetos adultos y adultos mayores para todas las cepas.

**Análisis complementario: método de IHA**

*Objetivos primarios y secundarios de inmunogenicidad: no inferioridad y superioridad*

Los objetivos primarios y secundarios se evaluaron basándose en las proporciones de GMT estratificadas por edad 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 con respecto al grupo de la TIV1 y de la TIV2 para las cepas B que no contienen.





<b>Empresa:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio:</b>	GQM01
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)		
<b>Principios activos:</b>	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)		

*Evaluación de los criterios de la EMA*

Se llevaron a cabo análisis complementarios de la respuesta de anticuerpos de IHA a la QIV para cada cepa utilizada para evaluar los tres criterios predefinidos de la EMA para la inmunogenicidad en subgrupos de sujetos para el conjunto de análisis OI del siguiente modo:

En la mayoría de estos análisis, los tres criterios predefinidos de la EMA para la inmunogenicidad se cumplieron para las 4 cepas tras la vacunación con QIV. Estos análisis de subgrupos sugieren que los factores evaluados afectan la respuesta inmunitaria a la QIV (mayor edad, estado seronegativo al inicio y vacunación antigripal previa) y no hubo indicación alguna de una tendencia diferente con la TIV. Incluso en los subgrupos donde la respuesta inmunitaria disminuye, el estado de estos sujetos después de la vacunación se podría considerar aceptable, basándose en el aumento desde antes de la vacunación (GMTR, seroconversión o índice de aumento significativo) o porque se alcanzó el nivel de seroprotección (índice de seroprotección).

**Análisis complementario: método de SN**

Se llevaron a cabo análisis complementarios de los resultados de inmunogenicidad por SN para cada cepa en ambos grupos etarios para el FAS. Pese al bajo número de sujetos en estos análisis de subgrupos en comparación con los realizados con los resultados de IHA, se puede observar la misma tendencia, lo que sugiere una repercusión de la edad, el estado anterior a la vacunación y la vacunación antigripal previa sobre la respuesta inmunitaria, para los grupos de la QIV y de la TIV.

**Objetivo secundario: resultados de seguridad**

Todos los resultados de seguridad presentados a continuación se describen en la población SafAS. Los resultados de seguridad fueron similares en ambos grupos de TIV así que se utilizaron los resultados agrupados.

**SAE y AESI**

Durante los 6 meses posteriores a la vacunación, 26 sujetos (7 [1,3 %] adultos y 19 [3,4 %] adultos mayores) del grupo de la QIV experimentaron un SAE. En el conjunto agrupado de la TIV hubo 8 sujetos (3 [1,3 %] adultos y 5 [2,2 %] adultos mayores) que experimentaron un SAE. Hubo 2 sujetos (0,4 %) que murieron; ambos eran adultos mayores que recibieron vacunación con QIV. No se informaron muertes en el conjunto agrupado de la TIV. De estos SAE informados, 5 sujetos (3 [0,5 %] adultos y 2 [0,4 %] adultos mayores) del grupo de la QIV y 1 (0,4 %) sujeto adulto del conjunto agrupado de la TIV experimentaron un SAE durante el período del estudio del D0 al D21. El investigador consideró que ni los SAE ni las muertes estaban relacionados con la vacunación.

El AESI informado por 1 (0,4 %) adulto mayor del grupo de la TIV2 fue neuritis. Ningún sujeto experimentó un AESI tras la vacunación con QIV o TIV1.

**Muertes**

No se produjeron muertes en ningún sujeto adulto durante el seguimiento de seguridad de 6 meses. Hubo 2 (0,4 %) adultos mayores, que recibieron ambos QIV, que murieron durante el seguimiento de 6 meses. El sujeto 011-20006 era una mujer de 65 años que sufrió un paro cardíaco, que fue mortal. El sujeto 013-20024 era una mujer de 72 años que sufrió cáncer de mama, que fue mortal. Ambas muertes se consideraron no relacionadas con la vacuna.

**AE inmediatos y AE que ocasionaron el abandono del estudio**

Un sujeto adulto (0,1 %) experimentó un AE inmediato no solicitado en los 30 minutos siguientes a la vacunación con QIV (el sujeto 001-10006 experimentó náuseas). El investigador consideró este AE como relacionado con la vacunación. Ningún sujeto experimentó un AE inmediato no solicitado tras la vacunación con TIV. Hubo 1 (0,1 %) sujeto adulto del grupo de la QIV que fue retirado del estudio debido a un AE no relacionado (el sujeto 016-10002 se rompió la muñeca).

ROXANA GONZALEZ BONE  
DIRECCIÓN TÉCNICA  
VACUNAS  
SANOFI PASTEUR S.A.





<b>Empresa:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio:</b>	GQM01
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)		
<b>Principios activos:</b>	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)		

**Reacciones solicitadas**

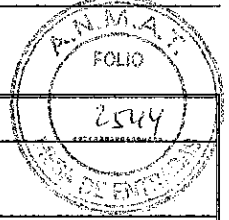
En los 7 días posteriores a la vacunación, la frecuencia observada de reacciones solicitadas en el lugar de la inyección y reacciones sistémicas solicitadas fue algo más elevada en el grupo de la QIV que en el conjunto agrupado de la TIV. En el grupo de la QIV, el 62,5 % (58,3; 66,5) de los sujetos adultos y el 34,2 % (30,3; 38,3) de los adultos mayores informaron al menos una reacción solicitada en el lugar de la inyección mientras que el 56,1 % (49,3; 62,7) de los sujetos adultos y el 29,6 % (23,8; 36,1) de los adultos mayores, respectivamente, informaron al menos una reacción solicitada en el lugar de la inyección en el conjunto agrupado de la TIV. Hubo un 48,7 % (44,4; 52,9) de los sujetos adultos y un 27,6 % (23,9; 31,5) de los adultos mayores que informaron al menos una reacción sistémica solicitada en el grupo de la QIV, mientras que el 45,3 % (38,6; 52,1) de los sujetos adultos y el 23,5 % (18,1; 29,5) de los adultos mayores, respectivamente, informaron al menos una reacción sistémica solicitada en el conjunto agrupado de la TIV.

La reacción solicitada en el lugar de la inyección informada con más frecuencia fue el dolor, tanto para los adultos (informado por el 59,4 % y el 51,6 % de los sujetos en los grupos de la QIV y de la TIV, respectivamente) como para los adultos mayores (informado por el 29,9 % y el 25,2 % de los sujetos en los grupos de la QIV y de la TIV, respectivamente); todas las demás reacciones solicitadas en el lugar de la inyección fueron informadas por <10,0 % de los sujetos del grupo de la QIV y del grupo de la TIV excepto el eritema en el lugar de la inyección, que informó el 11,2 % de los adultos mayores. La mayoría de las reacciones solicitadas en el lugar de la inyección ocurrió en los 3 días siguientes a la inyección y la mayoría de las reacciones duró 3 días o menos y se informó como de grado 1. Pocos sujetos informaron reacciones solicitadas en el lugar de la inyección de grado 3.

