



Los objetivos del programa no clínico con la QIV eran evaluar sus perfiles de inmunogenicidad y seguridad. La inmunogenicidad de la vacuna QIV candidata se investigó en un estudio con ratones diseñado para comparar su inmunogenicidad con la inducida por la vacuna TIV (vea la sección 2). Se sabe que el modelo de ratón puede predecir con exactitud la inmunogenicidad de las vacunas antigripales en los seres humanos. La evaluación de la seguridad no clínica de la QIV incluyó la evaluación de la toxicidad sistémica y local de la vacuna en un estudio de toxicidad de dosis repetida y un estudio de toxicidad reproductiva y del desarrollo (DART) para respaldar la administración de la QIV en mujeres en edad fértil (sección 4.2). Los estudios no clínicos se realizaron de conformidad con la nota guía sobre pruebas farmacológicas preclínicas y de toxicidad de vacunas (CPMP/SWP/465/95) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y las directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre la evaluación no clínica de vacunas (1) (2).

Para los fines del registro en algunos países internacionales, y, a pesar de la ausencia de problemas específicos, un estudio de farmacología de la seguridad evaluó los posibles efectos de la QIV sobre las funciones cardiovasculares y respiratorias (sección 4.3). No se realizaron evaluaciones de genotoxicidad ni de carcinogenia porque no presenta excipientes nuevos ni residuos del proceso en comparación con la vacuna TIV y cumple con las directrices de la EMA y de la OMS (1) (2).

Los estudios de seguridad no clínica se realizaron en conejos, que es un modelo de seguridad no clínica que se considera apropiado para evaluar la toxicidad sistémica, la tolerancia local y la toxicidad del desarrollo. El conejo también desarrolla una respuesta inmunitaria humoral y se ha demostrado la transferencia de anticuerpos a los fetos en las conejas expuestas a la vacunación antes del apareamiento y durante la gestación (3) (4). También es un modelo apropiado para la evaluación de las funciones cardiovasculares y respiratorias.

Los estudios de toxicidad de dosis repetidas y de DART se realizaron conforme a los requisitos de las buenas prácticas de laboratorio (BPL). El estudio de farmacología de la seguridad se llevó a cabo como un estudio que no cumple con las BPL en una instalación de prueba considerada con la experiencia científica más adecuada para este tipo de evaluación.

Los lotes de QIV utilizados en los estudios de seguridad no clínica son los lotes clínicos que se elaboraron con el proceso de elaboración industrial según las buenas prácticas de manufactura (BPM) (para más datos, vea las secciones 3.2.P.3.3 Descripción del proceso de elaboración y controles del proceso y 3.2.S.2.2 Panorama del proceso de elaboración). Cada lote se analizó según las especificaciones concurrentes. No hay excipientes nuevos ni residuos del proceso presentes en la QIV en comparación con la TIV (para más datos, vea la sección 2.3.P.5 Control del producto farmacéutico).



## 2 Farmacología no clínica

### 2.1 Farmacodinamia primaria

El informe del estudio de farmacodinamia primaria en ratones se incluye en la sección 4.2.1.1 Farmacodinamia primaria y se resume en las secciones 2.6.2 Resumen escrito de farmacología y 2.6.3. Resumen de farmacología en tablas.





El estudio (Número de estudio F.RE.QIV002.Ms) se diseñó para comparar la inmunogenicidad inducida por los tres lotes de QIV con la inducida por los dos lotes de TIV. Todas las vacunas QIV contenían las mismas cuatro cepas y cada vacuna TIV contenía tres de esas cuatro cepas, y no contenía una de las dos cepas B.

Los ratones recibieron dosis con aumentos triples que variaban de 1/27 dosis humana (DH) a 1 DH de una de las cinco vacunas administradas por vía subcutánea.

Tres semanas después de la vacunación, se sacrificó a la mitad de los animales de cada grupo para obtener muestras de sangre, mientras que la otra mitad recibió una segunda inyección (de la misma vacuna, con la misma dosis y por la misma vía de administración). Los animales restantes fueron sacrificados dos semanas después de la segunda inmunización. Las muestras de sangre extraídas fueron evaluadas mediante el análisis de inhibición de la hemaglutinación (IHA) contra las cuatro cepas contenidas en las QIV.

