

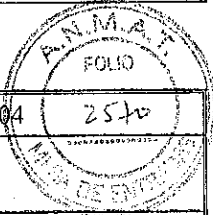
<b>Empresa:</b>	Sanofi Pasteur	Anexo del informe GQM04
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)	
<b>Principio(s) activo(s):</b>	Virus gripal fraccionado, inactivado, que contiene antígenos equivalentes a las siguientes cepas: cepa análoga a A/H1N1, 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 corticosteroides 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> </ol>	



<b>Empresa:</b>	Sanofi Pasteur	Anexo del informe GQM04
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)	
<b>Principio(s) activo(s):</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>12) Enfermedad crónica que, a juicio del investigador, está en una etapa que pudiera interferir con la realización o la finalización del estudio.</p> <p>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.</p> <p>14) Identificado como investigador o empleado del investigador o del centro del estudio con participación directa en el estudio propuesto, o identificado como familiar directo (es decir, padre/madre, cónyuge, hijo biológico o adoptivo) del investigador o empleado con participación directa en el estudio propuesto.</p>	
<b>Métodos estadísticos:</b>	<p><b>Objetivo de observación</b></p> <p>Los resultados para los anticuerpos anti-NA se describieron 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 describieron con los intervalos de confianza (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) en D0 y D21.</li> <li>• Media geométrica (GM) de la proporción de títulos individuales (GMTR) D21/D0.</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>Cálculo del tamaño de la muestra (para los anticuerpos anti-NA)</b></p> <p>Se programó inscribir un total de 385 niños/adolescentes. Se analizó también la presencia de anticuerpos anti-NA en un subconjunto de 50 niños/adolescentes que recibieron QIV y 50 niños/adolescentes que recibieron TIV. Para alcanzar al menos 50 sujetos del grupo de la QIV, se seleccionaron 23 sujetos por lote (69 sujetos en total).</p>	

