



4.2.4 Respuesta de anticuerpos anti-HA evaluada por el análisis de IHA (D09021)

En la Tabla 7 se presenta un análisis descriptivo de la respuesta de anticuerpos anti-HA en adultos de 18 a 60 años de edad y en adultos mayores de 60 años. Se presenta información adicional en la sección 2.7.3 Resumen de eficacia clínica, apartado 2.1.4.4.1.

Tabla 7: Estudio QM11 Resumen de la respuesta de anticuerpos de IHA para cada cepa (D0 a D21), OIAS

	Adultos 18 a 60 años de edad N = 833		Adultos >60 años N = 833	
	QIV	TIV	QIV	TIV
GMT D0 (IC del 95 %)				
A/California/7/2009 (H1N1)	62,2 (55,6; 69,7)	66,7 (54,9; 80,9)	44,3 (39,9; 49,2)	44,4 (36,7; 53,6)
A/Texas/50/2012 (H3N2)	48,6 (43,3; 54,4)	42,2 (34,8; 51,0)	64,1 (57,3; 71,7)	70,8 (57,8; 86,7)
B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)	61,3 (55,3; 67,8)	64,5 (50,1; 83,0)	62,2 (56,2; 68,9)	65,4 (51,1; 83,7)
B/Massachusetts/02/2012 (linaje Yamagata)	233 (210; 259)	285 (222; 365)	159 (145; 175)	170 (132; 217)
GMT posterior a la vacunación (95 %)				
A/California/7/2009 (H1N1)	608 (563; 657)	685 (587; 800)	219 (199; 241)	268 (228; 314)
A/Texas/50/2012 (H3N2)	498 (459; 541)	629 (543; 728)	359 (329; 391)	410 (352; 476)
B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)	708 (661; 760)	735 (615; 879)	287 (265; 311)	301 (244; 372)
B/Massachusetts/02/2012 (linaje Yamagata)	1715 (1607; 1830)	1735 (1490; 2019)	655 (611; 701)	697 (593; 820)
GMTR posterior a la vacunación (IC del 95 %)				
A/California/7/2009 (H1N1)	9,77 (8,69; 11,0)	10,3 (8,35)	4,94 (4,46; 5,47)	6,03 (4,93; 7,37)
A/Texas/50/2012 (H3N2)	10,3 (9,15; 11,5)	14,9 (12,1; 18,4)	5,60 (5,02; 6,24)	5,79 (4,74; 7,06)
B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)	11,6 (10,4; 12,9)	11,4 (8,66; 15,0)	4,61 (4,18; 5,09)	4,60 (3,50; 6,05)
B/Massachusetts/02/2012 (linaje Yamagata)	7,35 (6,66; 8,12)	6,08 (4,79; 7,72)	4,11 (3,73; 4,52)	4,11 (3,19; 5,30)
Seroconversión* o aumento significativo† posterior a la inyección				
A/California/7/2009 (H1N1)	64,1 (60,7; 67,4)	65,1 (59,2; 70,7)	45,6 (42,1; 49,0)	50,2 (44,1; 56,2)
A/Texas/50/2012 (H3N2)	66,2 (62,9; 69,4)	73,4 (67,8; 78,5)	47,5 (44,1; 51,0)	48,5 (42,5; 54,6)
B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)	70,9 (67,7; 74,0)	70,0 (61,7; 77,4)	45,2 (41,8; 48,7)	43,5 (35,1; 52,2)
B/Massachusetts/02/2012 (linaje Yamagata) ³	63,7 (60,3; 67,0)	60,9 (52,2; 69,1)	42,7 (39,3; 46,2)	38,7 (30,5; 47,4)

* Proporción de sujetos con un título previo a la vacunación <10 (1/dil) a un título posterior a la vacunación ≥40 (1/dil).

† Proporción de sujetos con un título previo a la vacunación ≥10 (1/dil) y un aumento del título ≥4 veces.

Fuente: Modificado de la sección 2.7.3 Resumen de eficacia clínica, tablas 23 y 24.





La QIV indujo una respuesta inmunitaria contra las 4 cepas en adultos de 18 a 60 años de edad y en adultos mayores de más de 60 años, como se muestra en la Tabla 7. Los títulos de anticuerpos posteriores a la vacunación se distribuyeron de la siguiente manera: ≥ 80 para cada una de las 4 cepas en al menos 90 % de los adultos, y aún mayor para 3 de las cepas (≥ 160 para las cepas H1N1 y B Victoria, y ≥ 320 para la cepa B Yamagata), mientras que al menos el 90 % de los adultos mayores tenían títulos ≥ 40 para cada una de las cepas (≥ 80 para las cepas H3N2 y B Victoria, y ≥ 160 para la cepa B Yamagata).

Los resultados en el grupo de la TIV fueron similares a los del grupo de la QIV para las cepas vacunales compartidas.

4.2.5 Persistencia de anticuerpos anti-HA 6 y 12 meses después de la vacunación con la QIV

Los datos para el estudio de persistencia de anticuerpos a los 6 y 12 meses después de la vacunación se presentan en la sección 2.7.3 Resumen de eficacia clínica, apartado 2.1.4.4.2 y también se resumen a continuación.

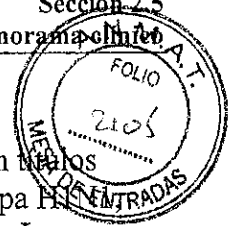
En el caso de los adultos, las GMT disminuyeron a partir de D21 hasta casi un 58 % en los 6 meses posteriores a la vacunación (D180) con la QIV y hasta casi un 65 % en los 12 meses posteriores a la vacunación (D365), pero las GMT siguieron siendo al menos 4,2 veces mayores en D180 que los títulos observados antes de la vacunación para cada cepa. Los títulos siguieron disminuyendo hasta 12 meses después de la vacunación (D365), pero se mantuvieron más altos que los títulos previos a la vacunación. Las GMT fueron similares en el grupo de la QIV y en el grupo de la TIV para las cepas compartidas.

En el caso de los adultos mayores, las GMT disminuyeron a partir de D21 hasta casi un 57 % en los 6 meses posteriores a la vacunación (D180) con la QIV y hasta casi un 64 % en los 12 meses posteriores a la vacunación (D365), pero las GMT siguieron siendo al menos 2 veces mayores en D180 que los títulos observados antes de la vacunación para cada cepa. Los títulos siguieron disminuyendo hasta 12 meses después de la vacunación (D365), pero se mantuvieron más altos que los títulos previos a la vacunación. Las GMT fueron similares en el grupo de la QIV y en el grupo de la TIV para las cepas compartidas.

4.2.6 Respuesta de anticuerpos neutralizantes contra el virus de la gripe evaluada mediante el análisis de SN

La respuesta inmunitaria se evaluó mediante el análisis de SN en subconjuntos aleatorizados de 150 sujetos del grupo de la QIV y 100 sujetos del grupo de la TIV agrupado para adultos de 18 a 60 años de edad, y 150 sujetos del grupo de la QIV y 98 sujetos del grupo de la TIV para los adultos mayores de más de 60 años.

