

Dada la similitud de las 2 vacunas, se espera que la efectividad de la QIV sea al menos similar a la de la TIV, pero incluso puede ser mayor para la QIV, como resultado de la inclusión de ambos linajes B.

Riesgos

La determinación del perfil de seguridad se basó en datos de más de 5700 sujetos de más de 3 años de edad expuestos a la administración de QIV por vía IM o SC profunda. La base de datos de seguridad proporciona una probabilidad de detectar un EA con un índice de 0,052 %, es decir, reacciones adversas raras, y cumple con las recomendaciones de la EMA.

El perfil de seguridad de la QIV es satisfactorio y equiparable al de la TIV.

Solo se ha informado 1 EAG (trombocitopenia en un niño de 3 años de edad) y 2 EAIE (la trombocitopenia mencionada y un caso de convulsiones en un adulto) en el programa de desarrollo clínico. No hubo hallazgos clínicamente inquietantes en las reacciones solicitadas en el lugar de la inyección ni en las reacciones sistémicas solicitadas.

La QIV es segura y presenta buena tolerancia en todos los grupos etarios, incluidos los adultos mayores de más de 60 años de edad. Además, el perfil de seguridad fue similar, en general, independientemente del sexo, del estado de vacunación antigripal previo o del país/región, y no se observaron problemas de seguridad en ninguna de estas subpoblaciones. La QIV también fue segura en los sujetos con enfermedades crónicas subyacentes. Tales enfermedades se informaron con más frecuencia en la SOC: trastornos vasculares, trastornos del metabolismo y de la nutrición, trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos y trastornos cardíacos. El perfil de seguridad de la QIV en estos sujetos fue equiparable al de la TIV y al de la población general del estudio.

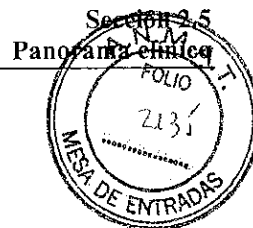
Basándose en los datos disponibles, se puede concluir que la QIV es bien tolerada sin que surgieran señales de seguridad tras la vacunación en sujetos a partir de los 3 años, incluidos los sujetos en riesgo de sufrir complicaciones relacionadas con la gripe. Por lo tanto, los datos indican que la adición de una cepa B de un linaje alterno en la vacuna no afecta de manera adversa la seguridad de la QIV en comparación con la TIV.

Declaración resumida

En los adultos y niños a partir de los 3 años de edad, los datos disponibles del programa de desarrollo clínico de la QIV confirman que la QIV es tan inmunogénica como la TIV que se comercializa actualmente de Sanofi Pasteur Francia para cada una de las 3 cepas gripales compartidas, y tiene un perfil de seguridad similar. El perfil de seguridad y la inmunogenicidad de la QIV son satisfactorios en todos los grupos etarios, incluidos los adultos mayores de más de 60 años, e independientemente del sexo, del estado de vacunación antigripal previo, de la presencia de enfermedad crónica subyacente o del país/región. Además, la QIV ofrece pruebas de sus beneficios potenciales sobre los de la TIV al inducir respuestas inmunitarias a dos linajes B simultáneamente. Por lo tanto, la vacunación con la QIV ofrece el potencial de una protección más amplia contra la gripe B y una reducción de la carga asociada a la enfermedad en niños y adultos a partir de los 3 años de edad.

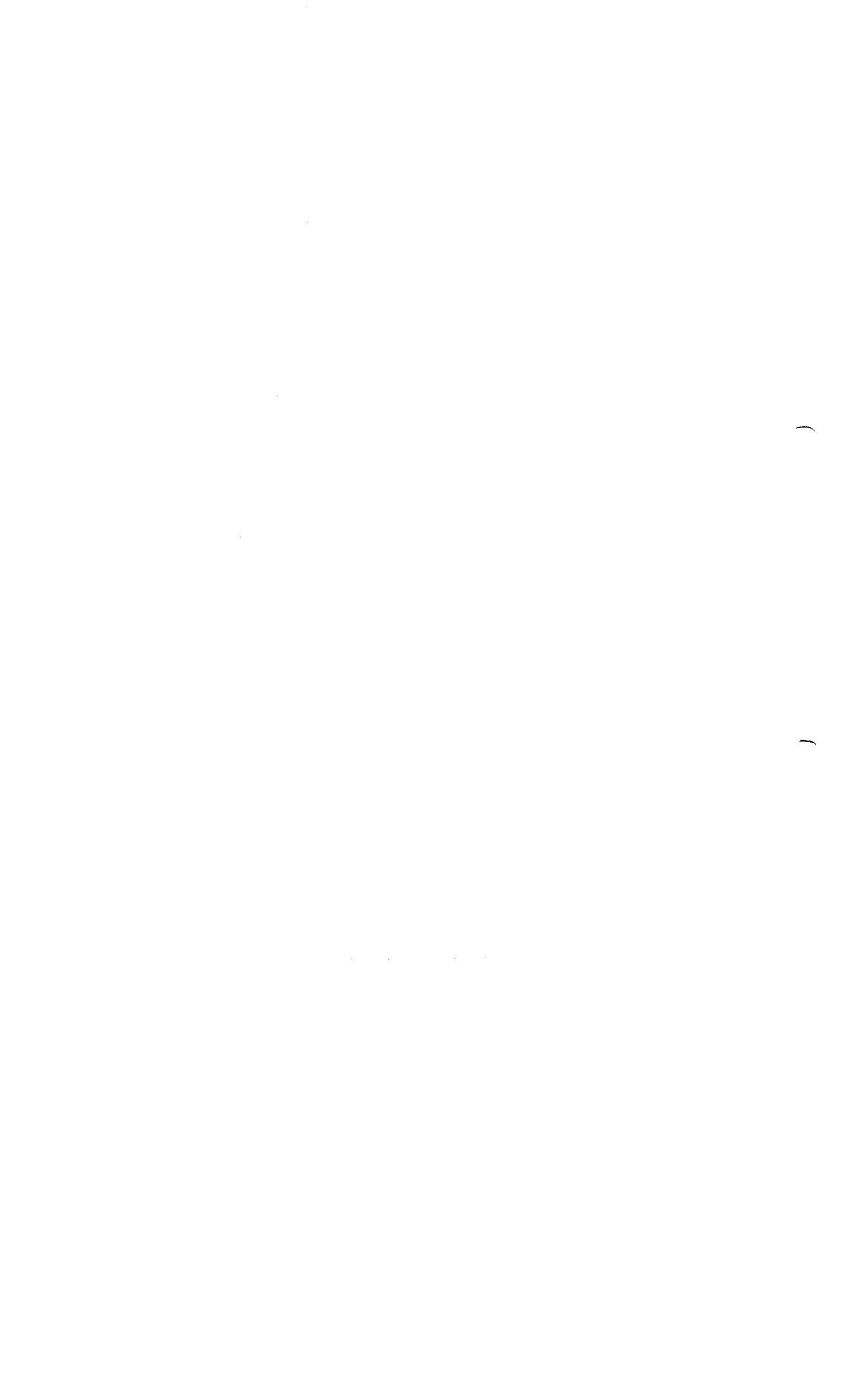
Los datos del estudio aquí presentados respaldan la conclusión de una proporción riesgo/beneficio favorable de la QIV.