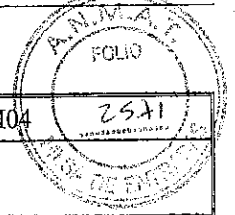


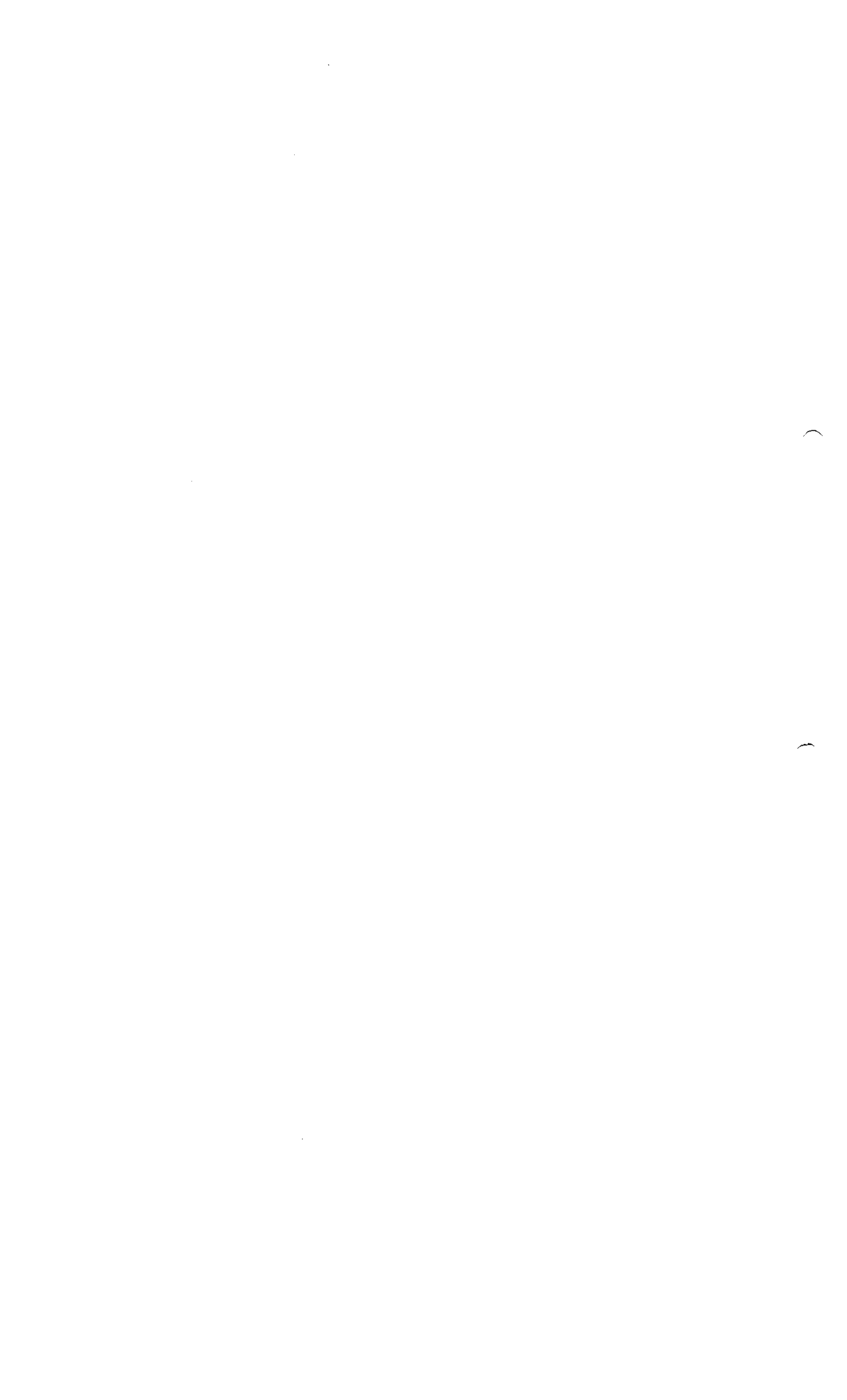


<b>Empresa:</b>	Sanofi Pasteur	Anexo del informe GQM04	
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)		
<b>Principio(s) activo(s):</b>	Virus gripal fraccionado, inactivado, que contiene antígenos equivalentes a las siguientes cepas: cepa análoga a A/H1N1, cepa análoga a A/H3N2, cepa análoga a B (linaje Yamagata), cepa análoga a B (linaje Victoria)		
<b>Resultados:</b>	<p><b>Distribución</b></p> <p>Se incluyeron en el estudio un total de 385 niños/adolescentes (de 9 a 17 años de edad) entre el 19 de marzo de 2012 y el 24 de mayo de 2012, y se asignaron aleatoriamente a uno de los dos grupos:</p> <p>330 sujetos se asignaron aleatoriamente 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)</p> <p>55 sujetos se asignaron aleatoriamente al grupo de la TIV 2011-2012 autorizada</p> <p>De estos 385 niños/adolescentes, 124 sujetos se asignaron aleatoriamente al subconjunto de anti-NA, como se muestra a continuación:</p> <p>69 sujetos de los 3 lotes del grupo de la QIV (23 sujetos por cada uno de los 3 lotes)</p> <p>Los 55 sujetos del grupo de la TIV 2011-2012 autorizada</p> <p>En total, 2 sujetos niños/adolescentes no completaron el período D0-D21 del estudio: un niño/adolescente del grupo de la TIV (el sujeto 002-20025) se retiró del estudio debido a un incumplimiento del protocolo del estudio y un niño/adolescente del grupo de la QIV (el sujeto 006-20003) solicitó el retiro voluntario que no se debió a un AE.</p> <p>Además, 1 niño/adolescente del grupo de la QIV no proporcionó una muestra de sangre en D21. Por lo tanto, en total 121 niños/adolescentes proporcionaron la muestra de sangre posterior a la vacunación en D21 y fueron incluidos en el FAS para el subconjunto de anti-NA.</p>		
	<p><b>Objetivo de observación, anticuerpos anti-NA</b></p> <p><u>Títulos de anticuerpos anti-NA detectables</u></p> <p>En D0, el 92,5 % y el 96,3 % de los niños/adolescentes presentaban títulos detectables (título <math>\geq 10</math>) antes de la vacunación en el grupo de la QIV y en el grupo de la TIV, respectivamente. En D21, el 98,5 % y el 98,1 % de los niños/adolescentes presentaban títulos detectables en el grupo de la QIV y en el grupo de la TIV, respectivamente.</p>		
	<p><u>Título individual de anticuerpos anti-NA</u></p> <p>En D0, las GMT fueron de 171 y 274 en los grupos de la QIV y de la TIV, respectivamente. En D21, las GMT y los IC del 95 % fueron de 348 (264; 458) y 438 (334; 574) para los grupo de la QIV y de la TIV, respectivamente, en los niños/adolescentes. Las GMTR para cada grupo de vacuna fueron de 2,03 y 1,60 para los grupos de la QIV y de la TIV, respectivamente.</p> <p><u>Aumento de dos y cuatro veces de los títulos</u></p> <p>El 61,2 % (48,5; 72,9) y el 44,4 % (30,9; 58,6) de los sujetos presentaron un aumento de dos veces del título en D21 en el grupo de la QIV y el grupo de la TIV, respectivamente. El 19,4 % (10,8; 30,9) y el 11,1 % (4,2; 22,6) de los sujetos del grupo de la QIV y del grupo de la TIV, respectivamente, presentaron un aumento de cuatro veces del título en D21.</p>		



<b>Empresa:</b>	Sanofi Pasteur	Anexo del informe GQM04
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)	
<b>Principio(s) activo(s):</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>Conclusiones:</b>	La mayoría de los sujetos presentaban anticuerpos medibles en la muestra de sangre extraída antes de la vacunación; más del 90 % de los sujetos presentaba un título $\geq 1/10$ contra el antígeno de N1. Se demostró el aumento en la media de los títulos de anticuerpos anti-NA después de la vacunación, pero fue un aumento bajo. Se observó una tendencia similar en el grupo de la QIV y en el grupo de la TIV.	