Entre los adultos de 18 a 60 años de edad, todos los sujetos tenían títulos detectables (≥ 10) 21 días después de la vacunación, y las GMT eran de 3540 para la cepa H1N1, 215 para la cepa H3N2, 1143 para la cepa B Victoria y 1825 para la cepa B Yamagata. Las GMTR eran de 13,4 para la cepa H1N1, 4,60 para la cepa H3N2, 11,9 para la cepa B Victoria y 12,8 para la cepa B Yamagata. La mayoría de los sujetos presentó un aumento de los títulos ≥ 4 veces para las cepas H1N1, B Victoria y B Yamagata o un aumento ≥ 2 veces para la cepa H3N2.



Entre los adultos mayores de más de 60 años, todos los sujetos menos uno presentaron títulos detectables (≥ 10) 21 días después de la vacunación, y las GMT eran de 988 para la cepa H1N1, 179 para la cepa H3N2, 1269 para la cepa B Victoria y 1680 para la cepa B Yamagata. Las GMTR eran de 7,19 para la cepa H1N1, 3,67 para la cepa H3N2, 11,4 para la cepa B Victoria y 8,95 para la cepa B Yamagata. Para cada una de las 4 cepas, la mayoría de los sujetos presentó un aumento de los títulos ≥ 2 veces.

Los resultados en el grupo de la TIV fueron similares a los del grupo de la QIV para las cepas compartidas, y se observó un aumento mayor en los títulos de SN en el grupo de la QIV en comparación con el grupo de la TIV para las cepas B adicionales, en ambos grupos etarios.

En general, los resultados concordaron con los observados con el análisis de IHA, es decir, se observaron respuestas inmunitarias a las 4 cepas, que fueron similares entre los grupos de la QIV y de la TIV para las cepas compartidas.

Se presenta información adicional en la sección 2.7.3 Resumen de eficacia clínica, apartado 2.1.4.4.2.

4.3 Inmunogenicidad en niños y adolescentes de 9 a 17 años de edad (estudio GQM09)

En la Tabla 8 se presenta un análisis descriptivo de la respuesta de anticuerpos anti-HA en niños y adolescentes de 9 a 17 años de edad. Se presenta información adicional en la sección 2.7.3 Resumen de eficacia clínica, apartado 2.2.4.

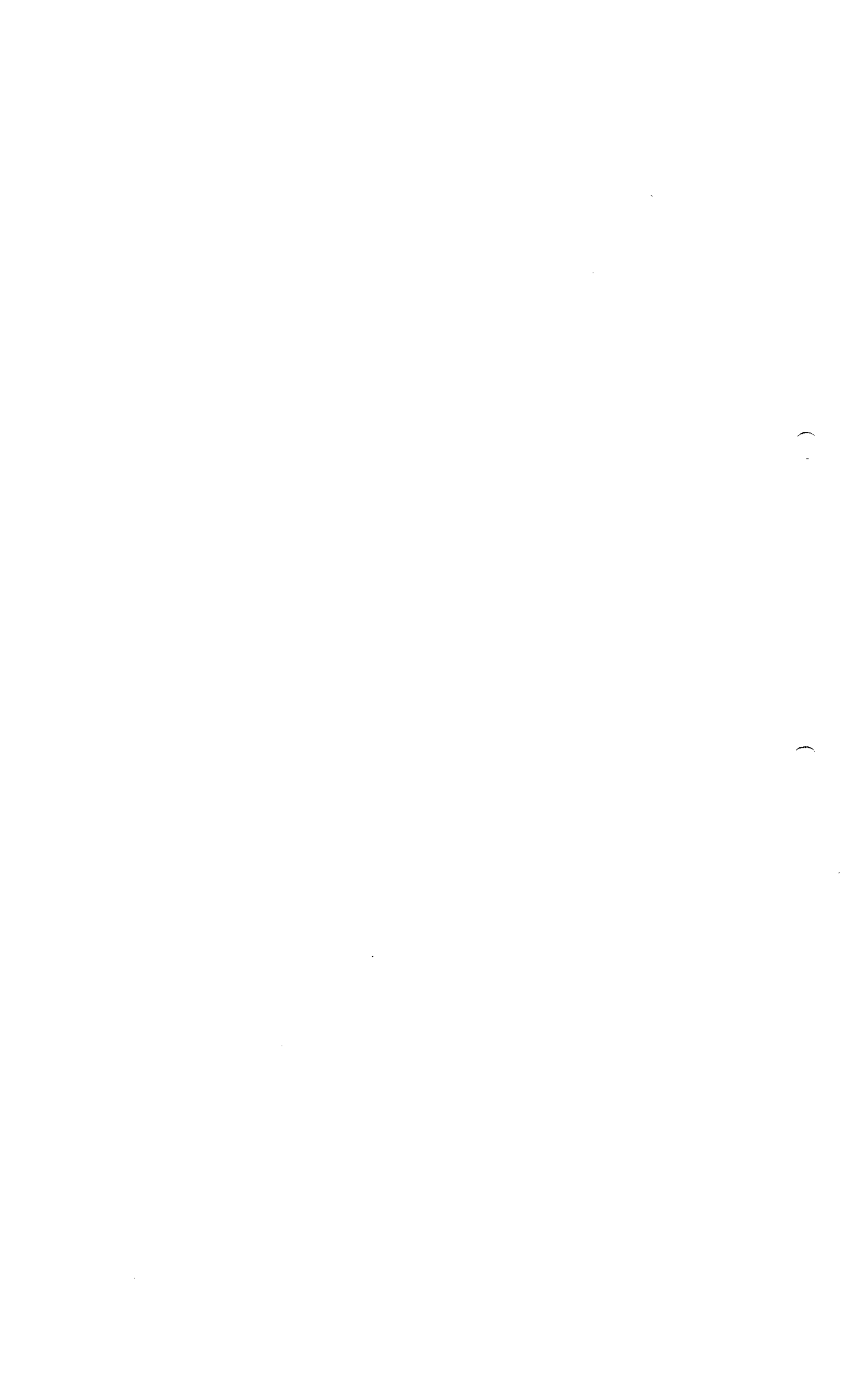




Tabla 8: Estudio GQM09 Resumen de la respuesta de anticuerpos anti-HA en el grupo QIV para cada cepa, IAS