Después de una sola vacunación, se detectaron respuestas de IHA contra las dos cepas A con una media de títulos de IHA que iba de 14 a 376 y de 13 a 243 para la cepa A/California/7/2009 (H1N1) y A/Texas/50/2012 (H3N2), respectivamente; los efectos positivos de la dosis de antígeno se demostraron estadísticamente. No se demostró que las diferencias en la media de los títulos de IHA entre los lotes de QIV y los lotes de TIV fueran significativas. Para ambas cepas B, los títulos de IHA se mantuvieron por debajo del límite de detección del análisis o demasiado bajos (menos del 60 % de los animales que respondieron) como para ser analizados estadísticamente.

Después de la segunda inmunización, los títulos de IHA aumentaron más y se demostró estadísticamente un efecto positivo de la dosis de antígeno, independientemente de la cepa viral. No se demostró que las diferencias en la media de los títulos de IHA entre los lotes de QIV y los lotes de TIV fueran significativas para las cepas A y para la cepa B en común.

Los resultados mostraron que las vacunas QIV aumentaron las respuestas de IHA específicas contra ambas cepas B, mientras que las vacunas TIV solo lo hicieron contra la cepa B incluida en su composición correspondiente, lo que demuestra la cobertura más amplia inducida por el producto QIV sobre la vacuna TIV.

## 2.2 Farmacodinamia secundaria

No se realizaron estudios de farmacodinamia secundaria conforme a la "Nota guía sobre pruebas farmacológicas preclínicas y de toxicidad de vacunas" de la EMA (1) y las directrices de la OMS sobre la evaluación no clínica de vacunas (2).

## 3 Farmacocinética

No se realizaron estudios de farmacocinética, dado que se considera que no se pueden aplicar a las vacunas y esto cumple con la "Nota guía sobre pruebas farmacológicas preclínicas y de toxicidad de vacunas" de la EMA (1) y las directrices de la OMS sobre la evaluación no clínica de vacunas (2).



## 4 Toxicología

### 4.1 Toxicidad de dosis repetidas

Se realizó el estudio de toxicidad de dosis repetidas (Número de estudio SP0171 RD1403) para evaluar la tolerancia local y la toxicidad sistémica de la QIV en conejos después de tres inyecciones intramusculares de una dosis humana de QIV en intervalos de 2 semanas, seguidas de dos semanas de observación.

El informe del estudio de toxicidad de dosis repetidas se incluye en la sección 4.2.3.2 Toxicidad de dosis repetidas y se resume en las secciones 2.6.6 Resumen de toxicología escrito y 2.6.7. Resumen de toxicología en tablas.

No se presentaron muertes prematuras durante el estudio y no hubo signos clínicos adversos. El peso corporal, el consumo de alimento y la temperatura corporal no se vieron afectados por la QIV y no se observó ningún hallazgo oftalmológico relacionado con la QIV. No hubo efectos relacionados con la QIV sobre los parámetros hematológicos, de coagulación ni de química clínica. No hubo cambios en el peso de los órganos atribuibles a la administración de la QIV. Los cambios relacionados con la QIV se limitaron a hallazgos macroscópicos y microscópicos, mínimos y transitorios, que concuerdan con una reacción local en el lugar de la inyección. Al final del período de recuperación, los datos mostraron una recuperación parcial de la inflamación local observada en el músculo inyectado.

### 4.2 Toxicidad reproductiva y del desarrollo

Se realizó el estudio DART (Número de estudio SP0171 DV1207) para evaluar los efectos de la QIV sobre el desarrollo embriofetal y posnatal temprano en conejos después de cinco inyecciones intramusculares de una dosis humana de QIV antes del apareamiento (2 dosis) y durante la gestación (3 dosis).

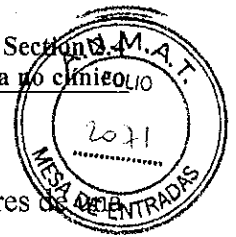
El informe del estudio de toxicidad reproductiva y del desarrollo se incluye en la sección 4.2.3.5 Toxicidad reproductiva y del desarrollo y se resume en las secciones 2.6.6 Resumen escrito de toxicología y 2.6.7. Resumen de toxicología en tablas.

No hubo indicación de toxicidad sistémica materna inducida durante los períodos de gestación y lactancia; no hubo muertes no programadas ni signos clínicos adversos. No se afectó el desempeño del apareamiento ni la fertilidad de la hembra. No hubo indicación de un potencial teratogénico y no hubo efectos sobre el desarrollo pre y posnatal.