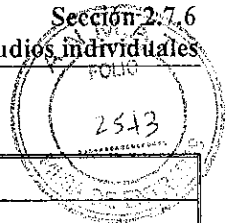




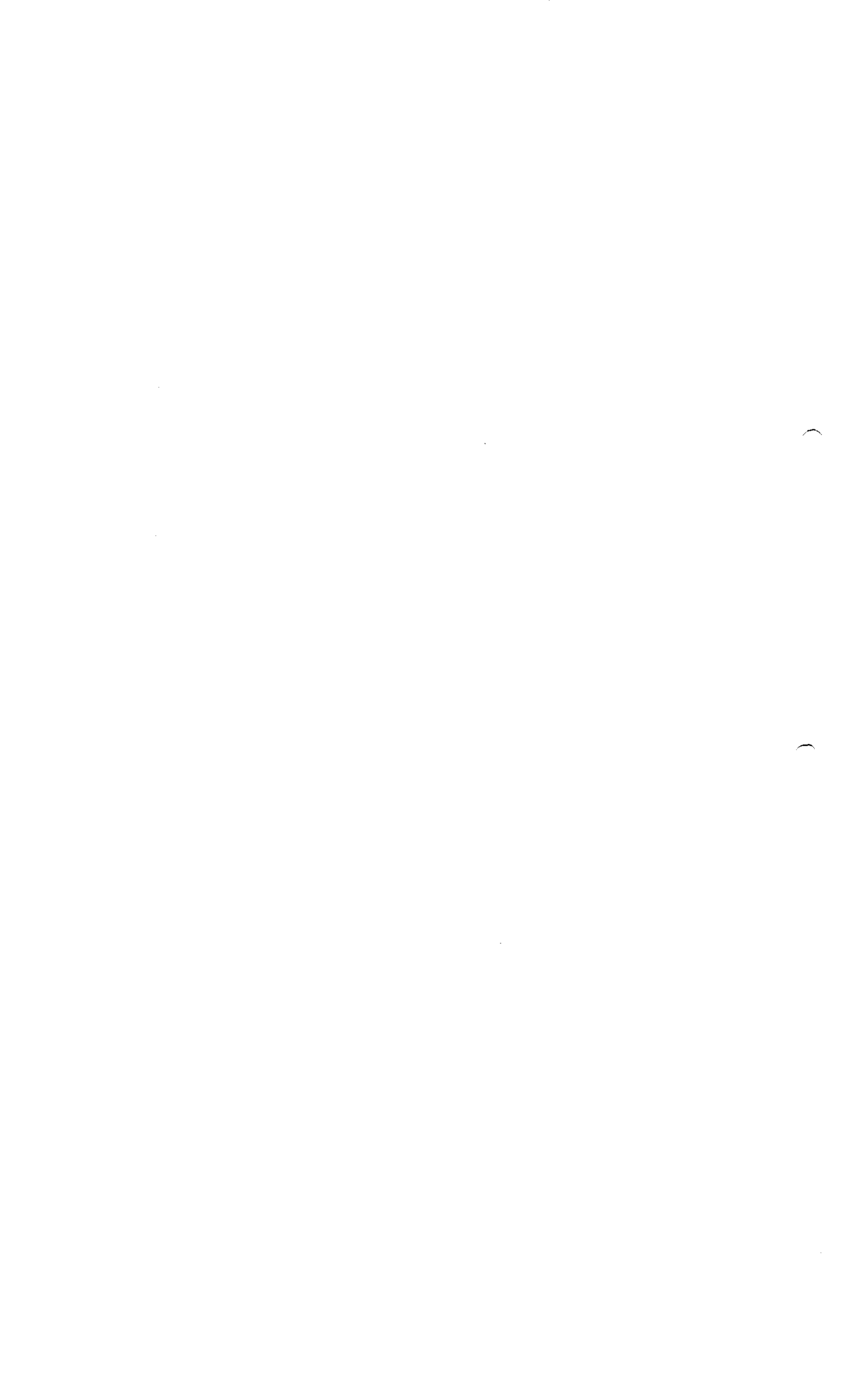
## Sinopsis del estudio GQM09

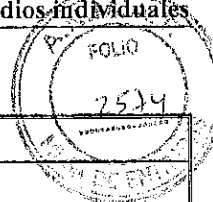
<b>Empresa:</b>	Sanofi Pasteur	GQM09
<b>Producto en investigación:</b>	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)	
<b>Principios activos:</b>	Virus gripal fraccionado, inactivado, que contiene antígenos equivalentes a las siguientes cepas: cepa análoga a A/H1N1, cepa análoga a A/H3N2, cepa análoga a B (linaje Yamagata), cepa análoga a B (linaje Victoria)	
<b>Nombre del estudio:</b>	Inmunogenicidad y seguridad de una vacuna antigripal tetravalente administrada por vía intramuscular a niños y adolescentes de Taiwán	
<b>Fase de desarrollo:</b>	Fase III	
<b>Investigadores principales:</b>	Centro NTUH-001: Li-Min, Huang MD, PhD Centro CGMH-002: Cheng-Hsun Chiu, MD, PhD	
<b>Investigadores y centros de estudio:</b>	Se trató de un estudio multicéntrico en el que participaron 2 centros y 2 investigadores principales (15 investigadores en total) en Taiwán. Los investigadores y los centros de estudio se presentan en el documento "Lista de investigadores y centros del estudio".	
<b>Publicaciones:</b>	Ninguna a la fecha de redacción del informe.	
<b>Período del estudio:</b>	Fecha de la primera visita del primer sujeto: 18 de octubre de 2013 Fecha de la última visita del último sujeto: 10 de diciembre de 2013	
<b>Metodología/diseño del estudio:</b>	Se trató de un estudio multicéntrico, abierto y no controlado. Se inscribió un total de 100 sujetos de 9 a 17 años de edad. A todos los sujetos se les administró una dosis de la vacuna antigripal tetravalente (QIV) (virión fraccionado, inactivada), formulación de 2013-2014 (NH) para el hemisferio norte (NH), por vía intramuscular (IM) o subcutánea (SC) profunda. La inmunogenicidad se debía evaluar al inicio (día 0 [D0]) y 21 días después de la inyección (D21). Se debía realizar un seguimiento de seguridad de 21 días ( $\pm$ 3 días) después de la inyección a todos los sujetos.	
<b>Objetivos:</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Describir la inmunogenicidad de la QIV (virión fraccionado, inactivada), formulación estacional de 2013-2014 para el NH.</li> <li>2) Describir la seguridad de la QIV (virión fraccionado, inactivada), formulación estacional de 2013-2014 para el NH.</li> </ol>	





<b>Empresa:</b>	Sanofi Pasteur	GQM09
<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 valoración:</b>	<p><b>Immunogenicidad</b></p> <p>La inmunogenicidad se debía describir antes y 21 días después de la inyección de QIV, mediante la técnica de inhibición de la hemaglutinación (IHA). Para cada cepa vacunal, los títulos de anticuerpos anti-hemaglutinina (HA) se expresaron como títulos de IHA obtenidos por duplicados en cada momento de medición, D0 y D21.</p> <p>Los criterios de valoración derivados fueron los siguientes:</p> <p>media geométrica (GM) de los títulos individuales en D0 y D21</p> <p>índice de títulos individuales D21/D0.</p> <p>título detectable: título <math>\geq 10</math> (1/dilución [1/dil]) en D0 y D21</p> <p>Estado de seroprotección: título <math>\geq 40</math> (1/dil) en D0 y D21</p> <p>seroconversión o aumento significativo</p> <p>seroconversión: título <math>&lt; 10</math> (1/dil) en D0 y título posterior a la inyección <math>\geq 40</math> (1/dil) en D21, o</p> <p>aumento significativo: título <math>\geq 10</math> (1/dil) en D0 y aumento <math>\geq 4</math> veces del título posterior a la inyección en D21</p> <p>Estos criterios de valoración incluyen los definidos por el Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP), Nota guía (NfG) CPMP/BWP/214/96.</p> <p><b>Seguridad</b></p> <p>La seguridad se describió en todos los sujetos en los 21 días posteriores a la inyección de la QIV (virión fraccionado, inactivada), formulación estacional de 2013-2014 para el NH.</p> <p>Se informó la ocurrencia de las siguientes reacciones durante los primeros 3 días posteriores a la vacunación (según se define en la NfG CPMP/BWP/214/96 del CHMP):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Induración en el lugar de la inyección <math>\geq 50</math> mm y que persiste durante al menos 4 días consecutivos</li> <li>○ Equimosis en el lugar de la inyección</li> <li>○ Fiebre <math>&gt; 38</math> °C durante 24 horas o más</li> <li>○ Malestar general</li> <li>○ Temblor (escalofríos)</li> </ul> <p>Ocurrencia de eventos adversos (EA) sistémicos no solicitados informados en los 30 minutos posteriores a la inyección de la vacuna</p> <p>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 [eCRF] del sujeto) en los 7 días posteriores a la inyección.</p> <p>Ocurrencia de EA no solicitados (informados espontáneamente) entre D0 y D21</p> <p>Ocurrencia de eventos adversos graves (EAG) y eventos adversos de interés especial (EAIE) desde la visita 1 hasta la visita 2</p>	