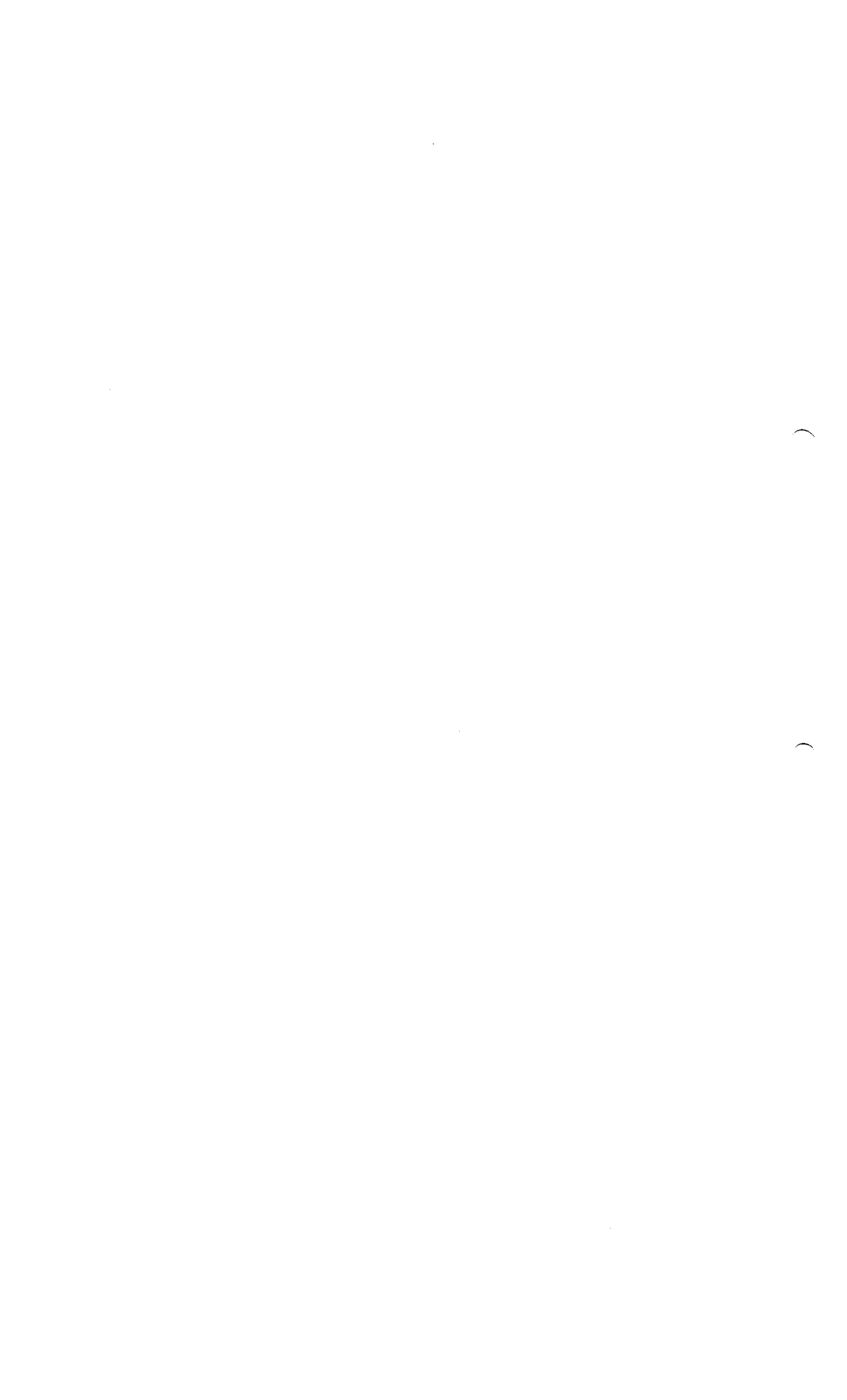
	Niños y adolescentes 9 a 17 años de edad N = 100
GMT D0 (IC del 95 %)	
A/California/7/2009 (H1N1)	257 (204; 324)
A/Texas/50/2012 (H3N2)	382 (301; 484)
B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)	186 (139; 250)
B/Massachusetts/02/2012 (linaje Yamagata)	497 (366; 674)
GMT posterior a la vacunación (95 %)	
A/California/7/2009 (H1N1)	589 (498; 697)
A/Texas/50/2012 (H3N2)	782 (649; 944)
B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)	856 (702; 1045)
B/Massachusetts/02/2012 (linaje Yamagata)	1654 (1352; 2024)
GMTR posterior a la vacunación (IC del 95 %)	
A/California/7/2009 (H1N1)	2,29 (1,93; 2,71)
A/Texas/50/2012 (H3N2)	2,05 (1,76; 2,39)
B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)	4,59 (3,63; 5,81)
B/Massachusetts/02/2012 (linaje Yamagata)	3,33 (2,57; 4,31)
Seroconversión* o aumento significativo† posterior a la inyección	
A/California/7/2009 (H1N1)	24,0 (16,0; 33,6)
A/Texas/50/2012 (H3N2)	20,0 (12,7; 29,2)
B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)	48,0 (37,9; 58,2)
B/Massachusetts/02/2012 (linaje Yamagata)	39,0 (29,4; 49,3)

* Proporción de sujetos con un título previo a la vacunación <10 (1/dil) a un título posterior a la vacunación ≥40 (1/dil).

† Proporción de sujetos con un título previo a la vacunación ≥10 (1/dil) y un aumento del título ≥4 veces.

La QIV indujo una respuesta inmunitaria contra las 4 cepas, como se muestra en la Tabla 8. Como el estudio GQM09 se diseñó sin grupo de control, no hay datos comparativos disponibles de la respuesta inmunitaria a la QIV frente a la TIV para este grupo etario.

No se realizó el análisis de no inferioridad en el estudio GQM09. No obstante, el nivel de títulos posteriores a la vacunación con la QIV en adolescentes parece ser similar al observado en los adultos del estudio GQM11 (esto también se observó en el estudio GQM04). Además, como se demostró la no inferioridad de la QIV en comparación con la TIV en adultos a partir de los 18 años de edad y en niños de 3 a 8 años de edad, también se espera la no inferioridad en niños y adolescentes de 9 a 17 años de edad. Esta extrapolación quedó respaldada por la observación de que las proporciones de las GMT entre los grupos de la QIV y de la TIV fueron comparables independientemente del grupo etario (es decir, de 3 a 8 años de edad, de 18 a 60 años de edad y



más de 60 años de edad) y, por consiguiente, se puede esperar que sea similar en los sujetos de 17 años de edad.

4.4 Inmunogenicidad en niños de 3 a 8 años de edad (estudio GQM02)

4.4.1 Objetivo primario: Análisis de no inferioridad

Los sujetos del estudio GQM02 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, y se los definía como sujetos "primovacunados". Si no habían recibido el esquema completo de 2 inyecciones en un año cualquiera antes del estudio, recibían 2 inyecciones, con un intervalo de 28 días, y se los definía como sujetos "no primovacunados".

La proporción de sujetos primovacunados y no primovacunados era similar entre el grupo de la QIV y el grupo de la TIV.

Las GMT al inicio contra cada una de las 4 cepas eran similares en todos los grupos de vacuna, tanto en los sujetos primovacunados como en los no primovacunados. En la Tabla 9 se presenta el análisis de no inferioridad de la respuesta inmunitaria con la QIV en comparación con la TIV en todos los sujetos del PPAS.

