
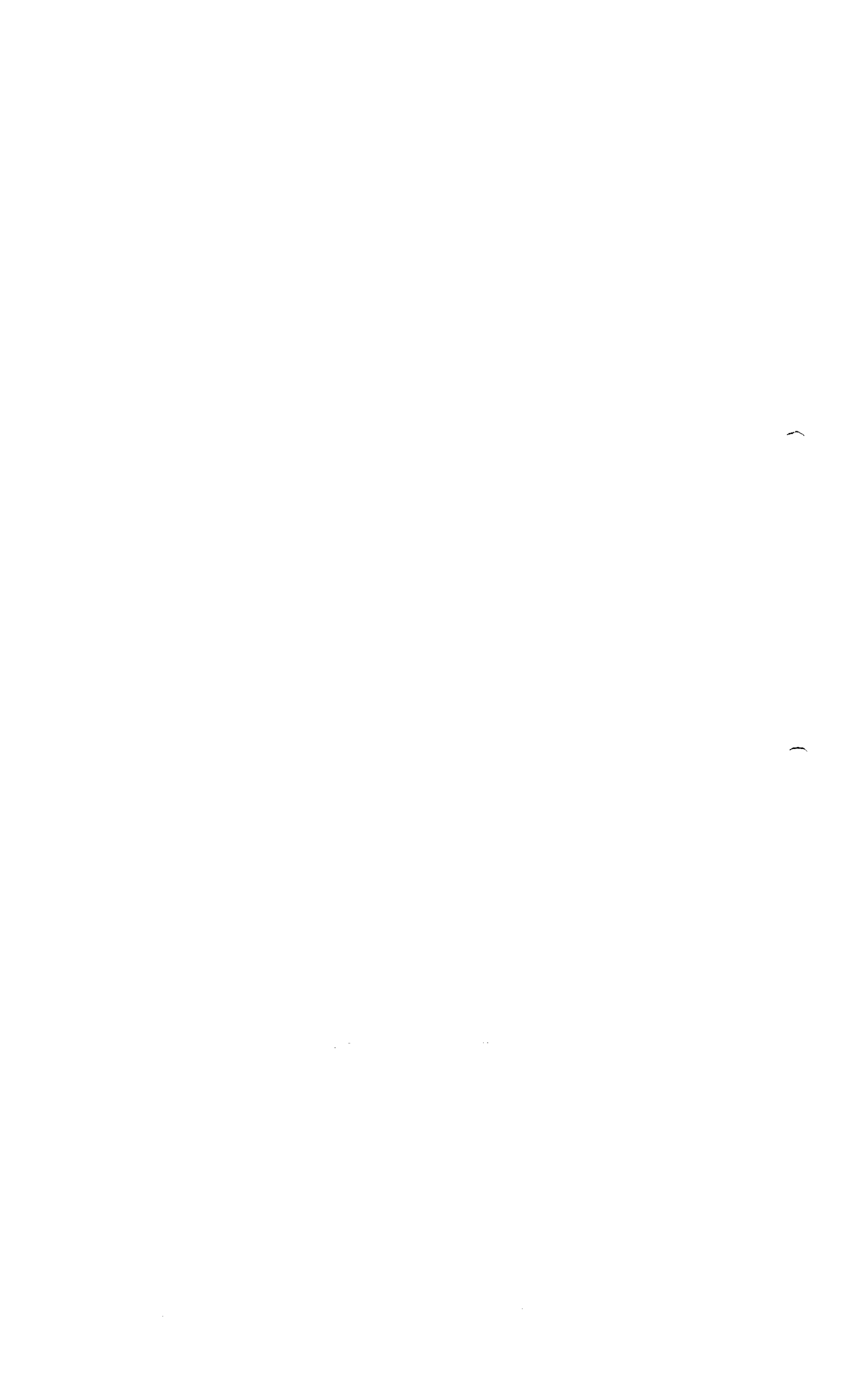
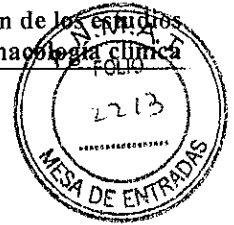