<b>Empresa:</b>	Sanofi Pasteur	GQM09
<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>Según el caso, los criterios de valoración informados o derivados podrían haber incluido los siguientes: naturaleza (término preferido [PT] del Diccionario Médico para Actividades Regulatorias [MedDRA]), momento de inicio, duración/número de días de ocurrencia, intensidad, relación con la vacuna, si el EA provocó o no el retiro prematuro del estudio, gravedad o resultado.</p> <p>Nota: Los siguientes EAIE, considerados eventos médicos importantes, se consideraron EAG y se informaron al patrocinador: anafilaxia, síndrome de Guillain-Barré (GBS), encefalitis/mielitis, neuritis, convulsiones febriles y no febriles, trombocitopenia y vasculitis.</p>	
<b>Tamaño de la muestra:</b>	<p>Se programó inscribir un total de 100 niños de 9 a 17 años de edad.</p> <p>Número real de sujetos inscritos: 100,</p> <p>Número de sujetos que completaron: 100,</p>	
<b>Esquemas 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 la vacuna en D0.</p> <p><u>Extracción de sangre</u> Todos los sujetos proporcionaron una muestra de sangre antes de la vacunación (D0) y después de la vacunación (D21 [<math>\pm</math> 3 días]) (de 5 mL cada una).</p> <p><u>Recolección de los datos de seguridad</u> Los sujetos registraron información sobre los EA no graves, EA solicitados y no solicitados, en un diario (DC). Las reacciones solicitadas se recolectan desde D0 hasta D7 después de la vacunación y los EA no solicitados se recolectan desde la visita 1 hasta la visita 2 (incluidos los EAG y EAIE).</p>	
<b>Producto en Investigación:</b>	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada) (QIV), formulación de 2013-2014 para el NH	
<b>Forma farmacéutica:</b>	Suspensión inyectable	
<b>Composición:</b>	<p>Cada dosis de 0,5 mL contiene 15 <math>\mu</math>g de HA de cada una de las cepas siguientes:</p> <p>virus análogo a A/California/7/2009 (H1N1)pdm09</p> <p>virus A (H3N2) antigénicamente análogo al virus prototipo A/Texas/50/2012 por replicación celular</p> <p>virus análogo a B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata)</p> <p>virus análogo a B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)</p> <p>según lo recomiendan la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Unión Europea (UE) para la temporada de gripe 2013-2014 del NH.</p> <p>Solución salina tamponada c. s. p. 0,5 mL</p> <p>También puede contener trazas de octoxinol 9, neomicina y formaldehído. No contiene más de 0,05 <math>\mu</math>g de ovoalbúmina por dosis. La vacuna no contiene timerosal.</p>	



<b>Empresa:</b>	Sanofi Pasteur	GQM09
<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>Vía:</b>	IM para inyectar en el músculo deltoides o SC profunda.	
<b>Número de lote:</b>	S4443F02	
<b>Producto de control:</b>	No se aplica.	
<b>Otros productos:</b>	No se aplica	
<b>Criterios de inclusión:</b>	<p>Un individuo debía haber cumplido <i>todos</i> los criterios siguientes a fin de ser elegible para inscribirse en el estudio:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Edad de 9 a 17 años el día de la inclusión</li> <li>2) Formulario de asentimiento (AF) o formulario de consentimiento informado (ICF) firmado y fechado por el sujeto, según las reglamentaciones locales, y formulario de consentimiento informado firmado y fechado por los padres u otro representante legal, y por un testigo independiente si así lo requieren las reglamentaciones locales</li> <li>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</li> </ol>	
<b>Criterios de exclusión:</b>	<p>Un individuo que cumpliera cualquiera de los siguientes criterios debía ser excluido de la inscripción en el estudio:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) La participante está embarazada (o tiene una prueba de embarazo en orina positiva), 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 al momento de la inscripción en el estudio, o en las 4 semanas anteriores a la vacunación del estudio, o participación programada durante el período de este estudio en otro estudio clínico, en el que se investigue una vacuna, un medicamento, un dispositivo médico o un procedimiento médico.</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 posteriores a la vacunación del estudio.</li> <li>4) Vacunación antigripal en los 12 meses anteriores si se administró en el contexto de un estudio clínico, o en los 6 meses anteriores si se administró en el contexto de una campaña de vacunación antigripal.</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 corticosteroides sistémicos de largo plazo (prednisona o equivalente durante más de dos semanas consecutivas durante los tres meses anteriores).</li> <li>7) Condición seropositiva al virus de inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis B o hepatitis C informada por la persona ante la consulta.</li> </ol>	

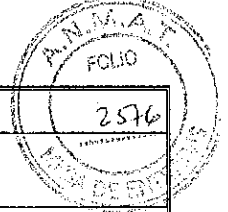
Información confidencial/propietaria

Página 91 de 96

ROXANA CONTRERAS  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 SANOFI PASTEUR S. A.