Tabla 9: Estudio GQM02 Objetivo primario de inmunogenicidad: no inferioridad de la TIV, proporciones de GMT 28 días después de la última vacunación, PPAS

Cepa	QIV			TIV*			QIV/TIV		
	M	GMT	(IC del 95 %)	M	GMT	(IC del 95 %)	Proporción de las GMT	(IC del 95 %)	No inferioridad **
A/California/07/2009 (H1N1)†	819	979	(902; 1064)	327	1127	(989; 1285)	0,869	(0,744; 1,01)	Si
A/Texas/50/2012 (H3N2)†	819	1559	(1440; 1688)	327	1715	(1518; 1937)	0,909	(0,785; 1,05)	Si
B/Brisbane/60/2008 (TIV1)‡ (linaje Victoria)	819	1044	(948; 1151)	168	1140	(933; 1394)	0,916	(0,726; 1,16)	Si
B/Massachusetts/02/2012 (TIV2)§ (linaje Yamagata)	819	1188	(1090; 1295)	159	1150	(948; 1396)	1,03	(0,834; 1,28)	Si

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

* En función de la cepa, esta columna puede contener uno de los grupos de la TIV o los grupos de la TIV agrupados.

† 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 % de la proporción de las 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 GQM, tabla 9.96.

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.

La no inferioridad se analizó para toda la población, y no por separado en sujetos primovacunados y no primovacunados, dado que no se pudo confirmar por adelantado el número de sujetos primovacunados y no primovacunados. No obstante, la tendencia fue la misma en los sujetos primovacunados y no primovacunados que la observada en la población total, aunque no se llevó a cabo una comparación estadística. La no inferioridad también se confirmó después de realizar el ajuste con los títulos iniciales de anticuerpos anti-HA y después de estratificación según los antecedentes de vacunación antigripal previa. Los resultados fueron similares en el PPAS y en el FAS.

Se puede observar que para la cepa H1N1, el límite superior del IC del 95 % de las proporciones de GMT de la QIV en comparación con las de la TIV era ligeramente inferior a 1 en el FAS, así como después del ajuste con los títulos iniciales de HA previos a la vacunación. No obstante, dado que el límite inferior de la proporción de GMT era superior a la proporción máxima clínicamente aceptable que define el margen de no inferioridad (0,667), esta diferencia no se considera clínicamente relevante.

Los resultados anteriores respaldan la conclusión de que, en niños de 3 a 8 años de edad, la QIV fue tan inmunogénica como la TIV para cada una de las cepas incluidas en la QIV.

Se presenta información adicional en la sección 2.7.3 Resumen de eficacia clínica, apartado 2.3.4.1.

4.4.2 Objetivo secundario: Análisis de superioridad

La QIV demostró una inmunogenicidad superior en comparación con la TIV para las cepas B adicionales. Las proporciones de GMT fueron de 6,17 (IC del 95 %: 4,80; 7,94) para la cepa B Victoria y 5,38 (IC del 95 %: 4,34; 6,68) para la cepa B Yamagata. Quedó demostrada la superioridad de la respuesta inmunitaria 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} fue >1 .

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 cualquier 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.

La superioridad se confirmó después de considerar los antecedentes de vacunación antigripal previa. La tendencia de proporciones de GMT más elevadas en el grupo de la QIV en comparación con el grupo de la TIV fue la misma en sujetos "primovacunados" y "no primovacunados" que la observada en la población general, aunque no se realizó una comparación estadística.

Los resultados se confirmaron en el PPAS.

Se presenta información adicional en la sección 2.7.3 Resumen de eficacia clínica, apartado 2.3.4.2.





4.4.3 Respuesta de anticuerpos anti-HA evaluada por el análisis de IHA

En la Tabla 10 se presenta un análisis descriptivo de la respuesta de anticuerpos anti-HA en niños de 3 a 8 años de edad. Se presenta información adicional en la sección 2.7.3 Resumen de eficacia clínica, apartado 2.3.4.3.1.

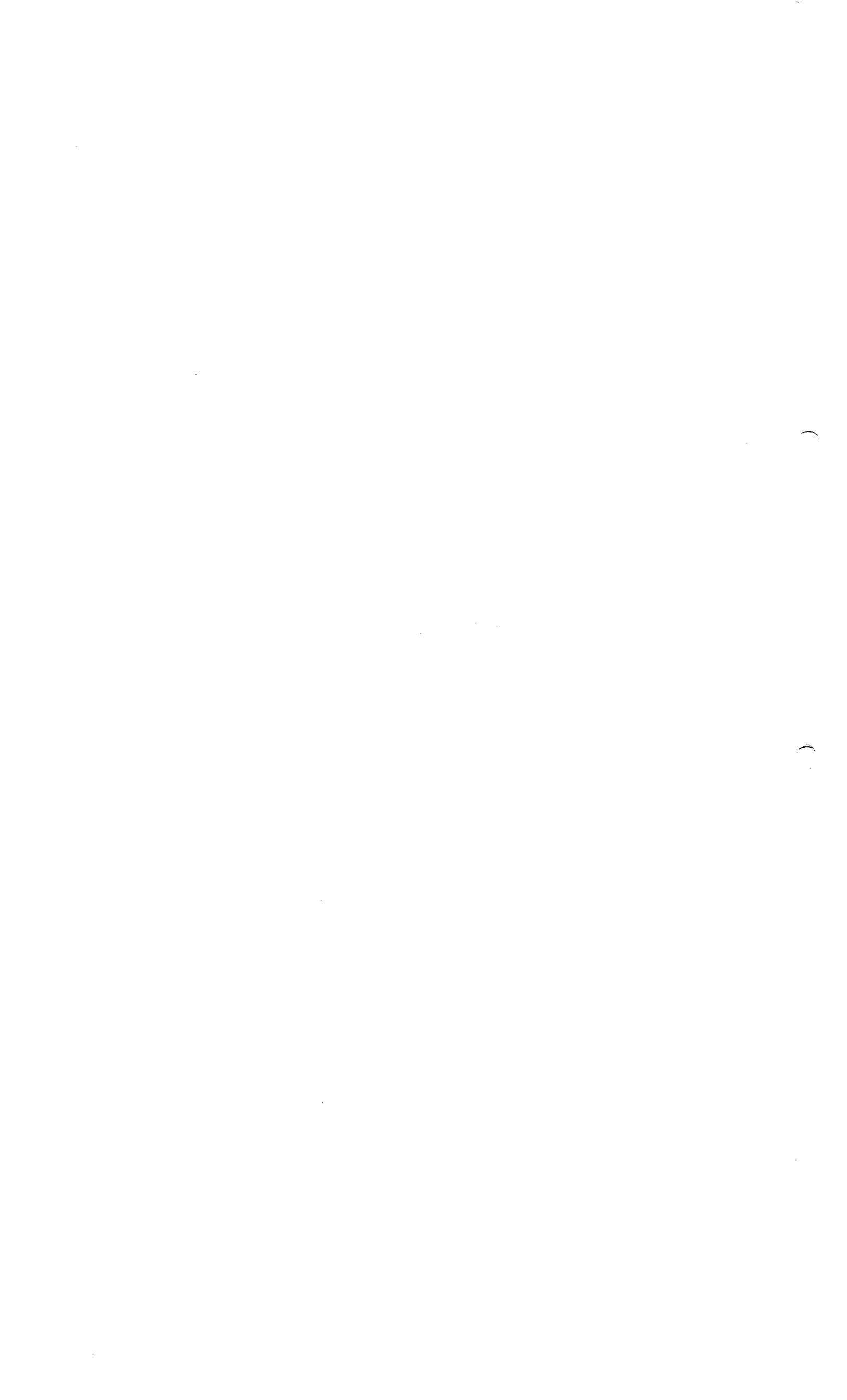


Tabla 10: Estudio GQM02 Resumen de la respuesta de anticuerpos anti-HA para cada cepa, OIAS

