

NH	hemisferio norte
OIAS	otro conjunto de análisis de inmunogenicidad
PDCO	Comité Pediátrico (Agencia Europea de Medicamentos)
PIP	plan de la investigación pediátrica
PPAS	conjunto de análisis per protocolo
QIV	vacuna antigripal tetravalente
ARN	ácido ribonucleico
EAG	evento adverso grave (serio)
SC	subcutáneo/a
SN	seroneutralización
SOC	clase de órganos y sistemas
Tdap-IPV	vacuna contra tétanos, difteria, tos ferina, polio
Th	linfocitos T auxiliares
TIV	vacuna antigripal trivalente
OMS	Organización Mundial de la Salud



# 1 Fundamentación del desarrollo del producto

## 1.1 Presentación y composición de la vacuna

Los virus de gripe A/H1N1, A/H3N2 y B circulan y causan enfermedades en el ser humano a escala mundial (1). En consecuencia, Sanofi Pasteur ha estado produciendo una vacuna antigripal trivalente, inactivada y de virión fraccionado, que contiene 2 variantes del subtipo A (H1N1 y H3N2) del virus y 1 variante del subtipo B del virus, de conformidad con las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la gripe estacional, con el fin de ofrecer protección contra las cepas cuya circulación se prevé en la siguiente temporada de gripe.

En las últimas décadas, se han reconocido 2 linajes antigénicamente distintos del virus de la gripe B con variaciones en el gen de la hemaglutinina (HA), representados por los virus prototipo B/Victoria/2/87 (linaje Victoria) y B/Yamagata/16/88 (linaje Yamagata). Los virus de la cepa B/linaje Yamagata fueron los de mayor circulación hasta la década de 1980, cuando también aparecieron los virus B/linaje Victoria; desde entonces, variantes de ambos linajes B del virus de la gripe han cocirculado en todo el mundo, con una circulación simultánea de ambos linajes en temporadas recientes de gripe.(2). A futuro, se espera que continúe la circulación concurrente de los virus de la gripe B (3).

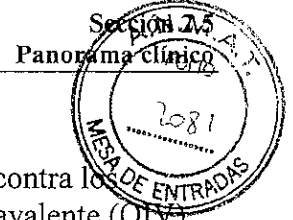
Predecir cuál será el linaje predominante en cualquier temporada dada constituye un desafío y, en algunas temporadas, el linaje elegido para la vacuna fue distinto al del virus de la gripe B predominante en circulación. En Europa, el virus de la gripe B fue responsable de >10 % de los virus circulantes en 5 de 8 temporadas entre 2005 y 2013. En 2 de estas 5 temporadas, la elección del linaje de la cepa B para la vacuna trivalente recomendada no coincidió con la cepa circulante (4).

Dado que hay una reactividad cruzada limitada entre los dos linajes B (3), la inclusión de la cepa de gripe B incorrecta en la vacuna antigripal trivalente (TIV) ofrece protección deficiente contra las cepas del linaje opuesto (5). Por lo tanto, la efectividad de la vacuna contra la cepa B del virus de la gripe se reduce cuando el linaje B contenido en la vacuna no coincide con el linaje B circulante (6) (7).

Por consiguiente, la Organización Mundial de la Salud recomendó, en 2012, que las vacunas antigripales contuvieran virus de ambos linajes B de la gripe, Yamagata y Victoria. Esto daría como resultado una vacuna tetravalente que contendría virus de 2 subtipos A (H3N2 y H1N1) y 2 linajes B (Victoria y Yamagata) y, por lo tanto, podría mejorar la protección de la población contra las cepas virales de la gripe estacional.

Publicaciones recientes han demostrado que las vacunas tetravalentes con un componente adicional de linaje B no dan lugar a un aumento clínicamente significativo de la reactogenicidad, y que tampoco interfirió la adición de la cuarta cepa en las respuestas inmunitarias a los componentes comunes en las vacunas antigripales trivalentes. De hecho, la adición de la cuarta cepa generó simultáneamente una respuesta inmunitaria adecuada a la cepa B adicional sin comprometer las respuestas a las otras 3 cepas (8).





Con el fin de abordar el problema de una posible protección deficiente de la TIV contra los linajes B en circulación, Sanofi Pasteur ha desarrollado una vacuna antigripal tetravalente (QIV), que incluye 2 cepas A y 2 cepas B (una de cada linaje B/Yamagata y B/Victoria).

## 1.2 Clase farmacológica e indicación objetivo

La QIV pertenece al grupo farmacoterapéutico de vacunas virales antigripales con el código anatómico-químico-terapéutico J (antiinfecciosas para uso sistémico) J07 (vacunas) J07B (vacunas virales) J07BB (vacunas antigripales) J07BB02 (antígeno de superficie o virus de la gripe fraccionado, inactivado).

La QIV es una vacuna antigripal tetravalente de virión fraccionado, inactivada, que contiene 4 cepas de virus de la gripe cultivados en huevos embrionados, concentrados y purificados mediante centrifugación isopícnica en un gradiente de sacarosa, fraccionados con octoxinol 9, inactivados con formaldehído y después diluidos en solución salina tamponada con fosfato hasta la concentración adecuada. La vacuna es una suspensión estéril y se presenta en una jeringa prellenada de 0,5 mL. La vacuna contiene 15 µg de hemaglutinina (HA) de cada una de las 4 cepas recomendadas por la OMS para la formulación de vacunas antigripales inactivadas.

La QIV está indicada para la inmunización activa de adultos y niños a partir de los 3 años de edad, para prevenir la gripe causada por los dos subtipos A y los dos tipos B del virus de la gripe que contiene la vacuna.

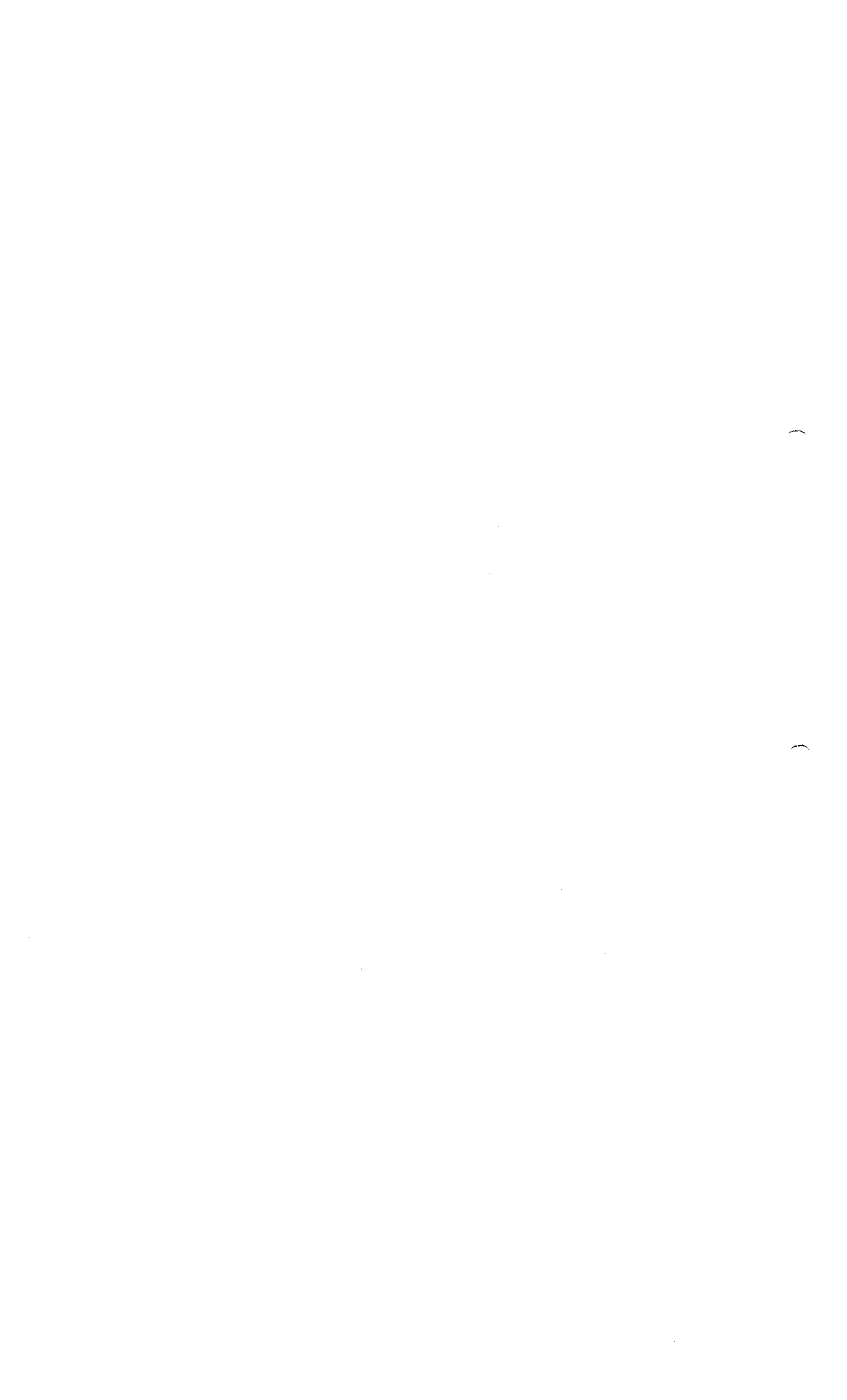
La administración se debe realizar por vía intramuscular (IM) o vía subcutánea (SC) profunda. El lugar recomendado de administración es en el músculo deltoides.

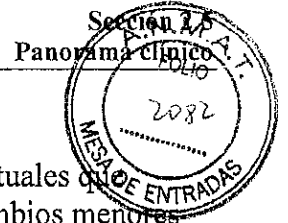
## 1.3 Antecedentes científicos y epidemiológicos

La gripe es una enfermedad respiratoria viral aguda muy contagiosa. El virus se transmite con facilidad de una persona a otra a través de gotitas y pequeñas partículas producidas cuando una persona infectada tose o estornuda. La gripe tiende a propagarse con rapidez en epidemias estacionales.

La gripe se caracteriza por el inicio brusco de signos y síntomas respiratorios (p. ej., fiebre, mialgia, cefalea, malestar general, tos, dolor de garganta y rinitis) (9) tras un período de incubación de 1 a 4 días (10). La recuperación suele ser rápida al cabo de 3 a 7 días, aunque la tos y el malestar general pueden persistir durante más de 2 semanas.

La gripe en los seres humanos puede ser causada por virus de la gripe tipo A y tipo B. Los virus de la gripe tipo A y tipo B pertenecen al género *Orthomyxoviridae* y se caracterizan por ser virus con envoltura, de cadena negativa y ácido ribonucleico (ARN) segmentado. La envoltura viral contiene 2 espículas de glicoproteínas codificadas por virus, las proteínas HA y neuraminidasa (NA), que son antígenos clave para la respuesta del hospedero al virus de la gripe, tanto en las infecciones naturales como en la vacunación (11). La variación antigénica es una característica importante del virus de la gripe. Los antígenos virales de superficie HA y NA están sujetos a una evolución continua y secuencial.





Esta puede producirse por la deriva antigénica como resultado de mutaciones puntuales que afectan al segmento de ARN que codifica la HA o la NA, lo que se traduce en cambios menores en la antigenicidad. Surgen variantes antigénicas dentro de un subtipo (p. ej., H1 o H3) y por medio de la selección natural se convierten gradualmente en la cepa viral circulante predominante, mientras que la variante antigénica anterior queda eliminada a causa de la inmunidad específica que presenta la población. Además, el desplazamiento antigénico representa el surgimiento de subtipos completamente nuevos, por lo general mediante el reordenamiento genético con otras cepas circulantes y la adquisición de secuencias genéticas antigénicamente diferentes. El desplazamiento antigénico ocurre a intervalos irregulares y puede provocar pandemias.

Los virus de la gripe tipo A (de los subtipos H1N1 y H3N2) representan la mayoría de los virus de gripe circulantes en la mayor parte de los países y las temporadas, aunque la gripe de tipo B es común en todas las regiones del mundo, con aproximadamente el 20 % de los casos de gripe informados (12). La gripe tipo B con frecuencia circula de forma concurrente con la gripe tipo A, aunque rara vez es dominante y por lo general circula en etapas más tardías de la temporada que los virus de gripe tipo A. Según datos de la Red Europea de la Gripe, desde 2001-2002 hasta 2010-2011 (con excepción de la pandemia de 2009-2010), se identificaron anualmente en promedio un 23 % (rango: 1 %-60 %) de las muestras de gripe como gripe tipo B (13). Durante varias décadas, en todo el mundo han circulado con intensidad variable dos linajes distintos del virus de la gripe B (el linaje Victoria y el linaje Yamagata). Diversos linajes B han predominado o circulado de forma concurrente en diferentes regiones, lo que dificulta la predicción del linaje B circulante (4) (13) (14).