<b>Empresa:</b>	Sanofi Pasteur	GQM09
<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>8) Hipersensibilidad sistémica conocida a los huevos, a las proteínas del pollo, a la neomicina, al formaldehído y al octoxinol 9, o antecedentes de reacciones que pongan en peligro la vida por administración de la vacuna utilizada en el estudio o de una vacuna que contenga cualquiera de las mismas sustancias.</p> <p>9) Trombocitopenia conocida o sospechada, por la cual quede contraindicada una vacunación intramuscular según el criterio del investigador.</p> <p>10) 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.</p> <p>11) Sujeto privado/a de la libertad por orden administrativa o de un tribunal, o en una situación de emergencia u hospitalizado/a sin su consentimiento.</p> <p>12) Abuso actual de alcohol o adicción a las drogas.</p> <p>13) Enfermedad crónica que, a juicio del investigador, estuviera en una etapa que pudiera interferir con la realización o la finalización del estudio.</p> <p>14) 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 la afección se haya resuelto o el evento febril haya desaparecido.</p> <p>15) Está identificado como miembro de la familia (es decir, padre, madre, hijo/a natural o adoptado/a) del investigador o de un empleado con participación directa en el estudio propuesto.</p>	
	<b>Información confidencial/propietaria</b> <b>Página 92 de 96</b>	

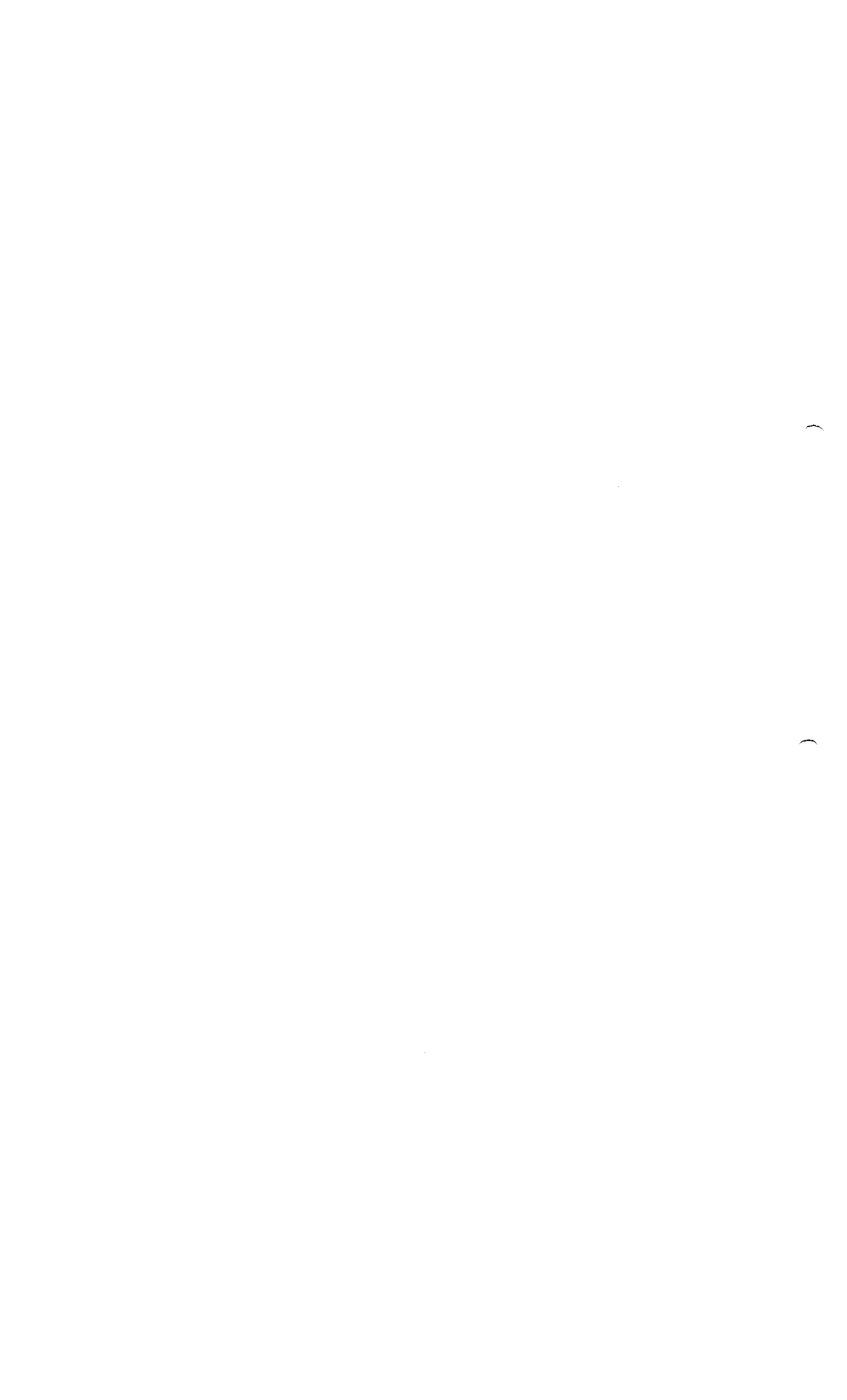


ROYANA PORTABUONE  
 DIRECTORA GENERAL  
 SANOFI PASTEUR S.A.