7 Lista de referencias

- 1 Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of Influenza with Vaccines Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2014-15 Influenza Season. MMWR. 2014;63(32):691-697.
- 2 Li WC, Shih SR, Huang YC, Chen GW, Chang SC, Hsiao MJ et al. Clinical and genetic characterization of severe influenza B-associated diseases during an outbreak in Taiwan. J Clin Virol 2008;42:45-51.
- 3 Belshe RB. The need for quadrivalent vaccine against seasonal influenza. Vaccine. 2010; 28 Suppl 4: D45-53.
- 4 Van der Werf, Levy-Bruhl D. Influenza - the need to stay ahead of the virus. Euro Surveill. 2015;20(5):21030. In press.
- 5 Belshe RB, Coelingh K, Ambrose CS, Woo JC, Wu X. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children against influenza B viruses by lineage and antigenic similarity. Vaccine. 2010;28:2149-56.
- 6 Skowronski DM, De Serres G, Dickinson J, et al. Component-specific effectiveness of trivalent influenza vaccine as monitored through a sentinel surveillance network in Canada, 2006-2007. J Infect Dis. 2009;199:168-79.
- 7 Heinonen S, Silvennoinen H, Lehtinen P, Vainionpää R, Ziegler T, Heikkinen T. Effectiveness of inactivated influenza vaccine in children aged 9 months to 3 years: an observational cohort study. Lancet Infect Dis. 2011;11:23-9.
- 8 Dolin R. The Quadrivalent Approach to Influenza Vaccination. J Infect Dis. (2013) 208 (4): 539-540.
- 9 Nicholson KG. Clinical features of influenza. Semin Respir Infect 1992; 7(1): 26-37.
- 10 Cox NJ, Subbarao K. Influenza. Lancet. 1999;354:1277-82.
- 11 Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. JAMA. 2003;289(2):179-86.
- 12 Caini S, Huang SQ, Ciblak MA, Kuszniarz G, Owen R, Wangchuk S et al. Epidemiological and virological characteristics of influenza B: results of the global influenza B study. IORV. 2015. In press.
- 13 Ambrose CS, Levin MJ. The rationale for quadrivalent influenza vaccines. Human Vaccin & Immunother. 2012;8(1):81-8.
- 14 Heikkinen T, Ikonen N, Ziegler T. Impact of Influenza B Lineage-Level Mismatch Between Trivalent Seasonal Influenza Vaccines and Circulating Viruses, 1999-2012. Clin Infect Dis.2014;59(11):1519-1524.
- 15 Mereckiene J, Cotter S, Nicoll A, Lopalco P, Noori T, Weber J T et al. Seasonal influenza immunization in Europe. Overview of recommendations and vaccination coverage for three seasons: pre-pandemic (2008/09), pandemic (2009/10) and post-pandemic (2010/11). Euro Surveill. 2014;19(16):20780.

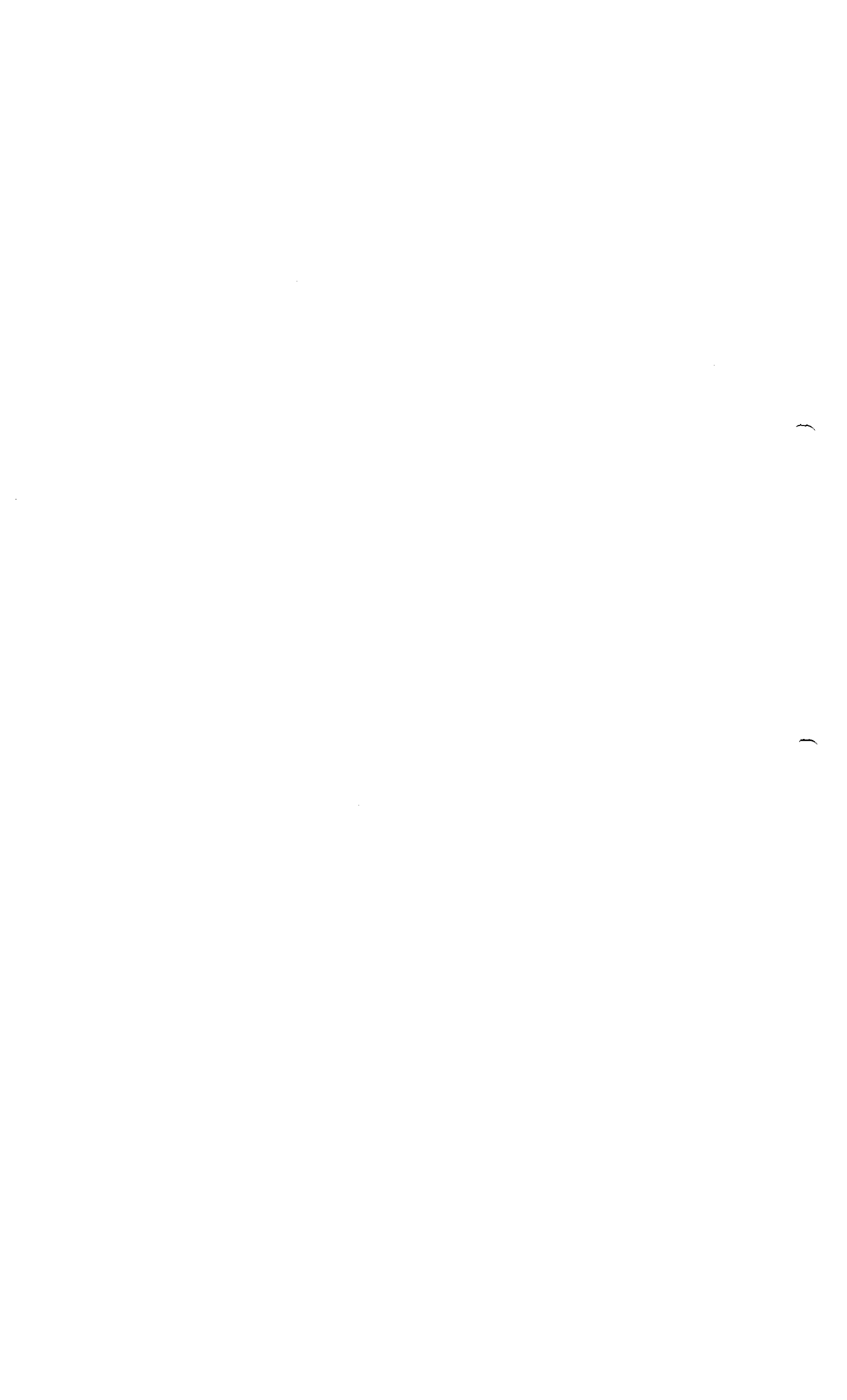


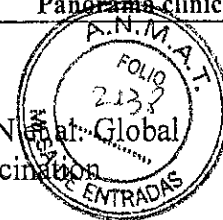


- 16 WHO. Influenza (Seasonal). Fact sheet N°211. April 2009. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/index.html>
- 17 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Influenza-associated pediatric deaths - United States, September 2010-August 2011. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011; 60(36): 1233-8.
- 18 Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. MMWR Recomm Rep 2010; 59:1-62.
- 19 Esposito S, Cantarutti L, Molteni CG, et al. Clinical manifestations and socio-economic impact of influenza among healthy children in community. J Infect 2011; 62: 379-87.
- 20 Lee VJ, Yap J, Ong JB, Chan KP, Lin RT, Chan SP et al. Influenza excess mortality from 1950-2000 in tropical Singapore. PLoS One. 2009; 4(12): e8096.
- 21 Simonsen L, Fukuda K, Schonberger LB, Cox NJ. The impact of influenza epidemics on hospitalizations. J Infect Dis 2000; 181: 831-7.
- 22 Petola V, Ziegler T, Ruuskanen O. Influenza A and B virus infections in children. Clin Infect Dis 2003;36:299-305.
- 23 Hite LK, Glezen WP, Demmler GJ, Munoz FM. Medically attended pediatric influenza during the resurgence of the Victoria lineage of influenza B virus. Int J Infect Dis. 2007;11:40-7.
- 24 EMA Guideline on influenza vaccines Non-clinical and clinical module. (EMA/CHMP/VWP/457259/2014 dated July 2014)
- 25 Lu C-Y, Ferracin C, Chiu C-H, Lavis N, Huang C-H, Huang, L-M. Immunogenicity and safety of a quadrivalent influenza vaccine in children and adolescents in Taiwan: a phase III open-label trial. Trials Vaccinol. 2016;5:48-52.
- 26 Pépin S, Donazzolo Y, Jambrecina A, Salamand C, Saville M. Safety and immunogenicity of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in adults. Vaccine. 2013;31(47):5572-8.
- 27 Cadorna-Carlos JB, Nolan T, Borja-Tabora CF, Santos J, Montalban MC, de Looze FJ et al. Safety, immunogenicity, and lot-to-lot consistency of a quadrivalent inactivated influenza vaccine in children, adolescents, and adults: A randomized, controlled, phase III trial. Vaccine. 2015; 33(21): 2485-92.
- 28 EMA Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines (CPMP/BWP/214/96) dated 12 March 1997
- 29 Nougarede N, Bisceglia H, Rozières A, Goujon C, Boudet F, Laurent P et al. Nine µg intradermal influenza vaccine and 15 µg intramuscular influenza vaccine induce similar cellular and humoral immune responses in adults. Hum Vaccin Immunother. 2014;10(9):2713-20.
- 30 European Medicines Agency (EMA) and Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Note for Guidance on the "Clinical Evaluation of Vaccines" (CHMP/VWP/164653/2005) dated 17 May 2005.
- 31 European Medicines Agency (EMA) and Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Note for Guidance on the "Clinical Evaluation of New Vaccines" (EMA/CHMP/VWP/164653/2005) dated 18 October 2006.