### 4.3 Otras toxicidades

Se realizó el estudio de farmacología de la seguridad (Número de estudio SP0171 PS1404) para evaluar los efectos de la QIV sobre las funciones cardiovasculares (presión arterial, frecuencia cardíaca y parámetros del electrocardiograma [ECG]), respiratorias (frecuencia respiratoria) y la temperatura corporal en conejos en estado de conciencia y libertad que fueron monitoreados a





distancia durante un período de 24 horas después de una a tres inyecciones intramusculares de dosis humana de QIV con intervalos de dos semanas.

El informe del estudio de farmacología de seguridad se incluye en la sección 4.2.3.7 Otros estudios de toxicidad y se resume en las secciones 2.6.6 Resumen escrito de toxicología y 2.6.7. Resumen de toxicología en tablas.

No se presentaron muertes prematuras durante el estudio y no hubo signos clínicos adversos. Las observaciones clínicas se limitaron a eritema y/o edema transitorios que indican una reatogenicidad local leve.

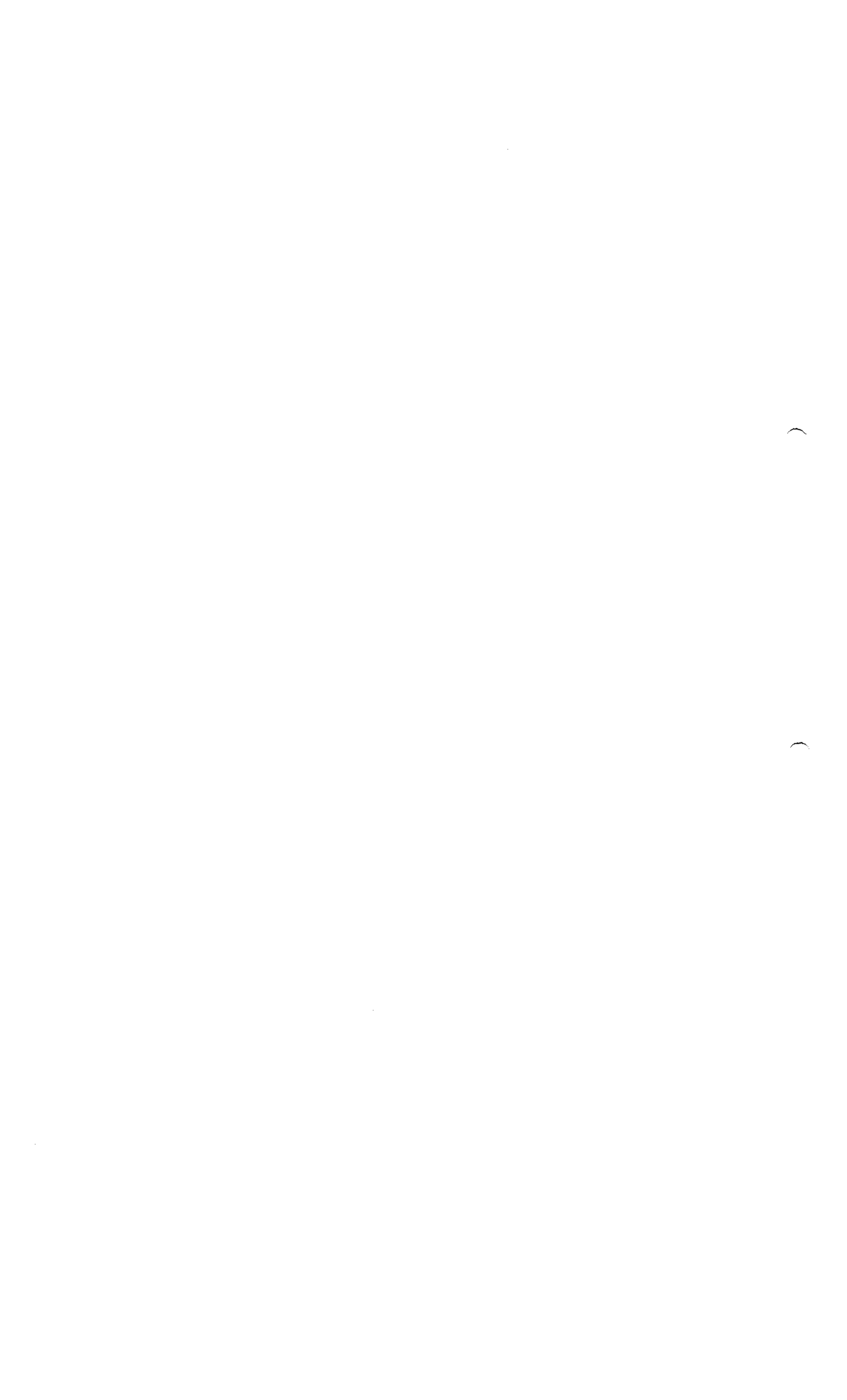
Los parámetros de presión arterial, frecuencia cardiaca, ECG y frecuencia respiratoria así como la temperatura corporal no se vieron afectados por el tratamiento con QIV después de cada inyección.