La carga de morbilidad y mortalidad de la gripe es elevada, con un mayor número de infecciones atribuibles a la gripe tipo A que la gripe tipo B. En Europa, casi 40 000 personas mueren prematuramente al año como consecuencia de la gripe (15). En EE. UU., la carga de la gripe en todos los rangos etarios se estima actualmente en 25 a 50 millones de casos al año, que ocasiona 150 000 hospitalizaciones y de 30.000 a 40.000 muertes. Si se extrapolaran estas cifras al resto del mundo, la carga global promedio de la gripe estacional resultaría ser del orden de 600 millones de casos, 3 millones de casos de enfermedad grave y 250 000 a 500 000 muertes anuales (16).

El efecto de la enfermedad provocada por el virus de la gripe tipo B no se había apreciado totalmente hasta hace muy poco. Aunque se produzcan menos casos de gripe B que de gripe A, la carga de la gripe B es, sin embargo, sustancial, y ha sido responsable tanto de brotes como de enfermedad grave en todos los grupos etarios, en especial en niños y adultos jóvenes (17) (18) (19).

También se han descrito brotes de gripe B entre los adultos mayores, y han producido una mortalidad excesiva en algunas epidemias anuales (20). Entre los adultos mayores, la gripe B se asocia con un exceso de hospitalizaciones por neumonía y gripe, y aunque las mayores tasas de hospitalización con base en la población asociadas con la gripe B son menores que las asociadas con la cepa A/H3N2, son dos veces superiores a las asociadas con la cepa A/H1N1 (21). En niños y adultos a partir de los 5 años de edad, la gripe B también se ha asociado con una menor cantidad de muertes que la gripe causada por la cepa A/H3N2, pero un mayor número de muertes que la causada por la cepa A/H1N1 (11). En términos generales, la gripe B es una causa significativa de absentismo laboral, visitas a las clínicas, hospitalizaciones y muertes (11) (22) (23).





#### 1.4 Panorama del programa de desarrollo clínico

El objetivo general del plan de desarrollo clínico de la QIV era demostrar que la adición de una segunda cepa B no afecta la seguridad de la vacuna y no interfiere con la respuesta inmunitaria contra las otras cepas de la vacuna.

La elaboración, formulación y los controles de la QIV se establecieron con base en la experiencia de Sanofi Pasteur de la TIV actual autorizada en la Unión Europea (UE); la QIV presenta el mismo contenido de HA por cepa. El plan de desarrollo clínico de la QIV se basa en estudios que comparan la seguridad y la inmunogenicidad de la QIV frente a la TIV en diversos subgrupos declarados de la población. De hecho, de conformidad con las directrices preliminares de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) sobre vacunas antigripales (24), la eficacia de las nuevas vacunas antigripales inactivadas estacionales se deduce a partir de su inmunogenicidad, con base en estudios comparativos de inmunogenicidad con una vacuna inactivada autorizada en la UE. Por lo tanto, la eficacia de la QIV se deduce a partir de la demostración de una respuesta inmunitaria no inferior de la QIV en comparación con la de la TIV elaborada por Sanofi Pasteur Francia y autorizada en la UE.

El proceso de elaboración de la QIV se basa en gran medida en el proceso utilizado para la TIV, y la principal diferencia entre las dos vacunas es la adición de una cuarta cepa. Si bien el contenido de antígeno de la QIV (60 µg de HA por 0,5 mL) es superior al de la TIV (45 µg de HA por 0,5 mL), con base en las observaciones previas con la vacuna antigripal tetravalente, se espera que el perfil de seguridad de la QIV sea equiparable al de la TIV (8). Por lo tanto, no se consideró necesaria la evaluación de la seguridad de la QIV en un estudio de fase I ni la selección de la dosis en un estudio de fase II, y el plan de desarrollo clínico para la QIV se inició directamente con estudios de fase III para evaluar la seguridad y la inmunogenicidad de la QIV en comparación con la de la TIV.

Se realizaron cinco estudios de fase III, es decir, los estudios GQM11, GQM02, GQM09 (25), GQM01 (26) y GQM04 (27) para evaluar la seguridad y la inmunogenicidad de la QIV en adultos de 18 a 60 años de edad, en adultos mayores de >60 años de edad, y en niños y adolescentes de entre 3 a 17 años de edad. Estos estudios clínicos respaldan la presente solicitud para el uso de la QIV en adultos y niños a partir de los 3 años de edad.

Actualmente está en curso un estudio de eficacia en sujetos menores de 3 años de edad (estudio GQM05), que incluye sujetos de entre 6 y 35 meses. Una vez que estén disponibles los datos del estudio, está previsto presentar una solicitud para extender la indicación de la QIV a niños de entre 6 y 35 meses de edad. El diseño del estudio se resume al final de la presente sección.

##### *Descripción de los estudios*

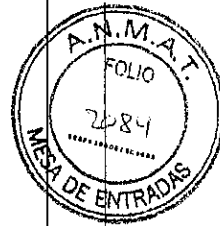
En la Tabla 1 se presenta un resumen de los diseños y objetivos de seguridad e inmunogenicidad de los 5 estudios incluidos en la solicitud. Se presenta información adicional sobre el diseño y los objetivos de los estudios en la sección 2.7.2 Resumen de los estudios de farmacología clínica, apartado 1.1.1 y en la sección 1.1.2, 2.7.3 Resumen de eficacia clínica, apartados 2.1.1, 2.2.1 y 2.3.1, y en los informes individuales del estudio clínico (CSR).

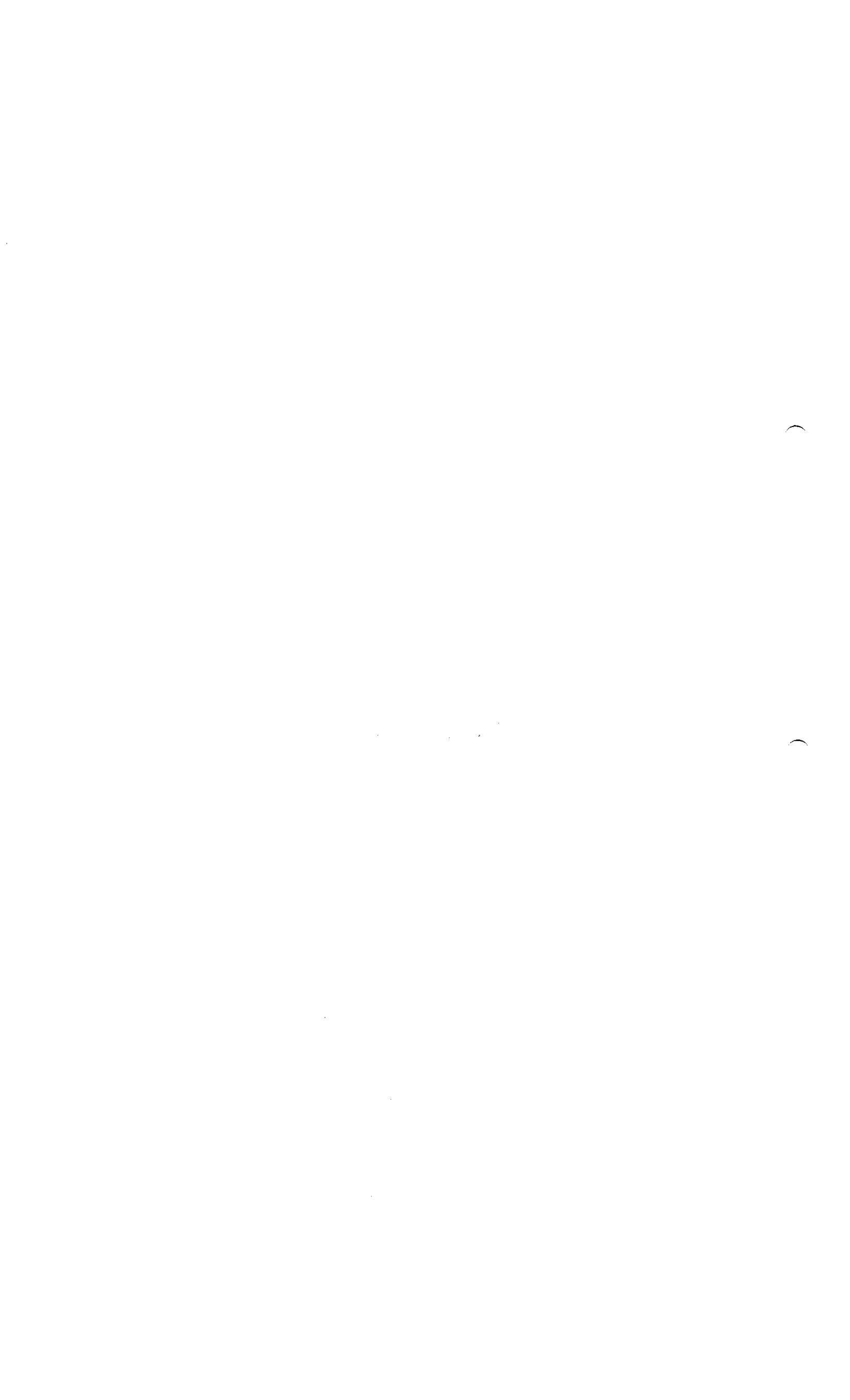


Tabla 1: Resumen de los estudios que respaldan el desarrollo de la QIV

Estudio/ estado	Objetivos principales del estudio presentado en la solicitud	Diseño del estudio	Productos analizados	Población de estudio
GQM11 Completado CSR completo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Equivalencia de la respuesta inmunitaria de 3 lotes de QIV</li> <li>- No inferioridad de las respuestas inmunitarias inducidas por la QIV en comparación con las inducidas por la TIV</li> <li>- Superioridad de la respuesta inmunitaria a cada cepa B de la QIV en comparación con la de la TIV que no contiene la cepa B correspondiente</li> <li>- Estudio descriptivo de la inmunogenicidad evaluada mediante los análisis de IHA y SN</li> <li>- Estudio descriptivo de la persistencia de anticuerpos 6 y 12 meses después de la vacunación con la QIV</li> <li>- Estudio descriptivo de la seguridad de la QIV en comparación con la seguridad de la TIV</li> </ul>	Estudio aleatorizado, de fase III, doble ciego, para sujetos en los grupos de QIV y TIV2, simple ciego hasta D21 para los sujetos en el grupo de TIV1*, estudio multicéntrico y controlado con un producto activo realizado en Polonia, Francia, Alemania y Bélgica	QIV elaborada con el proceso final del principio activo, o TIV1 que contiene la cepa B del linaje Victoria o TIV2 que contiene la cepa B del linaje Yamagata (la TIV autorizada para la temporada 2014-2015)	Se incluyeron 1111 adultos de 18 a 60 años de edad: QIV: 833, TIV1: 140, TIV2: 138 Se incluyeron 1108 adultos mayores > 60 años de edad: QIV: 833, TIV1: 138, TIV2: 137
GQM02 Completado; CSR completo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No inferioridad de las respuestas inmunitarias inducidas por la QIV en comparación con las inducidas por la TIV</li> <li>- Superioridad de la respuesta inmunitaria a cada cepa B de la QIV en comparación con la de la TIV que no contiene la cepa B correspondiente</li> <li>- Estudio descriptivo de la inmunogenicidad evaluada mediante el análisis de IHA, SN y ELLA</li> <li>- Estudio descriptivo de la seguridad de la QIV en comparación con la de la TIV</li> </ul>	Estudio multicéntrico de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con un producto activo realizado en Polonia, Finlandia, México y Taiwán	Una o dos inyecciones QIV elaborada con el proceso final del principio activo, o TIV1 que contiene la cepa B del linaje Victoria o TIV2 que contiene la cepa B del linaje Yamagata (la TIV autorizada para la temporada 2013-2014)	Se incluyeron niños de 3 a 8 años de edad: 1242 QIV: 887, TIV1: 181, TIV2: 174
GQM09 Completado; CSR completo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estudio descriptivo de la inmunogenicidad de la QIV</li> <li>- Estudio descriptivo de la seguridad de la QIV</li> </ul>	Estudio multicéntrico, de fase III, abierto, sin grupo de control realizado en Taiwán	Una inyección de QIV elaborada con el proceso final del principio activo	Se incluyeron niños/adolescentes de 9 a 17 años de edad: QIV: 100

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
SANOFI PASTEUR S.A.