Tras la inyección de QIV, las reacciones sistémicas solicitadas informadas con más frecuencia fueron la cefalea y la mialgia, tanto para los adultos (informadas por el 31,8 % y el 30,3 % de los sujetos, respectivamente) como para los adultos mayores (informadas por el 16,1 % y el 15,4 % de los sujetos, respectivamente). Se informaron resultados similares en los grupos de la TIV. Un número menor de sujetos (del 7,6 % al 17,4 % de los sujetos adultos y del 4,6 % al 7,5 % de los adultos mayores) informaron malestar general y escalofríos. Pocos sujetos informaron fiebre. La mayoría de las reacciones sistémicas ocurrió en los 3 días siguientes a la inyección, duró 3 días o menos y se informó como de grado 1. Se informaron pocas reacciones solicitadas de grado 3.



<b>Empresa:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio:</b>	GQM01
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)		
<b>Principios activos:</b>	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)		

**AE no solicitados**

La frecuencia de AE no solicitados informados en los 21 días posteriores a la vacunación fue similar en el grupo de la QIV y en el conjunto agrupado de la TIV. Para los sujetos adultos, hubo un 26,7 % y un 23,3 % de los sujetos que informaron al menos un AE no solicitado en los grupos de la QIV y de la TIV, respectivamente. De estos, el 8,1 % y el 5,4 % de los sujetos informaron un AE no solicitado que se consideró relacionado con la vacunación (AR no solicitada) en los grupos de la QIV y de la TIV, respectivamente. Menos del 2 % de los sujetos informaron AR no graves no solicitadas en el lugar de la inyección en el grupo de la QIV (1,8 %) o en el conjunto agrupado de la TIV (0,4 %). Para los adultos mayores, hubo un 15,8 % y un 17,3 % de los sujetos que informaron al menos un AE no solicitado en los grupos de la QIV y de la TIV, respectivamente. De estos, el 5,4 % y el 3,5 % de los sujetos informaron una AR no solicitada en los grupos de la QIV y de la TIV, respectivamente. La mayoría de los AE fueron AR no graves no solicitadas en el lugar de la inyección en el grupo de la QIV (1,6 %) o en el conjunto agrupado de la TIV (2,2 %).

Entre los sujetos adultos, los AE informados con más frecuencia en los 21 días siguientes a la vacunación fueron de la SOC "Infecciones e infestaciones" en el 10,8 % de los sujetos de cada uno de los grupos de la QIV y de la TIV. Dentro de esta SOC, la nasofaringitis fue el AE informado con más frecuencia (informado por el 3,9 % y el 4,5 % de los sujetos de los grupos de la QIV y de la TIV, respectivamente), seguido de la faringitis y la rinitis (informadas por el 0,9 % y el 1,6 % de los sujetos) para todos los grupos de vacuna. Adicionalmente, el 1,3 % de los sujetos de los grupos de la TIV informaron gastroenteritis. Todas las demás SOC se informaron con menos frecuencia (<5 %), y todos los demás AE se informaron por PT <1 %. Para los adultos mayores, los AE no solicitados en el plazo de 21 días después de la vacunación con más frecuencia fueron de la SOC "Infecciones e infestaciones" en el 5,7 % de los sujetos del grupo de la QIV y en el 6,6 % de los sujetos de los grupos de la TIV. Dentro de esta SOC, la nasofaringitis fue el AE informado con más frecuencia (informado por el 2,9 % y el 2,2 % de los sujetos de los grupos de la QIV y de la TIV, respectivamente) para todos los grupos de vacuna. Entre otros AE informados por los grupos de la QIV y de la TIV figuraban el prurito en el lugar de la inyección (informado por el 1,3 % y el 1,8 % de los sujetos de los grupos de la QIV y de la TIV, respectivamente) y el dolor de espalda (informado por el 1,3 % y el 2,2 % de los sujetos de los grupos de la QIV y de la TIV, respectivamente). Adicionalmente, el 1,3 % de los sujetos del grupo de la QIV informó cefalea, y el 1,3 % de los sujetos del grupo de la TIV informó tos y bronquitis. Todas las demás SOC se informaron con menos frecuencia (<5 %), y todos los demás AE se informaron por PT <1 %.

En los 21 días siguientes a la vacunación con QIV, 45 (8,1 %) sujetos adultos informaron al menos una AR no solicitada. Todas las AR no solicitadas fueron no graves. La mayoría de las AR no solicitadas se informó en los 7 días siguientes a la vacunación (por el 6,1 % de los sujetos), y ocurrió en la SOC de "Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración" (prurito en el lugar de la inyección, informado por el 1,1 % de los sujetos) e "Infecciones e infestaciones" (nasofaringitis, informada por el 1,1 % de los sujetos). Para los adultos mayores tras la vacunación con QIV, 30 (5,4 %) sujetos informaron al menos una AR no solicitada en los 21 días siguientes a la vacunación. Todas las AR no solicitadas fueron no graves. La mayoría de las AR no solicitadas se informó en los 7 días siguientes a la vacunación (por el 4,3 % de los sujetos), y ocurrió en la SOC de "Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración" (prurito en el lugar de la inyección, informado por el 1,3 % de los sujetos). Los resultados fueron similares para los grupos de la TIV, con la adición de diarrea, informada por el 0,9 % de los sujetos adultos (en la SOC de "Trastornos gastrointestinales").

Pocos sujetos informaron AE o AR no solicitadas de grado 3.



<b>Empresa:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio:</b>	GQM01
<b>Producto en Investigación:</b>	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)		
<b>Principios activos:</b>	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)		

**Crterios de la EMA**  
En los en los 3 días siguientes a la QIV, la frecuencia de reacciones solicitadas definidas por la EMA en sujetos adultos fue del 23,9 % y del 10,2 % en adultos mayores. Las reacciones informadas con más frecuencia de las enumeradas en la guía de la EMA fueron malestar general y escalofríos, informados por el 15,3 % y el 10,2 % de los sujetos adultos, respectivamente, y por el 6,3 % y el 3,2 % de los adultos mayores, respectivamente. Ningún sujeto informó induración en el lugar de la inyección  $\geq 50$  mm durante al menos 4 días consecutivos después de la inyección. La frecuencia de equimosis en el lugar de la inyección y pirexia fue del 3,8 % y del 1,3 % para sujetos adultos, respectivamente, y del 2,0 % y del 0,4 % para adultos mayores, respectivamente.

**Embarazos:**  
Hubo 4 participantes que se quedaron embarazadas durante el estudio, 3 que recibieron QIV y 1 que recibió TIV con licencia (TIV1). En el momento de este informe, no se informaron AE para estos embarazos.

**Conclusiones generales**  
Se ha demostrado que QIV es tan inmunógena como la vacuna antigripal con licencia y que tiene un perfil de seguridad similar en sujetos a partir de los 18 años. Además, la QIV brinda una cobertura superior contra la gripe B de ambos linajes, comparada simultáneamente con la TIV.