## 5 Panorama integrado y conclusiones

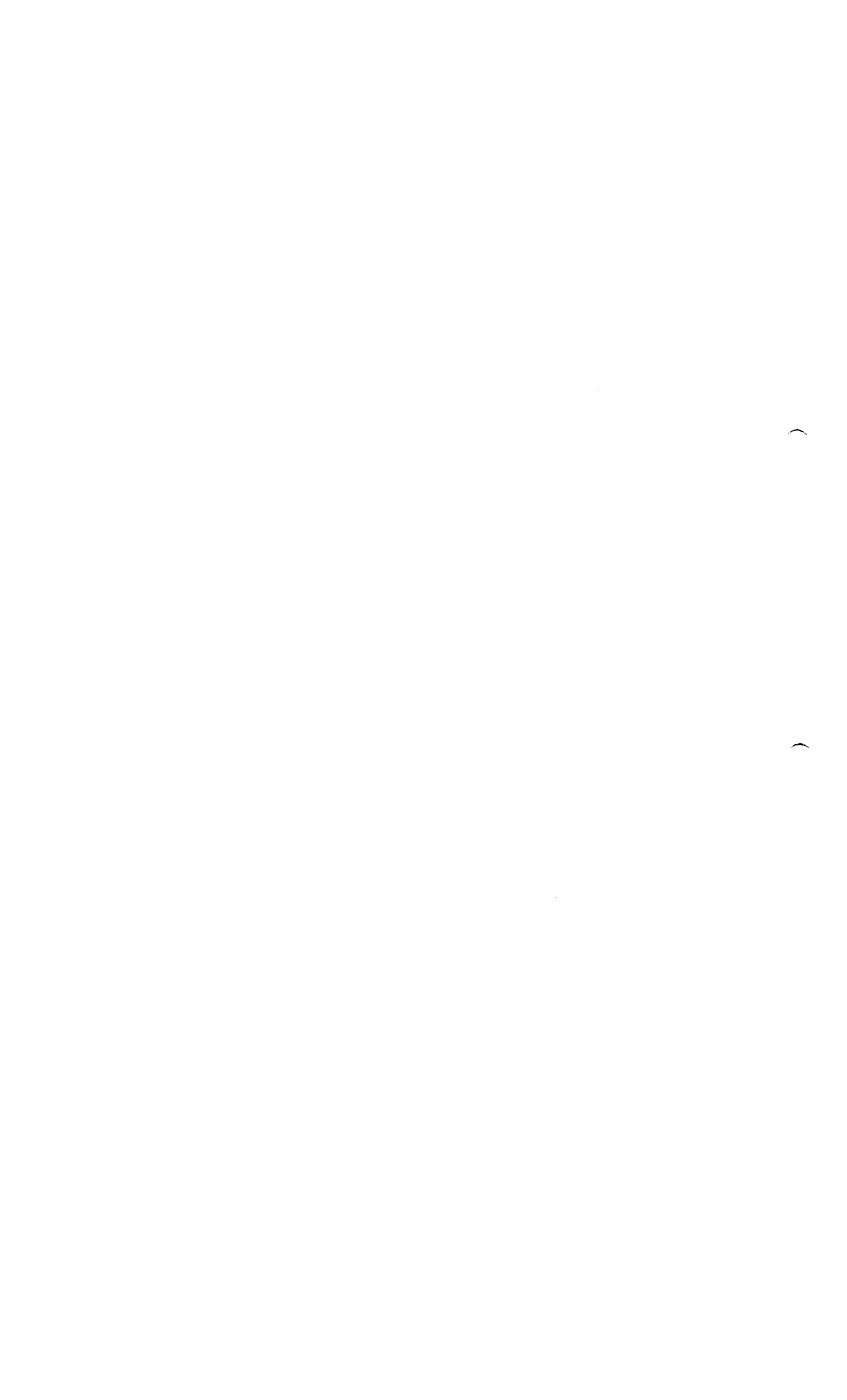
Se investigó el perfil de inmunogenicidad de la vacuna QIV candidata en un estudio en ratones donde se comparaba la inmunogenicidad inducida por tres lotes de QIV con la inducida por dos vacunas TIV (comercial y alternativa). Las respuestas funcionales de IHA medidas con las tres QIV fueron similares a las inducidas por las dos TIV, excepto para la cepa B que no se incluía en la TIV, para la que se observó la superioridad de las vacunas QIV sobre las vacunas TIV relacionadas.