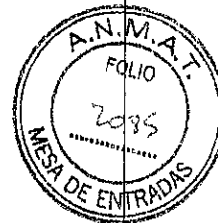


Estudio/ estado	Objetivos principales del estudio presentado en la solicitud	Diseño del estudio	Productos analizados	Población de estudio
GQM01 Completado; CSR completo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No inferioridad de las respuestas inmunitarias inducidas por la QIV en comparación con las inducidas por la TIV</li> <li>- Superioridad de la respuesta inmunitaria a cada cepa B de la QIV en comparación con la de la TIV que no contiene la cepa B correspondiente</li> <li>- Estudio descriptivo de la inmunogenicidad evaluada mediante los análisis de IHA y SN</li> <li>- Estudio descriptivo de la seguridad en comparación con la TIV</li> </ul>	Estudio multicéntrico, de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con un producto activo para la QIV y TIV1, abierto para TIV2, realizado en Francia y Alemania*	Una inyección de QIV elaborada con el proceso inicial del principio activo, o TIV1 que contiene la cepa B del linaje Victoria (la TIV autorizada para la temporada 2011-2012) o TIV2 que contiene la cepa B del linaje Yamagata	Se incluyeron 783 adultos de 18 a 60 años de edad: QIV: 559, TIV1: 113, TIV2: 111 Se incluyeron 785 sujetos adultos mayores de más de 60 años: QIV: 558, TIV1: 113, TIV2: 114
GQM04 Informe final Completado; CSR completo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Equivalencia de la respuesta inmunitaria de 3 lotes de QIV</li> <li>- Estudio descriptivo de la inmunogenicidad evaluada mediante los análisis de IHA y SN</li> <li>- Estudio descriptivo de la seguridad en comparación con la TIV</li> </ul>	Estudio de fase III, aleatorizado, doble ciego (para los lotes de QIV), abierto (para la recepción de QIV o TIV), estudio controlado con un producto activo realizado en Australia y Filipinas	Una inyección de uno de los 3 lotes de QIV elaborada con el proceso inicial del principio activo, o TIV (la TIV autorizada para la temporada 2011-2012)	Se incluyeron 385 niños/adolescentes de 9 a 17 años de edad: QIV: 330, TIV: 55 Se incluyeron 1705 adultos de 18 a 60 años de edad: QIV: 1659, TIV: 56

CSR: informe de estudio clínico, IHA: inhibición de la hemaglutinación, SN: seroneutralización, ELLA: análisis con lectinas ligadas a enzimas

\*Los estudios GQM11 y GQM01 tenían diseño doble ciego para los sujetos del grupo de la QIV y de la TIV que contenían el linaje B utilizado en la TIV estacional autorizada, mientras que el diseño era simple ciego o abierto para el grupo que recibió la cepa B del linaje opuesto, para permitir que estos sujetos recibieran la vacuna antigripal estacional autorizada después de los estudios.

ROXANA MONTEMILONE  
DIRECTORA TÉCNICA  
APODERADA  
SANOFI PASTEUR S. A.







La TIV elaborada por Sanofi Pasteur Francia se utilizó como comparador para demostrar la no inferioridad de los niveles de anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación (IHA) inducidos por la QIV en comparación con la TIV, la superioridad para la cepa B ausente en la TIV, y para una descripción comparativa del perfil de seguridad. Este enfoque cumple con las directrices de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) sobre vacunas antigripales (24). La QIV fue elaborada con base en el proceso de elaboración de la TIV estacional de Sanofi Pasteur, utilizando las mismas materias primas, a excepción de la adición de la cuarta cepa, y siguiendo los mismos controles. La QIV y la TIV contienen la misma cantidad de antígeno por cepa, es decir 15 µg de HA por cepa y por dosis.

En total, se realizaron 5 estudios con la QIV. Los estudios GQM11, GQM02, y GQM09 se realizaron con lotes de QIV elaborados siguiendo el proceso de elaboración final del principio activo (DS) destinado a la producción comercial, que corresponde al proceso de elaboración del DS utilizado de manera rutinaria para la TIV, con ligeros ajustes. En los estudios GQM01 y GQM04, se utilizaron lotes de QIV producidos mediante un proceso de elaboración inicial del DS, que se utiliza de manera habitual para la TIV. Además de los datos comparativos específicos de inmunogenicidad y seguridad de la QIV presentados en esta solicitud, los datos de seguridad e inmunogenicidad establecidos con la TIV de Sanofi Pasteur autorizada en la UE desde el 22 de mayo de 2001, y con 1300 millones de dosis distribuidas, respaldan el uso de QIV en las poblaciones designadas.

En los 5 estudios, se evaluó el perfil de seguridad de la QIV, y se comparó de manera descriptiva con la TIV (excepto en el estudio GQM09, en el que no se utilizó la TIV) con base en un análisis integrado de seguridad. Los estudios GQM01 y GQM04 se realizaron con lotes de QIV obtenidos a partir de un proceso de elaboración inicial de DS, con un contenido de HA ligeramente superior al esperado para las cepas B (principalmente B/Florida), mientras que los otros 3 estudios se realizaron con lotes de QIV obtenidos a partir de un proceso de elaboración comercial final del DS, cuyo contenido de HA cumplía con los requisitos de la Farmacopea Europea para todas las cepas. Sin embargo, en el análisis integrado de seguridad se incluyeron los 5 estudios, ya que no se preveía ningún efecto sobre los datos de seguridad, porque la principal diferencia entre los procesos de elaboración es un cambio del factor de dilución en el paso de monovalente, como se describe en la sección 5.1, y los estudios GQM01 y GQM04 se consideran el caso más desfavorable desde el punto de vista de seguridad (en términos de contenido de HA para las cepas B).

En cuanto a la inmunogenicidad, los estudios GQM11, GQM02 y GQM09, realizados con lotes de QIV elaborados mediante el proceso de elaboración final del DS, se consideraron los estudios principales para la caracterización de la inmunogenicidad de la QIV, y se presentan en la sección 2.7.3 Resumen de eficacia clínica, mientras que los datos de inmunogenicidad de los estudios GQM01 y GQM04 se consideraron de respaldo, y se presentan en la sección 2.7.2 Resumen de estudios de farmacología clínica.

Los objetivos de inmunogenicidad para los 3 estudios que utilizan lotes de QIV producidos con el proceso de elaboración final incluyeron:

- Estudios GQM11 y GQM02:



- La no inferioridad de las respuestas de anticuerpos inducidas por la QIV en comparación con la TIV, con base en los resultados del análisis de inhibición de la hemaglutinación (IHA).
- La superioridad de la respuesta de anticuerpos a cada cepa B en la QIV en comparación con la TIV que no contiene la cepa B correspondiente, con base en los resultados del análisis de IHA.
- Se evaluó la uniformidad entre lotes con 3 lotes diferentes de QIV en el estudio GQM11, con base en los resultados del análisis de IHA.
- Se realizó un análisis descriptivo de la inmunogenicidad mediante:
  - El análisis de IHA para medir los anticuerpos anti-HA en los 3 estudios.
  - En subconjuntos aleatorizados de los estudios GQM11 y GQM02, se utilizó el análisis de seroneutralización (SN) para medir los anticuerpos neutralizantes del virus de la gripe.
  - En subconjuntos aleatorizados de sujetos en el estudio GQM02, se utilizó un análisis con lectinas ligadas a enzimas (ELLA) para medir los anticuerpos anti-NA.

Se eligió el análisis de IHA como el principal método de evaluación de la respuesta inmunitaria porque es el análisis más establecido para la evaluación de la respuesta de anticuerpos funcionales a las vacunas antigripales estacionales y cumple con la directriz de la EMA (vea la Sección 4.1.2). El análisis de SN y el ELLA proporcionaron datos de respaldo de la inmunogenicidad conforme a la directriz de la EMA (24).

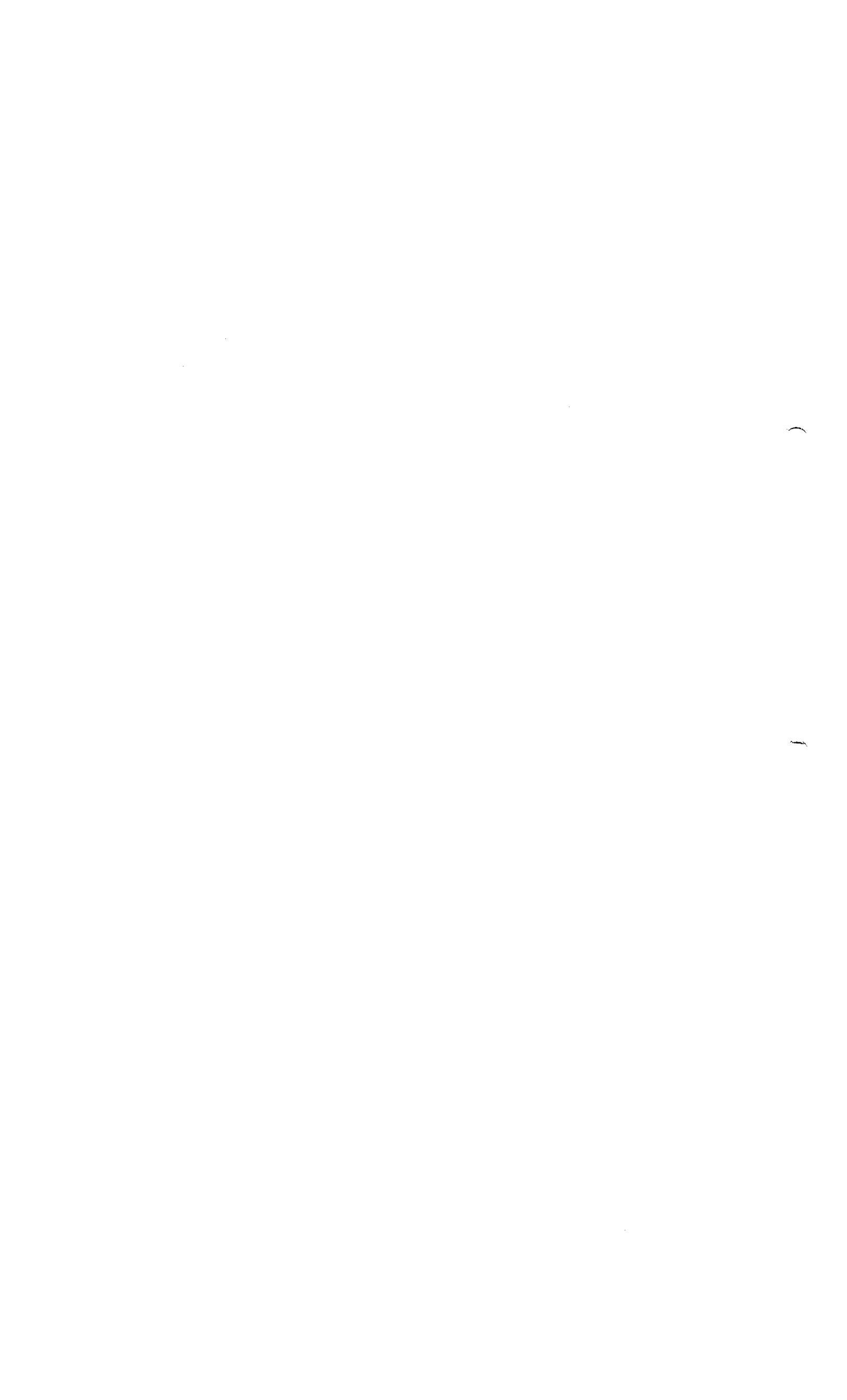
Además de los objetivos mencionados anteriormente, los criterios de inmunogenicidad y seguridad definidos en las directrices de la EMA, Nota guía (NfG) sobre desarrollo de vacunas antigripales, (28) se evaluaron en cada uno de los estudios. Los criterios de inmunogenicidad incluyeron: el índice de seroprotección, es decir, el porcentaje de sujetos con títulos  $\geq 40$  (1/dilución [1/dil]) con base en el análisis de IHA, el índice de seroconversión o de aumento significativo, y la media geométrica de la proporción de los títulos (GMTR). Los criterios de seguridad incluyeron las reacciones adversas (RA) en el lugar de la inyección (induración, eritema, equimosis y dolor) y sistémicas (fiebre, malestar, temblores) durante los 3 días siguientes a la vacunación. Como las nuevas directrices preliminares sobre vacunas antigripales (24), que no contienen estos criterios, fueron publicadas durante el desarrollo clínico, las evaluaciones de estos criterios no se presentan en los resúmenes ni en el panorama de esta solicitud, pero están disponibles en los CSR individuales.

No se evaluó la inmunidad mediada por células (IMC) de la QIV. Dado que la QIV también es una vacuna antigripal inactivada y el proceso de elaboración se basa en el proceso utilizado para la TIV de Sanofi Pasteur, se espera que la IMC de la QIV sea similar a la observada en el estudio GID25 (29), en el que se administró la TIV por vía intramuscular (IM) o intradérmica (ID).