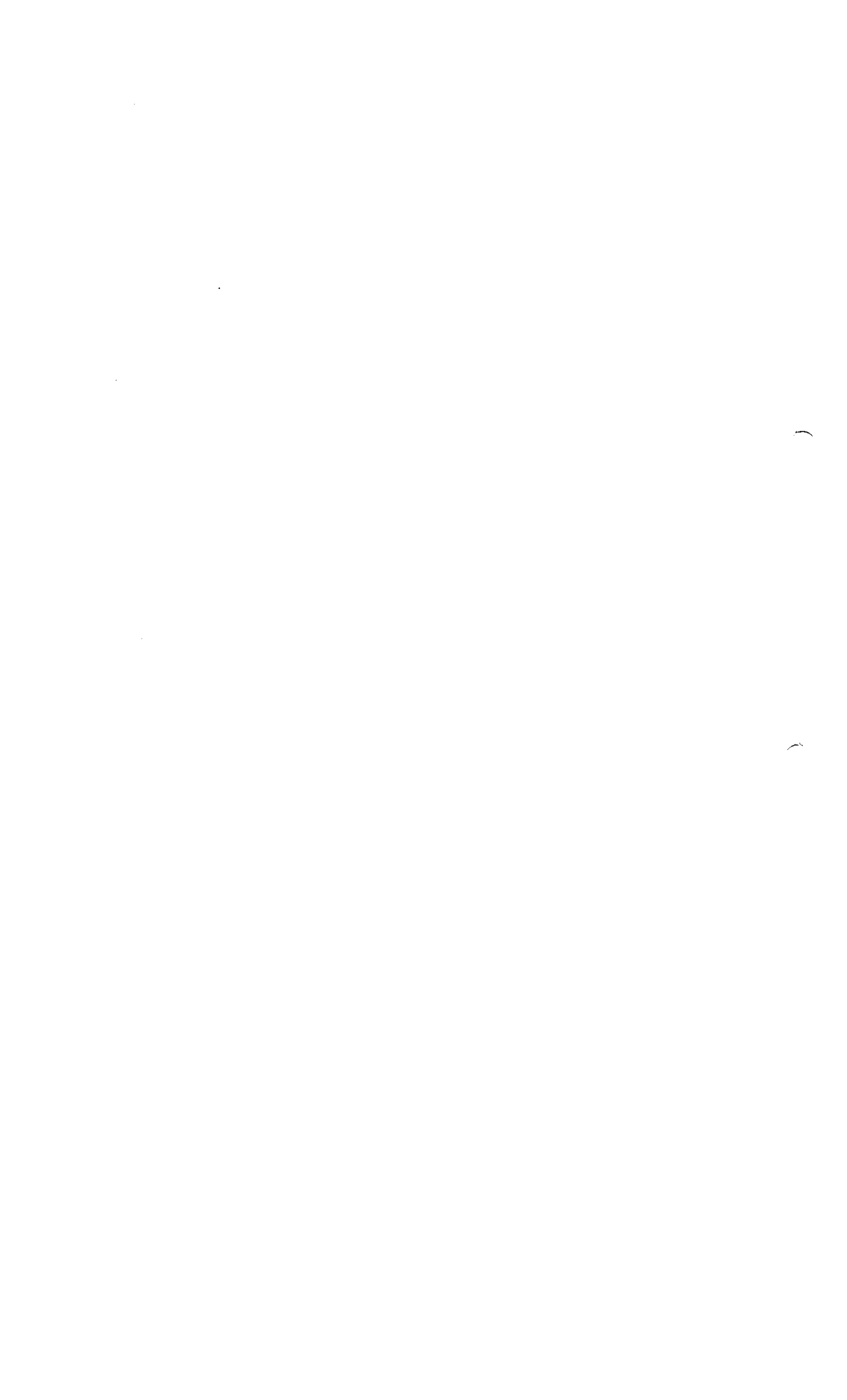
**Inmunogenicidad**

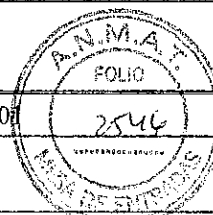
*Método de IHA*

- El grupo de la QIV demostró no inferioridad de las respuestas de anticuerpos para cada una de las 4 cepas comunes con respecto al grupo de la TIV 2011-2012 con licencia (TIV1; que contiene la cepa B/Brisbane) y al grupo de la TIV en investigación (TIV2; que contiene la cepa B/Florida).
- Los tres criterios predefinidos de la EMA para la inmunogenicidad se cumplieron para las 4 cepas tras la vacunación con QIV, inclusive el IC del 95%, con estimaciones elevadas en ambos grupos etarios.
- La QIV demostró una inmunogenicidad superior a la de la TIV para la cepa B alternativa.
- La respuesta de anticuerpos de IHA para cada una de las 4 cepas inducida por la QIV fue similar a la de los grupos de la TIV.

*Método de SN*

- Utilizando el método de SN, se observaron las mismas tendencias que las descritas utilizando los resultados de IHA observados con las vacunas QIV, TIV1 o TIV2.