	Niños 3 a 8 años de edad N = 863								
	Todos		Primovacunados		No primovacunados		TIV		
	QIV	TIV	QIV	TIV	QIV	TIV	QIV	TIV	
GMT D0 (IC del 95 %)									
A/California/7/2009 (H1N1)	142 (125; 161)	149 (122; 183)	177 (150; 208)	188 (145; 244)	118 (97,7; 143)	122 (89,8; 165)			
A/Texas/50/2012 (H3N2)	209 (182; 240)	229 (185; 284)	263 (218; 316)	252 (188; 338)	174 (142; 213)	211 (155; 288)			
B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)	61,6 (54,3; 69,8)	62,8 (47,7; 82,7)	83,7 (70,4; 99,5)	93,4 (67,6; 129)	47,9 (40,1; 57,2)	44,1 (28,7; 67,6)			
B/Massachusetts/02/2012 (linaje Yamagata)	46,3 (40,9; 52,4)	39,8 (30,1; 52,7)	82,0 (68,5; 98,0)	57,9 (39,8; 84,2)	29,1 (24,8; 34,1)	29,0 (19,5; 43,4)			
GMT posterior a la vacunación (95 %)									
A/California/7/2009 (H1N1)	971 (896; 1052)	1141 (1006; 1295)	817 (721; 927)	1028 (856; 1236)	1118 (1008; 1239)	1249 (1049; 1487)			
A/Texas/50/2012 (H3N2)	1568 (1451; 1695)	1746 (1551; 1964)	1309 (1157; 1480)	1351 (1126; 1621)	1818 (1650; 2004)	2181 (1881; 2529)			
B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)	1050 (956; 1154)	1120 (921; 1361)	925 (798; 1072)	984 (727; 1331)	1165 (1032; 1315)	1256 (973; 1623)			
B/Massachusetts/02/2012 (linaje Yamagata)	1173 (1078; 1276)	1211 (1003; 1462)	1124 (979; 1291)	1175 (863; 1601)	1214 (1094; 1346)	1242 (982; 1570)			
GMTR posterior a la vacunación (IC del 95 %)									
A/California/7/2009 (H1N1)	6,86 (6,24; 7,53)	7,65 (6,54; 8,95)	4,62 (4,12; 5,19)	5,46 (4,44; 6,72)	9,46 (8,25; 10,8)	10,3 (8,20; 12,8)			

ROXANA MONTEMLONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.



Continúa

Tabla 10: Estudio GQM02 Resumen de la respuesta de anticuerpos anti-HA para cada cepa, OIAS

	Niños 3 a 8 años de edad N = 863								
	Todos		Primovacunados		No primovacunados				
	QIV	TIV	QIV	TIV	QIV	TIV	QIV	TIV	
GMTR posterior a la vacunación (IC del 95 %)									
A/Texas/50/2012 (H3N2)	7,49 (6,72; 8,35)	7,61 (6,39; 9,05)	4,98 (4,36; 5,70)	5,36 (4,30; 6,68)	10,4 (8,92; 12,2)	10,3 (7,98; 13,3)			
B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)	17,1 (15,5; 18,8)	17,8 (14,5; 22,0)	11,0 (9,69; 12,6)	10,5 (8,38; 13,3)	24,3 (21,2; 27,9)	28,5 (20,9; 39,0)			
B/Massachusetts/02/2012 (linaje Yamagata)	25,3 (22,8; 28,2)	30,4 (23,8; 38,9)	13,7 (11,9; 15,8)	20,3 (14,7; 28,0)	41,8 (36,3; 48,0)	42,7 (30,0; 60,9)			
Seroconversión* o aumento significativo† posterior a la inyección									
A/California/7/2009 (H1N1)	65,7 (62,4; 68,9)	65,7 (60,4; 70,7)	55,4 (50,3; 60,4)	55,6 (47,6; 63,5)	74,1 (69,9; 78,0)	74,5 (67,5; 80,6)			
A/Texas/50/2012 (H3N2)	64,8 (61,5; 68,0)	67,7 (62,5; 72,6)	54,4 (49,3; 59,4)	58,1 (50,1; 65,9)	73,3 (69,0; 77,2)	76,1 (69,3; 82,1)			
B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)	84,8 (82,3; 87,2)	90,3 (85,0; 94,3)	77,8 (73,4; 81,9)	86,7 (77,5; 93,2)	90,5 (87,5; 93,0)	93,5 (86,5; 97,6)			
B/Massachusetts/02/2012 (linaje Yamagata)	88,5 (86,2; 90,6)	89,9 (84,3; 94,0)	82,2 (78,0; 85,9)	88,3 (79,0; 94,5)	93,7 (91,1; 95,7)	91,2 (83,4; 96,1)			

* Proporción de sujetos con un título previo a la vacunación <10 (1/dil) a un título posterior a la vacunación ≥40 (1/dil).

† Proporción de sujetos con un título previo a la vacunación ≥10 (1/dil) y un aumento del título ≥4 veces.

Fuente: Modificado de la sección 2.7.3 Resumen de eficacia clínica, tablas 18 y 25.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.





La QIV indujo una respuesta inmunitaria contra las 4 cepas en niños de 3 a 8 años de edad se muestra en la Tabla 10. Más del 90 % de los sujetos presentaron títulos posteriores a la vacunación ≥ 160 contra cada una de las 4 cepas.

La respuesta inmunitaria posterior a la vacunación contra cada cepa fue más elevada en los sujetos no primovacunados que en los sujetos primovacunados, aunque se puede observar que las GMT aumentaron marcadamente después de la vacunación contra cada cepa tanto en los sujetos primovacunados como en los no primovacunados. Estos resultados confirmaron que se obtuvo una respuesta inmunitaria satisfactoria en niños de 3 a 8 años de edad después de 1 inyección de la QIV para los sujetos con vacunación antigripal previa, y después de 2 inyecciones de la QIV para los sujetos sin vacunación antigripal previa.

Los resultados en el grupo de la TIV fueron similares a los del grupo de la QIV para las cepas vacunales compartidas, tanto cuando se consideraron todos los sujetos como cuando se consideraron por separado los sujetos primovacunados y los no primovacunados.

4.4.4 Respuesta de anticuerpos neutralizantes contra el virus de la gripe evaluada mediante el análisis de SN

La respuesta inmunitaria se evaluó mediante el análisis de SN en un subconjunto aleatorizado de 431 sujetos en el grupo de la QIV y 169 sujetos en el grupo de la TIV agrupado.