4	Estudios especiales.....	27
5	Metodología de las pruebas inmunológicas	28
5.1	Prueba de IHA del virus de la gripe.....	28
5.1.1	Principio de la prueba.....	28
5.1.2	Resumen del procedimiento de la prueba.....	28
5.2	Prueba de neutralización del virus de la gripe	29
5.2.1	Principio de la prueba.....	29
5.2.2	Resumen del procedimiento de la prueba.....	29
5.3	Titulación de anticuerpos antineuraminidasas mediante el análisis con lectinas ligadas a enzimas	29
5.3.1	Principio de la prueba.....	29
5.3.2	Resumen del procedimiento de la prueba.....	30
6	Anexo.....	30
7	Lista de referencias	31


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.





Lista de tablas

Tabla 1: Estudio GQM01: Grupos del estudio e inclusión.....	7
Tabla 2: Cepas gripales incluidas en las vacunas sometidas a prueba	7
Tabla 3: Estudio GQM04: Grupos del estudio e inscripción, sujetos aleatorizados	9
Tabla 4: Resumen del conjunto de análisis utilizado para cada objetivo de inmunogenicidad	10
Tabla 5: Grupos comparados para cada cepa	11
Tabla 6: Grupos comparados para cada cepa B en cada grupo etario	12
Tabla 7: Estudio GQM01: Resumen de la respuesta de anticuerpos por el método de IHA a la QIV: por grupo etario para cada cepa, otro conjunto de análisis	16
Tabla 8: Estudio GQM01: Resumen de la respuesta de anticuerpos de SN a la QIV por grupo etario para cada cepa, subconjunto del conjunto de análisis completo	19
Tabla 9: Estudio GQM04: Resumen de la respuesta de anticuerpos de IHA: por vacuna para cada cepa, de 18 a 60 años de edad, otro conjunto de análisis de inmunogenicidad.....	22
Tabla 10: Estudio GQM04: Resumen de la respuesta de anticuerpos por el método de IHA: por vacuna para cada cepa, de 9 a 17 años de edad, otro conjunto de análisis de inmunogenicidad	24
Tabla 11: Estudio GQM04: Resumen de la respuesta de anticuerpos de SN a la QIV por grupo etario para cada cepa, subconjunto del conjunto de análisis completo	26

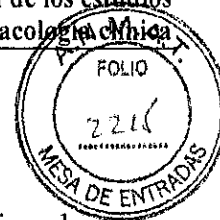




Lista de abreviaturas

IC	intervalo de confianza
DS	principio activo
ELISA	enzimo inmunoensayo absorbente
ELLA	análisis con lectinas ligadas a enzimas
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
FAS	conjunto de análisis completo
GCI	Inmunología Clínica Global
GMT	media geométrica de los títulos
GMTR	proporción de la media geométrica de los títulos
HA	hemaglutinina
IHA	inhibición de la hemaglutinación
LLOQ	límite inferior de cuantificación
MDCK	células Madin-Darby de riñón canino
NA	neuraminidasa
NI	inhibición de la neuraminidasa
NP	nucleoproteína
NT	prueba de neutralización
DO	densidad óptica
OI	otros [conjuntos de análisis] de inmunogenicidad
PBS	solución salina tamponada con fosfato
PNA	aglutinina de maní
PP	Per protocol
QIV	vacuna antigripal tetravalente
RBC	eritrocitos (recuento de)
SN	seroneutralización
TIV	vacuna antigripal trivalente
OMS	Organización Mundial de la Salud





Preámbulo

Sanofi Pasteur ha estado produciendo una vacuna antigripal trivalente de virión fraccionado inactivada que contiene dos variantes del subtipo A (H1N1 y H3N2) y una variante del subtipo B, de conformidad con las recomendaciones de composición de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la gripe estacional, con vistas a proteger a la población contra las cepas que se prevé que circulen en la próxima temporada de gripe.