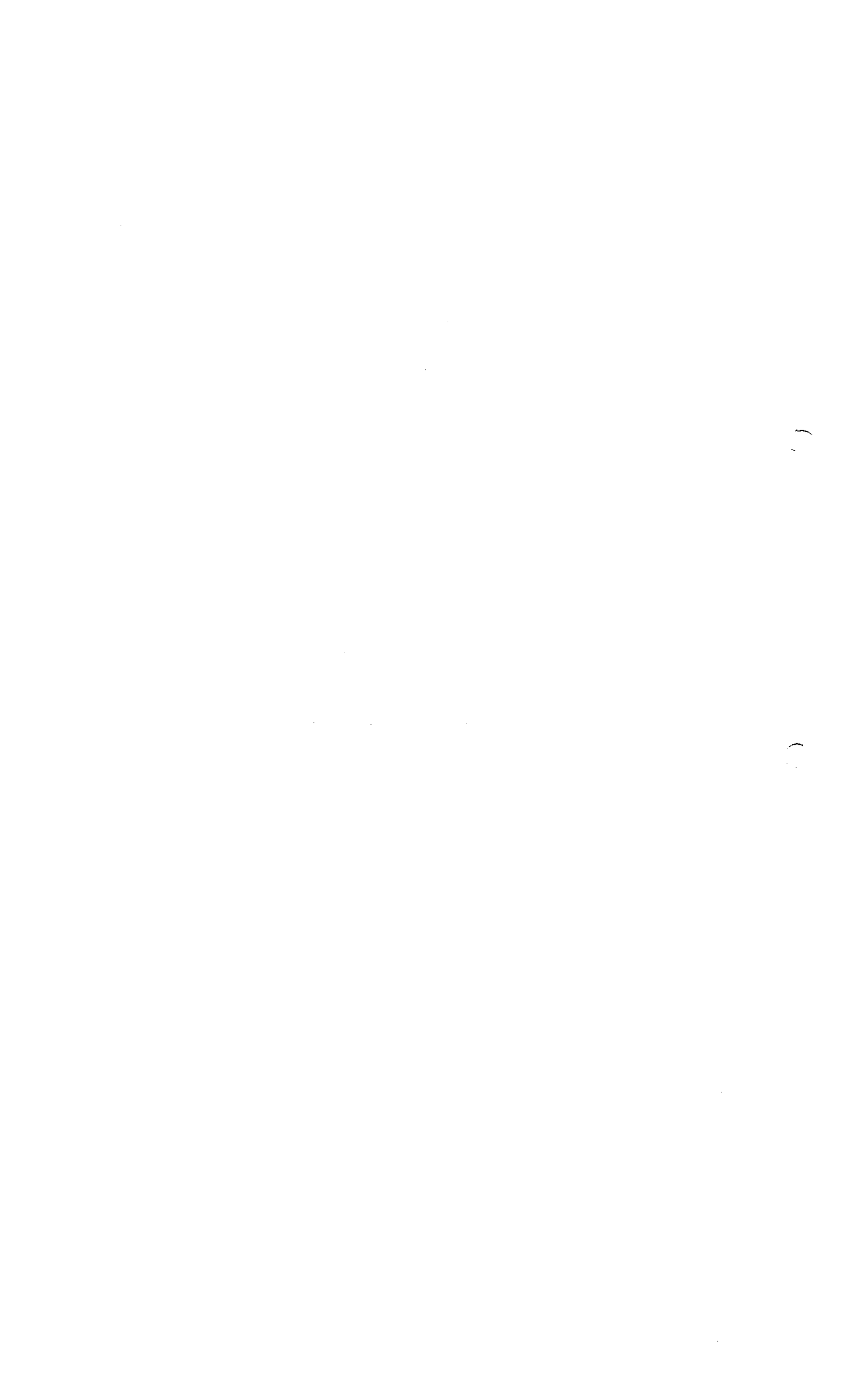


<b>Empresa:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio:</b>	GQM01
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)		
<b>Principios activos:</b>	Virus gripal fraccionado, inactivado, que contiene antígenos equivalentes a las siguientes cepas: cepa análoga a A/H1N1, cepa análoga a A/H3N2, cepa análoga a B (linaje Yamagata), cepa análoga a B (linaje Victoria)		

**Seguridad**

- Durante todo el estudio, hubo 7 (1,3 %) y 3 (1,3 %) sujetos adultos y 19 (3,4 %) y 5 (2,2 %) adultos mayores de los grupos de la QIV y de la TIV, respectivamente, que experimentaron SAE. Ni el promotor ni el investigador consideraron que ninguno de los SAE informados durante el seguimiento de seguridad de 6 meses estuviera relacionado con la vacunación.
- No hubo SAE potencialmente mortales ni mortales en la población adulta y hubo 2 muertes en la población de adultos mayores (no relacionadas).
- La QIV se puede considerar tan bien tolerada como la TIV en cuanto a reacciones solicitadas en el lugar de la inyección y reacciones sistémicas solicitadas para todos los grupos etarios. La reacción solicitada en el lugar de la inyección informada con más frecuencia fue el dolor y las reacciones sistémicas solicitadas informadas con más frecuencia fueron cefalea y mialgia.
- Las reacciones solicitadas en el lugar de la inyección y sistémicas ocurrieron en su mayoría en un plazo de 3 días y la mayor parte fue de grado 1, por lo que no requirieron ninguna acción.
- Los AE y las AR no solicitados se informaron con frecuencia similar en ambos grupos de vacuna.
- En general, los AE se informaron con menor frecuencia en los adultos mayores que en los adultos.
- Cuando se consideraron solamente los criterios de seguridad enumerados en la nota guía de la EMA, no se observaron diferencias marcadas entre grupos. El malestar general y los escalofríos fueron las informadas con más frecuencia entre estas reacciones.

  
 ROYANA MONTAVILONE  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 SANOFI PASTEUR S.A.





## Sinopsis del informe final del estudio GQM04

<b>Empresa:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio:</b>	GQM04
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)		
<b>Principios activos:</b>	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)		

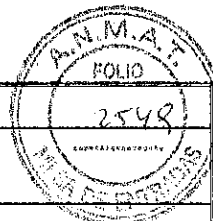
<b>Nombre del estudio:</b>	Seguridad e inmunogenicidad de una vacuna antigripal tetravalente administrada por vía intramuscular en niños/adolescentes y adultos.
<b>Fase de desarrollo:</b>	Fase III
<b>Investigadores coordinadores:</b>	Un investigador coordinador por país (Australia y Filipinas). Australia: Terry Nolan, BMedSc, MBBS PhD Filipinas: Dra. Josefina B. Cadorna-Carlos.
<b>Centros de estudio:</b>	Fue un estudio multicéntrico en el que participaron 6 centros y 6 investigadores en Australia y 4 centros y 4 investigadores en las Filipinas. Los investigadores y los centros se enumeran en el documento del anexo 5 "Lista de investigadores, centros del estudio y personal del patrocinador que participa en el estudio".
<b>Publicaciones:</b>	Ninguna a la fecha de redacción del informe.
<b>Período del estudio:</b>	primera visita del primer sujeto: 19 de marzo de 2012 Última visita del último sujeto el D21: 24 de mayo de 2012 Último contacto del último sujeto: 07 de noviembre de 2012
<b>Metodología/diseño del estudio:</b>	Fue un estudio de fase III, aleatorizado, controlado y multicéntrico realizado con 2090 sujetos (385 niños/adolescentes de 9 a 17 años y 1705 adultos de 18 a 60 años). En el momento de la inscripción, se aleatorizó a todos los sujetos elegibles para recibir una sola inyección de vacuna de cualquiera de los 3 lotes de vacuna antigripal tetravalente (QIV; 110 niños/adolescentes por lote y 550 adultos por lote) o de la formulación 2011-2012 (definida por la Organización Mundial de la Salud [OMS]) de la vacuna antigripal trivalente (TIV; 55 niños/adolescentes y 55 adultos). El estudio fue doble ciego para los lotes de QIV hasta el análisis de inmunogenicidad D0-D21, pero abierto para la recepción de TIV o QIV. Todos los sujetos proporcionaron una muestra de sangre antes de la vacunación el día 0 (D0) y después de la vacunación el día 21 (D21). Las reacciones solicitadas se recabaron hasta 7 días después de la vacunación, y los eventos adversos (AE) y las reacciones no solicitadas se recabaron hasta 21 días después de la vacunación. Los eventos adversos graves (SAE), incluidos los eventos adversos de interés especial (AESI), se recabaron durante todo el estudio. Se llevó a cabo un seguimiento de seguridad (para los SAE, incluidos los AESI) durante 6 meses después de la vacunación. Se utilizó un sistema interactivo de respuesta de voz/sistema interactivo de respuesta web (IVRS/IWRS) para asignar aleatoriamente a los sujetos a los grupos de QIV (Lote 1, Lote 2 o Lote 3) o al grupo de la TIV y para asignar los números de sujeto en cada uno de los grupos del estudio. Se utilizó captación electrónica de datos (CED) para la recolección de datos.