<b>Empresa:</b>	Sanofi Pasteur	GQM09																					
<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>No se sometió a prueba ninguna hipótesis. Los análisis de inmunogenicidad y seguridad fueron descriptivos.</p> <p>Los parámetros principales se presentaron con sus intervalos de confianza (IC) del 95 %.</p> <p>El cálculo de los IC del 95 % se realizó utilizando:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>el método de aproximación normal para las medias geométricas (GM) de los títulos y las medias geométricas (GM) de las proporciones de los títulos</li> <li>la distribución binomial exacta para los porcentajes (Clopper-Pearson)</li> </ul> <p>Cálculo del tamaño de la muestra:</p> <p>El tamaño de la muestra se determinó en 100 sujetos. Se encontró que el tamaño de la muestra ofrece un nivel aceptable de precisión alrededor de las estimaciones correspondientes a los criterios de valoración. El tamaño de la muestra también cumple con el requisito mínimo de 50 sujetos se establece la NfG (CPMP/BWP/214/96) del CHMP.</p> <p>Se esperaba una tasa de abandono del 10 %; por lo tanto, se esperaba que 90 sujetos fueran evaluables. Con este tamaño de muestra, la evaluación de la inmunogenicidad en términos de porcentajes de sujetos presentó IC del 95 % con amplitudes de al menos 22 % (como se muestra en la tabla siguiente).</p> <p><b>Tabla 1: Intervalos de confianza del 95 % para las proporciones (método exacto)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>n/N</th> <th>% de sujetos observados</th> <th>IC del 95 %</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>45/90</td> <td>50,0 %</td> <td>(39,3; 60,7)</td> </tr> <tr> <td>50/90</td> <td>55,6%</td> <td>(44,7; 66,0)</td> </tr> <tr> <td>60/90</td> <td>66,7%</td> <td>(55,9; 76,3)</td> </tr> <tr> <td>70/90</td> <td>77,8%</td> <td>(67,8; 85,9)</td> </tr> <tr> <td>80/90</td> <td>88,9%</td> <td>(80,5; 94,5)</td> </tr> <tr> <td>85/90</td> <td>94,4%</td> <td>(87,5; 98,2)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Además, un tamaño de muestra de 100 sujetos vacunados permite detectar un EA con una probabilidad de 0,95 con una frecuencia del 3 %.</p>		n/N	% de sujetos observados	IC del 95 %	45/90	50,0 %	(39,3; 60,7)	50/90	55,6%	(44,7; 66,0)	60/90	66,7%	(55,9; 76,3)	70/90	77,8%	(67,8; 85,9)	80/90	88,9%	(80,5; 94,5)	85/90	94,4%	(87,5; 98,2)
n/N	% de sujetos observados	IC del 95 %																					
45/90	50,0 %	(39,3; 60,7)																					
50/90	55,6%	(44,7; 66,0)																					
60/90	66,7%	(55,9; 76,3)																					
70/90	77,8%	(67,8; 85,9)																					
80/90	88,9%	(80,5; 94,5)																					
85/90	94,4%	(87,5; 98,2)																					





<b>Empresa:</b>	Sanofi Pasteur	GQM09
<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)	

**Resultados:****Distribución de los sujetos:**

Se incluyó un total de 100 niños/adolescentes (de 9 a 17 años de edad) en los estudios: 50 sujetos en cada uno de los dos centros. Todos los sujetos incluidos en el estudio cumplieron con los criterios de inclusión/exclusión. Todos los sujetos estuvieron presentes en las dos visitas (V01 y V02), recibieron la vacuna y proporcionaron las muestras de sangre antes y después de la vacunación. Todos los sujetos completaron el estudio. Todos los sujetos (100 %) se incluyeron en el IAS para las 4 cepas. Todos los sujetos (100 %) se incluyeron en el SafAS. De los 100 sujetos, el 54,0 % eran varones y el 46,0 % mujeres. La edad promedio de los sujetos era de 13,4 (DE 2,9) años. Todos los sujetos eran asiáticos.

El porcentaje de sujetos que habían recibido vacunación previa con las vacunas antigripales estacionales durante las temporadas 2012-2013, 2011-2012, 2010-2011, 2009-2010 y 2008-2009 fue del 48,0 %, 13,0 %, 35,0 %, 22,0 % y 14,0 %, respectivamente. Hasta el 4,0 % de los sujetos informó que habían tenido gripe durante las temporadas 2008-2009 a 2012-2013.

El 23,0 % de los sujetos informó al menos 1 antecedente médico significativo. El antecedente médico informado con más frecuencia fue asma (15,0 % de los sujetos).



<b>Empresa:</b>	Sanofi Pasteur	GQM09
<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)	

**Resultados de inmunogenicidad:**Antes de la vacunación (D0)

Todos los sujetos (100 %) presentaban títulos de anticuerpos detectables ( $\geq 10$  [1/dil]) al inicio para la cepa A/California/7/2009 (H1N1). Para las cepas A/Texas/50/2012 (H3N2), B/Massachusetts/2/2012 y B/Brisbane/60/2008, el 96,0 % y el 98,0 % de los sujetos presentaban títulos de anticuerpos detectables ( $\geq 10$  [1/dil]) al inicio.

Las GMT eran de 257 (IC del 95 %: 204; 324) para la cepa A/California/7/2009 (H1N1), 382 (IC del 95 %: 301; 484) para la cepa A/Texas/50/2012 (H3N2), 497 (IC del 95 %: 366; 674) para la cepa B/Massachusetts/2/2012 y 186 (IC del 95 %: 139; 250) para la cepa B/Brisbane/60/2008.

Los índices de seroprotección (umbral de 1:40) eran del 95,0 % (IC del 95 %: 88,7 %; 98,4 %) para la cepa A/California/7/2009 (H1N1), del 97,0 % (IC del 95 %: 91,5 %; 99,4 %) para la cepa A/Texas/50/2012 (H3N2), del 94,0 % (IC del 95 %: 87,4 %; 97,8 %) para la cepa B/Massachusetts/2/2012 y del 85,0 % (IC del 95 %: 76,5 %; 91,4 %) para la cepa B/Brisbane/60/2008.

Después de la vacunación (D21)

Las GMT eran de 589 (IC del 95 %: 498; 697) para la cepa A/California/7/2009 (H1N1), 782 (IC del 95 %: 649; 944) para la cepa A/Texas/50/2012 (H3N2), 1654 (IC del 95 %: 1352; 2024) para la cepa B/Massachusetts/2/2012 y 856 (IC del 95 %: 702; 1045) para la cepa B/Brisbane/60/2008.

las GMTR fueron de 2,29 (IC del 95 %: 1,93; 2,71) para la cepa A/California/7/2009 (H1N1), 2,05 (IC del 95 %: 1,76; 2,39) para la cepa A/Texas/50/2012 (H3N2), 3,33 (IC del 95 %: 2,57; 4,31) para la cepa B/Massachusetts/2/2012 y 4,59 (IC del 95 %: 3,63; 5,81) para la cepa B/Brisbane/60/2008.

Los índices de seroconversión o de aumento significativo fueron del 24,0 % (IC del 95 %: 16,0 %; 33,6 %) para la cepa A/California/7/2009 (H1N1), del 20,0 % (IC del 95 %: 12,7%; 29,2%) para la cepa A/Texas/50/2012 (H3N2), del 39,0% (IC del 95 %: 29,4%; 49,3%) para la cepa B/Massachusetts/2/2012 y del 48,0% (IC del 95 %: 37,9%; 58,2%) para la cepa B/Brisbane/60/2008.