Durante las últimas dos décadas, dos variantes antigénicas principales de los virus de la gripe B dominaron el panorama epidemiológico. Estas evolucionaron como linajes distintos, la cepa B/linaje Victoria/2/87 (linaje Victoria), predominante durante la década de 1980 y, posteriormente, la cepa B/linaje Yamagata/16/88 (linaje Yamagata), que circulaba durante la década de 1990. El linaje Victoria continuó circulando en China y el sudeste de Asia, pero no se lo aisló nuevamente en otras partes del mundo hasta 2001, cuando resurgió en Canadá y Estados Unidos. Desde entonces, tanto el linaje Victoria como el linaje Yamagata han estado circulando en todo el mundo, con intensidad variable.

Es difícil predecir qué cepa de tipo B predominará la próxima temporada, y la efectividad de la vacuna antigripal depende de que se seleccionen correctamente cepas que coincidan con las que estén en circulación. Una vacuna antigripal tetravalente (QIV) que contenga ambos linajes B podría ayudar a superar el problema de la discrepancia entre linajes de la cepa B, además de ofrecer una mejor protección contra la gripe estacional.

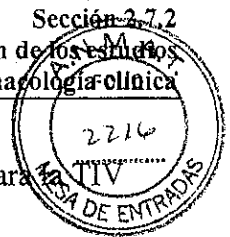
Por consiguiente, Sanofi Pasteur ha desarrollado una vacuna antigripal tetravalente de virión fraccionado inactivada que contiene 15 µg de hemaglutinina (HA) de cada una de las dos cepas de tipo A (A/H1N1 y A/H3N2) y de cada una de las dos cepas de tipo B (una cepa B/linaje Victoria y otra cepa B/linaje Yamagata), en el proceso de elaboración y el control utilizado para la actual vacuna antigripal trivalente (TIV) estacional autorizada, elaborada por Sanofi Pasteur Francia.

1 Antecedentes y panorama

No se realizaron estudios de farmacocinética para demostrar la adsorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME) de los principios activos de la QIV de Sanofi Pasteur, dado que según la Nota guía sobre "Evaluación clínica de vacunas nuevas" de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) se considera que no son aplicables (1).

Como ocurre con la mayoría de las vacunas para inmunización activa, 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.

Con base en la Farmacopea Europea y los conocimientos del solicitante en cuanto a la seguridad e inmunogenicidad de la TIV autorizada, y en el hecho de que la composición de la QIV (es decir, cantidad de antígeno/cepa/dosis) solo difiere de la TIV autorizada elaborada por Sanofi Pasteur Francia por la adición de una segunda cepa B, el plan de desarrollo clínico para la QIV de Sanofi Pasteur no incluyó la evaluación formal de la selección de dosis en un estudio de fase II. De hecho, se espera que la QIV sea similar a la TIV en cuanto a la inmunogenicidad y la



seguridad, y el contenido seleccionado de HA por cepa en la QIV es el mismo que para la TIV autorizada, 15 µg de HA por cepa por dosis.

Los dos primeros estudios clínicos realizados con la QIV (estudios GQM01 y GQM04) se realizaron con lotes clínicos no elaborados con el proceso final de elaboración del principio activo (el proceso de elaboración es el resultado de una ligera modificación del proceso inicial de elaboración del DS utilizado para la TIV durante el transcurso del desarrollo farmacéutico de la QIV [como se explica en la sección 3.2.S.2.6 Desarrollo del proceso de elaboración]) y con un contenido de HA de las cepas B que podría considerarse mayor que el esperado (principalmente para la cepa B Florida). Por consiguiente, estos dos primeros estudios no se consideran en la evaluación de la inmunogenicidad de la vacuna QIV producida con el proceso final de elaboración del DS; mientras que los resultados de inmunogenicidad de los estudios clínicos posteriores, realizados con lotes de QIV elaborados con el proceso final del DS se presentan en la sección 2.7.3 Resumen de eficacia clínica.