<b>Empresa:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio:</b>	GQM04
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)		
<b>Principios activos:</b>	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)		
<b>Revisión preliminar de los datos de seguridad:</b>	Este estudio no incluyó una revisión preliminar de los datos de seguridad.		
<b>Objetivo primario:</b>	<p>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 y los SAE, incluidos los AESI, durante todo el estudio en todos los sujetos adultos y niños/adolescentes.</p>		
<b>Criterios de valoración primarios:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ocurrencia de cualquier AE sistémico no solicitado informado en los 30 minutos siguientes a la inyección.</li> <li>• 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.</li> <li>• Ocurrencia de AE no solicitados (informados espontáneamente) en el plazo de 21 días después de inyección.</li> <li>• La ocurrencia de las siguientes reacciones (términos preferido del Diccionario Médico para Actividades Regulatorias [MedDRA] indicados entre paréntesis) en los 3 días siguientes a la inyección se informará más específicamente para niños/adolescentes y adultos (según se define en la Nota guía [NFG] de la Agencia Europea de Medicamentos [EMA, CPMP/BWP/214/96] para los adultos):             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Induración en el lugar de la inyección <math>\geq 50</math> mm durante al menos 4 días consecutivos después de la inyección.</li> <li>• Equimosis en el lugar de la inyección (hemorragia en el lugar de la inyección) en los 3 días siguientes a la inyección.</li> <li>• Temperatura <math>&gt;38</math> °C (pirexia) durante 24 horas o más en los 3 días siguientes a la inyección.</li> <li>• Malestar general en los 3 días siguientes a la inyección.</li> <li>• Escalofríos en los 3 días siguientes a la inyección.</li> </ul> </li> <li>• Ocurrencia de SAE, incluso AESI, durante todo el estudio (es decir, desde el D0 hasta el final del período de seguimiento de 6 meses).</li> </ul> <p>Nota: Los siguientes AESI, considerados eventos médicos importantes, deben considerarse SAE e informarse al patrocinador: anafilaxia, síndrome de Guillain-Barré (GBS), encefalitis/mielitis, neuritis, convulsiones y vasculitis.</p> <p>Nota: Los datos de los 6 últimos meses no se incluyeron en este documento y se proporcionarán en un informe posterior.</p>		
<b>Objetivos secundarios:</b>	<p><b>Immunogenicidad: uniformidad de los lotes</b>            Demostrar que los tres lotes diferentes industriales de QIV inducen una respuesta inmunitaria equivalente 21 días después de la vacunación en ambos grupos etarios.</p> <p><b>Immunogenicidad: cumplimiento de los criterios de la EMA</b>            Describir la conformidad de la inmunogenicidad de la QIV con la nota guía de la EMA (CPMP/BWP/214/96) en cada grupo etario.</p>		
<b>Criterios de valoración</b>	La inmunogenicidad se evaluó utilizando la técnica de inhibición de la hemaglutinación		

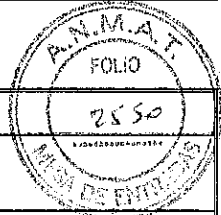


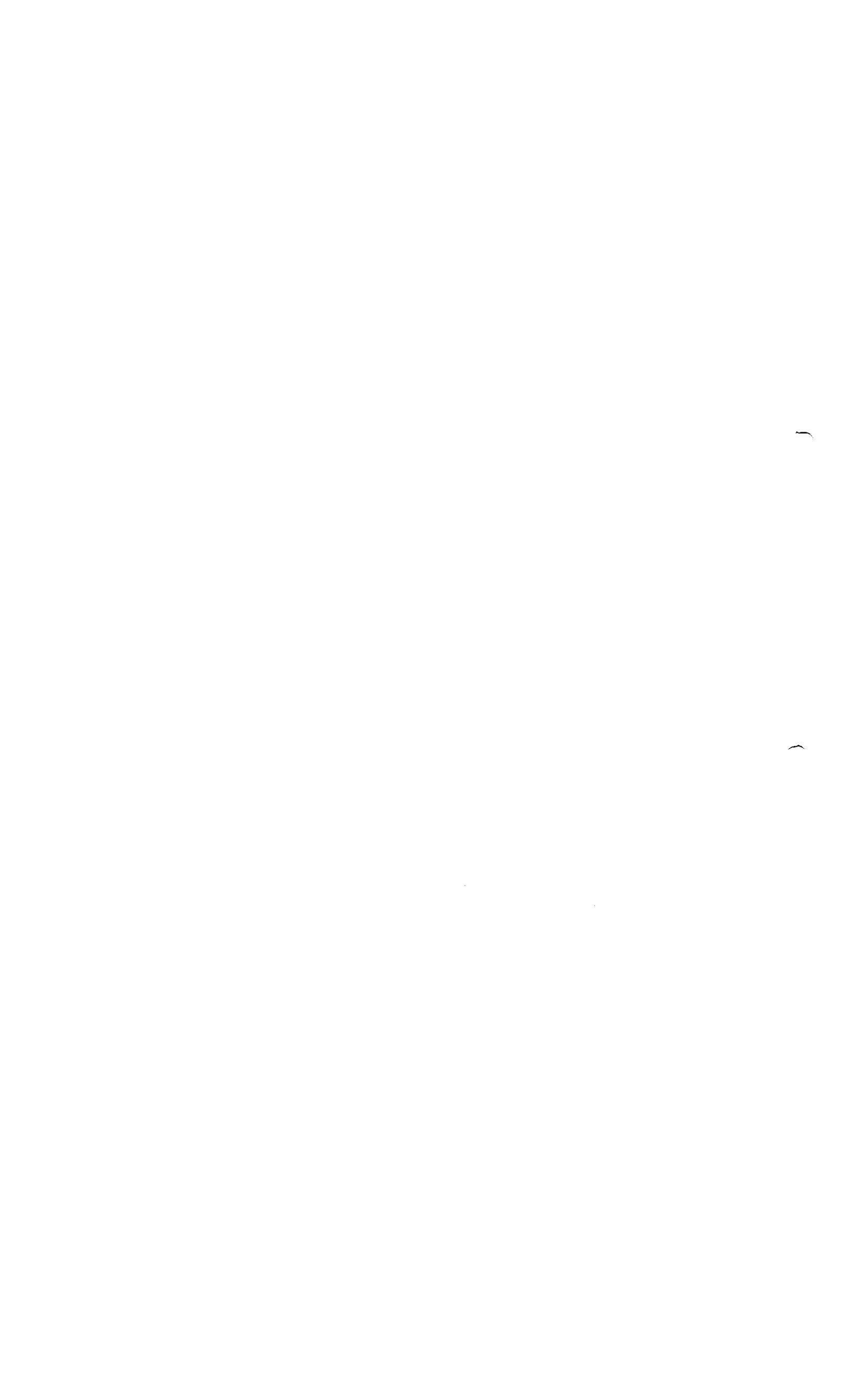
<b>Empresa:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio:</b>	GQM04
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)		
<b>Principios activos:</b>	Virus gripal fraccionado, inactivado, que contiene antígenos equivalentes a las siguientes cepas: cepa análoga a A/H1N1, cepa análoga a A/H3N2, cepa análoga a B (linaje Yamagata), cepa análoga a B (linaje Victoria)		
<b>secundarios:</b>	<p>(IHA) en todos los sujetos. Para cada cepa vacunal, los títulos de anticuerpos (Ac) antihemaglutinina (HA) se expresaron como títulos de IHA obtenidos por duplicado, resumidos a nivel del sujeto según la media geométrica individual de los duplicados.</p> <p><b>Inmunogenicidad: uniformidad de los lotes</b> Para cada lote, títulos de Ac anti-HA para las 4 cepas, 21 días después de la vacunación.</p> <p><b>Inmunogenicidad: cumplimiento de los criterios de la EMA</b> Los criterios de valoración derivados fueron:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• título individual anti-HA en D0 y D21</li> <li>• Proporciones de títulos individuales: D21/D0</li> <li>• Estado de seroprotección: título <math>\geq 40</math> (1/dil) en D21.</li> <li>• Seroconversión para los sujetos con un título previo a la vacunación <math>&lt; 10</math> (1/dil): título posterior a la inyección <math>\geq 40</math> (1/dil) en D21; o aumento significativo para los sujetos con un título previo a la vacunación <math>\geq 10</math> (1/dil): Aumento <math>\geq 4</math> veces del título previo a la vacunación al título posterior a la inyección en D21</li> </ul>		
<b>Objetivo(s) de observación:</b>	Describir la respuesta inmunitaria 21 días después de la vacunación por el método de seroneutralización (SN) del virus gripal en todos los niños/adolescentes, y para anticuerpos antineuraminidasa (anti-NA) en un subconjunto de los niños/adolescentes.		
<b>Criterio(s) de valoración de observación:</b>	<p>Se medirán los títulos de Ac neutralizantes para cada cepa gripal a partir de muestras de suero del D0 y del D21 por el método de SN en todos los niños/adolescentes de cada grupo de vacuna. Se expresarán para cada cepa gripal. Se evaluarán los títulos de Ac anti-NA en un subconjunto seleccionado aleatoriamente de al menos 50 niños/adolescentes del grupo de la QIV (lotes agrupados) y en todos los niños/adolescentes del grupo de la TIV.</p> <p>Estos datos no están incluidos en este documento; se proporcionarán en un documento de seguimiento de este informe.</p>		

