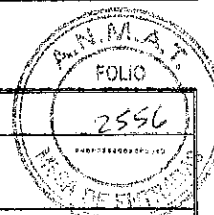
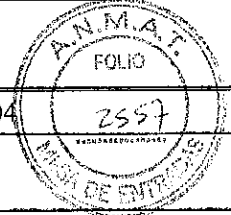


Empresa:	Sanofi Pasteur	Código del estudio:	GQM04
Producto en investigación:	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)		
Principios activos:	Virus gripal fraccionado, inactivado, que contiene antígenos equivalentes a las siguientes cepas: cepa análoga a A/H1N1, cepa análoga a A/H3N2, cepa análoga a B (linaje Yamagata), cepa análoga a B (linaje Victoria)		
	<p>Objetivo de observación</p> <p>Se describieron los parámetros de SN en cada grupo de vacuna y entre los lotes agrupados de QIV en la población de niños/adolescentes. Los criterios de valoración principales se describieron con el IC del 95 %:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Porcentaje de sujetos con Ac detectables (título ≥ 10 [1/dil]) en el D0 y el D21. • GMT el D0 y el D21. • GM de la proporción de títulos individuales (GMTR) D21/D0. • Porcentaje de sujetos con títulos ≥ 20 (1/dil), ≥ 40 (1/dil) y ≥ 80 (1/dil) en D0 y D21 • Porcentaje de sujetos que alcanzaron un aumento de 2 y 4 veces de los títulos desde el D0 hasta el D21. <p>Los resultados para los anticuerpos anti-NA se describirán 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. Los parámetros principales se describirán con el IC del 95 %:</p> <p>Análisis complementarios</p> <p>Se llevaron a cabo análisis complementarios para documentar adicionalmente los resultados de inmunogenicidad produciendo criterios de la EMA en subgrupos de sujetos.</p> <p>Cálculo del tamaño de la muestra</p> <p>La fundamentación para el tamaño de la muestra se basó en un total de 1980 sujetos adultos y niños/adolescentes inscritos en este estudio para recibir la QIV, lo que permitía alcanzar un número total de receptores de QIV superior a 3000 en los dos estudios clínicos (GQM01 y GQM04) en los que se inscribirán sujetos a partir de los 9 años. Con 1980 sujetos, existía una probabilidad aproximada del 95 % de observar cualquier AE con una incidencia real del 0,15 %. Entre ellos se debían inscribir un mínimo de 330 niños/adolescentes, lo que ofrecía una probabilidad aproximada del 95 % de observar cualquier AE con una incidencia real del 0,90 %.</p> <p>Se debía inscribir un total arbitrario de 110 sujetos adultos y niños/adolescentes en este estudio para recibir la TIV.</p> <p>Los 1980 sujetos inscritos para recibir la QIV se debían distribuir en 660 sujetos por grupo de lotes, que habrían proporcionado una potencia total del 90 % para demostrar la uniformidad de los lotes entre los grupos etarios para todas las cepas en cuanto a GMT, si el 90 % de los sujetos inscritos son evaluables. Los cálculos de la potencia se basaron en simulaciones utilizando un nivel de alfa unilateral del 2,5 %, un margen de equivalencia de 1,5 y suponiendo una desviación estándar de los títulos transformados a \log_{10} de 0,7 para las cepas A y de 0,6 para las cepas B.</p> <p>Todos los niños/adolescentes de cada grupo de vacuna se incluyeron también en las pruebas de SN. Se analizaría también la presencia de anticuerpos anti-NA en un subconjunto de 50 niños/adolescentes que recibieron TIV.</p>		





Empresa:	Sanofi Pasteur	Código del estudio:	GQM04
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 2090 sujetos de 18 a 60 y de 9 a 17 años y se les aleatorizó a 1 de 2 grupos de vacuna. Entre los sujetos adultos, se aleatorizó a 1649 sujetos a uno de los 3 lotes del grupo de la QIV (546, 554 y 549 sujetos para los lotes QIV S4361, QIV S4362 y QIV S4363, respectivamente) y se aleatorizó a 56 sujetos al grupo de la TIV. Entre los niños/adolescentes, se aleatorizó a 330 sujetos a uno de los 3 lotes del grupo de la QIV (109, 112 y 109 sujetos para los lotes QIV S4361, QIV S4362 y QIV S4363, respectivamente) y se aleatorizó a 55 sujetos al grupo de la TIV. Un total de 19 (0,9 %) sujetos (17 del grupo de la QIV y 2 del grupo de la TIV) tuvieron una o más desviaciones del protocolo que afectaban al análisis estadístico y fueron, por lo tanto, excluidos del conjunto de análisis PP. De ellos, 6 sujetos (4 adultos y 2 sujetos niños/adolescentes) abandonaron el estudio antes de la V02. En todas las poblaciones (conjunto de análisis PP, FAS y conjunto de análisis OI) las características iniciales eran similares en los 2 grupos de vacuna en cuanto a sexo, edad y vacunación antigripal anterior. En el momento de la inclusión, el promedio de edad general para los sujetos que recibieron QIV era de 38,0 años, con un rango etario entre 18,0 y 60,9 años para los adultos, y de 13,1 años, con un rango etario entre 9,01 y 17,9 años para los niños/adolescentes. El rango etario medio era similar para los grupos de la TIV. La mayor parte de los sujetos eran asiáticos, seguidos de blancos. Hubo de un 18,2 % a un 25,1 % de los adultos y de un 9,1 % a un 11,6 % de los niños/adolescentes del grupo de la QIV que recibieron vacuna antigripal entre 2009 y 2011, y pocos sujetos que hubieran padecido realmente una infección de la gripe durante ese tiempo. Entre los lotes de la QIV, los datos demográficos eran similares. Un sujeto se incluyó involuntariamente en la base de datos con el sexo incorrecto; sin embargo, esto no afectó los resultados globales.