Se evaluó la seguridad no clínica de la QIV en un estudio de toxicidad de dosis repetidas, un estudio de toxicidad reproductiva y del desarrollo y un estudio de farmacología de la seguridad. Todos estos estudios se realizaron en conejos con una dosis humana de la vacuna QIV administrada por vía IM. No se observaron efectos adversos sistémicos en los estudios de seguridad no clínica (incluidos los criterios de valoración de toxicología, cardiovasculares y respiratorios), los efectos relacionados con la QIV se limitaron a una inflamación local mínima y transitoria en el músculo inyectado que se observó en los estudios de toxicidad de dosis repetidas y de farmacología de la seguridad. Además de la ausencia de toxicidad materna, el estudio DART no mostró efectos adversos sobre el desempeño del apareamiento, la fertilidad, el desarrollo embriofetal (incluida una evaluación de teratogenicidad) ni sobre el desarrollo posnatal temprano.

En conclusión, se demostró que la vacuna es inmunogénica y segura como pudo observarse en el estudio de inmunogenicidad y en el paquete de seguridad no clínica. Se demostró que tanto la administración única como las dosis repetidas de las vacunas QIV con 15 µg de HA por cepa fueron bien toleradas, y presentaban solamente reatogenicidad local baja como parte de una respuesta típica debida a la administración de la vacuna. Los resultados concuerdan con los observados en los estudios clínicos (vea la sección 2.5 Panorama clínico).







## Lista de referencias

- 1 The European Medicines Agency. Committee for Proprietary Medicinal Products. Note for guidance on preclinical pharmacological and toxicological testing of vaccines. CPMP/SWP/465/95. London, 17 December 1997
- 2 World Health Organization. Guidelines on Nonclinical Evaluation of Vaccines. WHO Technical Report Series Report No. 927: Annex 1, 2005;31-63.
- 3 Peri BA, Rothberg RM. Transmission of maternal antibody prenatally and from milk into serum of neonatal rabbits. Immunology 1986;57(1):49-53.
- 4 Verdier F, Barrow PCB, Bruge J. Reproductive toxicity testing of vaccines. Toxicology 2003;185(3):213-9.