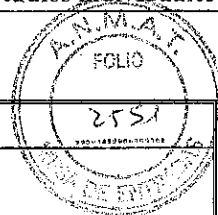




<b>Empresa:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio:</b>	GQM04																																																				
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)																																																						
<b>Principios activos:</b>	Virus 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)																																																						
<b>Tamaño de la muestra:</b>	<p>El tamaño planificado y real de la muestra se presenta en la tabla S1. En el momento del análisis de inmunogenicidad D0-D21, no se había roto el ciego entre los 3 lotes de QIV.</p> <p>Tabla S1: Tamaño planificado y real de la muestra</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="6">Tamaño planificado de la muestra</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">Estratos de edad</th> <th rowspan="2">N.º total de sujetos</th> <th colspan="3">QIV 0,5 mL Formulación 2011-2012 + cepa B/Florida del linaje Yamagata</th> <th>TIV 0,5 mL Formulación 2011-2012</th> </tr> <tr> <th>Lote 1</th> <th>Lote 2</th> <th>Lote 3</th> <th>TIV</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Adultos</td> <td>1705</td> <td>550</td> <td>550</td> <td>550</td> <td>55</td> </tr> <tr> <td>Niños/adolescentes</td> <td>385</td> <td>110</td> <td>110</td> <td>110</td> <td>55</td> </tr> <tr> <td><b>Total</b></td> <td><b>2090</b></td> <td colspan="3"><b>1980</b></td> <td><b>110</b></td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="4">Tamaño real de la muestra (según el grupo aleatorizado: sujetos disponibles en la V01)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Adultos</td> <td>1705</td> <td>1649</td> <td>56</td> </tr> <tr> <td>Niños/adolescentes</td> <td>385</td> <td>330</td> <td>55</td> </tr> <tr> <td><b>Total</b></td> <td><b>2090</b></td> <td><b>1979</b></td> <td><b>111</b></td> </tr> </tbody> </table> <p>Lote 1: QIV S4361; Lote 2: QIV S4362; Lote 3: QIV S4363</p> <p>En el momento del análisis de inmunogenicidad D0-D21, no se había roto el ciego entre los 3 lotes de QIV. El tamaño real de la muestra hasta el análisis de D0-D21 se muestra en la tabla S2.</p> <p>Todos los niños/adolescentes de cada grupo de vacuna a quienes se les extrajo sangre se incluyeron también para los análisis de IHA y SN. Se seleccionó aleatoriamente un subconjunto de niños/adolescentes (N = al menos 50 sujetos del grupo de la QIV [agrupado] y todos los sujetos del grupo de la TIV) para hacerles un análisis de sangre para la medición de los anticuerpos anti-NA. Los sujetos de este subconjunto se identificaron mediante el sistema IVRS/IWRS.</p>					Tamaño planificado de la muestra						Estratos de edad	N.º total de sujetos	QIV 0,5 mL Formulación 2011-2012 + cepa B/Florida del linaje Yamagata			TIV 0,5 mL Formulación 2011-2012	Lote 1	Lote 2	Lote 3	TIV	Adultos	1705	550	550	550	55	Niños/adolescentes	385	110	110	110	55	<b>Total</b>	<b>2090</b>	<b>1980</b>			<b>110</b>	Tamaño real de la muestra (según el grupo aleatorizado: sujetos disponibles en la V01)				Adultos	1705	1649	56	Niños/adolescentes	385	330	55	<b>Total</b>	<b>2090</b>	<b>1979</b>	<b>111</b>
Tamaño planificado de la muestra																																																							
Estratos de edad	N.º total de sujetos	QIV 0,5 mL Formulación 2011-2012 + cepa B/Florida del linaje Yamagata			TIV 0,5 mL Formulación 2011-2012																																																		
		Lote 1	Lote 2	Lote 3	TIV																																																		
Adultos	1705	550	550	550	55																																																		
Niños/adolescentes	385	110	110	110	55																																																		
<b>Total</b>	<b>2090</b>	<b>1980</b>			<b>110</b>																																																		
Tamaño real de la muestra (según el grupo aleatorizado: sujetos disponibles en la V01)																																																							
Adultos	1705	1649	56																																																				
Niños/adolescentes	385	330	55																																																				
<b>Total</b>	<b>2090</b>	<b>1979</b>	<b>111</b>																																																				