En conjunto, las características iniciales eran similares en todos los lotes de la QIV dentro de cada grupo etario.

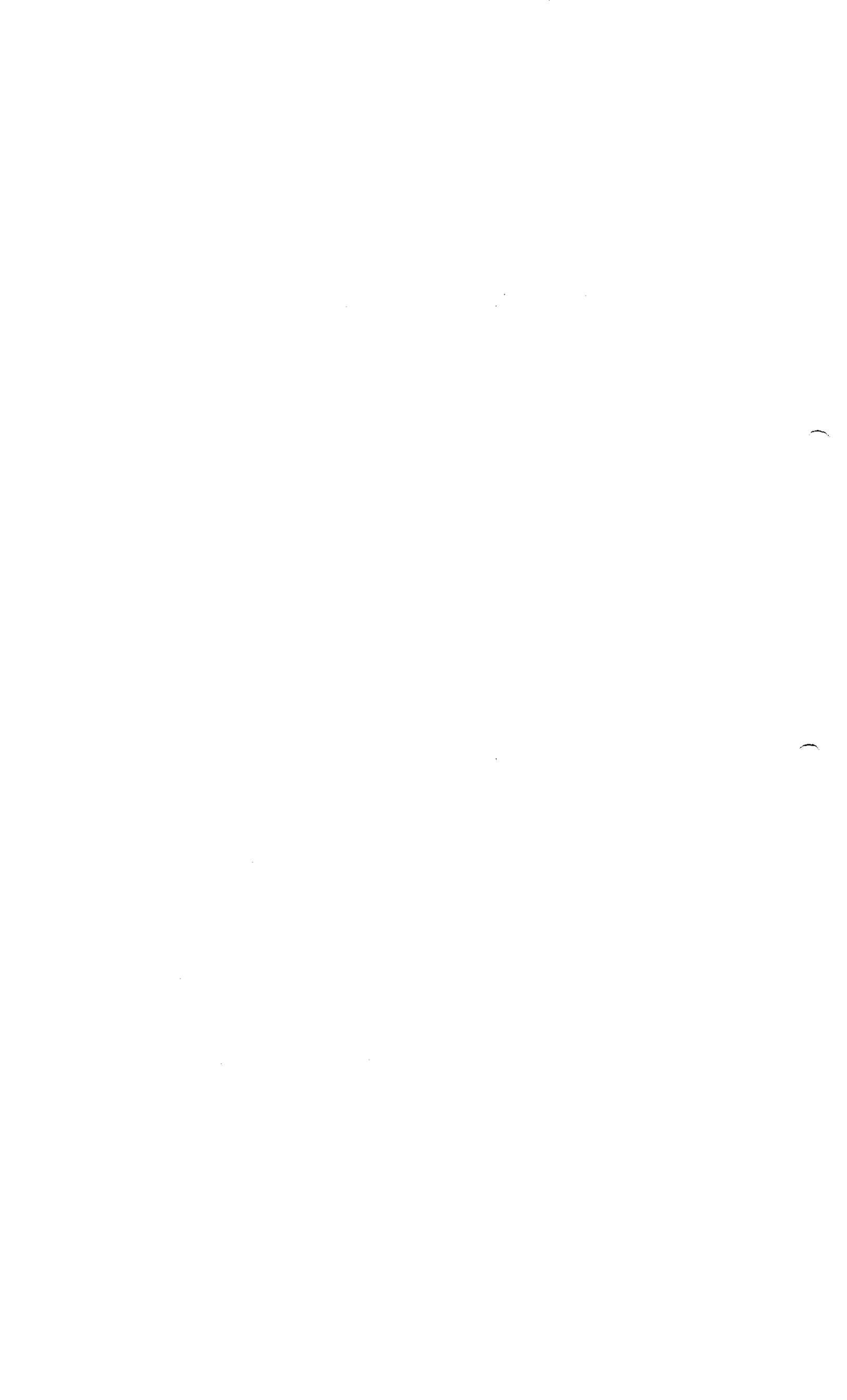
Objetivos secundarios de inmunogenicidad:**uniformidad de los lotes**

La uniformidad de los lotes se evaluó en el conjunto de análisis PP. Para las 4 cepas, se comparó la proporción de GMT estratificada por edad entre los lotes para cada par de lotes: QIV S4361 frente a QIV S4362, QIV S4361 frente a QIV S4363 y QIV S4362 frente a QIV S4363. Antes de la vacunación las GMT eran similares entre los 3 lotes para cada grupo etario. El índice de GMT fueron de 0,821 a 1,08 para las 4 cepas; es decir, próximo a 1. Se concluyó la equivalencia (uniformidad de lotes) para las 4 cepas, ya que el IC bilateral del 95 % estratificado por edad de la proporción de GMT entre grupos se situó entre 1/1,5 y 1,5 para cada par de lotes y para cada cepa. Se obtuvieron resultados similares para el FAS.

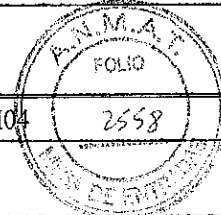
Cumplimiento de los criterios de la EMA

Para los sujetos que recibieron QIV, las GMT antes de la vacunación fueron de 96,9, 106, 104 y 310 para los adultos y de 134, 208, 75,1 y 202 para los niños/adolescentes para las cepas A/California, A/Victoria, B/Brisbane y B/Florida, respectivamente.