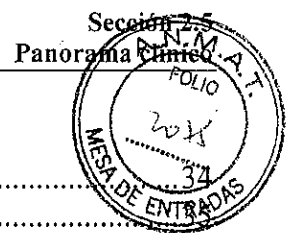


## Sección 2.5 Panorama clínico

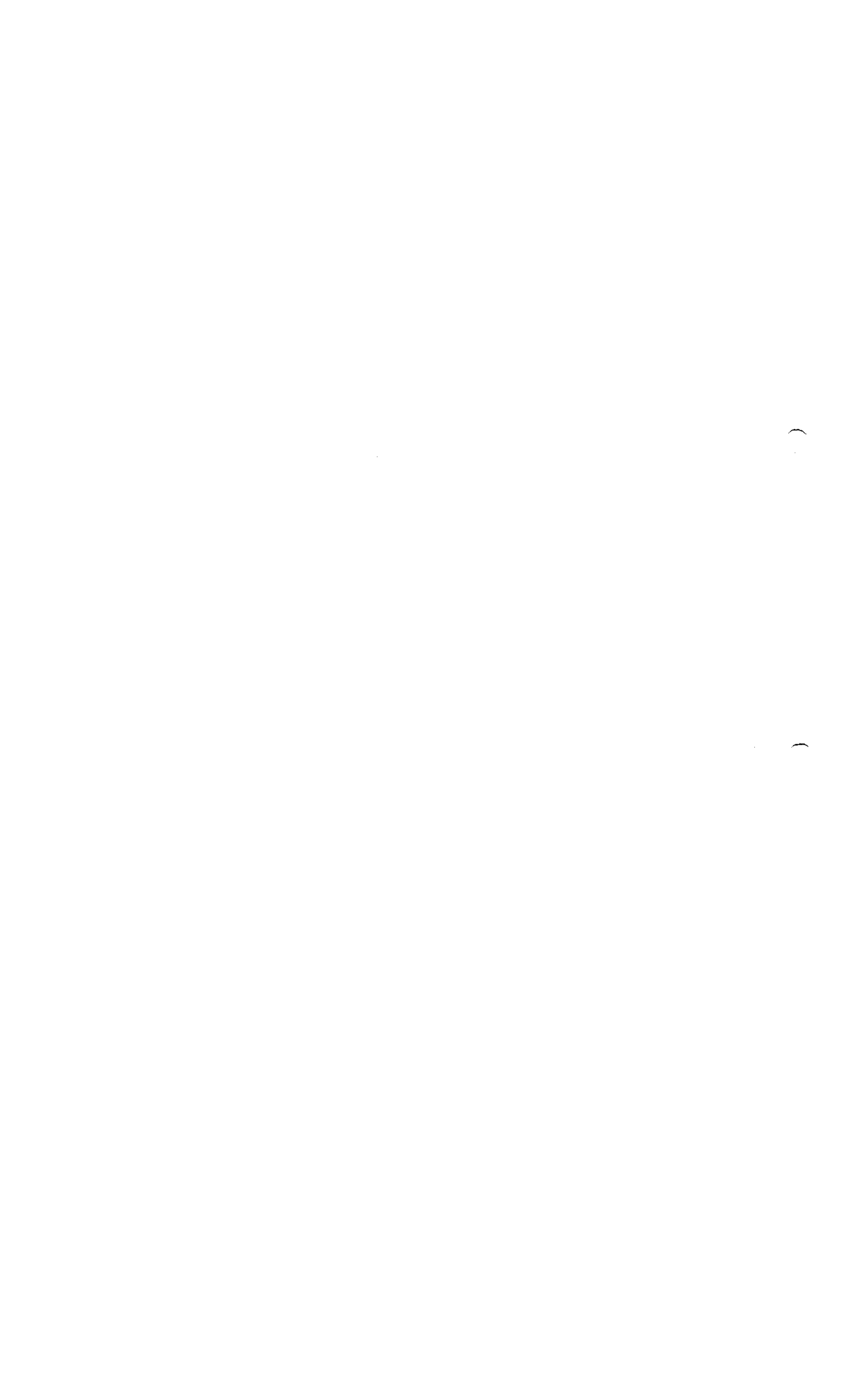
### Índice

Lista de tablas .....	3
Lista de figuras .....	4
Lista de abreviaturas.....	5
<b>1 Fundamentación del desarrollo del producto.....</b>	<b>7</b>
1.1 Presentación y composición de la vacuna.....	7
1.2 Clase farmacológica e indicación objetivo .....	8
1.3 Antecedentes científicos y epidemiológicos .....	8
1.4 Panorama del programa de desarrollo clínico.....	10
1.5 Resumen de asesoramientos y guías regulatorias .....	19
<b>2 Panorama biofarmacéutico .....</b>	<b>19</b>
<b>3 Panorama de farmacología clínica.....</b>	<b>19</b>
<b>4 Panorama de la eficacia .....</b>	<b>20</b>
4.1 Criterios para la evaluación de la inmunogenicidad .....	20
4.1.1 Criterios para el análisis de la inmunogenicidad .....	20
4.1.2 Análisis utilizados para evaluar la inmunogenicidad .....	24
4.2 Inmunogenicidad en adultos de 18 a 60 años de edad y adultos mayores de más de 60 años (estudio GQM11).....	25
4.2.1 Objetivo primario: Uniformidad lote a lote.....	25
4.2.2 Objetivo primario: Análisis de no inferioridad.....	27
4.2.3 Objetivo secundario: Análisis de superioridad.....	28
4.2.4 Respuesta de anticuerpos anti-HA evaluada por el análisis de IHA (D0 a D21) .....	29
4.2.5 Persistencia de anticuerpos anti-HA 6 y 12 meses después de la vacunación con la QIV .....	31
4.2.6 Respuesta de anticuerpos neutralizantes contra el virus de la gripe evaluada mediante el análisis de SN.....	31
4.3 Inmunogenicidad en niños y adolescentes de 9 a 17 años de edad (estudio GQM09).....	32
4.4 Inmunogenicidad en niños de 3 a 8 años de edad (estudio GQM02) .....	34