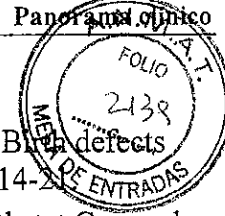
- 32 European Medicines Agency (EMA). Note for Guidance on "Statistical Principles for Clinical Trials" (CPMP/ICH/363/96) dated September 1998.
- 33 European Medicines Agency (EMA). Points to Consider on "Adjustment for Baseline Covariates" (CPMP/EWP/2863/99) dated 22 May 2003.
- 34 European Medicines Agency (EMA) and Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Guideline on the choice of the non-inferiority margin (EMA/CPMP/EWP/2158/99) dated 27 July 2005.
- 35 ICH harmonized tripartite guideline. Guideline for good clinical practice E6. International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, 2006 <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>.
- 36 Scientific Advice from MHRA on QIV dated 24 October 2014.
- 37 Scientific Advice from PEI on QIV dated 03 July 2014.
- 38 Scientific Advice from ANSM on QIV dated 01 July 2014.
- 39 Centers for Disease Control and Prevention. General Recommendations on Immunization: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). January 28, 2011. MMWR. 2011;60(No. RR-02):1-60.
- 40 Food and Drug Administration (FDA). Guidance for Industry. Clinical Data Needed to Support the Licensure of Seasonal Inactivated Influenza Vaccines. May 2007.
- 41 Rowe T, Abernathy RA, Hu-Primmer J, Thompson WW, Lu X, Lim W et al. Detection of antibody to avian influenza A (H5N1) virus in human serum by using a combination of serologic assays. *J Clin Microbiol.* 1999;37(4):937-43.
- 42 Hancock K, Veguilla V, Lu X, Zhong W, Butler EN, Sun H et al. Cross-reactive antibody responses to the 2009 pandemic H1N1 influenza virus. *N Engl J Med.* 2009;361(20):1945-52.
- 43 Matrosovich MN, Matrosovich TY, Gray T, Roberts NA, Klenk H. Neuraminidase is important for the initiation of influenza virus infection in human airway epithelium. *J Virology.* 2004;78(22):12665-7.
- 44 Murphy BR, Kasel JA, Chanock RM. Association of serum anti-Neuraminidase antibody with resistance to influenza in man. *N Engl J Med.* 1972;286:1329-32.
- 45 Dormitzer PR, Galli G, Catellino F, et al. Influenza vaccine immunology. *Immunol Rev* 2011;239:167-77.
- 46 Couch RB, Atmar RL, Franco LM, et al. Antibody correlates and predictors of immunity to naturally occurring influenza in humans and the importance of antibody to the neuraminidase. *J Infect Dis.* 2013;207(6):974-81.
- 47 Lambre CR, Terzidis H, Greffard A, Webster RG. Measurement of anti-influenza neuraminidase antibody using a peroxidase-linked lectin and microtiter plates coated with natural substrates. *J Immunol Methods.* 1990;135:49-57.
- 48 Couzens L, Gao J, Westgeest K, et al. An optimized enzyme-linked lectin assay to measure influenza A virus neuraminidase inhibition antibody titers in human sera. *J Virol Methods.* 2014;210C:7-14.
- 49 European Medicines Agency (EMA). Interim guidance on enhanced safety surveillance for seasonal influenza vaccine in the EU. (EMA/PRAC/222346/2014) dated 10 April 2014.