La respuesta de anticuerpos de IHA a la QIV para cada cepa se utilizó para evaluar los tres criterios de inmunogenicidad predefinidos de la EMA (estado de seroprotección, índices de títulos individuales e índice de seroconversión o aumento significativo) en los grupos etarios de adultos para el conjunto de análisis OI. No se han definido criterios específicos para sujetos de menos de 18 años. No se hallaron diferencias importantes entre las respuestas inmunitarias a la QIV S4361, QIV S4362 y QIV S4363 para las 4 cepas y se contempló el análisis de su respuesta unificada. Para los adultos se cumplen los tres criterios de la EMA (todos los IC del 95 % inclusive) para cada cepa, según las recomendaciones de la nota guía de la EMA para el grupo de la QIV. Los resultados para los niños/adolescentes fueron similares a los del grupo de adultos, pues los sujetos niños/adolescentes alcanzaron la seroprotección, la seroconversión o un aumento significativo a una tasa similar o superior a la de los adultos y las GMTR fueron superiores a los de los adultos.



Empresa:	Sanofi Pasteur	Código del estudio:	GQM04
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)		

*Estado de seroprotección*

El D21 después de la vacunación con QIV, el criterio de la EMA para seroprotección (>70 % para adultos) se cumplía (inclusive los IC del 95 %) en todos los grupos de vacuna para todas las cepas. Hubo de un 99,3 % a un 100 % de los adultos y de un 98,8 % a un 100 % de los niños/adolescentes 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) se cumplía (inclusive los IC del 95 %) para todas las cepas. Las proporciones oscilaban entre 7,33 y 9,9 en los adultos y entre 7,46 y 23,4 para los niños/adolescentes.

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) para todas las cepas el D21 para el grupo de la QIV. Hubo de un 59,3 % a un 66,5 % de los adultos y de un 61,8 % a un 77,7 % de los niños/adolescentes 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, método de SN

El D0, las GMT antes de la inyección de QIV fueron de 379, 73,6, 58,8 y 102 para los niños/adolescentes para A/California, A/Victoria, B/Brisbane y B/Florida, respectivamente. En los grupos de la QIV el D21, el 100 % de los sujetos tenía títulos detectables contra las 2 cepas A, y el 99,7 % de los sujetos tenía títulos detectables contra las 2 cepas B. Entre el 97,6 % y el 99,7 % de los sujetos tenían títulos de anticuerpos neutralizantes ≥ 40 (1/dil) contra todas las cepas. Entre el 70,0 % y el 93,6 % de los sujetos presentaron una duplicación del título contra todas las cepas. Se produjo un aumento del título de cuatro veces para el 50,5 % de los sujetos para la cepa A/Victoria, y para entre el 76,7 % y el 86,2 % de los sujetos para todas las demás cepas. Las GMTR fueron de 14,4 a 26,5 en los sujetos para la cepa A/California y para las 2 cepas B; la GMTR para la cepa A/Victoria fue de 4,91. Para los grupos de la TIV, los resultados fueron similares a los de la QIV para todas las cepas.

Se observaron también tendencias similares en los datos del método de IHA.

Análisis complementario: método de IHA*Objetivos secundarios de inmunogenicidad:**uniformidad de los lotes*

La uniformidad de los lotes se analizó con ajuste de grupos etarios y títulos iniciales para tener en cuenta el nivel de títulos de IHA de los sujetos el D0 en la comparación.

En el análisis, donde los resultados están estratificados por edad y según un ajuste de títulos iniciales, se confirmó la equivalencia (uniformidad de lotes) para cada par de lotes y para cada cepa, ya que el IC bilateral del 95 % se situó entre 1/1,5 y 1,5 para cada par de lotes y para cada cepa, y se concluyó la equivalencia para las 4 cepas. El índice de GMT osciló entre 0,848 y 1,02 para las 4 cepas; es decir, próximo a 1.



Empresa:	Sanofi Pasteur	Código del estudio:	GQM04
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)		

Evaluación de los criterios de la EMA

Se llevaron a cabo análisis de subgrupos de la respuesta de anticuerpos de IHA a la QIV y a la TIV 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) en ambos grupos etarios para el conjunto de análisis OI. En la mayoría de estos subgrupos, los tres criterios predefinidos de la EMA para la inmunogenicidad se cumplieron en los sujetos adultos para las 4 cepas tras la vacunación con QIV. Para los niños/adolescentes, las tendencias siguieron las de los adultos. 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, país) y no hubo indicación alguna de una tendencia diferente con la TIV.

Análisis complementario: método de SN

Las mismas tendencias observadas para los datos de IHA se observaron utilizando el método de SN. Se demuestra que con 1 dosis de QIV, incluso en los niños no expuestos a la vacuna, puede observarse una buena respuesta inmunitaria.

Resultados de seguridad

Todos los resultados de seguridad presentados a continuación se describen en la población SafAS. Los resultados de seguridad fueron similares en los 3 lotes de QIV (QIV S4361, QIV S4362 y QIV S4363), así que se utilizaron los resultados agrupados.

SAE y AESI

Después de la vacunación, 13 (12 [0,7%] adultos y 1 [0,3 %] adolescente) del grupo de la QIV experimentaron un SAE. De estos, 3 SAE ocurrieron en el período entre D0 y D21 (2 adultos y 1 sujeto adolescente) y el resto ocurrieron después del D21. El investigador consideró que todos estos SAE no estaban relacionados con la vacunación, y todos los sujetos se recuperaron de los SAE.