Los índices de seroprotección (umbral de 1:40) eran del 100% (IC del 95 %: 96,4%; 100,0%) para la cepa A/California/7/2009 (H1N1), del 99,0% (IC del 95 %: 94,6%; 100,0%) para la cepa A/Texas/50/2012 (H3N2), del 100% (IC del 95 %: 96,4%; 100,0%) para la cepa B/Massachusetts/2/2012 y del 100% (IC del 95 %: 96,4%; 100,0%) para la cepa B/Brisbane/60/2008.

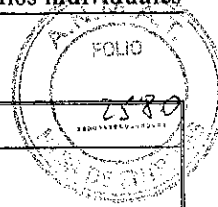
**Análisis complementarios**

Al inicio,

- Para las cepas A/California/7/2009 (H1N1), A/Texas/50/2012 (H3N2) y B/Brisbane/60/2008, las GMT tendían a ser ligeramente más bajas en los sujetos no vacunados previamente en comparación con los sujetos previamente vacunados. Para la cepa B/Massachusetts/2/2012, las GMT eran más bajas en los sujetos no vacunados previamente en comparación con los sujetos previamente vacunados. Las GMT más elevadas se observaron para las dos cepas nuevas de la formulación de la vacuna de 2013-2014 (A/Texas/50/2012 [H3N2] y B/Massachusetts/2/2012), tanto en los sujetos no vacunados previamente como en los previamente vacunados.
- Los índices de seroprotección elevados (umbral de 1:40) se observaron para todas las cepas, tanto en los sujetos no vacunados previamente como en los previamente vacunados.
- Para las cepas A/California/7/2009 (H1N1) y B/Massachusetts/2/2012, las GMT fueron más altas en el centro 002 que en el centro 001. Para las cepas A/Texas/50/2012 (H3N2) y B/Brisbane/60/2008, las GMT fueron más bajas en el centro 002 que en el centro 001.
- Los índices de seroprotección elevados (umbral de 1:40) se observaron para todas las cepas en ambos centros.



<b>Empresa:</b>	Sanofi Pasteur	GQM09
<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)	



Después de la vacunación,

- Para cada una de las 4 cepas, no hubo diferencias importantes en las GMT de los sujetos no vacunados previamente en comparación con los sujetos previamente vacunados, con una tendencia de GMT más altas en los sujetos no vacunados previamente, excepto para la cepa B/Massachusetts/2/2012.
- Todos los sujetos menos uno alcanzaron la seroprotección contra las cepas vacunales (un sujeto no vacunado previamente no alcanzó la seroprotección contra la cepa A/Texas/50/2012 [H3N2]).
- Como tendencia general, las GMTR y los índices de seroconversión o de aumento significativo tendían a ser ligeramente más altos en los sujetos no vacunados previamente para todas las cepas.
- Para las cepas A/California/7/2009 (H1N1) y B/Massachusetts/2/2012, las GMT fueron más altas en el centro 002 que en el centro 001. Para las cepas A/Texas/50/2012 (H3N2) y B/Brisbane/60/2008, las GMT fueron más bajas en el centro 002 que en el centro 001.
- Como tendencia general, las GMTR y los índices de seroconversión o de aumento significativo tendían a ser ligeramente más bajos en el centro 001 que en el centro 002 para todas las cepas.

#### Resultados de seguridad:

La QIV fue bien tolerada: en los 21 días posteriores a la inyección de la vacuna, ninguno de los sujetos experimentó EA inmediatos no solicitados, RA no solicitadas, EA que causaran la interrupción de la participación en el estudio, no se produjo ninguna muerte ni ningún EAG no mortal.

En los 3 días posteriores a la inyección de la vacuna, el 15,0 % de los sujetos experimentó al menos una reacción de las enumeradas en las recomendaciones de la NfG del CHMP. Ninguno de los sujetos experimentó induración en el lugar de la inyección  $\geq 50$  mm durante al menos 4 días consecutivos ni fiebre  $\geq 38$  °C (pirexia) durante al menos un día.

En los 7 días posteriores a la inyección de la vacuna, el 57,0 % de los sujetos informó reacciones solicitadas en el lugar de la inyección. El dolor fue la reacción solicitada en el lugar de la inyección que se informó con más frecuencia (informada por el 56,0 % de los sujetos). La mayor parte de las reacciones en el lugar de la inyección fueron de grado 1; no hubo ninguna de grado 3.

En los 7 días posteriores a la inyección de la vacuna, el 48,0 % de los sujetos informó reacciones sistémicas solicitadas. La mialgia fue la reacción sistémica solicitada que se informó con más frecuencia (informada por el 45,0 % de los sujetos). Ninguno de los sujetos informó fiebre. La mayoría de las reacciones sistémicas fueron de grado 1. Un sujeto informó mialgia de grado 3 y malestar general de grado 3: ambos eventos de grado 3 se produjeron 5 días después de la inyección de la vacuna y duraron 1 día. El sujeto no recibió ningún medicamento.

En los 21 días posteriores a la inyección de la vacuna, el 17,0 % de los sujetos informó 20 EA no graves, no solicitados. No se informaron EA de grado 3. Los EA informados con más frecuencia fueron: nasofaringitis (informado por el 10,0 % de los sujetos, de grado 1 [6,0 %] y de grado 2 [4,0 %]), diarrea (informado por el 2,0 % de los sujetos) y tos (informado por el 2,0 % de los sujetos). Durante el estudio no se informaron RA no graves, no solicitadas.

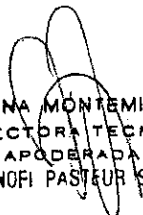
#### Conclusión general:

La formulación de la vacuna antigripal QIV de 2013-2014 para el hemisferio norte fue bien tolerada por los niños y adolescentes. Además, se generó una respuesta inmunitaria tras una única inyección de QIV, a pesar de los niveles muy altos de anticuerpos previos a la vacunación que afectaron las respuestas absolutas posteriores a la vacunación.





# PLAN DE FARMACOVIGILANCIA

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TECNICA  
APODERADA  
SANGFI PASTEUR S. A.





# PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS GLOBAL

  
ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
SANOFI PASTEUR S.A.