Casi todos los sujetos presentaban títulos detectables 28 días después de la vacunación, y las GMT eran de 3499 para la cepa H1N1, 475 para la cepa H3N2, 905 para la cepa B Victoria y 731 para la cepa B Yamagata. Las GMTR eran de 8,45 para la cepa H1N1, 5,03 para la cepa H3N2, 13,6 para la cepa B Victoria y 19,3 para la cepa B Yamagata, con GMTR más altas para las cepas B que las cepas A. La mayoría (78 % o más) de los sujetos presentó un aumento de los títulos de 2 veces, y también se observó un aumento de títulos de 4 veces en la gran mayoría de los sujetos para las cepas B (89,5 % y 86,7 %).

Los resultados en el grupo de la TIV fueron similares a los del grupo de la QIV para las cepas compartidas, y se observó un aumento mayor en los títulos de SN en el grupo de la QIV en comparación con el grupo de la TIV para las cepas B no compartidas.

En general, los resultados concordaron con los observados con el análisis de IHA, es decir, se observaron respuestas inmunitarias a las 4 cepas, que fueron similares entre los grupos de la QIV y de la TIV para las cepas compartidas y superiores en los grupos de la QIV para las cepas B adicionales.

De forma similar al análisis de IHA, se observó una respuesta mayor en los sujetos no primovacunados que en los sujetos primovacunados. Los resultados en el grupo de la TIV fueron similares a los del grupo de la QIV para las cepas comunes, tanto cuando se consideraron todos los sujetos como cuando se consideraron los sujetos primovacunados y no primovacunados.

Se presenta información adicional en la sección 2.7.3 Resumen de eficacia clínica, apartado 2.3.4.3.2.





4.4.5 Respuesta de anticuerpos anti-NA evaluada por el análisis ELLA

La mayoría de los sujetos del subconjunto de 70 sujetos en el grupo de la QIV analizado mediante el método de ELLA presentaron títulos detectables de anticuerpos anti-NA al inicio, con un 71,4 % de los sujetos que presentaron títulos ≥ 10 (1/dil) y un 55,7 % con títulos ≥ 80 (1/dil). La proporción de sujetos con títulos superiores a los umbrales aumentó 28 días después de la inyección de la QIV hasta el 85,7 %, con títulos ≥ 10 (1/dil) y 62,9 % con títulos ≥ 80 (1/dil). La mayoría de los sujetos (68,6 %) mostró un aumento de los títulos ≥ 2 veces y la GMTR fue de 2,21. Los resultados no mostraron una diferencia evidente entre los sujetos primovacunados y los no primovacunados, y los resultados del grupo con TIV fueron similares a los observados en el grupo de la QIV, con un 67,2 % de los sujetos que presentaban un aumento de los títulos ≥ 2 veces.

Se presenta información adicional en la sección 2.7.3 Resumen de eficacia clínica, apartado 2.3.4.3.3.

4.5 Inmunogenicidad en las subpoblaciones

4.5.1 Efecto del grupo etario

Grupos etarios en los estudios

Los estudios GQM11, GQM02 y GQM09 proporcionaron datos de inmunogenicidad (OIAS o IAS) para 833 adultos de 18 a 60 años de edad, 832 adultos mayores de más de 60 años, 100 niños y adolescentes de 9 a 17 años de edad y 862 niños de 3 a 8 años de edad. La QIV indujo una respuesta inmunitaria en todos los grupos etarios estudiados, con algunas diferencias tanto al inicio como después de la vacunación entre los grupos etarios, según se describe en los párrafos siguientes. Otras características iniciales, como el estado serológico al inicio y el estado previo a la vacunación antigripal, difirieron entre los grupos etarios y también afectaron la respuesta inmunitaria; estas se presentan de la sección 4.5.2 a la sección 4.5.5.

Las respuestas inmunitarias a la QIV y a la TIV fueron similares en todos los grupos etarios, y las tendencias observadas con la QIV también se observaron con la TIV.

Al inicio, las GMT eran similares en los adultos y en los adultos mayores. En los niños y adolescentes de 9 a 17 años de edad, las GMT contra las 4 cepas eran más elevadas que en los otros grupos etarios. Los títulos iniciales elevados de este grupo etario están vinculados presuntamente con el nivel relativamente alto de vacunación antigripal previa recibida por los sujetos de este estudio realizado en Taiwán, ya que entre el 13,0 % y el 48,0 % de los sujetos habían recibido previamente las vacunas antigripales que contenían 2 de las 4 cepas de la QIV en 3 de las 4 temporadas anteriores. Además, la reactividad cruzada observada entre las otras 2 cepas vacunales de la QIV no incluidas en las vacunas antigripales de las temporadas anteriores también podría explicar las GMT iniciales elevadas. Otra posible explicación es la exposición previa a cepas similares del virus de la gripe por infección natural, dado que hasta un 4,0 % de los sujetos informaron haber tenido gripe en los años anteriores al estudio.

Las GMT iniciales en los niños de 3 a 8 años de edad variaron según las cepas: Las GMT contra las cepas A eran más elevadas que en los adultos y adultos mayores, pero más bajas que en los



sujetos de 9 a 17 años de edad, la GMT correspondiente a la cepa B Brisbane era similar a la observada en los adultos y adultos mayores, y la GMT correspondiente a la cepa B Yamagata era más baja que en los otros grupos etarios.

Las GMT posteriores a la vacunación para cada cepa resultaron similares en los adultos y en niños y adolescentes de 9 a 17 años de edad. La mayor respuesta se observó en los niños de 3 a 8 años de edad, mientras que en los adultos mayores de más de 60 años, las GMT para cada cepa fueron más bajas que en los adultos y los niños y adolescentes.

Las GMTR fueron más altas en los adultos que en los adultos mayores, debido a una menor respuesta posterior a la vacunación en los adultos mayores, y las GMTR en los adultos también fueron más altas que en los niños y adolescentes, probablemente debido a las elevadas GMT iniciales de los niños y adolescentes. Para los niños de 3 a 8 años de edad, las GMTR fueron ligeramente más bajas que las de los adultos para las cepas A, pero más altas que las de los adultos para las cepas B. Se observaron tendencias similares en cuanto a los índices de seroconversión o de aumento significativo.

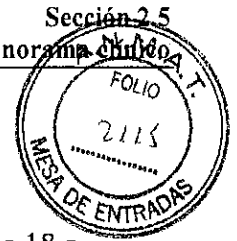
Grupos etarios adicionales

Con el objetivo de describir con mayor precisión el modo en que la edad afecta la respuesta inmunitaria a la QIV, en particular en sujetos mayores de 65 años y mayores de 80 años, se evaluó la respuesta inmunitaria en otros grupos etarios en el estudio GQM11. Los rangos de edad se seleccionaron para incluir el umbral de >65 años de edad, que se recomienda en la guía provisional sobre vigilancia de seguridad mejorada para las vacunas antigripales estacionales en la UE (49), que también es el límite de edad para las recomendaciones sobre vacunación antigripal estacional en algunos países europeos. Además, también se seleccionaron de ese modo para obtener los mismos rangos de edad para los análisis de inmunogenicidad y seguridad del subconjunto. Los grupos etarios adicionales evaluados fueron: de 18 a 35 años de edad (346 sujetos, 20,8 %), de 36 a 50 años de edad (263 sujetos, 15,8 %), de 51 a 65 años de edad (480 sujetos, 28,8 %), de 66 a 80 años de edad (530 sujetos, 31,8 %) y mayores de 80 años (47 sujetos, 2,8 %).