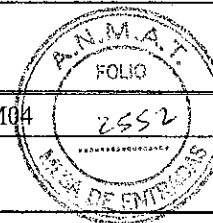




<b>Empresa:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio:</b>	GQM04
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)		
<b>Principios activos:</b>	Virus gripal fraccionado, inactivado, que contiene antígenos equivalentes a las siguientes cepas: cepa análoga a A/H1N1, cepa análoga a A/H3N2, cepa análoga a B (linaje Yamagata), cepa análoga a B (linaje Victoria)		
<b>Programa de procedimientos del estudio:</b>	<p><b>Vacunación</b> En el momento de la inscripción, se aleatorizó a todos los sujetos elegibles para recibir una sola inyección de vacuna de cualquiera de los 3 lotes de la QIV o de la formulación de 2011-2012 de la TIV el D0.</p> <p><b>Muestras de sangre</b> Todos los sujetos proporcionaron una muestra de sangre antes de la vacunación el D0 y una muestra después de la vacunación el D21.</p> <p><b>Recolección de datos de seguridad</b> Los sujetos/padre(s) u otro representante legal registraron información acerca de las reacciones solicitadas en un diario desde el D0 hasta el D7 después de la vacunación y registraron información acerca de los AE no solicitados hasta 21 días después de la vacunación. La información sobre los SAE (incluidos los AESI) se recogió durante 6 meses después de la vacunación en un diario (hasta el D21) o ayuda memoria (desde el D21 hasta el D180).</p>		
<b>Duración de la participación en el estudio:</b>	La duración de la participación de cada sujeto en el estudio fue de aproximadamente 6 meses.		
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)		
<b>Forma farmacéutica:</b>	Suspensión inyectable		
<b>Composición:</b>	<p>Cada dosis de 0,5 mL contiene 15 µg de HA de virus gripales (inactivados, fraccionados) de cada una de las siguientes cepas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A/California/07/2009 (H1N1) pdm09; cepa derivada utilizada NYMC X-179A</li> <li>• A/Perth/16/2009 (H3N2); cepa análoga utilizada NYMC X-187 derivada de A/Victoria/210/2009</li> <li>• B/Brisbane/60/2008 (B del linaje B/Victoria)</li> <li>• B/Florida/04/2006 (B del linaje B/Yamagata)</li> <li>• Solución salina tamponada: c. s. p. 0,5 mL</li> </ul> <p>También puede contener vestigios residuales de huevo, tales como ovoalbúmina, y de neomicina, formaldehído y octoxinol 9, que se utilizan durante el proceso de elaboración. La vacuna no contiene timerosal.</p>		
<b>Vía:</b>	IM para inyectar en el músculo deltoides o SC profunda.		
<b>Número de lote:</b>	S4361, S4362, S4363.		



<b>Empresa:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio:</b>	GQM04
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)		
<b>Principios activos:</b>	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)		
<b>Producto de control:</b>	TIV de la formulación 2011–2012 de Sanofi Pasteur		
<b>Forma:</b>	Suspensión inyectable.		
<b>Composición:</b>	Cada dosis de 0,5 mL contiene 15 µg de HA de virus gripales (inactivados, fraccionados) de cada una de las siguientes cepas: <ul style="list-style-type: none"> <li>• A/California/07/2009 (H1N1) pdm09; cepa derivada utilizada NYMC X-179A</li> <li>• A/Perth/16/2009 (H3N2); cepa análoga utilizada NYMC X-187 derivada de A/Victoria/210/2009</li> <li>• B/Brisbane/60/2008 (B del linaje B/Victoria)</li> <li>• Solución salina tamponada: c. s. p. 0,5 mL</li> </ul> También puede contener vestigios residuales de huevo, tales como ovoalbúmina, y de neomicina, formaldehído y octoxinol 9, que se utilizan durante el proceso de elaboración. La vacuna no contiene timerosal.		
<b>Vía:</b>	IM para inyectar en el músculo deltoides o SC profunda.		
<b>Número de lote:</b>	Lote comercial H0290		
<b>Otros productos:</b>	No se aplica.		
<b>Criterios de inclusión:</b>	Un individuo debe cumplir <i>todos</i> los criterios siguientes a fin de ser elegible para inscribirse en el estudio: <ol style="list-style-type: none"> <li>1) De 9 a 11 años (niños), de 12 a 17 años (adolescentes) o de 18 a 60 años (adultos) el día de la inclusión.</li> <li>2) Para los niños/adolescentes, el formulario de consentimiento informado ha sido firmado y fechado por el (los) padre(s) (y el sujeto, si corresponde según la normativa local) u otro representante legal (y un testigo independiente, si así lo exige la normativa local) y el formulario de asentimiento ha sido firmado y fechado por el sujeto (si corresponde según la normativa local, de la CE o del país). Para los sujetos adultos, el formulario de consentimiento informado ha sido firmado y fechado por el sujeto (y un testigo independiente, si así lo exige la normativa local).</li> <li>3) El sujeto/el sujeto y su padre/madre/representante legal tienen la posibilidad de asistir a todas las visitas programadas y de cumplir todos los procedimientos del estudio.</li> <li>4) Cobertura de seguro médico, si lo requiere la reglamentación local.</li> </ol>		





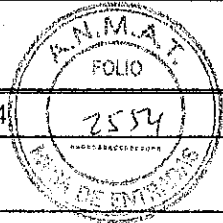
<b>Empresa:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio:</b>	GQM04
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)		
<b>Principios activos:</b>	Virus gripal fraccionado, inactivado, que contiene antígenos equivalentes a las siguientes cepas: cepa análoga a A/H1N1, cepa análoga a A/H3N2, cepa análoga a B (linaje Yamagata), cepa análoga a B (linaje Victoria)		
<b>Criterios de exclusión:</b>	<p>Un individuo que cumpla cualquiera de los siguientes criterios debe ser excluido de la participación en el estudio:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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).</li> <li>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.</li> <li>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 siguiente a la vacunación del estudio.</li> <li>4) Vacunación previa contra la gripe con la formulación de 2012 del hemisferio sur o con la formulación de 2011-2012 del hemisferio norte en los 6 meses anteriores con la vacunación del estudio o con otra vacuna.</li> <li>5) Administración de inmunoglobulinas, sangre o productos derivados de la sangre en los últimos 3 meses.</li> <li>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).</li> <li>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.</li> <li>8) Trombocitopenia comunicada por el sujeto, por la que resulte contraindicada la vacunación intramuscular a juicio del investigador.</li> <li>9) 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.</li> <li>10) 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.</li> <li>11) Alcoholismo o drogadicción activos (para adolescentes y adultos).</li> <li>12) Enfermedad crónica que, a juicio del investigador, está en una etapa que pudiera interferir con la realización o la finalización del estudio.</li> <li>13) Enfermedad/infección aguda moderada o grave (a juicio del investigador) en el día de la vacunación o enfermedad febril (temperatura <math>\geq 38,0</math> °C). Un sujeto potencial no debe ser incluido en el estudio hasta que se resuelva la afección o haya desaparecido el evento febril.</li> <li>14) Identificado como investigador o empleado del investigador o del centro del estudio con participación directa en el estudio propuesto, o identificado como familiar directo (es decir, padre/madre, cónyuge, hijo biológico o adoptivo) del investigador o empleado con participación directa en el estudio propuesto.</li> </ol>		

Información confidencial/propietaria

Página 69 de 96

NOVANA MONTECRISTONE  
 DIRECCIÓN TÉCNICA  
 SANOFI PASTEUR S.A.