No se produjeron AESI durante este estudio.

Muertes

No se produjeron muertes en ningún sujeto.

AE inmediatos y AE que ocasionaron el abandono del estudio

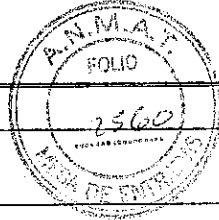
Un adulto (0,1 %) del grupo de la QIV y 1 adulto (1,8 %) del grupo de la TIV experimentaron un AE inmediato no solicitado (urticaria y tos, respectivamente) tras la vacunación, que el investigador consideró relacionado con la vacunación. Ningún niño/adolescente experimentó AE inmediatos no solicitados en los 30 minutos siguientes a la vacunación con QIV o con TIV.

Reacciones solicitadas

En los 7 días posteriores a la vacunación, la reacción solicitada en el lugar de la inyección informada con más frecuencia fue el dolor en el lugar de la inyección, que informó el 49,6 % y el 46,4 % de los adultos y el 54,1 % y el 54,5 % de los niños/adolescentes en los grupo de la QIV y de la TIV, respectivamente. Las reacciones solicitadas en el lugar de la inyección restantes fueron informadas por <7 % de los adultos en el grupo de la QIV y de la TIV: en el grupo de la QIV, el 6 % de los sujetos informaron eritema en el lugar de la inyección, el 6 % de los sujetos informaron hinchazón en el lugar de la inyección, el 5,2 % de los sujetos informaron induración en el lugar de la inyección y el 1 % de los sujetos informaron equimosis en el lugar de la inyección. En el grupo de la QIV de niños/adolescentes, el 10,9 % de los sujetos informaron eritema en el lugar de la inyección, el 12,8 % de los sujetos informaron hinchazón en el lugar de la inyección, el 8,2 % de los sujetos informaron induración en el lugar de la inyección y el 1,8 % de los sujetos informaron equimosis en el lugar de la inyección.



Empresa:	Sanofi Pasteur	Código del estudio:	GQM04
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 grupos de la QIV de adultos, las reacciones sistémicas solicitadas informadas con más frecuencia fueron cefalea (27,0 %), malestar (20,2 %) y mialgia (18,8 %). En el grupo de la TIV, las reacciones sistémicas solicitadas informadas con más frecuencia fueron también cefalea (23,2 %), malestar (12,5 %) y mialgia (7,1 %). El 1,3 % y el 3,7 % de los sujetos, respectivamente, informaron fiebre y escalofríos en el grupo de la QIV y el 1,8 % de los sujetos en el grupo de la TIV. Para los niños/adolescentes, las reacciones sistémicas solicitadas informadas con más frecuencia fueron cefalea (29,8 %), mialgia (24,3 %) y malestar (21,9 %). En el grupo de la TIV, las reacciones sistémicas solicitadas informadas con más frecuencia fueron cefalea (23,6 %), malestar (16,4 %) y mialgia (12,7 %). El 3,1% y el 4,0 % de los sujetos informaron fiebre y escalofríos, respectivamente, en el grupo de la QIV. Tras la inyección de TIV, el 9,1 % de los sujetos informaron fiebre y ningún sujeto informó escalofríos.

La mayoría de las reacciones solicitadas en el lugar de la inyección y sistémicas ocurrió en los 3 días siguientes a la inyección, duró 3 días o menos y fue de grado 1.

AE no solicitados

Tras la vacunación con QIV, 296 (18,0 %) adultos y 58 (17,6 %) niños/adolescentes informaron al menos un AE no solicitado en los 21 días siguientes a la vacunación. En el grupo de la TIV, 7 (12,5 %) adultos y 16 (29,1 %) niños/adolescentes informaron al menos un AE no solicitado en los 21 días siguientes a la vacunación. En ambos grupos de la QIV y de la TIV, la mayoría de los AE no solicitados duró 3 días o menos y se informó como de grado 1 o grado 2.

En los 7 días siguientes a la vacunación

En los grupos de la QIV y de la TIV, 189 (11,5 %) y 6 (10,7 %) adultos, respectivamente, y 41 (12,5 %) y 10 (18,2 %) niños/adolescentes, respectivamente, informaron un AE no solicitado en los 7 días siguientes a la vacunación. De estos, los AE informados con más frecuencia en el plazo de 7 días en el grupo de adultos de la QIV fueron infección de las vías respiratorias superiores (1,5 %), dolor orofaríngeo (0,9 %), prurito en el lugar de la inyección (0,8 %), tos (0,7 %) y dolor de espalda (0,4 %). En el grupo de adultos de la TIV hubo informes, de 1 (1,8 %) sujeto cada uno, de mareo, dolor en el lugar de la inyección, infección de las vías respiratorias, infección (viral) de las vías respiratorias, tos, congestión nasal y dolor orofaríngeo. Para los niños/adolescentes, el dolor orofaríngeo (1,5 %) fue el AE informado con más frecuencia en los 7 días siguientes en el grupo de la QIV, seguido de diarrea, alergia estacional, nasofaringitis, dolor en una extremidad y tos, todos los cuales se informaron en el 0,6 % de los sujetos. En el grupo de la TIV hubo informes, de 1 (1,8 %) sujeto cada uno, de diarrea, astenia, incomodidad en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección, dolor en el lugar de punción de un vaso, bronquitis, mordedura de animal, dolor de cuello, sensación de pesadez y mareo.