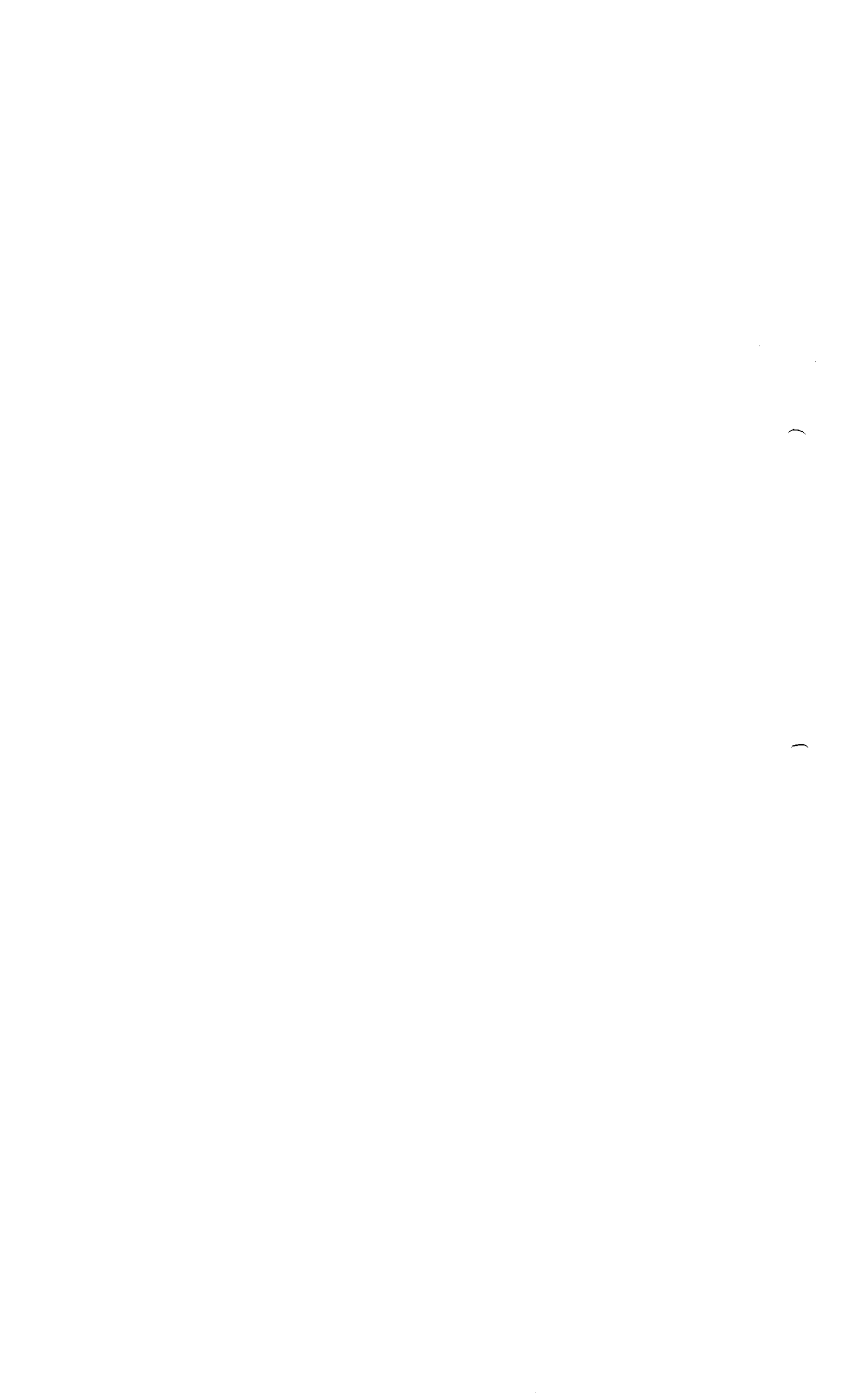
4.4.1	Objetivo primario: Análisis de no inferioridad.....	36
4.4.2	Objetivo secundario: Análisis de superioridad.....	36
4.4.3	Respuesta de anticuerpos anti-HA evaluada por el análisis de IHA .....	36
4.4.4	Respuesta de anticuerpos neutralizantes contra el virus de la gripe evaluada mediante el análisis de SN.....	39
4.4.5	Respuesta de anticuerpos anti-NA evaluada por el análisis ELLA .....	40
4.5	Inmunogenicidad en las subpoblaciones.....	40
4.5.1	Efecto del grupo etario .....	40
4.5.2	Efecto del estado serológico inicial.....	42
4.5.3	Efecto de la vacunación antigripal previa.....	42
4.5.4	Efecto del país .....	43
4.5.5	Efecto de las afecciones crónicas estables.....	43
4.6	Inmunidad mediada por células .....	45
4.7	Persistencia de anticuerpos .....	45
4.8	Administración concomitante con otras vacunas y posibles interacciones con otros medicamentos .....	45
4.9	Conclusiones sobre la inmunogenicidad.....	45
<b>5</b>	<b>Panorama de seguridad .....</b>	<b>47</b>
5.1	Estrategia de integración de los datos de seguridad.....	47
5.2	Criterios para la evaluación de la seguridad .....	48
5.3	Eventos adversos.....	49
5.3.1	Panorama de seguridad.....	49
5.3.2	Reacciones solicitadas .....	49
5.3.3	RA y EA no solicitados .....	54
5.3.4	Muertes, EAG y otros eventos adversos importantes.....	55
5.4	Seguridad en grupos y situaciones especiales.....	56
5.5	Uso durante el embarazo y lactancia .....	58
5.6	Conclusiones de seguridad.....	58
<b>6</b>	<b>Conclusiones sobre los riesgos y beneficios.....</b>	<b>59</b>
<b>7</b>	<b>Lista de referencias .....</b>	<b>62</b>