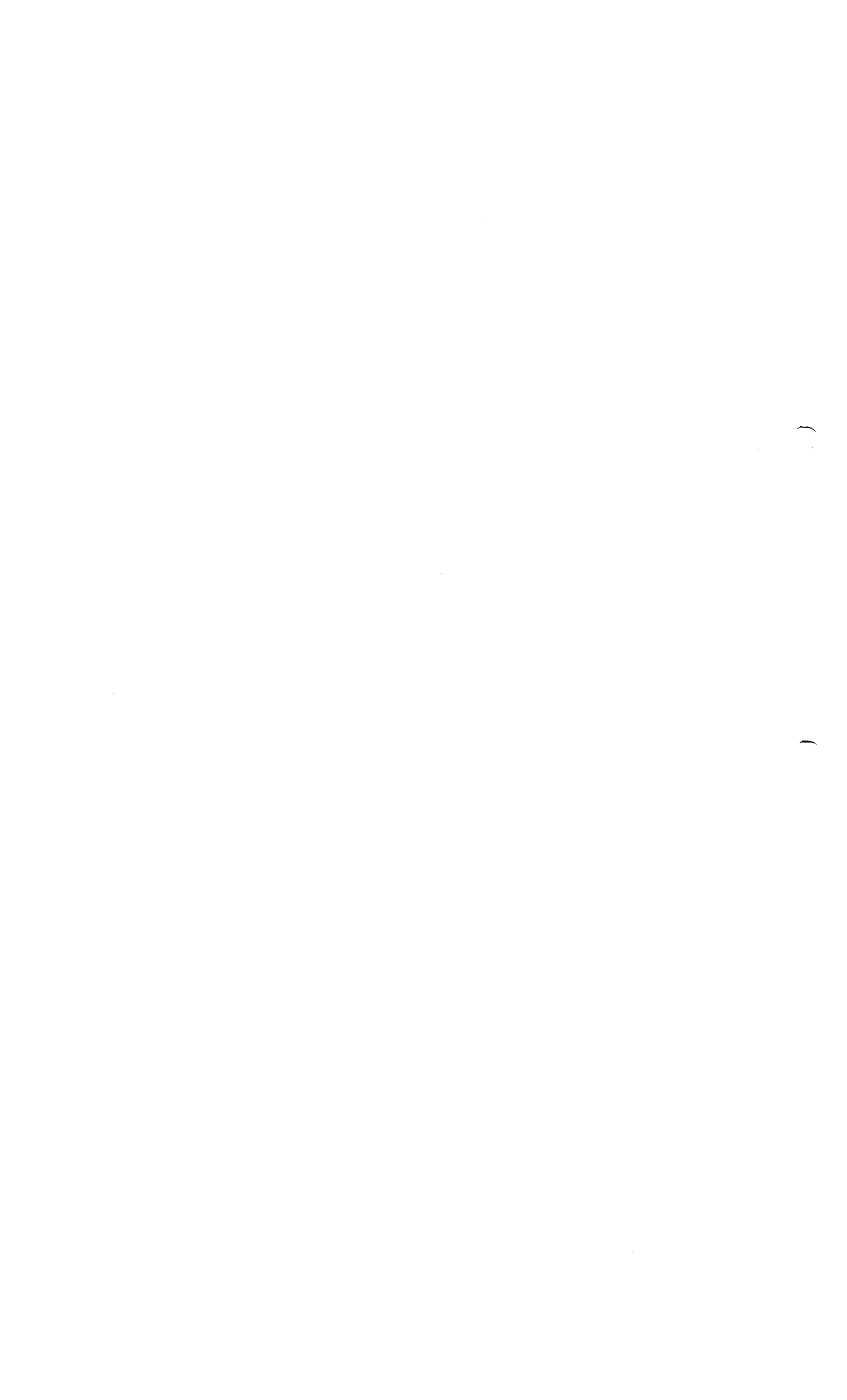


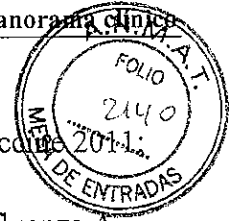
- 50 Tsang JS, Schwartzberg PL, Kotliarov Y, Biancotto A, Xie Z, Germain RN et al. Analyses of human immune variation reveal baseline predictors of postvaccination responses. *Cell*. 2014; 157(2): 499-513.
- 51 Ross TM, Lin CJ, Nowalk MP, Huang HH, Spencer SM, Shay DK et al. Influence of pre-existing hemagglutination inhibition titers against historical influenza strains on antibody response to inactivated trivalent influenza vaccine in adults 50-80 years of age. *Hum Vaccin Immunother*. 2014; 10(5): 1195-203.
- 52 Berger CT, Greiff V, Mehling M, Fritz S, Meier MA, Hoenger G et al. Influenza vaccine response profiles are affected by vaccine preparation and preexisting immunity, but not HIV infection. *Hum Vaccin Immunother*. 2015; 11(2): 391-6.
- 53 Keshtkar-Jahromi M, Vakili H, Rahnavardi M, Gholamin S, Razavi SM, Eskandari et al. Antibody response to influenza immunization in coronary artery disease patients: a controlled trial. *Vaccine*. 2009; 28(1): 110-3.
- 54 McElhaney JE, Herre JM, Lawson ML, Cole SK, Burke BL, Hooton JW. Effect of congestive heart failure on humoral and ex vivo cellular immune responses to influenza vaccination in older adults. *Vaccine*. 2004;22(5-6):681-8.
- 55 Romanowska M, Rybicka K, Nowak I, Józefczuk J, Zycinska K, Radzikowski A et al. Antibody response to influenza vaccination in patients suffering from asthma. *J Physiol Pharmacol*. 2007 Nov;58 Suppl 5(Pt 2):583-9.
- 56 Chuaychoo B, Wongsurakiat P, Nana A, Kositanont U, Maranetra KN. The immunogenicity of intradermal influenza vaccination in COPD patients. *Vaccine* 2010;28:4045-51
- 57 Global Medical Affairs, Sanofi Pasteur. Literature review of data on Vaxigrip vaccine. June 2015.
- 58 Grilli G, Fuiano L, Biasio LR, et al. Simultaneous influenza and pneumococcal vaccination in elderly individuals. *Eur J Epidemiol*. 1997;13(3):287-91.
- 59 Zimmerman, et al., Immunogenicity and safety of a booster dose of diphtheria, tetanus, acellular pertussis and inactivated poliomyelitis vaccine (Tdap-IPV; Repevax) administered concomitantly versus non-concomitantly with an influenza vaccine (Vaxigrip) to adults aged over 60 years: an open-label, randomised trial. *Vaccine*. 2013;31(11):1496-502.
- 60 Kerzner B, Murray AV, Cheng E, Ifle R, Harvey PR, Tomlinson M. Safety and immunogenicity profile of the concomitant administration of ZOSTAVAX and inactivated influenza vaccine in adults aged 50 and older. *J Am Geriatr Soc*. 2007; 55:1499 - 507.
- 61 CDC. Prevention and Control of Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) - United States, 2012-13 Influenza Season. *MMWR* 2012;61(32):613-8.
- 62 Zaman K, Roy E, Arifeen SE, Rahman M, Raqib R, Wilson E, et al. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1555-64.
- 63 Heinonen OP, Shapiro S, Monson RR, Hartz SC, Rosenberg L, Slone D. Immunization during pregnancy against poliomyelitis and influenza in relation to childhood malignancy. *Int J Epi* 1973;2:229-35.



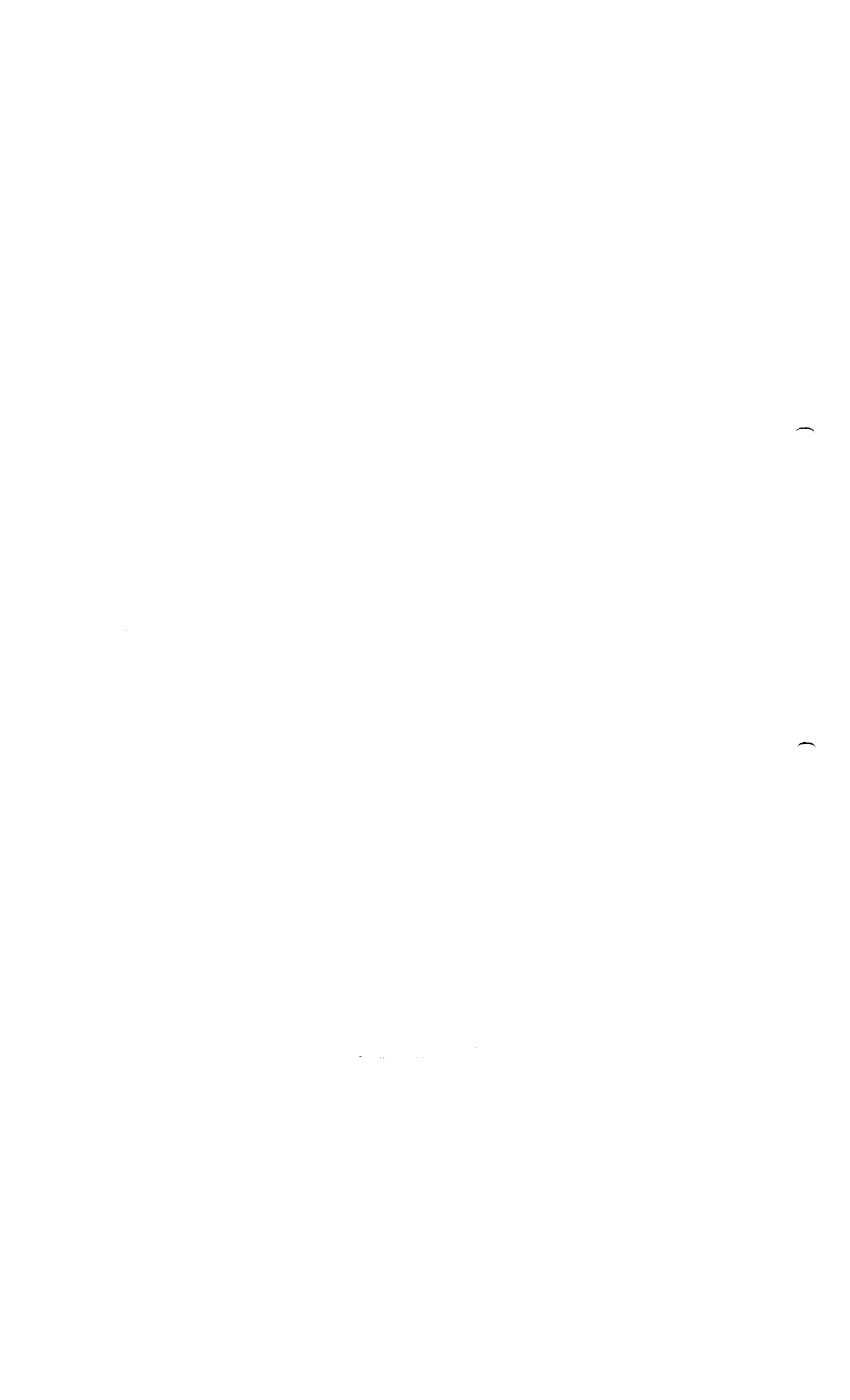


- 64 Heinone OP, Slone D, Shapiro S. Immunizing agents. In: Kaufman DW ed. Birth defects and drugs in pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977: 314-21.
- 65 Munoz FM, et al. Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1098-106.
- 66 Englund JA, Mbawuike IN, Hammill H, Holleman MC, Baxter BD, Glezen WP. Maternal immunization with influenza or tetanus toxoid vaccine for passive antibody protection in young infants. *J Infect Dis.* 1993;168(3):647-56.
- 67 Moro PL. Adverse events in pregnant women following administration of trivalent inactivated influenza vaccine and live attenuated influenza vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System, 1990-2009. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(2):146.e1-7.
- 68 Nordin JD, Kharbanda EO, Benitez GV, Nichol K, Lipkind H, Naleway A, et al. Maternal safety of trivalent inactivated influenza vaccine in pregnant women. *Obstet Gynecol.* 2013;121(3):519-25.
- 69 Sheffield JS, Greer LG, Rogers VL, Roberts SW, Lytle H, McIntire DD, et al. Effect of influenza vaccination in the first trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2012;120(3):532-7.
- 70 WHO position and recommendations. *WER* 2012;No. 47; 87: 461-476.
- 71 CDC. Prevention and Control of Influenza with Vaccines. *MMWR* 2010;59(RR-8):37.
- 72 Pool V, Iskander J. Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1200.
- 73 Sumaya CV, Gibbs RS. Immunization of pregnant women with influenza A/New Jersey/76 virus vaccine: reactogenicity and immunogenicity in mother and infant. *J Infect Dis* 1979;140:141-6.
- 74 Deinard AS, Ogburn P Jr. A/NJ/8/76 influenza vaccination program: effects on maternal health and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:240-5.
- 75 Mak TK, et al. Influenza vaccination in pregnancy: current evidence and selected national policies. *Lancet Infect Dis* 2008;8:44-52.
- 76 Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, Fry AM, Seib K, Callaghan WM, et al. for the Pandemic H1N1 Influenza in Pregnancy Working Group. Pandemic 2009 Influenza A(H1N1) Virus Illness Among Pregnant Women in the United States. (Reprinted) *JAMA*, April 21, 2010-Vol 303, No. 15:1517-1525.
- 77 Tamma PD, Ault KA, del Rio C, Steinhoff MC, Halsey NA, Omer SB. Safety of influenza vaccination during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201(6):547-552.
- 78 National Advisory Committee on Immunization (NACI). Statement on seasonal influenza vaccine for 2012-2013. August 2012;Volume 38 - ACS-2.
- 79 Parretta E, Ianniello B, Ferrazin F, Rossi F, Capuano A. Italian post-marketing surveillance for adverse event reports after MF59-adjuvanted H1N1v vaccination. *Vaccine* 2011;29:3708.
- 80 Tsai T, Kyaw MH, Novicki D, Nacci P, Rai S, Clemens R. Exposure to MF59-adjuvanted influenza vaccines during pregnancy-A retrospective analysis. *Vaccine* 2010;28:1877.
- 81 Tavares F, Nazareth I, Monegal JS, Kolte I, Verstraeten T, Bauchau V. Pregnancy and safety outcomes in women vaccinated with an AS03-adjuvanted split virion H1N1 (2009)