La persistencia de anticuerpos 6 y 12 meses después de la vacunación con QIV, con base en el análisis de IHA, también se evaluó en un subconjunto de sujetos en el estudio GQM11.

#### ***Selección de la dosis de vacuna y esquema de vacunación***

El contenido de HA seleccionado por cepa en la QIV es el mismo que para la TIV autorizada, 15  $\mu\text{g}$  de HA por cepa y por dosis (30), que se basa en la Farmacopea Europea (monografía n.º 0158). Cada dosis de vacuna es de 0,5 mL.

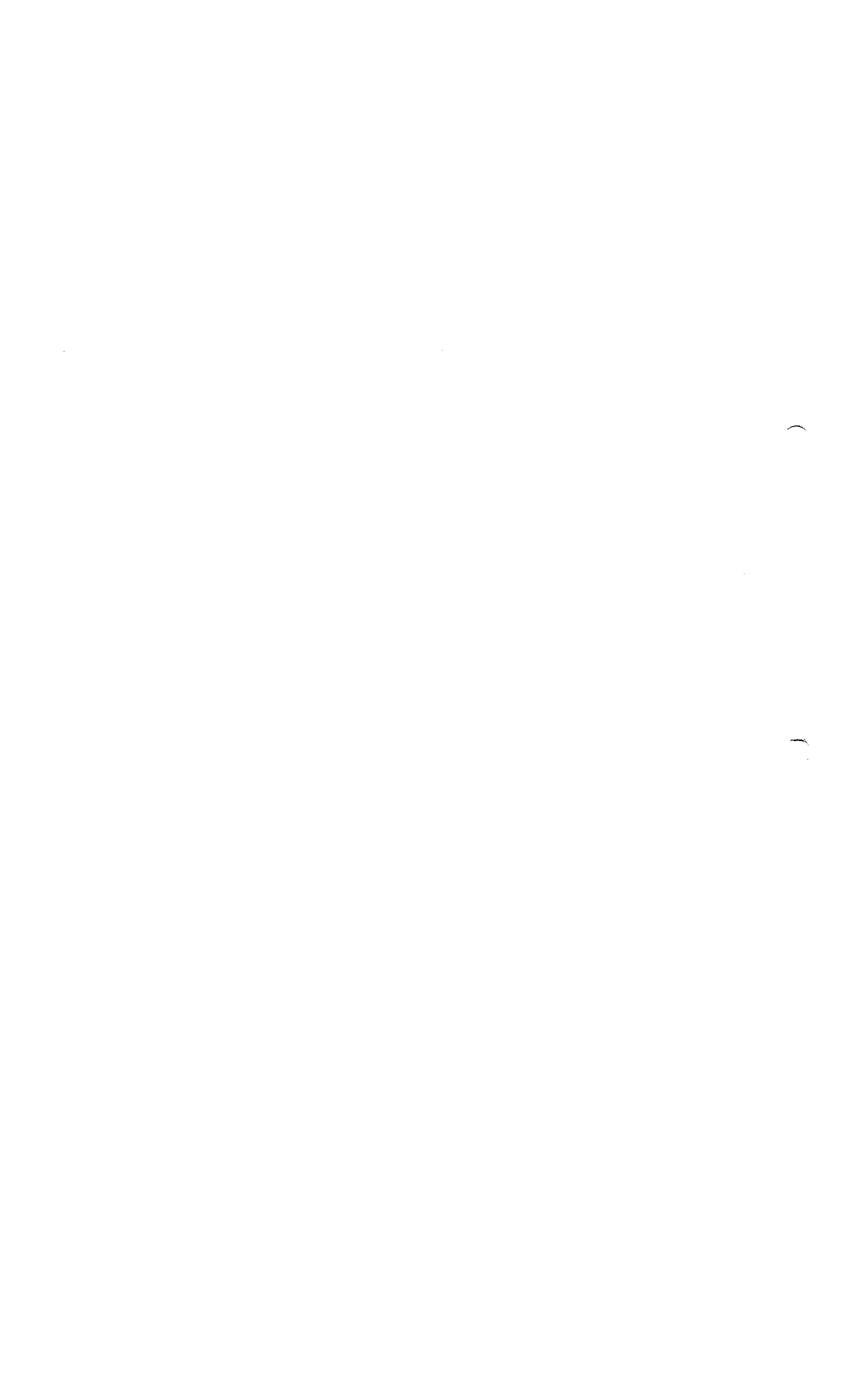


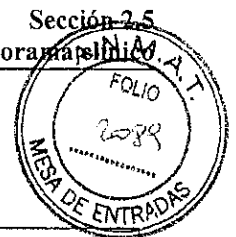


La QIV se administra como una inyección IM o SC profunda a sujetos a partir de los 3 años de edad. A los niños de 3 a 8 años de edad incluidos en el estudio GQM02, se les administraron 1 o 2 inyecciones, según sus antecedentes de vacunación antigripal estacional en el momento de la inscripción. Si un sujeto de este grupo etario ya había recibido el esquema completo de vacunación antigripal estacional (es decir, 2 inyecciones con aproximadamente 4 semanas de diferencia) en cualquier momento de su vida, entonces recibiría 1 inyección de QIV en el día (D)0. Si el sujeto no había recibido previamente el esquema completo de vacunación antigripal estacional, entonces recibiría 2 inyecciones de la QIV: la primera inyección el D0 y la segunda inyección el D28. Se aplicaron los mismos esquemas a los sujetos que recibieron la TIV en los estudios, que son los mismos que se utilizan para la TIV estacional autorizada.

### *Selección de cepas virales*

Al momento de cada estudio, se seleccionaron las cepas recomendadas por la OMS para la siguiente temporada de gripe tanto para la QIV como para la TIV. Las cepas vacunales utilizadas en la QIV en cada uno de los estudios se presentan en la Tabla 2, junto con el lote de QIV utilizado.





**Tabla 2: Cepas gripales de la QIV**

Estudio	Temporada de gripe	A/H1N1	A/H3N2	B (linaje Victoria)	B (linaje Yamagata)	Número de lote de QIV utilizado
GQM11	2014-2015	Cepa análoga a A/California/7/2009 (H1N1) pdm09, (A/California/7/2009, NYMC X-179A)	Cepa análoga a A/Texas/50/2012 (H3N2) (A/Texas/50/2012, X-223A)	B/Brisbane/60/2008	B/Massachusetts/2/2012	S4456 S4457 S4458
GQM02 y GQM09	2013-2014	Cepa análoga a A/California/7/2009 (H1N1) pdm09, (A/California/7/2009, NYMC X-179A)	Cepa análoga a A/Texas/50/2012 (H3N2) (A/Texas/50/2012, X-223A)	B/Brisbane/60/2008	B/Massachusetts/2/2012	S4443
GQM01 y GQM04	2011-2012	Cepa análoga a A/California/7/2009 (H1N1) pdm09, (A/California/7/2009, NYMC X-179A)	Cepa análoga a A/Perth/16/2009 (H3N2) utilizada, (A/Victoria/210/2009, NYMC X-187)	B/Brisbane/60/2008	B/Florida/04/2006	S4361, S4362, S4363 *

\* El lote S4361 se utilizó en los estudios GQM01 y GQM04; los lotes S4362 y S4363 se utilizaron en el estudio GQM04.

**Conformidad con las directrices**

El diseño de los 5 estudios tomó en cuenta las directrices de la EMA vigentes en el momento en que se iniciaron, en particular:

- Nota guía sobre "Armonización de los requisitos para las vacunas antigripales" (CPMP/BWP/214/96) (28).
- Nota guía sobre "Evaluación clínica de nuevas vacunas" (EMEA/CHMP/VWP/164653/2005) (31)
- Nota guía sobre "Principios estadísticos para estudios clínicos" (CPMP/ICH/363/96) (32).
- Puntos que se deben tener en cuenta sobre el "Ajuste para las covariables iniciales" (CPMP/EWP/2863/99) (33).
- Directriz sobre la elección del margen de no inferioridad (EMEA/CPMP/EWP/2158/99) (34)





El borrador de los lineamientos sobre vacunas antigripales, módulos no clínicos y clínicos [Guideline on Influenza Vaccines, non-clinical and clinical modules] (EMA/CHMP/vWP/457259/2014) (24) se emitió cuando la mayoría de los estudios ya se habían completado y, por lo tanto, no se aplicó directamente en los protocolos de los estudios. Sin embargo, se sigue la Directriz sobre vacunas antigripales tanto en los estudios con QIV iniciados después de su emisión, como en la presente solicitud.

Todos los estudios con la QIV se realizaron conforme a la revisión de la Declaración de Helsinki en la medida en que haya sido adoptada por las autoridades reglamentarias involucradas, así como conforme a las buenas prácticas clínicas definidas por la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) (35), los requisitos éticos de la Directiva 2001/20/CE, y los requisitos locales y nacionales aplicables con respecto a la revisión del comité de ética, el consentimiento informado y otras leyes y reglamentaciones relacionadas con la protección de los derechos y el bienestar de los sujetos humanos que participan en la investigación biomédica.

### *Bases de datos clínicos*

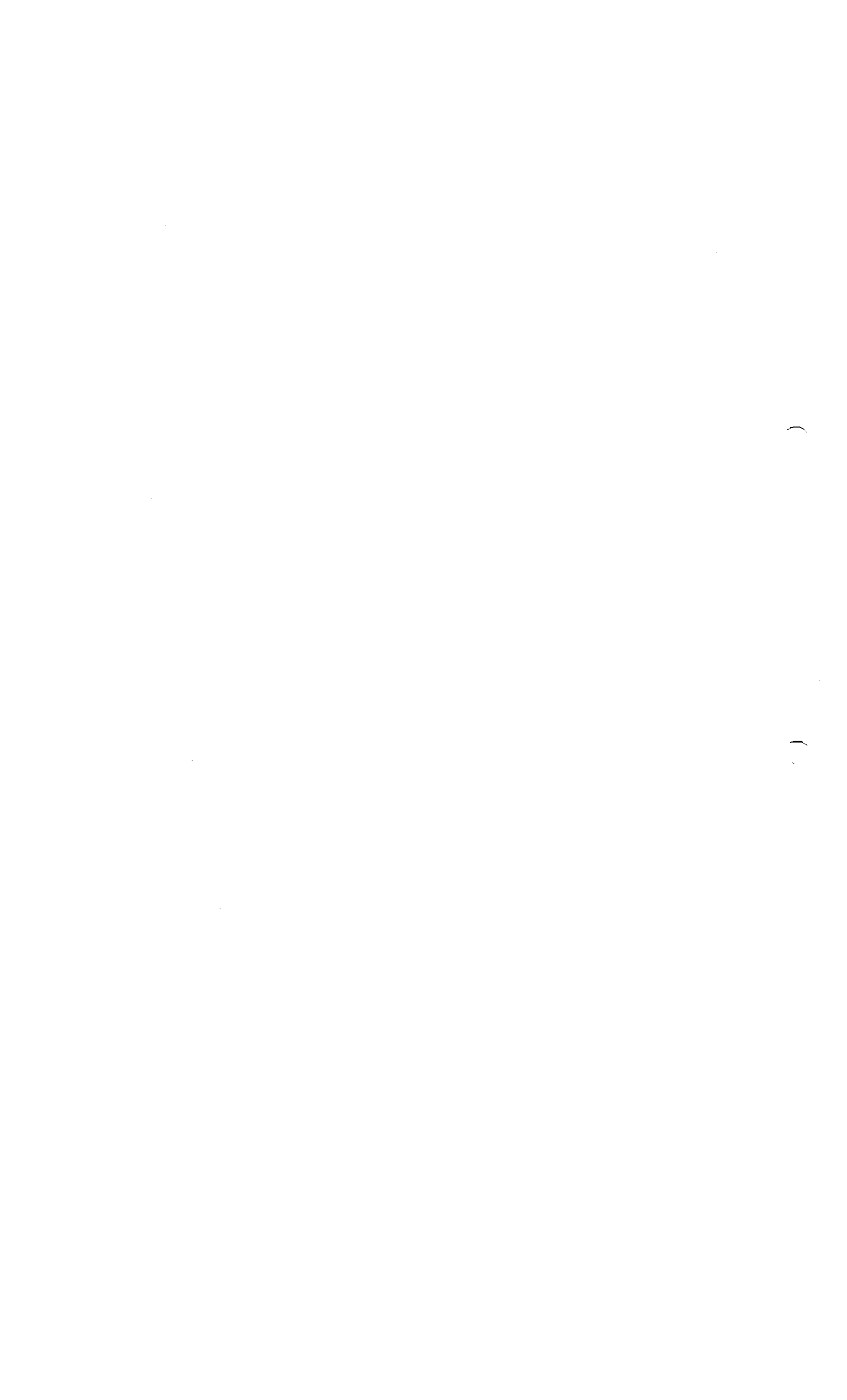
La seguridad se evaluó en los 5 estudios con la QIV, conforme a las recomendaciones de la EMA (24), y el tamaño de la base de datos de seguridad fue suficiente para detectar los eventos adversos (EA) que se producen con las incidencias presentadas en la Tabla 3.