En los 21 días siguientes a la vacunación

Adultos (de 18 a 60 años)

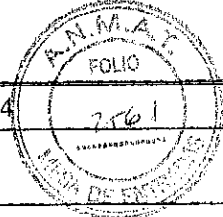
En el grupo de adultos de la QIV, los AE no solicitados en los 21 días siguientes a la vacunación se informaron con más frecuencia en la SOC de "Infecciones e infestaciones" (en el 6,9 % de los sujetos). Dentro de esta SOC, la infección de las vías respiratorias superiores, la nasofaringitis y la infección de las vías urinarias fueron los AE informados con más frecuencia (informados por el 3,4 %, 0,5 % y 0,4 % de los sujetos, respectivamente) en el grupo de la QIV. Adicionalmente, el 1,1 % y el 1,0 % de los sujetos, respectivamente, informó dolor orofaríngeo (SOC "Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos") y cefalea (SOC "Trastornos del sistema nervioso"). En el grupo de la TIV, los AE no solicitados en los 21 días siguientes a la vacunación se informaron con más frecuencia en la SOC de "Infecciones e infestaciones" y en la SOC de "Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos" (en el 3,6 % de los sujetos cada una). En estas 2 SOC hubo informes, de 1 (1,8 %) sujeto cada uno, de infección de las vías respiratorias, infección (viral) de las vías respiratorias, tos, congestión nasal y dolor orofaríngeo. Adicionalmente hubo informes, de 1 (1,8 %) sujeto cada uno, de mareo (SOC "Trastornos del oído y del laberinto"), dolor en el lugar de la inyección (SOC "Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración") y cefalea (SOC "Trastornos del sistema nervioso").

Información confidencial/propietaria

Página 76 de 96

ROYANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
ALBERCA
SANOFI PASTEUR S.A.

Empresa:	Sanofi Pasteur	Código del estudio:	GQM04
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)		

*Niños/adolescentes (de 9 a 17 años)*

En el grupo de la QIV, los AE no solicitados en los 21 días siguientes a la vacunación se informaron con más frecuencia en la SOC de "Infecciones e infestaciones" (en el 8,5 % de los sujetos). Dentro de esta SOC, la infección de las vías respiratorias superiores, la nasofaringitis y la infección viral fueron los AE informados con más frecuencia (informados por el 4,9 %, 1,2 % y 0,9 % de los sujetos, respectivamente) en el grupo de la QIV. Adicionalmente el 1,5 % de los sujetos del grupo de la QIV informaron tos y cefalea. En el grupo de la TIV, los AE no solicitados en los 21 días siguientes a la vacunación se informaron con más frecuencia en la SOC de "Infecciones e infestaciones" (en el 12,7 % de los sujetos). Dentro de esta SOC, la infección de las vías respiratorias superiores fue el AE informado con más frecuencia (informado por el 3,6 % de los sujetos) en el grupo de la QIV.

AR no solicitadas

Todas las AR no solicitadas fueron no graves y la mayoría se informó como de grado 1 o grado 2. La mayoría de las AR no solicitadas se informó en los 7 días siguientes a la vacunación.

Adultos (de 18 a 60 años)

En los 21 días siguientes a la vacunación con QIV y TIV, 59 (3,6 %) y 3 (5,4 %) sujetos, respectivamente, informaron al menos un AE no solicitado que el investigador consideró relacionado con la vacunación (AR no solicitada). En el grupo de la QIV, las AR no solicitadas se informaron con más frecuencia en la SOC de Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (prurito en el lugar de la inyección, informado por el 0,8 % de los sujetos) y Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (dolor orofaríngeo, informado por el 0,3 % de los sujetos). En el grupo de la TIV, las AR no solicitadas que se informaron fueron dolor en el lugar de la inyección, tos, congestión nasal y dolor orofaríngeo (informada cada una por 1 [1,8 %] sujeto).

Niños/adolescentes (de 9 a 17 años)

En los 21 días siguientes a la vacunación con QIV y TIV, 6 (1,8 %) y 5 (9,1 %) sujetos, respectivamente, informaron al menos una AR no solicitada. En el grupo de la QIV, las AR no solicitadas se informaron con más frecuencia en la SOC de Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (dolor en el lugar de la inyección y prurito en el lugar de la inyección, informados cada uno por el 0,3 % de los sujetos) e Infecciones e infestaciones (infección de las vías respiratorias superiores, informado por el 0,6 % de los sujetos). En el grupo de la TIV, las AR no solicitadas que se informaron fueron gastritis, astenia, incomodidad en el lugar de la inyección, prurito en el lugar de la inyección, sensación de pesadez y mareo (informada cada una por 1 [1,8 %] sujeto).

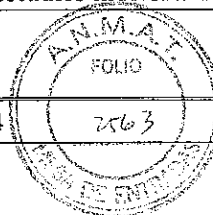
Crterios de la EMA*Adultos (de 18 a 60 años)*

En los 3 días siguientes a la QIV, la frecuencia de reacciones solicitadas definidas por la EMA fue del 21,4 %. En el grupo de la QIV, las reacciones informadas con más frecuencia enumeradas en la guía de la EMA fueron malestar general y equimosis en el lugar de la inyección, informados por el 17,9 % y el 4,1 % de los sujetos, respectivamente, y ningún sujeto informó ninguna induración en el lugar de la inyección ≥ 50 mm durante al menos 4 días consecutivos después de la inyección. La frecuencia de escalofríos y pirexia fue del 3,0 % y del 0,8 %, respectivamente.