- pandemic influenza vaccine during pregnancy: A prospective cohort study. *Vaccine* 29:6358-65.
- 82 Lim SH, Lee JH, Kim BC, Jung SU, Park YB, Lee CS. Adverse reaction of influenza A (H1N1) 2009 virus vaccination in pregnant women and its effect on newborns. *Vaccine* 2010;28(47):7455.
- 83 Zuccotti G, Pogliani L, Pariani E, Amendola A, Zanetti A. Transplacental Antibody Transfer Following Maternal Immunization With a Pandemic 2009 Influenza A(H1N1) MF59-Adjuvanted Vaccine. *JAMA* 2010;304:2360-61.
- 84 PAHO. Technical advisory group on vaccine-preventable diseases. Buenos Aires, Argentina. 6-8 July 2011.
- 85 Folkenberg M, Callréus T, Svanström H, Valentiner-Branth P, Hviid A. Spontaneous reporting of adverse events following immunisation against pandemic influenza in Denmark November 2009-March 2010. *Vaccine* 2011;29(6):1180-4
- 86 Lessons learnt from pandemic A(H1N1) 2009 influenza vaccination. Highlights of a European workshop in Brussels (22 Mar 2010)*. *Vaccine*. 2011;29:370-7.
- 87 Legge A, Dodds L, McNeil S, MacDonald NE, Scott J. Rates and determinants of seasonal influenza vaccination in pregnancy and association with neonatal outcomes. *CMAJ* 2014; 186(4).
- 88 Madhi SA, Cutland CL, Kuwanda L, Weinberg A, Hugo A, Jones S et al. Influenza vaccination of pregnant women and protection of their infants. *N Engl J Med*. 2014;371(10):918-31.

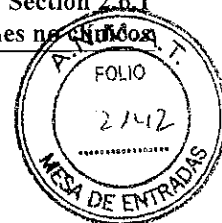




Sección 2.6.1 Introducción a los resúmenes no clínicos

Índice

Lista de tablas	2
Lista de abreviaturas.....	3



Lista de tablas

Tabla 1: Composición de la vacuna antigripal tetravalente.....4

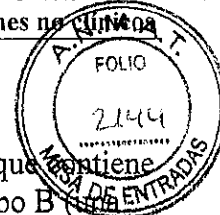




Lista de abreviaturas

HA	hemaglutinina
IM	intramuscular
µg	microgramo
mL	mililitro
PBS	solución salina tamponada con fosfato
QIV	vacuna antigripal tetravalente





La vacuna antigripal tetravalente (QIV) es una suspensión estéril de virus de la gripe, que contiene 15 µg de hemaglutinina (HA) de dos cepas tipo A (A/H1N1 y A/H3N2) y dos cepas tipo B (del linaje B/Yamagata y otra del linaje B/Victoria). Los principios activos se cultivan en huevos embrionados, se concentran y se purifican por ultracentrifugación isopícnica en gradiente de sacarosa, se fraccionan con octoxinol 9 y se inactivan con formaldehído. Posteriormente, se formulan en una solución salina tamponada con fosfato (PBS) hasta la concentración aproximada. Es un líquido incoloro opalescente presentado en una jeringa prellenada que contiene una dosis de 0,5 mL.

La vacuna antigripal tetravalente está indicada para la inmunización activa contra la infección por gripe causada por virus gripales de los tipos A y B y debe administrarse por inyección intramuscular (IM) o subcutánea (SC) profunda en una dosis única.

La composición de la vacuna de cuatro cepas se presenta en la Tabla 1.

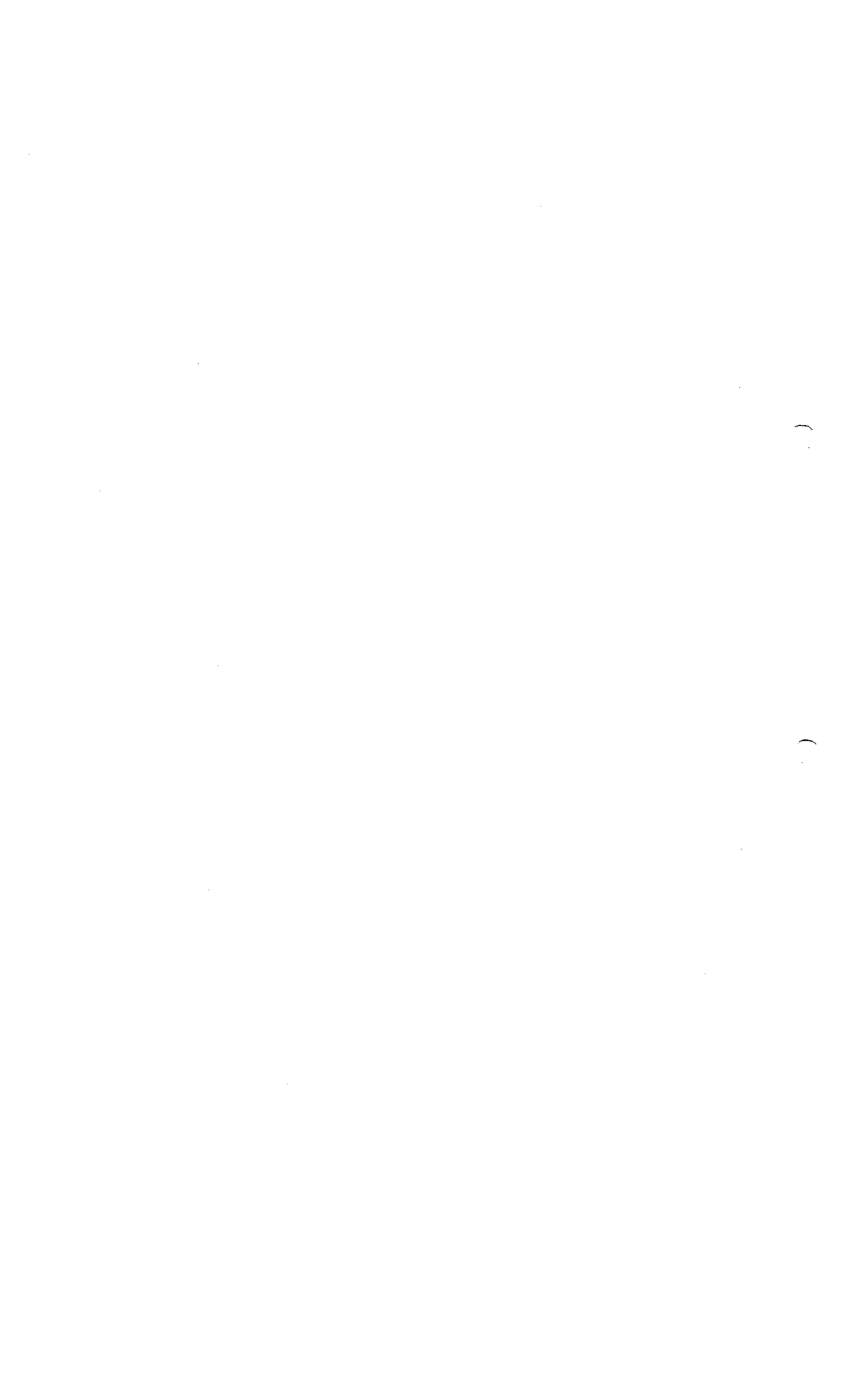
Tabla 1: Composición de la vacuna antigripal tetravalente

Componente	Cantidad (por dosis)	Función
Virus de la gripe fraccionados, cepas inactivadas para <año, estación> A/(H1N1) A/(H3N2) B/(del linaje Victoria) B/(del linaje Yamagata)	15 µg de HA para cada cepa	Principio activo
Solución PBS *	Hasta 0,5 mL	Diluyente

* Composición de la solución PBS para 1000 mL de diluyente (pH 7,2):

- . Cloruro de sodio8,00 g
- . Cloruro de potasio.....0,20 g
- . Hidrogenofosfato disódico dihidrato.....1,15 g
- . Dihidrogenofosfato de potasio.....0,20 g
- . Agua para inyectables.....cantidad suficiente para 1000 mL
- . Ácido clorhídrico e hidróxido de sodio para ajustar el pH.