PLAN DE ADMINISTRACIÓN DE RIESGOS (RMP)

PARTE I: PANORAMA DE LOS PRODUCTOS

<b>Principio activo (DCI o nombre genérico):</b>	Virus de la gripe (inactivado, fraccionado) de las siguientes cepas: - Cepa análoga a A/<cepa oficial> (H1N1) (<cepa real>) - Cepa análoga a A/<cepa oficial> (H3N2) (<cepa real>) - Cepa análoga a B/<cepa oficial> (<cepa real>) (linaje Victoria) - Cepa análoga a B/<cepa oficial> (<cepa real>) (linaje Yamagata)
<b>Grupo farmacoterapéutico (código ATC):</b>	Sustancias antiinfecciosas de uso sistémico – vacunas – vacunas virales – vacunas antigripales – virus fraccionados e inactivados o antígeno de superficie de la gripe (J07BB02)
<b>Nombre de los titulares o de los solicitantes de la autorización de comercialización:</b>	Sanofi Pasteur SA Sanofi Pasteur MSD
<b>Número de productos medicinales a los que se refiere este RMP:</b>	uno
<b>Producto(s) relacionado(s):</b>	Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivado)
<b>N.º de documento</b>	RA_0610414

Punto de bloqueo de datos para este RMP      30/ABR/2015      Versión número      4.0

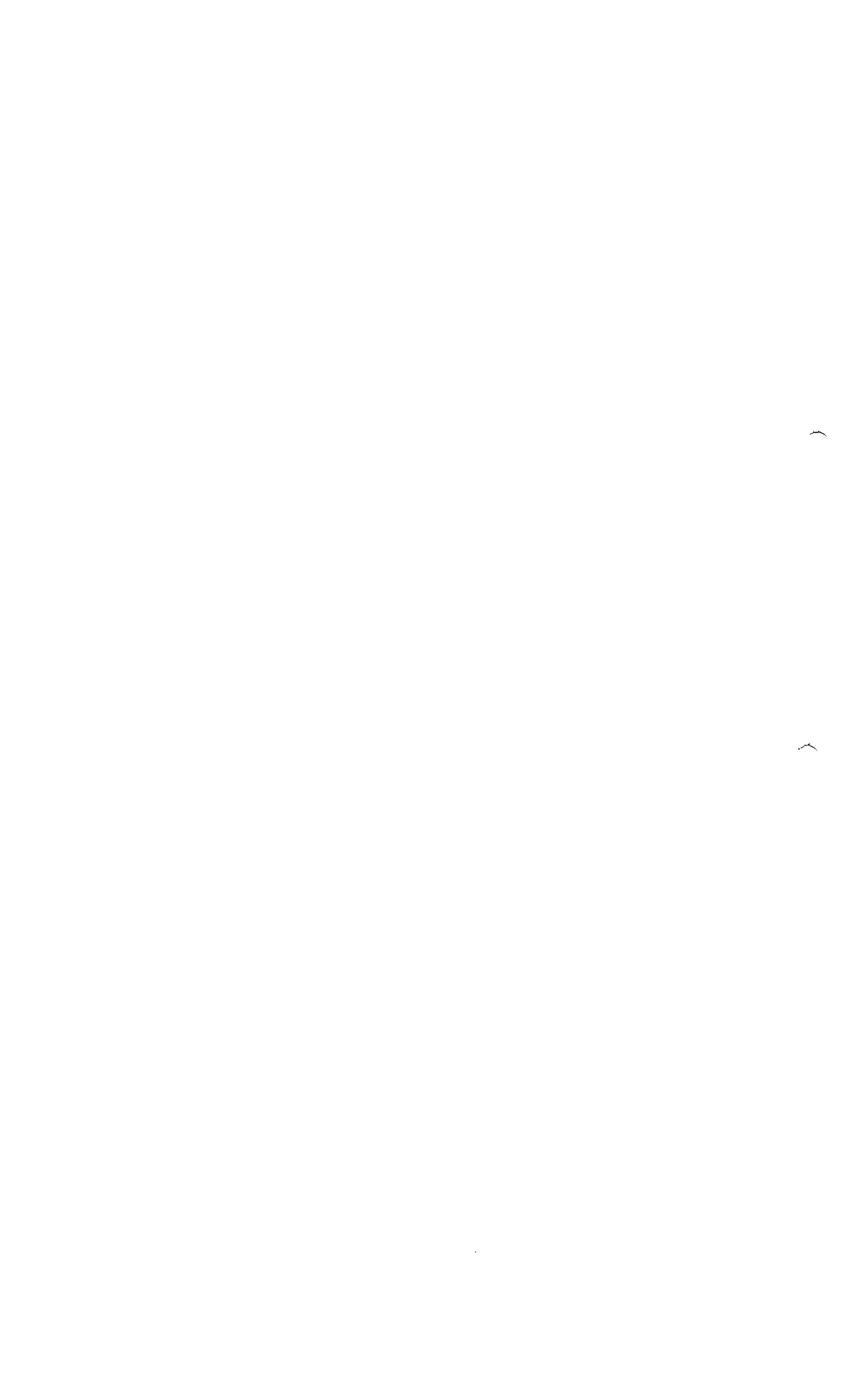
Fecha de firma final      16/MARZO/2016

**Este documento es confidencial.**

*Cualquier información presentada en este documento será tratada como confidencial y deberán permanecer como propiedad exclusiva de Sanofi Pasteur. El uso de dicha información confidencial debe estar restringido al receptor para los propósitos convenidos y no deberá ser revelada, publicada o comunicada a ninguna persona no autorizada de ninguna forma, para ningún propósito, sin el consentimiento escrito de Sanofi Pasteur.*

**Departamento Global de Farmacovigilancia**  
 2, avenue du Pont Pasteur - 69367 Lyon Cedex 07 - Francia

ROXANA MONTEMILONE  
 DIRECTORA TÉCNICA  
 APODERADA  
 SANOFI PASTEUR S.A.





## Lista de abreviaturas

ATC	[clasificación] anatómica, terapéutica, química
DCI	denominación común internacional
EEE	Espacio Económico Europeo
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
HA	hemaglutinina
MAH	titular de la autorización de comercialización
PIL	folleto de información para el paciente
QIV	vacuna antigripal tetravalente
RCP	resumen de características del producto
RMP	Plan de administración de riesgos de farmacovigilancia
UE	Unión Europea