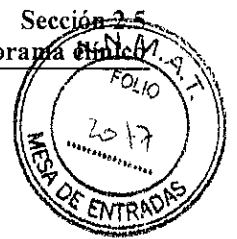




## Lista de tablas

Tabla 1: Resumen de los estudios que respaldan el desarrollo de la QIV.....	11
Tabla 2: Cepas gripales de la QIV.....	16
Tabla 3: Tamaño de la base de datos de seguridad para la QIV.....	17
Tabla 4: Tamaño de la base de datos de inmunogenicidad para la QIV .....	18
Tabla 5: Estudio GQM11 Objetivo primario de inmunogenicidad: uniformidad lote a lote en todos los sujetos, proporciones de GMT estratificadas por edad 21 días después de la vacunación, PPAS .....	26
Tabla 6: Estudio GQM11 Objetivo primario de inmunogenicidad: no inferioridad en todos los sujetos, proporciones de GMT estratificado por edad 21 días después de la vacunación, PPAS ...	27
Tabla 7: Estudio GQM11 Resumen de la respuesta de anticuerpos de IHA para cada cepa (D0 a D21), OIAS.....	30
Tabla 8: Estudio GQM09 Resumen de la respuesta de anticuerpos anti-HA en el grupo de la QIV para cada cepa, IAS .....	33
Tabla 9: Estudio GQM02 Objetivo primario de inmunogenicidad: no inferioridad de la TIV, proporciones de GMT 28 días después de la última vacunación, PPAS .....	34
Tabla 10: Estudio GQM02 Resumen de la respuesta de anticuerpos anti-HA para cada cepa, OIAS .....	37
Tabla 11: Parámetros de seguridad analizados en el análisis integrado .....	48

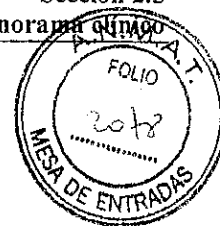




## Lista de figuras

Figura 1: Reacciones solicitadas en el lugar de la inyección, Conjunto de análisis de seguridad ..50  
Figura 2: Reacciones sistémicas solicitadas, Conjunto de análisis de seguridad .....52





## Lista de abreviaturas

1/dil	1/dilución
ACIP	Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización
EA	evento adverso
EAIE	eventos adversos de interés especial
anti-NA	antineuraminidasa
RA	reacción adversa
IC	intervalo de confianza
IMC	inmunidad mediada por células
CSR	Informe de estudio clínico
D	día
DS	principio activo
ELLA	análisis con lectinas ligadas a enzimas
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
UE	Unión Europea
FAS	conjunto de análisis completo
GCI	Inmunología Clínica Global
GMT	media geométrica de los títulos
GMTR	media geométrica de la proporción de los títulos
HA	hemaglutinina
IHA	inhibición de la hemaglutinación
IAS	conjunto de análisis de inmunogenicidad
ICH	Conferencia Internacional de Armonización
ID	intradérmico
IM	intramuscular
LLOQ	límite inferior de cuantificación
NA	neuraminidasa
NfG	nota guía