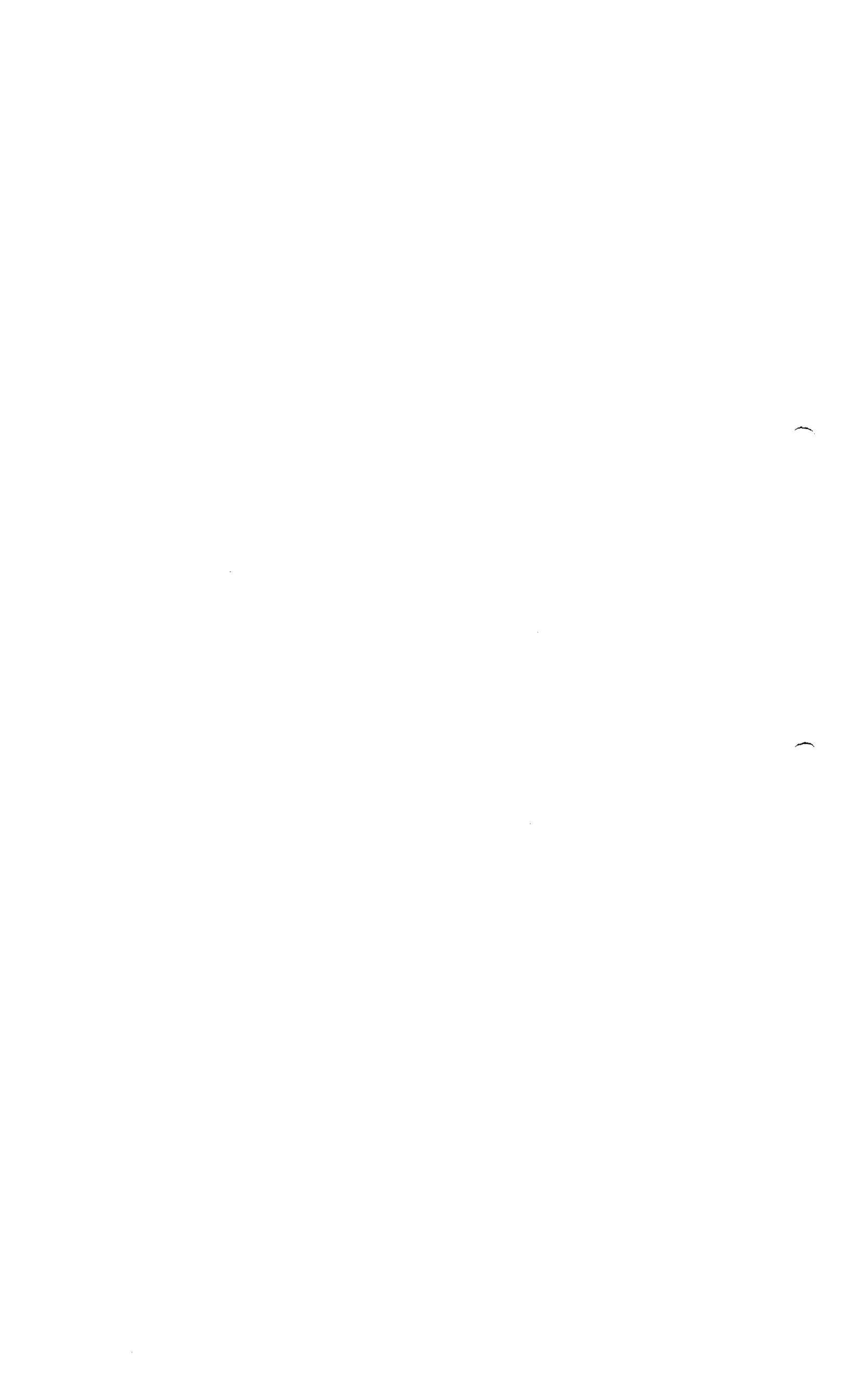
La evaluación no clínica comprendió estudios de inmunogenicidad, toxicidad con dosis repetidas, toxicidad reproductiva y del desarrollo y estudios de farmacología de la seguridad. Los resultados de inmunogenicidad se describen en las secciones 2.6.2 Resumen escrito de farmacología y 2.6.3 Resumen de farmacología en tablas. Los resultados de los estudios de seguridad no clínica se describen en las secciones 2.6.6 Resumen escrito de toxicología y 2.6.7 Resumen de toxicología en tablas. La evaluación no clínica de la vacuna QIV se analiza en la sección 2.4 Panorama no clínico.



Sección 2.6.2 Resumen escrito de farmacología

Índice

1	Resumen breve.....	2
2	Farmacodinamia primaria	2
2.1	Estudio de inmunogenicidad en ratones (F.RE.QIV002.Ms)	2
3	Farmacodinamia secundaria	5
4	Farmacología de seguridad	6
	Lista de referencias.....	7





1 Resumen breve

El perfil farmacodinámico primario de la vacuna antigripal tetravalente (QIV) se investigó en un estudio en ratones diseñado para comparar su inmunogenicidad con la inducida por la vacuna antigripal trivalente (TIV) autorizada (Vaxigrip).

2 Farmacodinamia primaria

2.1 Estudio de inmunogenicidad en ratones (F.RE.QIV002.Ms)

Este estudio se diseñó para comparar la inmunogenicidad inducida por la QIV y la inducida por la TIV en ratones: se utilizaron tres lotes diferentes de QIV que contenían 15 µg por 0,5 mL de las cuatro cepas (virus análogo a A/California/07/2009 (H1N1)pdm09, virus análogo a A/Texas/50/2012 (H3N2), virus análogo a B/Massachusetts/02/2012 y virus análogo a B/Brisbane/60/2008-) y dos lotes de TIV (uno correspondiente a la vacuna TIV comercial que contenía la cepa B/Massachusetts, y uno correspondiente a la vacuna TIV alternativa, que contenía la cepa B/Brisbane) (vea la sección 4.2.1.1 Farmacodinamia primaria).

La versión preliminar de la guía de la EMA sobre las vacunas antigripales (1) proponía el uso de especies pequeñas de animales que respondan bien a la gripe humana, como los ratones, para generar datos de inmunogenicidad e idealmente para evaluar las respuestas inmunitarias después de dosis únicas y múltiples.

Con dicho fin, 20 grupos de 20 ratones BALB/C B y J recibieron dosis con aumentos triples que variaban de 1/27 dosis humana (HD) a 1 HD (lo que corresponde respectivamente de 0,55 µg a 15 µg de HA por cepa, por dosis) de uno de los cinco lotes administrados por vía SC.

Tres semanas después de la vacunación (en D21), se sacrificó a la mitad de los animales de cada grupo para obtener muestras de sangre, mientras que la otra mitad recibió una segunda inyección (de la misma vacuna, con la misma dosis y por la misma vía de administración). Los animales restantes fueron sacrificados dos semanas después de la segunda inyección (D35). Como grupo de control negativo, 10 ratones recibieron PBS, siguiendo el mismo calendario de inmunización. Las muestras de sangre extraídas ya fuera en D21 o en D35 fueron evaluadas mediante el análisis de inhibición de la hemaglutinación (IHA) contra las cuatro cepas contenidas en las vacunas QIV.

Los resultados de IHA se analizaron estadísticamente para evaluar si la inmunogenicidad inducida por los tres lotes de vacuna antigripal tetravalente (QIV) era diferente de la inducida por las dos vacunas antigripales trivalentes (TIV). La comparación de la inmunogenicidad de la QIV con respecto a la de la TIV se realizó mediante la evaluación de la significancia de los resultados globales de IHA obtenidos con los tres lotes de QIV con la obtenida con las dos vacunas TIV. Para las cepas B, la respuesta global de la QIV se comparó con la inducida por la vacuna TIV que contiene la misma cepa B.



Después de una sola vacunación (D21), se detectaron respuestas de IHA contra las dos cepas A con una media de títulos de IHA que iba de 14 a 376 y de 13 a 243 para la cepa A/California/7/2009 (H1N1) y A/Texas/50/2012 (H3N2), respectivamente; los efectos positivos de la dosis de antígeno (valor $p < 0,0001$, análisis de covarianza) se demostraron estadísticamente. No se demostró que las diferencias en la media de títulos de IHA entre los lotes de QIV y los lotes de TIV fueran significativas (valores $p \geq 0,705$, análisis de covarianza). Para ambas cepas B, los títulos de HAI se mantuvieron ya fuera por debajo del límite de detección del análisis o demasiado bajos (menos del 60 % de los animales que respondieron) como para ser analizados estadísticamente.