**Tabla 3: Tamaño de la base de datos de seguridad para la QIV**

Grupo etario	Tamaño de la base de datos de seguridad	Incidencia de los EA detectados con una probabilidad de ~95 %	Frecuencia
Todos	5745	0,052 %	Raras
18 a 60 años	3040	0,099%	Raras
>60 años	1392	0,215%	Poco frecuentes
9 a 17 años	429	0,699%	Poco frecuentes
3 a 8 años	884*	0,339%	Poco frecuentes

\* De estos, 491 sujetos recibieron 2 inyecciones de la vacuna QIV.

En la Tabla 4 se presenta la base de datos de sujetos con los resultados de inmunogenicidad después de la QIV.



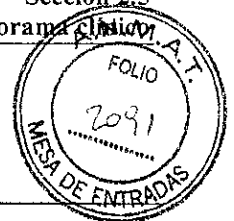


Tabla 4: Tamaño de la base de datos de inmunogenicidad para la QIV

Grupo etario	Estudio	PPAS	FAS/IAS	FAS para SN	FAS para NA	FAS para la persistencia de Ac
18 a 60 años	GQM11	828	833	150	-	148
>60 años	GQM11	831	833	150	-	146
9 a 17 años	GQM09	-	100	-	-	-
3 a 8 años	GQM02	819	863	431	70	-

PPAS: Conjunto de análisis per protocolo, FAS: Conjunto de análisis completo, IAS: Conjunto de análisis de inmunogenicidad, FAS para SN: FAS para seroneutralización, FAS para NA: FAS para neuraminidasa, FAS para la persistencia de Ac: Subconjunto del FAS para la persistencia de anticuerpos del estudio GQM11

En los estudios GQM11 y GQM02, el conjunto de análisis per protocolo (PPAS) fue el principal conjunto de análisis para la evaluación de la no inferioridad, y el conjunto de análisis completo (FAS) fue el principal conjunto de análisis para la evaluación de la superioridad. Para los análisis descriptivos de los resultados del análisis de IHA, se utilizó el otro conjunto de análisis de inmunogenicidad (OIAS) en los estudios GQM11 y GMQ02, y el conjunto de análisis de inmunogenicidad (IAS) en el estudio GQM09. El FAS para SN se utilizó para los análisis descriptivos de los resultados del análisis de SN en los estudios GQM11 y GQM02, y se utilizó el FAS anti-NA en el estudio GQM02 para los análisis de los resultados del ELLA. Para evaluar la persistencia de anticuerpos anti-HA en el estudio GQM11, el análisis se realizó en los sujetos del FAS asignados aleatoriamente al subconjunto de observación (subconjunto de persistencia de anticuerpos del FAS).

Además, están disponibles los datos de respaldo de la inmunogenicidad obtenidos con 2 estudios en los que se utilizaron los lotes de QIV producidos mediante el proceso de elaboración inicial:

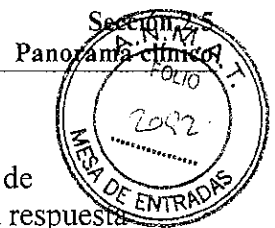
- Estudio GQM01, grupo de la QIV: 553 adultos de 18 a 60 años de edad y 555 adultos mayores de más de 60 años en conjunto de análisis per protocolo (PPAS); 556 adultos y 556 adultos mayores en el FAS.
- Estudio GQM04, grupo de la QIV: 1642 adultos de 18 a 60 años y 328 niños y adolescentes de 9 a 17 años de edad en el OIS.

#### *Estudio de eficacia en curso en niños de 6 a 35 meses de edad*

El estudio GQM05 es un estudio multicéntrico, multinacional, de fase III, aleatorizado, controlado con placebo, en curso que incluye aproximadamente 9000 niños sanos de 6 a 35 meses de edad. El estudio, que se inició en marzo de 2014, está en curso. Los resultados del estudio todavía no están disponibles; por lo tanto, el estudio no se incluye en la presente solicitud. Puesto que el estudio está en curso, su diseño aún es ciego, no obstante, la seguridad se revisa de manera activa con el ciego y no se han evidenciado problemas de seguridad hasta la fecha.

El estudio es ciego para el observador en los grupos de la QIV y del placebo, y abierto en los grupos de la TIV. El objetivo primario consiste en demostrar la eficacia de la QIV en comparación con el placebo. Otros objetivos incluyen la demostración de la no inferioridad y de la superioridad de las respuestas inmunitarias inducidas por la QIV en comparación con la TIV, la descripción de





la respuesta inmunitaria luego de 1 inyección de QIV administrada 1 año después de 2 inyecciones de QIV para proporcionar pruebas de primovacuna, describir la respuesta inmunitaria mediante el análisis de SN y ELLA, la persistencia de anticuerpos 1 año después de la administración de 2 inyecciones de QIV, y la seguridad de la QIV.

### 1.5 Resumen de asesoramientos y guías regulatorias

Se ha solicitado asesoramiento científico para este producto a la Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (Francia), al Paul-Ehrlich-Institut (Alemania) y a la Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (Reino Unido) en julio y octubre de 2014, respectivamente. La justificación para estas solicitudes de reuniones era obtener comentarios de dichas agencias sobre los planes clínicos y de calidad, y sobre las iniciativas de eficacia clínica como parte del Plan de gestión de riesgos que respaldó una nueva solicitud de autorización de comercialización en Europa en 2015 para una indicación en la población por encima de los 3 años de edad, en especial en el contexto de la disponibilidad de la nueva Directriz sobre vacunas antigripales, módulos clínico y no clínico (24) (36) (37) (38).

El solicitante desarrolló un plan de la investigación pediátrica (PIP) que se propuso al Comité Pediátrico (PDCO) de la EMA. El 17 de agosto de 2012 se concedió un dictamen positivo del PDCO, EMEA-01254-PIP01-11, y el 31 de agosto de 2012, la decisión P/0203/2012 de la EMA.

## 2 Panorama biofarmacéutico

La nota guía de la EMA sobre "Evaluación clínica de nuevas vacunas" (31) establece que, por lo general, no se requieren estudios farmacocinéticos (incluidos los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia) para las vacunas.

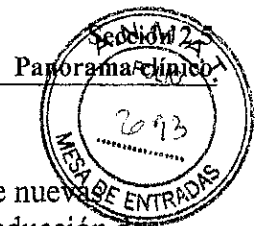
La QIV no contiene ningún componente nuevo. Se trata de una vacuna antigripal inactivada que contiene principios activos conocidos (15 µg de HA por cepa y por dosis de 0,5 mL), el proceso de producción del antígeno es similar (considerando el ajuste de un factor de dilución en el paso final para garantizar la formulación de la QIV) al de la TIV autorizada elaborada por Sanofi Pasteur Francia, y la vía de administración es la misma que para la TIV, es decir, IM o SC profunda.

No se ha generado información relacionada con la biodisponibilidad de los distintos componentes de la QIV después de la administración, y no se ha realizado ningún estudio biofarmacéutico. Por lo tanto, no se presentan datos en la sección 2.7.1 Resumen de estudios biofarmacéuticos y métodos analíticos asociados, ni en las secciones 5.3.1.1 Informes del estudio de biodisponibilidad, 5.3.1.2 Informes del estudio comparativo de biodisponibilidad y bioequivalencia, ni en la sección 5.3.1.3 Informes del estudio de correlación in vitro-in vivo.

## 3 Panorama de farmacología clínica

No se llevaron a cabo estudios de farmacocinética para demostrar la adsorción, la distribución, el metabolismo y la excreción de los principios activos de la QIV, dado que se considera que no son





aplicables. Esto concuerda con la nota guía de la EMA sobre evaluación clínica de nuevas vacunas (31). El mecanismo de acción de las vacunas antigripales consiste en la inducción de respuestas inmunitarias contra los antígenos contenidos en la vacuna. Por lo tanto, el perfil farmacodinámico de la QIV está definido por su perfil de inmunogenicidad, que se resume en la sección 2.7.3 Resumen de eficacia clínica.

Se realizaron dos estudios clínicos de fase III utilizando un producto elaborado con el proceso inicial del DS para evaluar la inmunogenicidad de la vacunación con QIV en adultos de 18 a 60 años de edad y adultos mayores de más de 60 años (en el estudio GQM01), y en adultos de 18 a 60 años de edad y niños y adolescentes de 9 a 17 años (en el estudio GQM04). Ambos estudios se consideran de respaldo para la inmunogenicidad. Por lo tanto, el resumen de los datos de inmunogenicidad de estos estudios se presenta en la sección 2.7.2 Resumen de los estudios de farmacología clínica. En estos estudios, las observaciones de inmunogenicidad fueron satisfactorias.

En adultos de 18 a 60 años de edad y adultos mayores de más de 60 años, quedó demostrada la no inferioridad de la respuesta inmunitaria (medida por las GMT de IHA) con la QIV en comparación con la respuesta con la TIV para las 4 cepas. También quedó demostrada la superioridad de la respuesta a las cepas B adicionales.

Los resultados de inmunogenicidad posteriores a la vacunación en niños y adolescentes de 9 a 17 años de edad fueron similares a los observados en adultos. Los niños y adolescentes presentaron GMTR más altos que los adultos, y alcanzaron índices de seroconversión o de aumento significativo similares o más elevados que los observados en adultos.

## 4 Panorama de la eficacia

La eficacia de la QIV se deduce a partir de la demostración de la respuesta inmunitaria no inferior de la QIV en comparación con la TIV elaborada por Sanofi Pasteur Francia y autorizada en la UE, conforme a la directriz de la EMA. Dado que la respuesta inmunitaria a las vacunas antigripales se ve afectada por la edad, los datos de inmunogenicidad se presentan por grupo etario. Dado que cada estudio se realizó en diferentes grupos etarios, no se realizó un análisis integrado de los datos de inmunogenicidad, pero se presentan con base en los estudios individuales.

### 4.1 Criterios para la evaluación de la inmunogenicidad

#### 4.1.1 Criterios para el análisis de la inmunogenicidad

Los criterios para la evaluación de la inmunogenicidad se describen brevemente a continuación. Se presenta información adicional en la sección 2.7.3 Resumen de eficacia clínica, apartado 1.3.

Los análisis de uniformidad entre lotes, de no inferioridad, de superioridad y de persistencia de anticuerpos anti-HA se basaron en los resultados obtenidos con el análisis de IHA, ya que es el análisis más establecido para la evaluación de la respuesta funcional de los anticuerpos a las vacunas antigripales estacionales y cumple con la directriz de la EMA (24). Los análisis





descriptivos también incluyeron los resultados obtenidos con el análisis de SN y el ELLA, conforme a la recomendación de la EMA.

En los resúmenes y en el panorama de la presente solicitud, se presentan los criterios de valoración recomendados por la directriz preliminar sobre vacunas antigripales (24). La definición de seroconversión se basa en un valor de corte del título de IHA de 40 (1/dil); este umbral se utilizó anteriormente como una correlación de protección en cada uno de los estudios individuales con la QIV y en estudios previos con la TIV, por lo tanto, resulta de interés para las comparaciones entre estudios.

La evaluación de la inmunogenicidad se realizó 21 días después de la vacunación en sujetos a partir de 9 años de edad. Ese es el estándar para la TIV elaborada por Sanofi Pasteur y cumple con la nota guía sobre Armonización de los requisitos para las vacunas antigripales (28). En niños de 3 a 8 años de edad, la inmunogenicidad se evaluó 28 días después de la última inyección. Los niños de 3 a 8 años de edad recibieron 1 o 2 inyecciones de QIV o TIV, según sus antecedentes de vacunación. Un sujeto recibía 1 inyección si había recibido el esquema completo de vacunas antigripales (es decir, 2 inyecciones en el mismo año) en cualquiera de los años anteriores al estudio. Si no había recibido el esquema completo de 2 inyecciones en un año dado antes del estudio, recibía 2 inyecciones, con un intervalo de 28 días. Para simplificar la referencia, los sujetos que habían recibido el esquema completo de vacunación antes del estudio se definieron como "primovacunados", y los que no la habían recibido se definieron como "no primovacunados". El intervalo entre las 2 inyecciones en este último grupo fue de 28 días según lo recomendado (39).

Además, la persistencia de anticuerpos a los 6 y 12 meses después de la vacunación con la QIV se evaluó en un subconjunto de sujetos  $\geq 18$  años de edad.