Las GMT iniciales fueron, en general, similares en todos los grupos etarios. En los sujetos de más de 80 años de edad, las GMT iniciales para las cepas B fueron relativamente altas en comparación con otros grupos etarios, incluidos los sujetos de 66 a 80 años de edad. Las GMT posteriores a la vacunación contra las 4 cepas mostraron una tendencia a la disminución con el aumento de edad, desde las GMT más altas observadas en los sujetos de 18 a 35 años de edad hasta las GMT más bajas de los sujetos de 66 a 80 años de edad y mayores de 80 años. Los índices de seroconversión o de aumento significativo también mostraron una tendencia hacia niveles más bajos con el aumento de edad. Las GMTR fueron similares en los grupos etarios hasta los 65 años de edad y fueron más bajas en los grupos etarios de mayores de 65 años.

La respuesta inmunitaria a la QIV y a la TIV fue, en general, similar en todos los grupos etarios.

Se presenta información adicional sobre el efecto del grupo etario en la sección 2.7.3 Resumen de eficacia clínica, apartado 3.3.1.



4.5.2 Efecto del estado serológico inicial

El efecto del estado serológico inicial se evaluó en los estudios GQM11 (en adultos de 18 a 60 años de edad y adultos mayores de más de 60 años de edad) y GQM02 (en niños de 3 a 8 años de edad). El análisis no se realizó en el estudio GQM09, puesto que la gran mayoría de los sujetos ya presentaba títulos de IHA ≥ 10 contra las 4 cepas al inicio.

En todos los grupos etarios, la mayoría de los sujetos del grupo de la QIV presentaban títulos de IHA ≥ 10 al inicio, independientemente de la cepa. Las GMT posteriores a la vacunación para las 4 cepas fueron más altas en los sujetos que presentaban un título inicial ≥ 10 que en los sujetos que presentaban un título inicial < 10 , mientras que las GMTR y los índices de seroconversión o de aumento significativo fueron superiores en los sujetos que presentaban un título inicial < 10 que en los sujetos con un título inicial ≥ 10 .

El efecto del estado serológico al inicio fue similar en los grupos de la QIV y en los grupos de la TIV.

En los niños de 3 a 8 años de edad, el efecto del estado serológico inicial fue similar entre los niños primovacunados (es decir, que había recibido vacunación antigripal previa) y los niños no primovacunados (es decir, que no habían recibido vacunación antigripal previa). Investigaciones posteriores de la respuesta inmunitaria de niños de 3 a 5 años de edad y de 6 a 8 años de edad sin vacunación antigripal previa, sin infección por el virus de la gripe en el último año ni anticuerpos detectables al inicio (título de IHA ≥ 10) contra las cepas vacunales confirmaron que la QIV induce una respuesta inmunitaria contra cada una de las cepas contenidas en la vacuna en sujetos nunca expuestos al antígeno. El tamaño de la muestra fue lo suficientemente grande en el grupo de la QIV para considerar que la respuesta inmunitaria era satisfactoria, con base en las estimaciones puntuales y en los IC del 95 %. Se observaron tendencias similares en el grupo de la TIV, en ambos grupos etarios de niños.

Los resultados anteriores sugieren que la QIV induce una respuesta inmunitaria satisfactoria, similar a la de la TIV, independientemente del estado serológico inicial, incluso en los sujetos nunca expuestos al antígeno, sin vacunación antigripal previa ni infección con el virus de la gripe. El fenómeno de títulos de anticuerpos posteriores a la vacunación más altos en sujetos que tenían anticuerpos preexistentes ya se ha descrito con otras vacunas antigripales en adultos (50) (51) (52).

Se presenta información adicional sobre el efecto del estado serológico en la sección 2.7.3 Resumen de eficacia clínica, apartado 3.3.2.

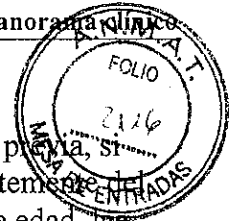
4.5.3 Efecto de la vacunación antigripal previa

El efecto de la vacunación antigripal de la temporada previa se evaluó en todos los grupos etarios.

En todos los grupos etarios, las GMT iniciales tendían a ser más elevadas en los sujetos que habían recibido vacunación antigripal previa (en la temporada anterior al estudio) que en los sujetos que no habían recibido vacunación antigripal previa.

En los adultos de 18 a 60 años de edad, los adultos mayores de más de 60 años, y los niños primovacunados de 3 a 8 años de edad, la respuesta inmunitaria posterior a la vacunación (es decir, GMT, GMTR y los índices de seroconversión o aumento significativo) fue mayor en los





sujetos sin vacunación antigripal previa que en los sujetos con vacunación antigripal previa, bien las GMT aumentaron considerablemente después de la vacunación independientemente del estado de vacunación antigripal previo. En los niños y adolescentes de 9 a 17 años de edad, las GMT posteriores a la vacunación fueron similares independientemente del estado de vacunación antigripal previo, mientras que las GMTR y los índices de seroconversión o de aumento significativo fueron ligeramente mayores en los sujetos sin vacunación antigripal previa.

El efecto de la vacunación antigripal de la temporada previa fue similar en el grupo de la QIV y el grupo de la TIV.

Estos resultados sugieren que la QIV induce una respuesta inmunitaria satisfactoria, similar a la de la TIV, tanto en los sujetos que habían recibido como en los que no habían recibido la vacunación antigripal de la temporada previa.

Se presenta información adicional sobre el efecto de la vacunación antigripal previa en la sección 2.7.3 Resumen de eficacia clínica, apartado 3.3.3.

4.5.4 Efecto del país

El efecto del país en el que se llevó a cabo el estudio se evaluó en el estudio multinacional GQM02 (niños de 3 a 8 años de edad) realizado en Europa (Polonia y Finlandia), América Latina (México) y Asia (Taiwán). Las GMT iniciales y la respuesta inmunitaria posterior a la vacunación a cada una de las 4 cepas en el grupo de la QIV fueron similares en todos los países. Se observó la misma tendencia en los sujetos primovacunados y en los no primovacunados, así como en el grupo con TIV. Se presenta información adicional en la sección 2.7.3 Resumen de eficacia clínica, apartado 3.3.4.

El estudio GQM11 se realizó en Europa únicamente y el estudio GQM09 se realizó en Taiwán únicamente. El efecto del país o de la región no se pudo evaluar en los grupos etarios a partir de los 9 años de edad.

4.5.5 Efecto de las afecciones crónicas estables

Sujetos con afecciones subyacentes que se consideran en riesgo de tener complicaciones relacionadas con la gripe

En los estudios GQM11 (adultos de 18 a 60 años de edad y adultos mayores de más de 60 años de edad) y GQM02 (niños de 3 a 8 años de edad), eran elegibles para su inclusión los sujetos con una enfermedad crónica estable (considerados en riesgo de contraer gripe o de sufrir complicaciones relacionadas con la gripe), a menos que hubiera pruebas de trastornos pulmonares, cardiovasculares, hepáticos o renales significativos que pudiesen interferir con la realización o la finalización del estudio. Por lo tanto, las poblaciones del estudio clínico son representativas de las poblaciones a las que, por lo general, se les recomienda la vacunación antigripal, si bien se excluyeron los sujetos inmunocomprometidos.