En el grupo de la TIV, la frecuencia de AR definidas por la EMA fue del 14,3 % en los 3 días siguientes a la vacunación. La AR informada con más frecuencia enumerada en la guía de la EMA fue el malestar general, informado por el 10,7 % de los sujetos. Hubo informes, de un (1,8 %) sujeto cada uno, de equimosis en el lugar de la inyección, pirexia y escalofríos. Ningún sujeto informó induración en el lugar de la inyección ≥ 50 mm durante al menos 4 días consecutivos después de la inyección.



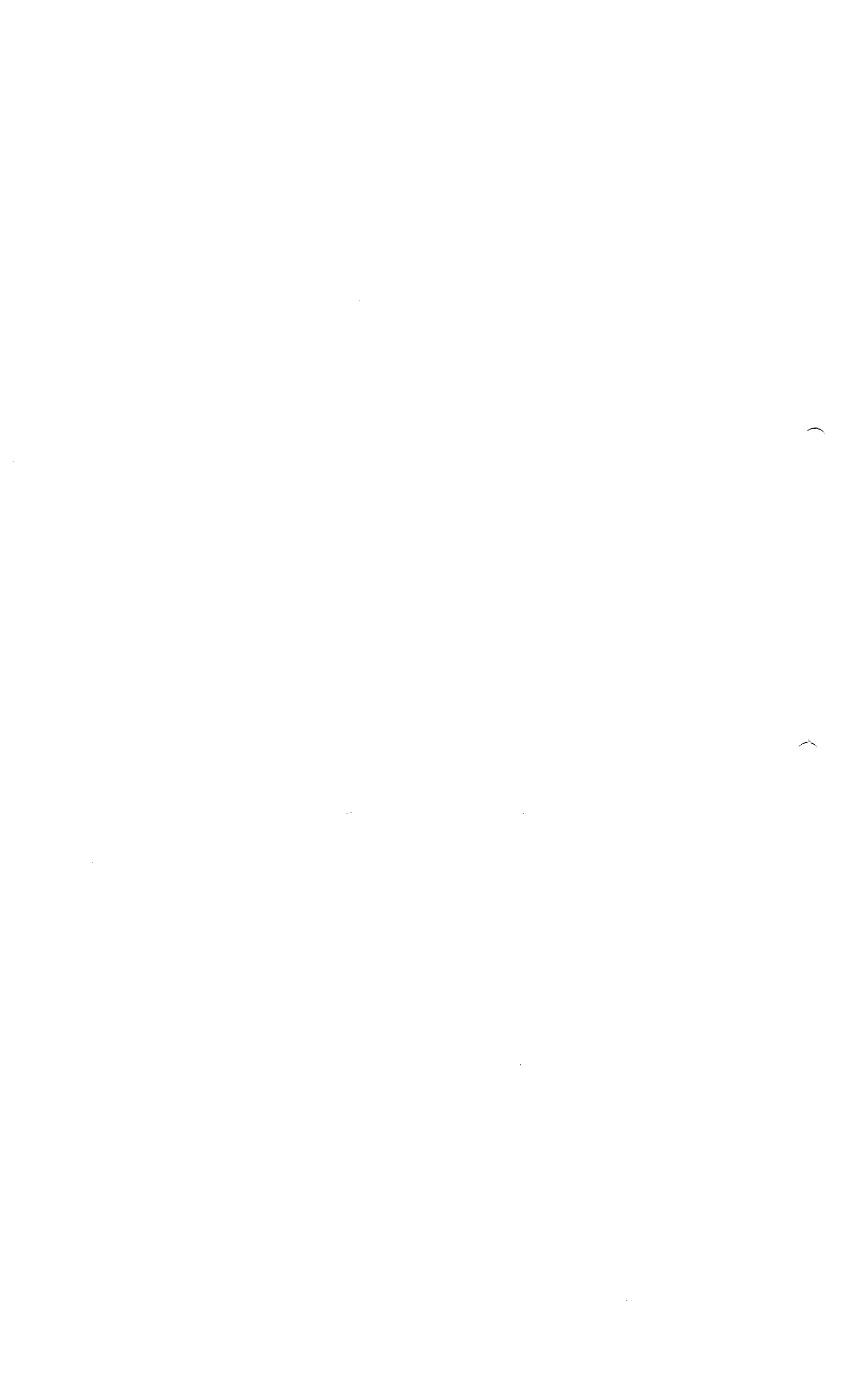
Empresa:	Sanofi Pasteur	Código del estudio:	GQM04
Producto en investigación:	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)		
Principios activos:	Virus gripal fraccionado, inactivado, que contiene antígenos equivalentes a las siguientes cepas: cepa análoga a A/H1N1, cepa análoga a A/H3N2, cepa análoga a B (linaje Yamagata), cepa análoga a B (linaje Victoria)		
<p><i>Niños/adolescentes (de 9 a 17 años)</i></p> <p>En los 3 días siguientes a la QIV, la frecuencia de reacciones solicitadas definidas por la EMA fue del 23,1%. En el grupo de la QIV, las reacciones enumeradas en la nota guía de la EMA que se informaron con más frecuencia fueron malestar general y escalofríos, informadas por un 19,5 % y un 3,6 % de los sujetos respectivamente; 1 sujeto (0,3 %) informó induración en el lugar de la inyección de ≥ 50 mm durante al menos 4 días consecutivos tras la inyección. La frecuencia de equimosis en el lugar de la inyección y pirexia fue del 2,7 % y del 1,8 %, respectivamente.</p> <p>En el grupo de la TIV, la frecuencia de AR definidas por la EMA fue del 20,0% en los 3 días siguientes a la vacunación. Las AR informadas con más frecuencia enumeradas en la guía de la EMA fueron el malestar general y la pirexia, informados por el 14,5 % y el 3,6 % de los sujetos, respectivamente. Ningún sujeto informó induración en el lugar de la inyección ≥ 50 mm durante al menos 4 días consecutivos después de la inyección. La frecuencia de equimosis en el lugar de la inyección fue del 1,8 % y ningún sujeto informó escalofríos.</p>			
<p>Embarazos</p> <p>Se informaron 8 embarazos en total. No se informaron EA para estos embarazos, a excepción de una infección de las vías respiratorias superiores no grave (no relacionada con la vacunación).</p>			
<p>Conclusión general</p> <p>La QIV es bien tolerada por sujetos adultos y niños/adolescentes e induce una fuerte respuesta inmunitaria en ambos grupos etarios. Además, se demostró la uniformidad en cuanto a la inmunogenicidad de los tres lotes de QIV.</p> <p>Conclusiones de inmunogenicidad</p> <p>Método de IHA</p> <ul style="list-style-type: none"> Los 3 lotes industriales diferentes de QIV (QIV S4361, QIV S4362 y QIV S4363) indujeron una respuesta inmunitaria equivalente a los 21 días después de la vacunación. Los tres criterios predefinidos de la EMA para la inmunogenicidad se cumplieron para las 4 cepas tras la vacunación con QIV en los adultos, inclusive el IC del 95%, con estimaciones elevadas en ambos grupos etarios. Las respuestas de anticuerpos de IHA tras la vacunación con QIV fueron similares a las de la TIV para cada una de las 3 cepas contenidas en ambas vacunas. En general, la respuesta inmunitaria inducida por la administración de QIV es mayor en niños/adolescentes que en adultos para todas las cepas. <p>Método de SN</p> <ul style="list-style-type: none"> La respuesta de anticuerpos en niños/adolescentes utilizando el método de SN siguió las mismas tendencias que los resultados utilizando el método de IHA para la QIV. 			