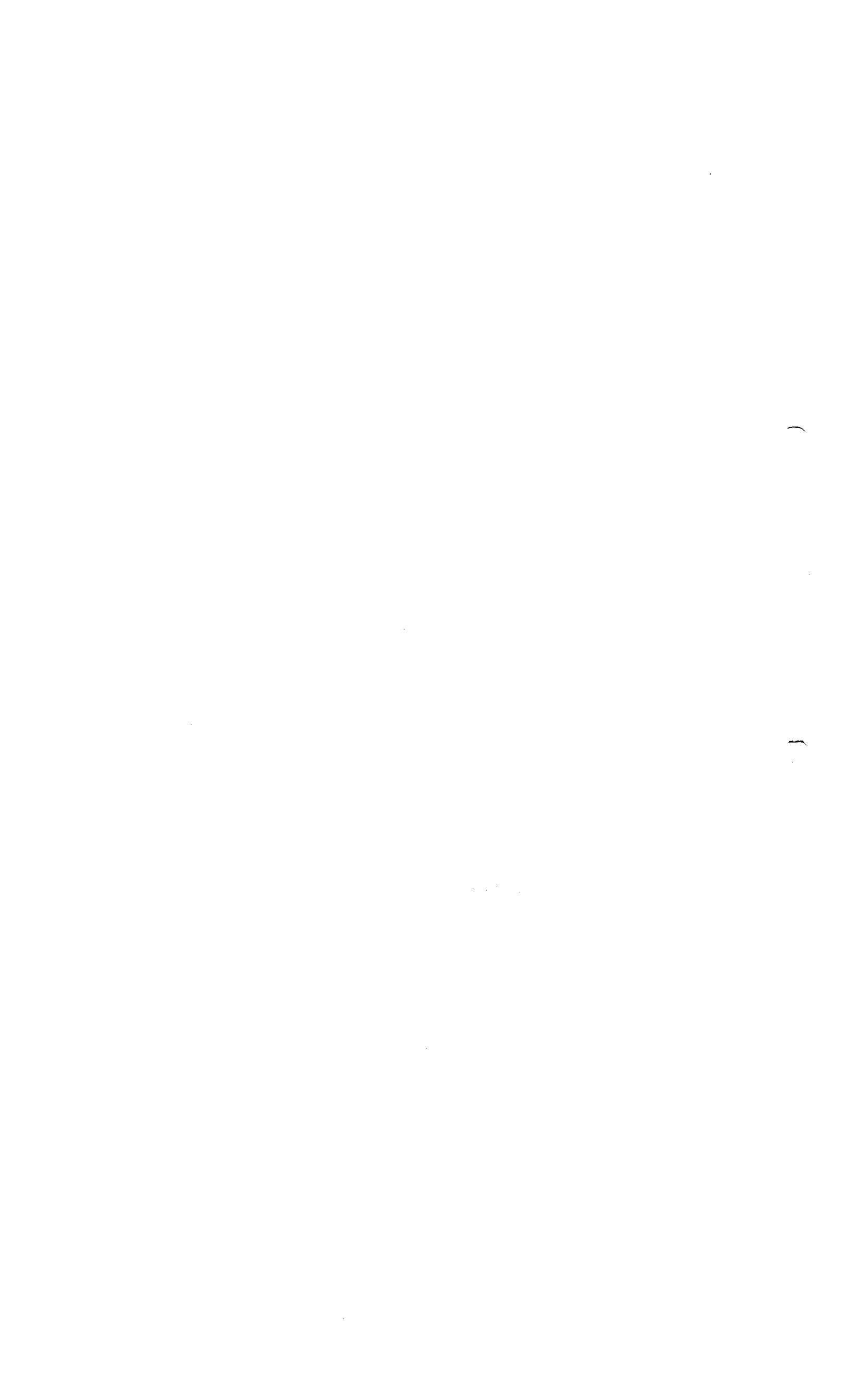
### ***Conjuntos de análisis***

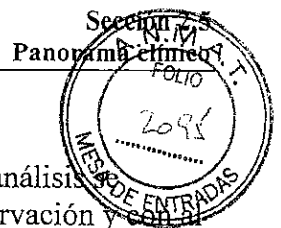
El FAS (estudios GQM11 y GQM02) se definió como el subconjunto de sujetos aleatorizados que recibieron al menos 1 inyección de la vacuna del estudio y que se les extrajo una muestra de sangre posterior a la última vacunación. Los sujetos se analizaron en función del grupo de vacuna al que fueron asignados aleatoriamente.

El PPAS (estudios GQM11 y GQM02) fue un subconjunto del FAS y excluyó a los sujetos con desviaciones relevantes del protocolo, como no cumplir los criterios de elegibilidad, no recibir la o las inyecciones, errores de aleatorización, no proporcionar la(s) muestra(s) de serología después de la vacunación (o proporcionarlas fuera del intervalo de tiempo definido), o haber recibido una terapia prohibida.

El OIAS (estudios GQM11 y GQM02) fue un subconjunto del FAS, definido como los sujetos aleatorizados que recibieron la vacuna del estudio y que tenían títulos de IHA disponibles. Los sujetos se analizaron según la vacuna que habían recibido.

El FAS para las pruebas de SN (estudios GQM11 y GQM02) y anti-NA (estudio GQM02) incluyó a los sujetos del FAS que se asignaron aleatoriamente a los subconjuntos en los que se realizaba el análisis de SN o el análisis anti-NA (ELLA). Los sujetos se analizaron en función del grupo de vacuna al que fueron asignados aleatoriamente.





Para el subconjunto de persistencia de anticuerpos del FAS (estudio GQM11), el análisis se realizó en los sujetos del FAS asignados aleatoriamente en el subconjunto de observación y en al menos una muestra de sangre extraída en D0 o D365.

El IAS (estudio GQM09) se definió como el subconjunto de sujetos que recibieron 1 inyección de la vacuna del estudio, tenían títulos previos y posteriores a la vacunación disponibles, y no había recibido ninguna vacuna antigripal en los 6 o 12 meses previos a la inclusión en el estudio.

#### ***Análisis de equivalencia***

Los análisis de equivalencia se utilizaron para confirmar la uniformidad entre lotes para los 3 lotes de QIV en el estudio GQM11, con base en las GMT posteriores a la vacunación en todos los sujetos. Se demostraba la equivalencia de la respuesta inmunitaria a las 4 cepas si los límites del intervalo de confianza (IC) bilateral del 95 % de la proporción de las GMT posteriores a la vacunación entre el grupo de la QIV y el grupo de la TIV era  $>1/1,5$  (0,667) y  $<1,5$  para cada cepa. La justificación para la elección del margen de equivalencia fue la misma que la que se describe en el apartado siguiente para la elección del margen de no inferioridad. Además, la uniformidad entre lotes se evaluó con ajuste de la vacunación previa: este análisis de sensibilidad estaba planificado en el protocolo para respaldar los resultados primarios del análisis, utilizando el mismo enfoque estadístico pero considerando la variabilidad relacionada con los títulos iniciales.

Si quedaba demostrada la uniformidad entre lotes, los análisis de no inferioridad y de superioridad se debían realizar con los datos agrupados de los 3 lotes de QIV.

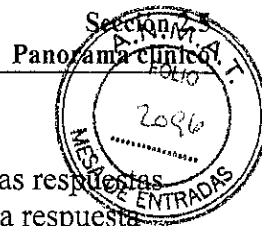
#### ***Análisis de no inferioridad***

En los estudios GQM11 y GQM02, los análisis de no inferioridad se realizaron en todos los sujetos para demostrar la no inferioridad de las respuestas de anticuerpos inducidas por la QIV en comparación con la TIV. Se demostraba la no inferioridad de la respuesta inmunitaria a las 4 cepas si el límite inferior del IC bilateral del 95 % de la proporción de las GMT posteriores a la vacunación entre el grupo de la QIV y el grupo de la TIV era  $>1/1,5$  (0,667) para cada cepa. De acuerdo con la directriz de la EMA sobre la elección del margen de no inferioridad (34), directriz de la FDA (40), y las características del análisis de IHA, se seleccionó un margen de no inferioridad predefinido de  $1/1,5$  (0,667). Al considerar las características del análisis de IHA, podría considerarse clínicamente relevante una diferencia de al menos 2 diluciones (es decir, un margen de  $1/2$ ). Por lo tanto, cualquier diferencia  $<2$  no se considerará clínicamente relevante. En los estudios GQM11 y GQM02, se seleccionó un margen ligeramente más estricto de  $1/1,5$  (0,667) como la diferencia máxima clínicamente aceptable, que cumple con las recomendaciones de la directriz de la FDA. La no inferioridad quedaba demostrada si el límite inferior del IC bilateral del 95 % de la GMTR entre las 2 vacunas era superior a 0,667.

Además, la no inferioridad también se evaluó con ajuste de los títulos anteriores a la vacunación: este análisis estaba planificado en el protocolo como un análisis de sensibilidad para respaldar los resultados primarios del análisis, utilizando el mismo enfoque estadístico pero considerando la variabilidad relacionada con el título inicial. Además, en el estudio GQM02, se realizó un análisis de sensibilidad considerando el efecto de una vacunación antigripal anterior sobre la respuesta inmunitaria.

La decisión de probar la no inferioridad para toda la población a partir de los 18 años de edad en el estudio GQM11 se basó en el hecho de que la QIV y la TIV se consideran vacunas altamente





equiparables y, por lo tanto, ambas vacunas deberían mostrar el mismo efecto en las respuestas inmunitarias contra las diferentes cepas en función de la edad. Considerando que la respuesta inmunitaria a las vacunas antigripales se ve afectada por edad y que la edad afectará la respuesta inmunitaria a las cepas vacunales del mismo modo en el grupo de la QIV y en el grupo de la TIV, la aleatorización se estratificó por grupo etario para asegurar un equilibrio entre adultos y adultos mayores en ambos grupos, QIV y TIV, a fin de limitar el sesgo en la comparación entre los grupos de vacunas.

#### ***Análisis de superioridad***

Se comparó la inmunogenicidad de la QIV con la de la TIV: para cada cepa B, se realizó la comparación con la TIV que no contenía la cepa B considerada. Se demostraba la superioridad de la respuesta a la QIV si el límite inferior del IC bilateral del 95 % de la proporción de las GMT entre los grupos era  $>1$  para las 2 cepas B en cada grupo etario en el estudio GQM11 y en todos los sujetos en el estudio GQM02. En el estudio GQM02, se planificó realizar un análisis de sensibilidad para respaldar el análisis principal de superioridad, con estratificación según los antecedentes de vacunación antigripal previa, a fin de considerar la variabilidad relacionada con el calendario de vacunación.