Los sujetos con enfermedades crónicas específicas, considerados como sujetos en riesgo de sufrir complicaciones relacionadas con la gripe, fueron identificados mediante una revisión médica. Las afecciones subyacentes más frecuentes en las SOC fueron: trastornos vasculares, trastornos del metabolismo y de la nutrición, trastornos cardíacos para los adultos y adultos mayores. Los





adultos mayores también informaron trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo. En los adultos informaron trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos. En el caso de los niños, los antecedentes médicos subyacentes informados con más frecuencia fueron trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos o infecciones e infestaciones.

No se pudo realizar una evaluación del efecto de las afecciones subyacentes en el estudio GQM09. No obstante, los sujetos en riesgo se identificaron como parte del análisis integrado de seguridad, y solo se identificaron 5 sujetos en riesgo, entre estos niños y adolescentes de 9 a 17 años de edad (vea la sección 2.7.4 Resumen de seguridad clínica, apartado 5.1.4).

No se observó ninguna tendencia de respuesta inmunitaria disminuida entre los sujetos en riesgo de ningún grupo etario. En los adultos de 18 a 60 años de edad y los niños de 3 a 8 años de edad, las respuestas inmunitarias a cada una de las 4 cepas fueron similares en los sujetos en riesgo de sufrir complicaciones relacionadas con la gripe y en la población general del estudio. En los adultos mayores de más de 60 años de edad, los sujetos en riesgo representaban más de la mitad de la población general, por lo que no se pudo comparar la respuesta inmunitaria entre los sujetos en riesgo y la población general. No obstante, los resultados concuerdan con los datos informados en la bibliografía para las TIV (53) (54) (55) (56). En todos los grupos etarios se observaron tendencias similares en el grupo de la QIV y en el grupo de la TIV.

Se presenta información adicional sobre el efecto de las afecciones subyacentes en la respuesta inmunitaria a la QIV en la sección 2.7.3 Resumen de eficacia clínica, apartado 3.3.5.

Los resultados obtenidos son tranquilizadores, ya que indican la ausencia de efecto de las afecciones subyacentes estables en la respuesta inmunitaria inducida por la QIV. Esto también se ve respaldado por los resultados informados para las TIV inactivadas (vea la revisión de la bibliografía a continuación) y por el hecho de que se demostró que la QIV es tan inmunogénica como la TIV.

Personas inmunocomprometidas

No se incluyeron personas inmunocomprometidas en estos estudios pero, según los informes presentados para las TIV y otras vacunas, podría esperarse una respuesta inmunitaria reducida en dichas personas. Se presenta información adicional en el apartado "Revisión de la bibliografía", a continuación.

Revisión de la bibliografía

Se realizó una revisión sistemática de la bibliografía de estudios que ofrecen datos de inmunogenicidad, seguridad y eficacia/efectividad de las TIV para pacientes con riesgo de padecer gripe y sus complicaciones asociadas debido a enfermedades cardiovasculares, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, afecciones que afectan al sistema inmunitario (cáncer, [tumores sólidos y cánceres hematológicos], trasplantes e infección por VIH). Desde 1998 se ha publicado un total de 107 estudios que evaluaron las TIV e incluyeron 273.453 sujetos con una variedad de afecciones que son factores de riesgo reconocidos para desarrollar gripe. Los resultados muestran que las TIV pueden inducir respuestas inmunitarias adecuadas en estas poblaciones, y proporcionan protección contra la gripe. Estos datos sugieren que la QIV será inmunogénica y eficaz en estas poblaciones. Se presenta información adicional en (57).

4.6 Inmunidad mediada por células

No se evaluó la IMC de la QIV, ya que se espera que la respuesta inmunitaria celular sea similar a la observada en el estudio GID25 (29), en el que se administró la TIV por vía IM o ID a los adultos de 18 a 40 años de edad. Las TIV administradas por vía IM e ID aumentaron el número de linfocitos B efectores secretores de inmunoglobulina G específica contra los virus circulantes. No obstante, las respuestas específicas de los linfocitos B de memoria y citoquinas de linfocitos T colaboradoras (Th)1/Th2 no aumentaron de manera significativa con la administración de la TIV por cualquier vía. Las respuestas de CD8- y de CD8+ para ambas vacunas fueron débiles y no presentaron diferencias entre antes y después de la vacunación. Estas respuestas a las TIV concordaron con las que se describieron anteriormente para otras vacunas antigripales inactivadas.

4.7 Persistencia de anticuerpos

La persistencia de anticuerpos a los 6 y 12 meses después de la vacunación con la QIV se evaluó en un subconjunto de sujetos ≥ 18 años de edad en el estudio GQM11. Tanto en los sujetos adultos como en los adultos mayores y para todas las cepas, las GMT a los 6 meses y 12 meses después de la vacunación disminuyeron de manera similar entre los grupos entre un 45 % y un 63 % y entre un 47 % y un 73 %, respectivamente, en comparación con las observadas 21 días después de la vacunación; no obstante, las GMT a los 6 meses y 12 meses después de la vacunación se mantuvieron por encima de las GMT iniciales (vea la sección 4.2.5).

4.8 Administración concomitante con otras vacunas y posibles interacciones con otros medicamentos

La QIV no se ha administrado de forma concomitante con otras vacunas. No obstante, están disponibles los datos sobre la administración concomitante de la TIV de Sanofi Pasteur y una vacuna de polisacáridos neumocócicos (Pneumo 23[®]), la vacuna contra el tétanos, la difteria, la tos ferina, polio (Tdap-IPV, Repevax[®]), y una vacuna contra el herpes zóster (Zostavax[®]) (58) (59) (60). La respuesta inmunitaria y el perfil de seguridad fueron similares cuando la TIV se administró sola y cuando la TIV se administró de forma concomitante con estas vacunas (vea la sección 2.7.3 Resumen de eficacia clínica, apartado 3.4 y la sección 2.7.4 Resumen de seguridad clínica, apartado 5.3).

4.9 Conclusiones sobre la inmunogenicidad

Se demostró la no inferioridad de la respuesta inmunitaria a la QIV en comparación con la TIV en adultos y adultos mayores de 18 años de edad, y en niños de 3 a 8 años de edad. La uniformidad de los resultados en todos los grupos etarios respalda una conclusión similar para los niños y adolescentes de 9 a 17 años de edad. La no inferioridad de la QIV en comparación con la TIV para todas las cepas analizadas demostró que la adición de una segunda cepa B no afecta la respuesta inmunitaria contra las otras cepas incluidas en la vacuna.

La QIV demostró una respuesta inmunitaria superior en comparación con la TIV para las cepas B adicionales, por lo tanto, brinda una protección más amplia contra la gripe B. La reactividad