Empresa:	Sanofi Pasteur	Código del estudio:	GQM04
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)		

Conclusiones de seguridad

- Los resultados de seguridad de todos los lotes de QIV fueron similares.
- Se informaron trece SAE (12 adultos y 1 adolescente); tanto el patrocinador como el investigador los evaluaron todos como no relacionados con la vacuna. No se informó ningún AESI.
- Se demostró que la QIV era bien tolerada en cuanto a reacciones solicitadas en el lugar de la inyección y sistémicas, con resultados similares observados en el grupo de la TIV. La reacción solicitada en el lugar de la inyección informada con más frecuencia fue el dolor y la reacción sistémica solicitada informada con más frecuencia fue la cefalea.
- Tanto las reacciones solicitadas en el lugar de la inyección como las sistémicas ocurrieron en su mayoría en el plazo de 3 días y la mayor parte fue de grado 1, por lo que no requirió ninguna acción.
- Los EA y las RA no solicitados se informaron con una frecuencia similar en ambos grupos de vacuna entre los adultos. En los niños/adolescentes, los eventos adversos y las reacciones no solicitados se informaron con más frecuencia en el grupo de la TIV que en el grupo de la QIV.
- Según los criterios de seguridad enumerados en la Nota guía de la EMA, la QIV tiene un perfil de seguridad aceptable.
- En conjunto, el perfil de seguridad para adultos y niños/adolescentes que recibieron QIV fue similar entre todos los lotes y a la TIV.





Sinopsis del anexo del informe GQM04

Empresa:	Sanofi Pasteur	Anexo del informe GQM04
Producto en investigación:	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)	
Principio(s) activo(s):	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 niños/adolescentes y adultos.
Fase de desarrollo:	III
Investigadores coordinadores:	Un investigador coordinador por país (Australia y Filipinas). Australia: Terry Nolan, BMedSc, MBBS PhD Filipinas: Dra. Josefina B. Cadorna-Carlos.
Investigadores y centros de estudio:	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".
Publicaciones:	Ninguna a la fecha de redacción del informe.
Período del estudio:	primera visita del primer sujeto: 19 de marzo de 2012 Última visita del último sujeto el día 21 (D21): 24 MAY 2012 Último contacto del último sujeto: 07 de noviembre de 2012
Metodología/diseño del estudio:	Las descripciones y los datos del estudio que aparecen en este documento se aplican a la adición de los análisis de inmunogenicidad de anti-neuraminidasa (anti-NA) solamente en niños y adolescentes. El resto de los datos de seguridad e inmunogenicidad se presentan en el informe del estudio clínico principal, versión 2.0, con fecha 7 de marzo de 2013. 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 del día 0 (D0) al D21, pero abierto para la recepción de TIV o QIV. Todos los sujetos proporcionaron una muestra de sangre antes de la vacunación el D0 y una muestra después de la vacunación el D21. 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 realizar el ensayo de lectina conjugada a enzimas (ELLA) en sus muestras de sangre para la medición de los anticuerpos anti-NA. No fue necesario extraer más sangre para la prueba adicional.