#### ***Análisis descriptivo de la respuesta de anticuerpos anti-HA evaluada por el análisis de IHA (D0 a D21/28)***

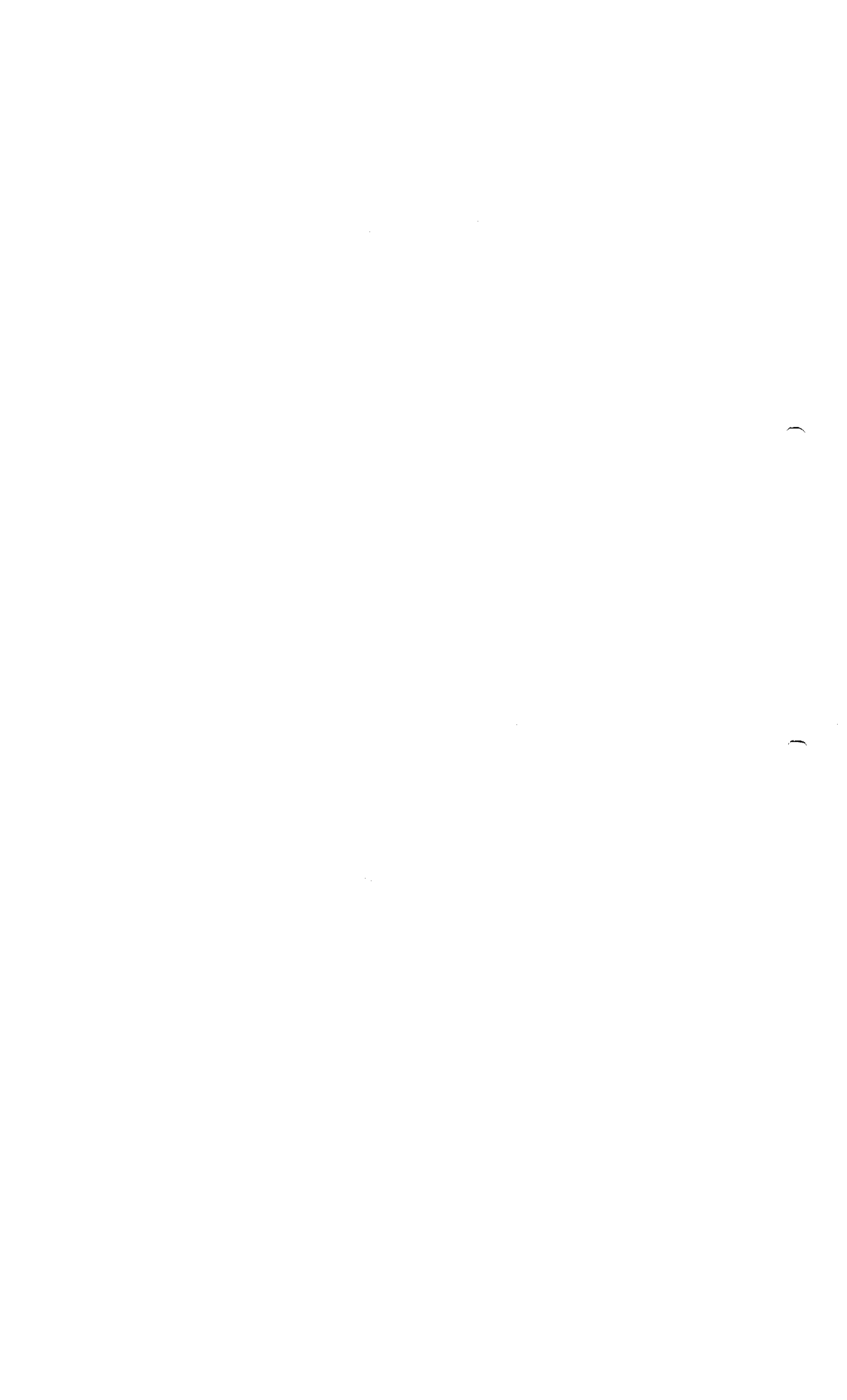
En los estudios GQM11, GQM09 y GQM02, los resultados de inmunogenicidad se describieron para cada grupo de vacuna (y por grupo etario en el estudio GQM11, y en sujetos primovacunados y no primovacunados en el estudio GQM02). Los parámetros principales fueron las GMT antes y después de la vacunación, el porcentaje de sujetos con títulos detectables de IHA, es decir, con un título  $\geq 10$  (1/dil) el D0 y 21/28 días después de la última inyección, la media geométrica (GM) de las proporciones de títulos individuales: el D21/D0 en los estudios GQM11 y GQM09, y el D28/D0 o D56/D0 en el estudio GQM02. Además, se presentó el índice de seroconversión o de aumento significativo. Se define como seroconversión, en los sujetos con un título anterior a la vacunación  $< 10$  (1/dil), a los sujetos con un título posterior a la vacunación  $\geq 40$  (1/dil) 21/28 días después de la última inyección. Se define como aumento significativo, en los sujetos con un título anterior a la vacunación  $\geq 10$  (1/dil), a los sujetos que presentan un aumento  $\geq 4$  veces entre el título anterior y el título posterior a la vacunación 21/28 días después de la última inyección.

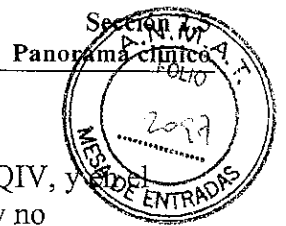
#### ***Análisis descriptivo de la persistencia de anticuerpos anti-HA a los 6 y 12 meses después de la vacunación***

Para evaluar la persistencia de anticuerpos en el estudio GQM11, se describieron los siguientes parámetros de inmunogenicidad, evaluados por IHA: GMT en D0, D21, D180 y D365; GMTR en D180/D21 y D365/D21; y porcentaje de sujetos que presentaban anticuerpos detectables (título  $\geq 10$  [1/dil]) en D0, D21, D180 y D365.

#### ***Análisis descriptivo de la respuesta de anticuerpos neutralizantes contra el virus de la gripe evaluada mediante el análisis de SN***

Los resultados obtenidos con el análisis de SN se describieron en subconjuntos aleatorizados de sujetos de cada grupo de vacuna en los estudios GQM11 (aproximadamente 500 sujetos, es decir, 50 sujetos por grupo etario en cada grupo de vacuna/lote) y GQM02 (al menos el 50 % de los sujetos por grupo de vacuna, es decir, 431 sujetos en el grupo de la QIV y 169 sujetos en el grupo





agrupado de la TIV). En el estudio GQM11 se presentó la agrupación de lotes de QIV, y en el estudio GQM02 los resultados se expresaron según el estado de primovacunados y no primovacunados. Los parámetros principales fueron las GMT antes y después de la vacunación, GMTR, porcentaje de sujetos que alcanzaron un aumento de título de 2 veces y 4 veces desde el D0 hasta 21/28 días después de la última inyección, el porcentaje de sujetos que presentaban anticuerpos detectables (título  $\geq 10$  [1/dil]) antes y después de la vacunación, y el porcentaje de sujetos con títulos  $\geq 20$  (1/dil),  $\geq 40$  (1/dil) y  $\geq 80$  (1/dil) antes y después de la vacunación.

#### ***Análisis descriptivo de la respuesta de anticuerpos anti-NA evaluada por el análisis ELLA***

Los resultados obtenidos con el análisis ELLA se describieron en un subconjunto de 70 sujetos por grupo de vacuna que fueron seleccionados de forma arbitraria entre los sujetos aleatorizados para las evaluaciones del análisis de SN en el estudio GQM02. Los resultados se presentaron para cada grupo de vacuna y según el estado de primovacunación y no primovacunación. Los parámetros principales fueron el porcentaje de sujetos con títulos de anticuerpos detectables, GMT, GMTR y porcentaje de sujetos que alcanzaban un aumento del título de 2 y 4 veces entre antes y después de la vacunación.

#### **4.1.2 Análisis utilizados para evaluar la inmunogenicidad**

##### ***Análisis de IHA***

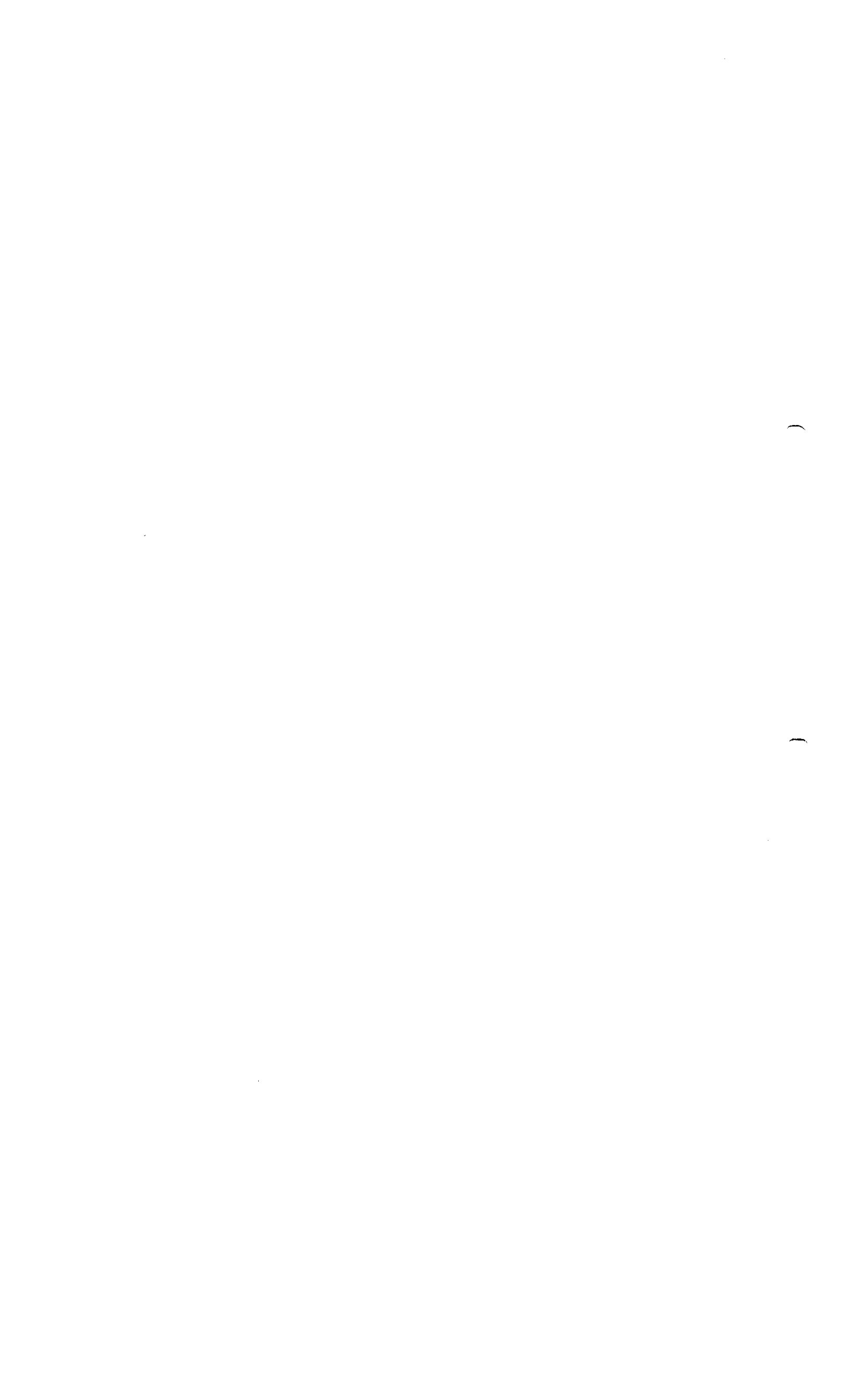
El análisis de inhibición de hemaglutinación (IHA) del virus de la gripe se basa en la capacidad de los anticuerpos antigripales específicos de inhibir la aglutinación de glóbulos rojos inducida por la hemaglutinina (HA) del virus gripal. Se eligió el análisis de IHA como el principal método de evaluación de la respuesta inmunitaria porque es el análisis más establecido para la evaluación de la respuesta de anticuerpos funcional a las vacunas antigripales estacionales y cumple la directriz de la EMA (24).

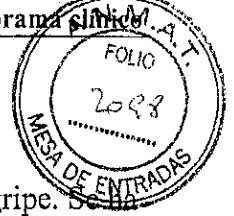
El análisis de IHA fue realizado por Inmunología Clínica Global (GCI) de Sanofi Pasteur en Swiftwater, Pensilvania, EE. UU. y/o por Focus Diagnostics Inc., Cypress California, EE. UU. La prueba de IHA del virus de la gripe se validó en GCI mediante la evaluación de la precisión, la exactitud, la diluibilidad, la especificidad y el límite inferior de cuantificación (LLOQ). La metodología se transfirió posteriormente de GCI a Focus Diagnostics, Inc. Se realizaron los estudios transferidos, que arrojaron una precisión aceptable, pendiente de concordancia, concordancia porcentual y LLOQ, lo que indica que los resultados obtenidos del análisis de IHA del virus de la gripe realizados por ambos laboratorios eran equiparables.

##### ***Análisis de SN***

El análisis de SN del virus de la gripe es una prueba funcional adicional que se ha utilizado para detectar la respuesta inmunitaria a las vacunas antigripales estacionales. El análisis de SN es un análisis funcional in vitro que mide el nivel de anticuerpos neutralizantes específicos para los virus gripales todos los tipos. Este análisis puede detectar anticuerpos en suero humano a niveles que no podrían detectarse mediante el análisis de IHA (41), y para algunas cepas gripales, se demostró que el análisis de SN arroja títulos superiores que el análisis de IHA (42).

El análisis de SN fue validado y realizado por GCI en Swiftwater, Pensilvania, EE. UU.





### **ELLA**

La neuraminidasa es uno de los 2 antígenos principales de la superficie del virus de la gripe. Se ha demostrado que es importante en el inicio de la infección en células epiteliales y ayuda en la etapa de liberación viral desde las células infectadas (43). Los estudios indican que los anticuerpos antineuraminidasa (anti-NA) son unos de los correlatos de la inmunidad contra la gripe (44) (45) (46). Por lo tanto, la medición de la respuesta de anticuerpos contra NA es un método adicional para evaluar la respuesta a las vacunas antigripales.

Se desarrolló un ELLA para medir los anticuerpos inhibidores de la NA utilizando aglutinina de maní para unirlos a las porciones terminales de galactosa expuestas tras la escisión enzimática (47). Posteriormente, se optimizó este análisis (48) y en 2012, Focus Diagnostics, Inc., Cypress California, EE. UU., desarrolló, cualificó y realizó un ELLA que evaluaba anticuerpos contra NA (N1).

Se presenta información adicional sobre los análisis utilizados en la sección 2.7.2 Resumen de los estudios de farmacología clínica, apartado 5.