Después de la segunda inmunización, los títulos de IHA aumentaron y se demostró estadísticamente un efecto positivo de la dosis de antígeno (todos los valores $p < 0,0001$, análisis de covarianza), independientemente de la cepa viral. No se demostró que las diferencias en la media de los títulos de IHA entre los lotes de QIV y los lotes de TIV fueran significativas (todos los valores p variaron entre: 0,09 y 0,921, análisis de covarianza) como se muestra en la Figura 1.

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

En conclusión, las respuestas de IHA funcionales medidas con las vacunas QIV fueron similares a las inducidas por las vacunas trivalentes comercial y alternativa, excepto para la cepa B que no estaba incluida en la TIV, para la que se observó la superioridad de las vacunas QIV sobre las TIV relacionadas.

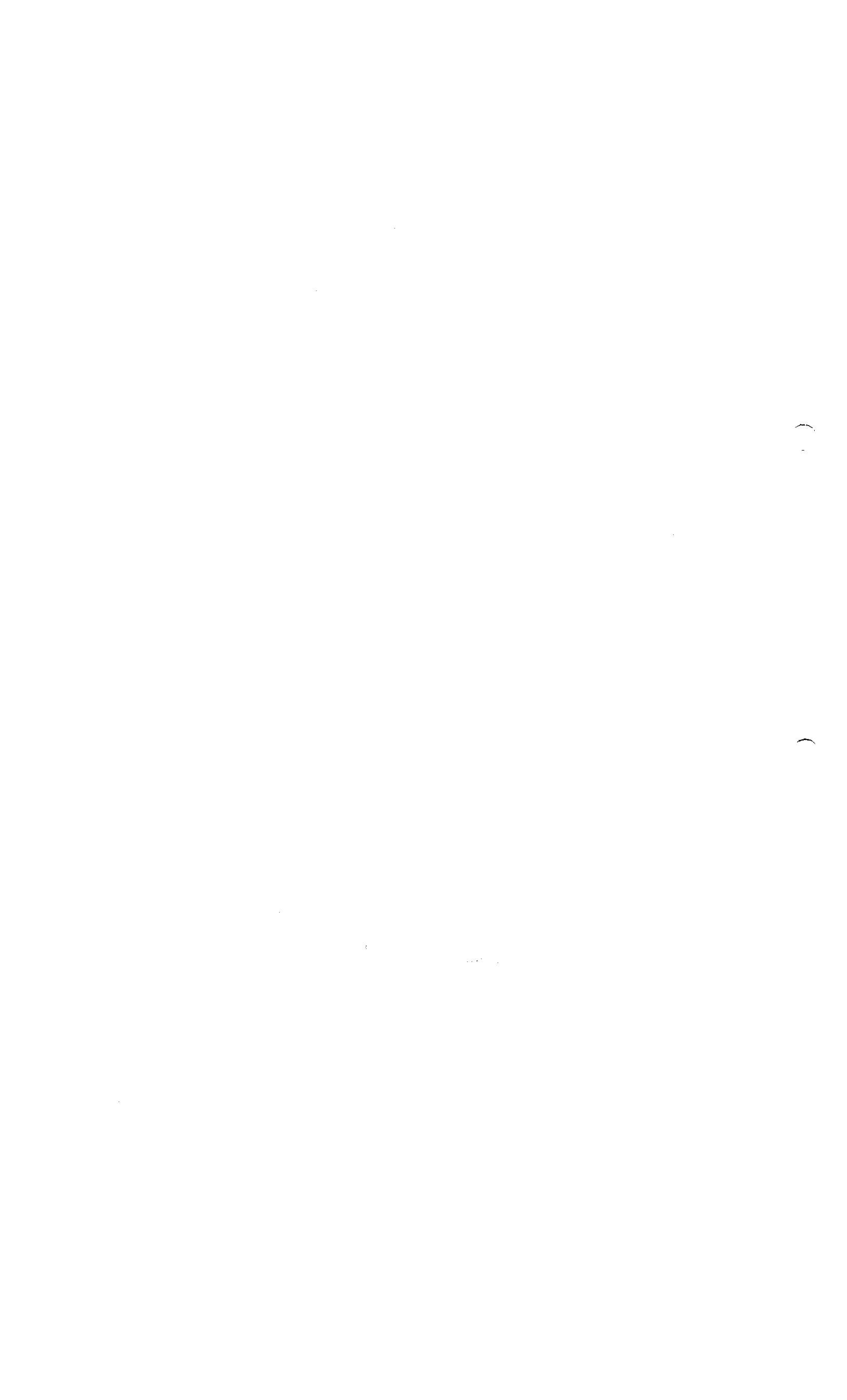
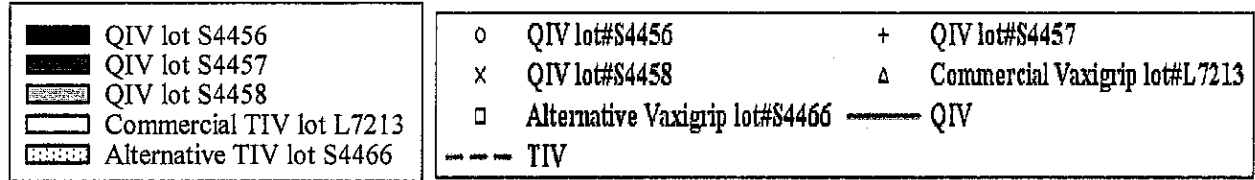


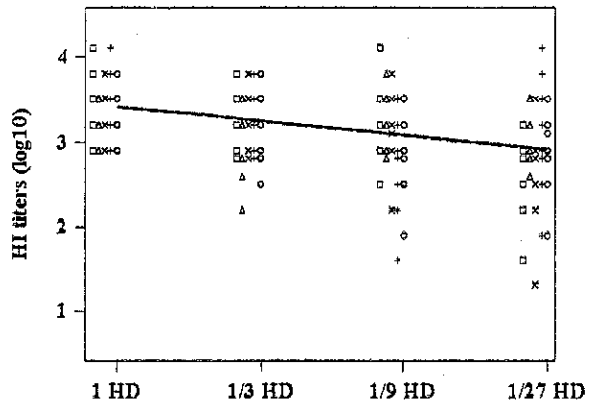
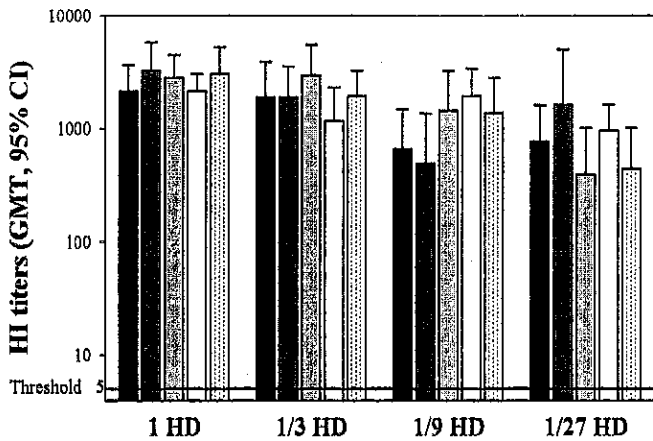


Figura 1: Respuesta de anticuerpos medida por IHA en suero recolectado en D35 en ratones inmunizados dos veces (D0 y D21) por vía SC con diluciones con aumentos triples de las vacunas QIV y TIV (se indican las medias geométricas de los títulos y el límite superior de los intervalos de confianza para cada grupo)

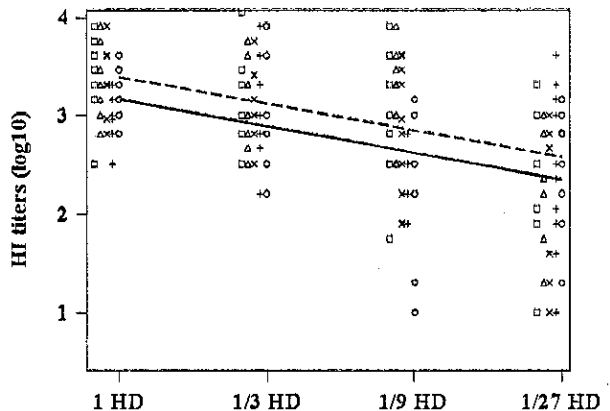
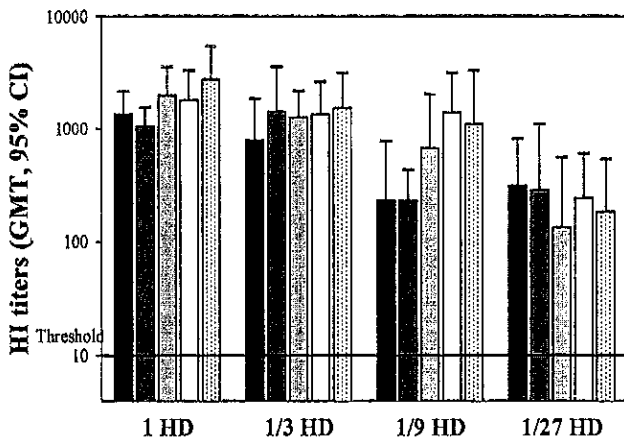