Empresa:	Sanofi Pasteur	Anexo del informe GQM04 2565
Producto en investigación:	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)	
Principio(s) activo(s):	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)	
	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 el estudio. Los sujetos del subconjunto de anti-NA se identificaron originalmente por el sistema IVRS/IWRS; sin embargo, Sanofi Pasteur proporcionó luego una nueva selección de aleatorización que sustituyó a la entregada previamente. Se utilizó captación electrónica de datos (CED) para la recolección de datos.	
Objetivo primario:	<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> <p>Nota: El objetivo primario no se encuentra dentro del alcance de este anexo y, por consiguiente, no se describe con mayor detalle en este documento. Los criterios de valoración, los métodos de evaluación y los datos finales de este objetivo primario se presentan en el informe del estudio clínico principal, versión 2.0, con fecha 7 de marzo de 2013.</p>	
Objetivos secundarios:	<p>Inmunogenicidad: uniformidad de los lotes 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>Inmunogenicidad: cumplimiento de los criterios de la EMA 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> <p>Nota: Estos objetivos secundarios no se encuentran dentro del alcance de este anexo y, por consiguiente, no se describen con mayor detalle en este documento. Los criterios de valoración, los métodos estadísticos de evaluación y los datos finales de este objetivo primario y estos objetivos secundarios se presentan en el informe del estudio clínico principal, versión 2.0, con fecha 7 de marzo de 2013.</p>	
Objetivo de observación:	<p>Describir la respuesta inmunitaria 21 días después de la vacunación mediante el método de seroneutralización del virus de la gripe (SN) en todos los niños/adolescentes, y por los anticuerpos anti-NA en un subconjunto de niños/adolescentes.</p> <p>Nota: La respuesta inmunitaria mediante el método de SN del virus de la gripe no se encuentra dentro del alcance de este anexo y, por consiguiente, no se describe con mayor detalle en este documento. Los datos de SN se presentan en el informe del estudio clínico principal, versión 2.0, con fecha 7 de marzo de 2013.</p>	
Criterios de valoración de observación:	Se evaluaron los títulos de anticuerpos anti-NA para cada cepa gripal de las muestras de suero obtenidas en D0 y D21 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.	

Empresa:	Sanofi Pasteur	Anexo del informe GQM04																															
Producto en investigación:	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)																																
Principio(s) activo(s):	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 programado de la muestra:	<p>Se programó inscribir un total de 385 niños/adolescentes, como se muestra en la Tabla S1. Se seleccionó aleatoriamente un subconjunto de niños/adolescentes (N = al menos 50 sujetos del grupo de la QIV [agrupada] y todos los sujetos del grupo de la TIV) para realizar el ensayo de lectina conjugada a enzimas (ELLA) en sus muestras de sangre para la medición de los anticuerpos anti-NA:</p> <p>Tabla S1: Tamaño programado de la muestra</p> <table border="1"> <thead> <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 Formulación 2011-2012 0,5 mL</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>Total</td> <td>2090</td> <td colspan="3">1980</td> <td>110</td> </tr> </tbody> </table>					Estratos de edad	N.º total de sujetos	QIV 0,5 mL Formulación 2011- 2012 + cepa B/Florida del linaje Yamagata			TIV Formulación 2011-2012 0,5 mL	Lote 1	Lote 2	Lote 3	TIV	Adultos	1705	550	550	550	55	Niños/adolescentes	385	110	110	110	55	Total	2090	1980			110
Estratos de edad	N.º total de sujetos	QIV 0,5 mL Formulación 2011- 2012 + cepa B/Florida del linaje Yamagata			TIV Formulación 2011-2012 0,5 mL																												
		Lote 1	Lote 2	Lote 3	TIV																												
Adultos	1705	550	550	550	55																												
Niños/adolescentes	385	110	110	110	55																												
Total	2090	1980			110																												
Producto en investigación:	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)																																
Forma farmacéutica:	Suspensión inyectable																																
Composición:	<p>Cada dosis de 0,5 mL contiene 15 µg de hemaglutinina (HA) de virus gripales (inactivados, fraccionados) de cada una de las siguientes cepas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A/California/07/2009 (H1N1) pdm09; cepa derivada utilizada NYMC X-179A • A/Perth/16/2009 (H3N2); cepa análoga utilizada NYMC X-187 derivada de A/Victoria/210/2009 • B/Brisbane/60/2008 (B del linaje B/Victoria) • B/Florida/04/2006 (B del linaje B/Yamagata) • Solución salina tamponada; c. s. p. 0,5 mL <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>																																
Vía:	Intramuscular (IM) para inyectarse en el músculo deltoides o por vía subcutánea (SC) profunda																																
Números de lote:	S4361, S4362, S4363.																																
Producto de control:	TIV de la formulación 2011–2012 de Sanofi Pasteur																																
Forma:	Suspensión inyectable.																																

Empresa:	Sanofi Pasteur	Anexo del informe GQM04	2567
Producto en investigación:	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)		
Principio(s) activo(s):	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)		
Composición:	<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"> • A/California/07/2009 (H1N1) pdm09; cepa derivada utilizada NYMC X-179A • A/Perth/16/2009 (H3N2); cepa análoga utilizada NYMC X-187 derivada de A/Victoria/210/2009 • B/Brisbane/60/2008 (B del linaje B/Victoria) • Solución salina tamponada: c. s. p. 0,5 mL <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>		
Vía:	IM para inyectar en el músculo deltoides o SC profunda.		
Número de lote:	Lote comercial H0290		
Otros productos:	No se aplica.		
Criterios de inclusión:	<p>Un individuo debe cumplir <i>todos</i> los criterios siguientes a fin de ser elegible para inscribirse en el estudio:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Tener de 9 a 11 años de edad (niños) y de 12 a 17 años de edad (adolescentes) 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). 3) El sujeto y los padres/el representante legal tienen la posibilidad de asistir a todas las visitas programadas y de cumplir con todos los procedimientos del estudio. 4) Cobertura de seguro médico, si lo requiere la reglamentación local. 		