## **4.2 Inmunogenicidad en adultos de 18 a 60 años de edad y adultos mayores de más de 60 años (estudio GQM11)**

### **4.2.1 Objetivo primario: Uniformidad lote a lote**

Las GMT al inicio contra cada una de las 4 cepas eran similares en todos los grupos de vacuna, tanto en los adultos como en los adultos mayores. En la Tabla 5 se presenta el análisis de uniformidad entre lotes para los 3 lotes de QIV en todos los sujetos del PPAS.



**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**

Cepa	Lote(s)	Proporción de GMT (estratificado)	(IC del 95 %)	Equivalencia*
A/California/07/2009 (H1N1)	QIV S4456 frente a QIV S4457	0,979	(0,840; 1,14)	Sí
	QIV S4456 frente a QIV S4458	1,03	(0,887; 1,20)	Sí
	QIV S4457 frente a QIV S4458	1,06	(0,910; 1,22)	Sí
A/Texas/50/2012 (H3N2)	QIV S4456 frente a QIV S4457	0,996	(0,861; 1,15)	Sí
	QIV S4456 frente a QIV S4458	1,10	(0,953; 1,28)	Sí
	QIV S4457 frente a QIV S4458	1,11	(0,958; 1,28)	Sí
B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)	QIV S4456 frente a QIV S4457	0,926	(0,812; 1,06)	Sí
	QIV S4456 frente a QIV S4458	1,01	(0,881; 1,15)	Sí
	QIV S4457 frente a QIV S4458	1,09	(0,952; 1,24)	Sí
B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata)	QIV S4456 frente a QIV S4457	0,947	(0,843; 1,06)	Sí
	QIV S4456 frente a QIV S4458	0,930	(0,827; 1,05)	Sí
	QIV S4457 frente a QIV S4458	0,983	(0,874; 1,10)	Sí

\* Se llega a la conclusión de equivalencia si los límites del IC bilateral del 95 % estratificado por edad general de la proporción de las GMT entre los lotes están dentro del intervalo de 1/1,5 (0,667) y 1,5, para todas las comparaciones.

Fuente: Modificado de la sección 5.3.5.1 Informe de GQM11, tabla 9.73.

Quedó demostrada la uniformidad entre lotes para los 3 lotes de QIV, dado que se cumplieron los criterios de equivalencia.

La uniformidad entre lotes se confirmó tras realizar el ajuste con los títulos iniciales de anticuerpos anti-HA. Se observó que una de las comparaciones de lotes de vacuna no incluyó uno en el IC del 95 %: el lote S4456 frente al lote S4458 para la cepa H3N2, con una GMTR de 1,14 (IC del 95 % 1,02; 1,27). Si bien, esto indica una diferencia estadísticamente significativa entre las GMT de estos 2 lotes (luego de la corrección con los valores iniciales), la diferencia no se considera tan clínicamente relevante, porque los límites del IC del 95 % de la diferencia todavía se encuentran dentro del rango previamente especificado de 0,667 a 1,5. Además, el estudio no se diseñó para controlar el riesgo alfa de detectar al menos 1 diferencia basándose en estos 12 IC del 95 %, y debido al problema de multiplicidad resultante, el riesgo de detectar al menos 1 diferencia, que no existe, se ve aumentado.



Los resultados fueron similares en el PPAS y en el FAS. Dado que se demostró la uniformidad entre lotes, los análisis de no inferioridad y de superioridad se realizaron con los lotes de lotes agrupados.

Estos resultados confirmaron la confiabilidad del proceso de elaboración de la QIV, ya que los 3 lotes diferentes producidos con el proceso de elaboración final del DS proporcionaron resultados de inmunogenicidad equivalentes.

Se presenta información adicional en la sección 2.7.3 Resumen de eficacia clínica, apartado 2.1.4.1.

#### 4.2.2 Objetivo primario: Análisis de no inferioridad

Las GMT al inicio contra cada una de las 4 cepas eran similares en todos los grupos de vacuna, tanto en los adultos de 18 a 60 años de edad como en los adultos mayores de más de 60 años. En la Tabla 6 se presenta el análisis de no inferioridad de la QIV en comparación con la TIV en todos los sujetos del PPAS.

**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**

Cepa	QIV/TIV		
	Proporción de las GMT	(IC del 95 %)	No inferioridad**
A/California/07/2009 (H1N1)†	0,855	(0,754; 0,968)	Sí
A/Texas/50/2012 (H3N2)†	0,835	(0,741; 0,941)	Sí
B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)‡	0,959	(0,831; 1,11)	Sí
B/Massachusetts/02/2012 (linaje Yamagata)§	0,964	(0,850; 1,09)	Sí

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

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

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

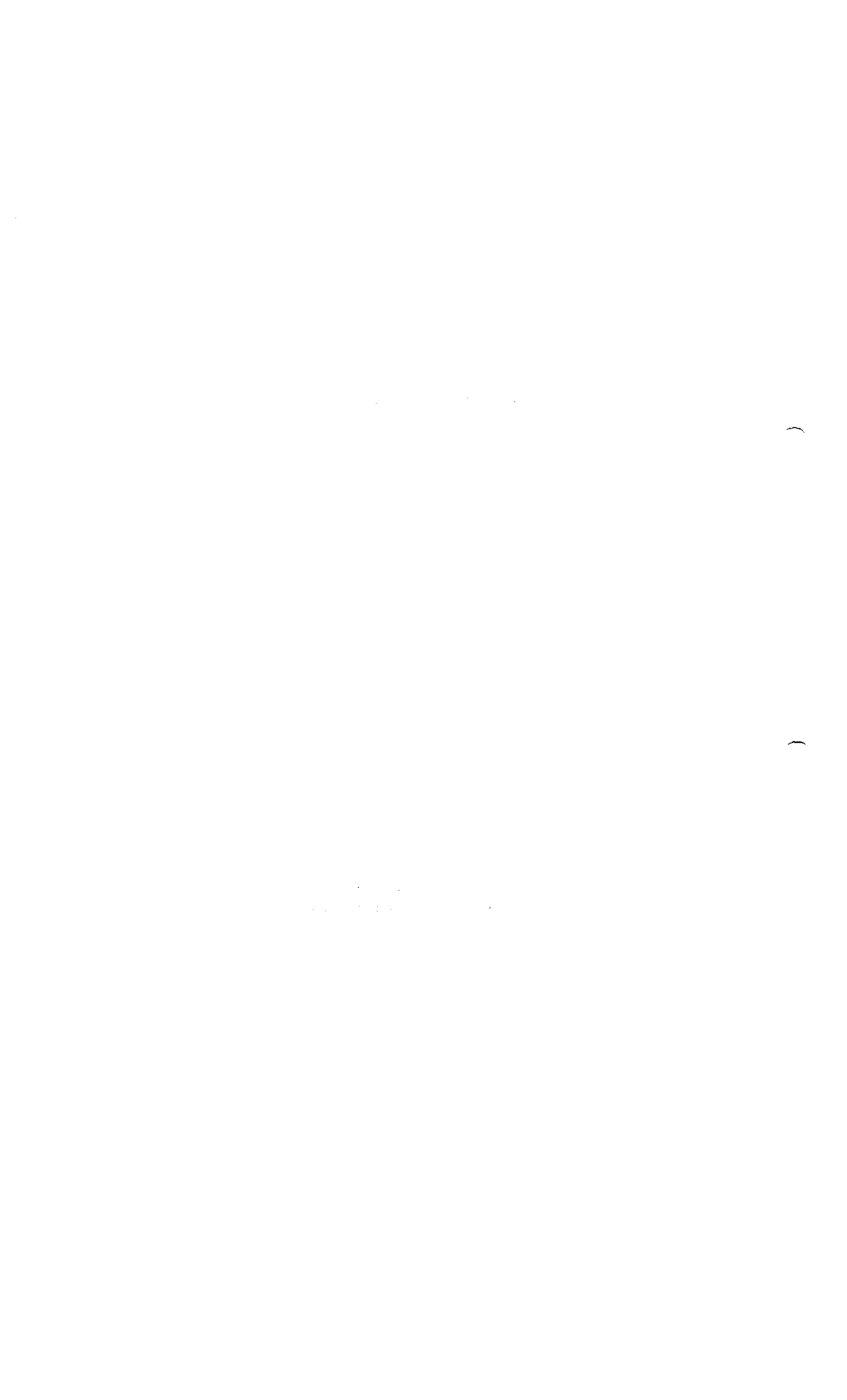
§ El grupo de la QIV se compara con el grupo de la TIV que contenía la cepa del linaje B Yamagata: TIV2

\*\* Se concluye la no inferioridad si el límite inferior del IC bilateral del 95 % estratificado por edad general de la proporción de GMT entre grupos (QIV/TIV) es  $>1/1,5$  (0,667) para cada cepa.

Fuente: Modificado de la sección 5.3.5.1 Informe de GQM11, tabla 9.77.

Quedó demostrada la no inferioridad de la respuesta inmunitaria a la QIV en comparación con la respuesta a la TIV, ya que el límite inferior del IC bilateral del 95 % de  $GMT_{QIV}/GMT_{TIV}$  es  $>0,667$  para cada una de las cepas.

Se confirmó la no inferioridad de la QIV en comparación con la TIV después del ajuste según los títulos anteriores a la vacunación, así como en el FAS.



Para las cepas H1N1 y H3N2, los límites superiores del IC del 95 % de las proporciones de QIV a TIV fueron ligeramente inferiores a 1. No obstante, dado que los límites inferiores del IC del 95 % de las proporciones de GMT estaban por encima de la diferencia máxima predeterminada clínicamente aceptable, definida por el margen de no inferioridad (0,667), se demostró la no inferioridad de la respuesta inmunitaria a la QIV en comparación con la TIV y la diferencia potencial no se considera clínicamente relevante. Además, las GMT y GMTR fueron satisfactorias en ambos grupos, y al menos el 90 % de los sujetos presentaron títulos  $\geq 80$  (adultos) o  $\geq 40$  (adultos mayores) para cada cepa. Se realizaron análisis exploratorios para evaluar el efecto del lote de QIV, la influencia del título inicial de IHA, el estado previo a la vacunación antigripal y la edad, pero estos factores no explicaron las diferencias observadas.

Las proporciones de GMT entre los grupos de vacuna eran similares, y sus niveles excluían el margen de no inferioridad en cada grupo etario. Por lo tanto, se puede considerar que se mantuvo la no inferioridad, que se demostró estadísticamente para los 2 grupos etarios combinados, tanto para los adultos de 18 a 60 años de edad como para los adultos mayores de más de 60 años.

Los resultados anteriores respaldan la conclusión de que la QIV es tan inmunogénica como la TIV para cada una de las cepas incluidas en la QIV en adultos a partir de los 18 años de edad.

Se presenta información adicional en la sección 2.7.3 Resumen de eficacia clínica, apartado 2.1.4.2.

#### 4.2.3 Objetivo secundario: Análisis de superioridad

En cada grupo etario, la QIV demostró inmunogenicidad superior en comparación con la TIV para las cepas B adicionales (en el FAS). Las proporciones de GMT fueron de 3,48 (IC del 95 %: 2,89; 4,19) para la cepa B Victoria y 2,49 (IC del 95 %: 2,08; 2,98) para la cepa B Yamagata en los adultos de 18 a 60 años de edad, y 2,36 (IC del 95 %: 1,91; 2,93) para la cepa B Victoria y 1,86 (IC del 95 %: 1,55; 2,24) para la cepa B Yamagata en los adultos mayores de más de 60 años. Quedó demostrada la superioridad de la respuesta a la QIV en comparación con la TIV que no contiene el linaje B analizado, ya que el límite inferior del IC bilateral del 95 % de  $GMT_{QIV}/GMT_{TIV}$  es  $>1$  en cada grupo etario. De hecho, ya que el límite inferior del IC del 95 % fue  $>1,5$  para las 4 cepas en cada caso, la superioridad se puede considerar clínicamente relevante. Además, también se observó una diferencia entre la QIV y la TIV que no contiene el linaje B analizado en las GMTR y en los índices de seroconversión o de aumento significativo.

La superioridad de la QIV en comparación con la TIV que no contiene el linaje B analizado demostró que la adición de la segunda cepa B ofrece un beneficio en términos de respuesta inmunitaria en comparación con la respuesta debida a la reactividad cruzada. De hecho, se observó cierto nivel de reactividad cruzada entre los 2 linajes B, lo que se tradujo en una GMT ligeramente mayor tras la vacunación con la TIV con respecto a la de la cepa B que no está incluida en la vacuna. No obstante, la respuesta inmunitaria inducida por la QIV fue claramente superior, independientemente del criterio de valoración, y la RCDC también muestra una clara diferencia en cuanto a la distribución de los títulos.

Los resultados fueron similares en el PPAS y en el FAS.

Se presenta información adicional en la sección 2.7.3 Resumen de eficacia clínica, apartado 2.1.4.3.