Títulos medios Línea de regresión estadística por tipo de vacuna

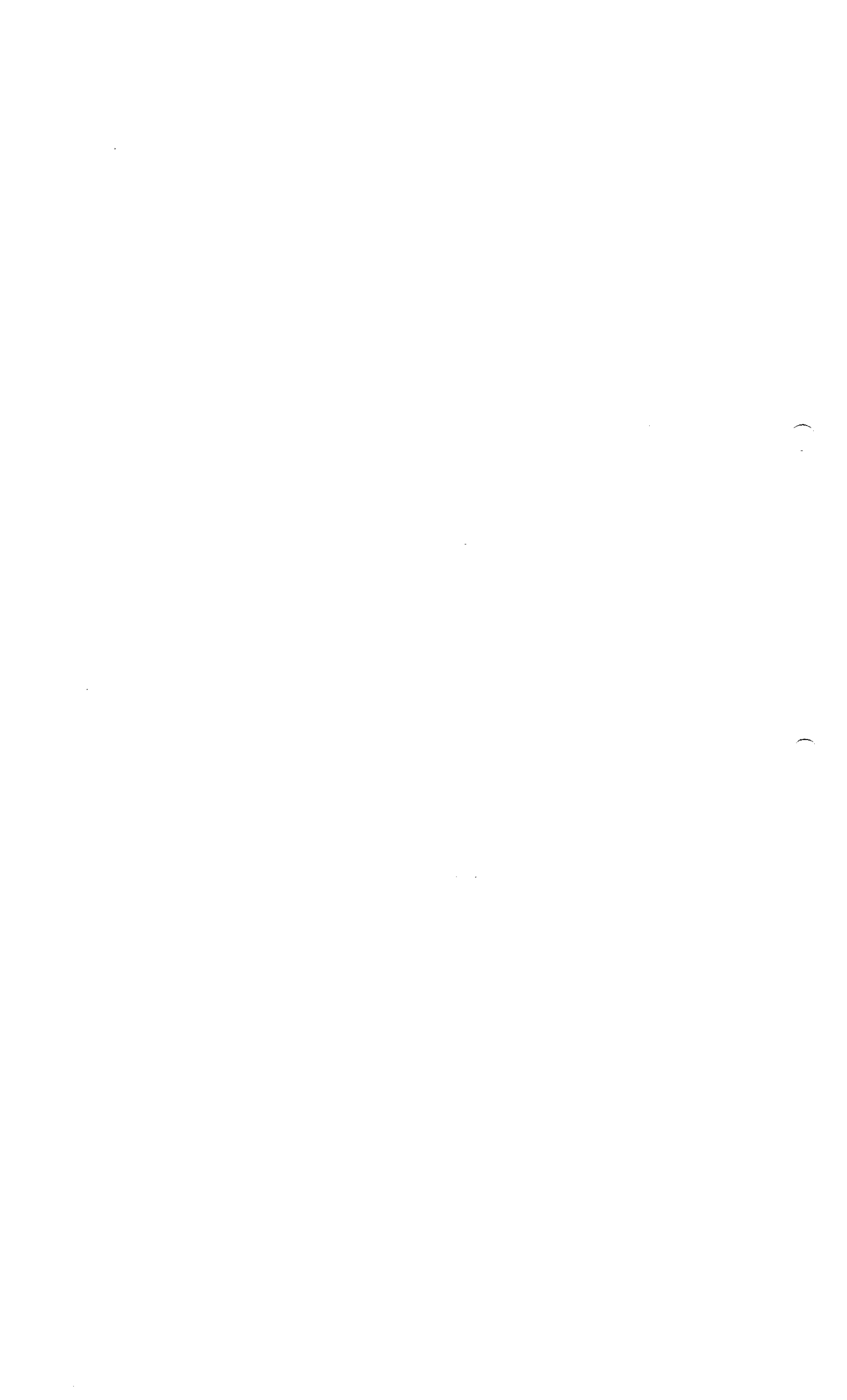
A/California/7/2009 (H1N1)



A/Texas/50/2012 (H3N2)

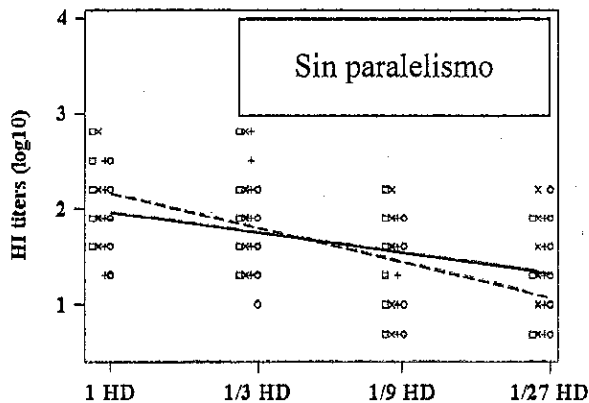
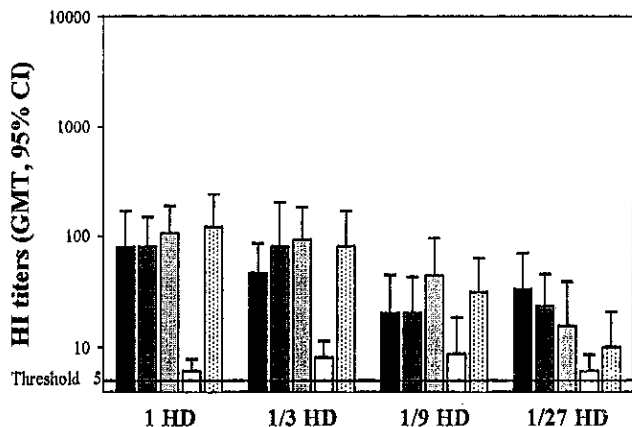


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.



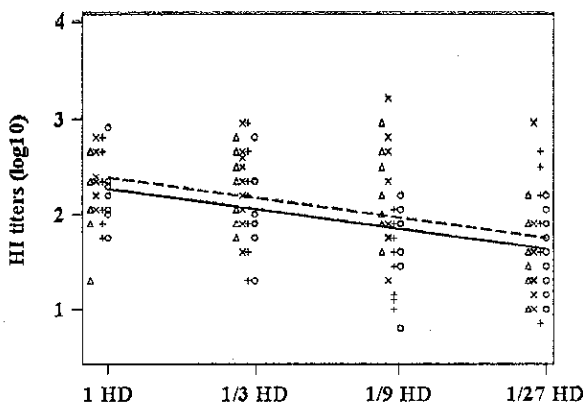
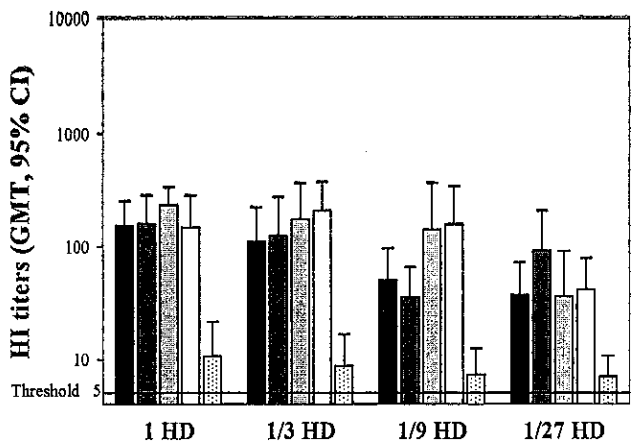


B/Brisbane/60/2008



(TIV incluida en el análisis: Vaxigrip alternativa, lote n.º S4466)

B/Massachusetts/02/2012



(TIV incluida en el análisis: Vaxigrip comercial, lote n.º L7213)

3 Farmacodinamia secundaria

No se llevaron a cabo estudios de farmacodinamia secundaria de conformidad con la "Nota guía sobre pruebas farmacológicas preclínicas y de toxicidad de vacunas" (CPMP/SWP/465/95) de la EMA.