<b>Empresa:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio:</b>	GQM04
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)		
<b>Principios activos:</b>	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)		
<b>Métodos estadísticos:</b>	<p>El análisis estadístico D0-D21 se llevó a cabo bajo la responsabilidad de la plataforma de bioestadística del patrocinador, utilizando SAS® versión 9.2.</p> <p><b>Objetivo primario</b></p> <p>Se describieron los resultados de seguridad en cada grupo de vacuna y etario y entre los lotes agrupados de QIV. Los criterios de valoración principales se describieron con el intervalo de confianza (IC) del 95 %.</p> <p>Se calculó el porcentaje (con IC bilateral del 95 %) de sujetos de cada cohorte con cualquiera de las siguientes características. Los IC bilaterales del 95 % intragrupal se calcularon utilizando el método de Clopper-Pearson.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AE sistémicos no solicitados ocurridos en los 30 minutos siguientes a la inyección (AE inmediatos no solicitados).</li> <li>• Reacciones solicitadas en el lugar de la inyección (dolor, eritema, hinchazón, induración y equimosis) ocurridas en los 7 días posteriores a la inyección (día 0 a día 7).</li> <li>• Reacciones sistémicas solicitadas (fiebre, dolor de cabeza, malestar general, mialgia y escalofríos) ocurridas en los 7 días posteriores a la inyección (día 0 a día 7).</li> <li>• AE no solicitados ocurridos en los 21 días siguientes a la inyección: <ul style="list-style-type: none"> <li>Por clase de órganos y sistemas y término preferido.</li> <li>AE sistémicos no solicitados relacionados.</li> </ul> </li> <li>• Todos los SAE ocurridos durante el estudio. Para el análisis de los SAE se hizo énfasis en los AESI utilizando las consultas estandarizadas de MedDRA (SQM) cuando correspondía.</li> </ul> <p><b>Objetivos secundarios</b></p> <p><b>Immunogenicidad: uniformidad de los lotes</b></p> <p>Para cada par de lotes y para cada cepa, se utilizó un método de pruebas de equivalencia para comparar las GMT posvacunación entre lotes con las siguientes hipótesis individuales:</p> $H_0^{i,j,s} : GMT_i^s / GMT_j^s \leq 1/\delta \quad \text{or} \quad GMT_i^s / GMT_j^s \geq \delta$ $H_1^{i,j,s} : 1/\delta < GMT_i^s / GMT_j^s < \delta$ <p>donde:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- s, cepa incluida en {A/H1N1, A/H3N2, B1, B2}.</li> <li>- <math>\delta</math> límite de equivalencia establecido en 1,5, para cada cepa s.</li> <li>- i, j en {1,2,3} = número de lote, <math>i \neq j</math></li> </ul> <p>Para cada una de estas 12 hipótesis individuales (4 cepas <math>\times</math> 3 lotes), la metodología estadística se basó en el uso del IC bilateral del 95 % estratificado por edad de la proporción de GMT posteriores a la vacunación entre los lotes. El IC estratificado por edad se calculó mediante un modelo ANOVA (análisis de tipo II) de títulos transformados a <math>\log_{10}</math>. El grupo etario (sujetos adultos y niños/adolescentes) se utilizó como factor de estratificación en el modelo.</p>		



<b>Empresa:</b>	Sanofi Pasteur	<b>Código del estudio:</b>	GQM04								
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)										
<b>Principios activos:</b>	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>Las hipótesis generales fueron las siguientes:  H<sub>0G</sub>: La equivalencia entre los 3 lotes no se demuestra para al menos una cepa.  H<sub>1G</sub>: La equivalencia entre los 3 lotes se demuestra para todas las cepas.  La equivalencia entre los 3 lotes se demostraba si se rechazaban las 12 hipótesis nulas individuales, es decir, si se demostraba la equivalencia para cada par de lotes y para cada cepa. Para cada par de lotes y para cada cepa, el IC bilateral del 95 % debía hallarse entre 1/1,5 y 1,5. Se utilizó el conjunto de análisis per protocolo para el análisis principal.  Nota: Para cualquier cepa, no se esperaba interacción alguna entre la vacuna y los grupos etarios, es decir, se esperaba que la diferencia entre los grupos de vacuna fuera idéntica independientemente del grupo etario. No obstante, se obtuvo la proporción de GMT entre grupos de vacuna con sus IC del 95 % y se analizó dentro de cada grupo etario.</p> <p><u>Immunogenicidad: cumplimiento de los criterios de la EMA</u></p> <p>Los resultados de inmunogenicidad se describieron para cada vacuna y para cada grupo etario, y entre los lotes de vacuna del estudio agrupados.  Para todos los sujetos, se evaluó que la inmunogenicidad cumpliera con la NfG de la EMA según los criterios definidos para adultos del siguiente modo. Para cada cepa vacunal, las recomendaciones de inmunogenicidad habían de cumplir al menos uno de los 3 criterios de la EMA, como se muestra en la tabla S2.</p> <p>Tabla S2: Criterios de inmunogenicidad definidos por el NfG de la EMA (CPMP/BWP/214/96)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Edad (años)</th> <th>18 a 60</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Índice de seroconversión* o aumento significativo del título<sup>†</sup> 21 días después de la vacunación.</td> <td>&gt;40 %</td> </tr> <tr> <td>Media geométrica del aumento<sup>‡</sup> desde los títulos anteriores a los posteriores a la vacunación</td> <td>&gt; 2,5</td> </tr> <tr> <td>Porcentaje de sujetos seroprotectidos<sup>§</sup> 21 días después de la vacunación</td> <td>&gt;70%</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Para los sujetos con un título previo a la vacunación &lt;10 (1/dil), la proporción de sujetos con un título posterior a la vacunación ≥40 (1/dil).  <sup>†</sup> Para los sujetos con un título previo a la vacunación ≥10 (1/dil), la proporción de sujetos con un aumento del título posterior a la vacunación ≥4 veces.  <sup>‡</sup> Media geométrica de las proporciones individuales (títulos posteriores/anteriores a la vacunación).  <sup>§</sup> Proporción de sujetos que alcanzan un título posterior a la vacunación ≥40 (1/dil).  Nota: Se utilizaron los mismos criterios para sujetos adultos y niños/adolescentes ya que no se han definido criterios específicos para sujetos de menos de 18 años.</p>			Edad (años)	18 a 60	Índice de seroconversión* o aumento significativo del título <sup>†</sup> 21 días después de la vacunación.	>40 %	Media geométrica del aumento <sup>‡</sup> desde los títulos anteriores a los posteriores a la vacunación	> 2,5	Porcentaje de sujetos seroprotectidos <sup>§</sup> 21 días después de la vacunación	>70%
Edad (años)	18 a 60										
Índice de seroconversión* o aumento significativo del título <sup>†</sup> 21 días después de la vacunación.	>40 %										
Media geométrica del aumento <sup>‡</sup> desde los títulos anteriores a los posteriores a la vacunación	> 2,5										
Porcentaje de sujetos seroprotectidos <sup>§</sup> 21 días después de la vacunación	>70%										