Los dos estudios clínicos de fase III que se presentan en esta sección se realizaron para evaluar la inmunogenicidad de la QIV en adultos de 18 a 60 años de edad y adultos mayores de más de 60 años (estudio GQM01) y en niños/adolescentes (de 9 a 17 años de edad) y adultos de 18 a 60 años de edad (estudio GQM04).

1.1 Panorama de los estudios de farmacología clínica

1.1.1 Estudio GQM01

1.1.1.1 Diseño del estudio

El estudio GQM01 se llevó a cabo durante la temporada de gripe 2011-2012 como estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado y controlado con un producto activo, realizado con 1568 sujetos (783 adultos de 18 a 60 años de edad y 785 adultos mayores de más de 60 años de edad).

Los sujetos fueron asignados aleatoriamente para recibir una inyección de vacuna, de la QIV (proceso inicial del DS) o de una de las TIV que contenían ya sea la cepa B del linaje Victoria, la cepa B/Brisbane (TIV1, que era la vacuna autorizada para la temporada 2011-2012) o la cepa B del linaje Yamagata, la cepa B/Florida (TIV2), siguiendo una proporción de asignación 5:1:1 (como se muestra en la Tabla 1 siguiente).

Para evitar cualquier sesgo en la evaluación de la seguridad, el estudio fue doble ciego, es decir, ni el investigador ni el sujeto sabían qué vacuna se administraba, para todos los sujetos incluidos en los grupos con QIV y con TIV1. Para cumplir con las recomendaciones de la OMS para la vacunación antigripal, el estudio fue abierto para los sujetos incluidos en el grupo de la TIV2, de modo que los adultos mayores y los sujetos adultos considerados en riesgo de sufrir complicaciones de la infección por el virus de la gripe pudieran recibir la TIV comercial en D21, para garantizar su protección contra la infección por el virus de la gripe para la temporada 2011-2012. Esta vacunación no era obligatoria y estaba dentro del alcance del estudio.



Tabla 1: Estudio GQM01: Grupos del estudio e inclusión

		QIV	TIV 2011-2012 con licencia (TIV1, B/Brisbane)	TIV en investigación (TIV2, B/Florida)
Tamaño real de la muestra	18 a 60 años	559	113	111
	>60 años	558	113	114
	Total	1117	226	225

Fuente: 5.3.5.1, Informes de estudios clínicos controlados, Informe de GQM01, apartado 4.1

La Tabla 2 presenta todas las cepas incluidas en las vacunas sometidas a prueba.

Tabla 2: Cepas gripales incluidas en las vacunas sometidas a prueba

	TIV1	TIV2	QIV
Cepa A/H1N1	Cepa análoga a A/California/7/2009 (H1N1)pdm09, (A/California/7/2009, NYMC X-179A)		
Cepa A/H3N2	Cepa análoga a A/Perth/16/2009 (H3N2), (A/Victoria/210/2009, NYMC X-187)		
cepa B1 (linaje Victoria)	B/Brisbane/60/2008		B/Brisbane/60/2008
Cepa B2 (Linaje Yamagata)		B/Florida/04/2006	B/Florida/04/2006

Todos los sujetos proporcionaron una muestra de sangre al inicio, previa a la vacunación el día 0 (D0), y una muestra de sangre posterior a la vacunación el día 21 (D21) para la evaluación de la inmunogenicidad mediante el método de inhibición de la hemaglutinación (IHA). Se aleatorizó un subconjunto de sujetos por grupo etario y por grupo de vacuna para evaluar los títulos de anticuerpos neutralizantes, como se indica a continuación (vea la sección 5.3.5.1 Informe de GQM01, sección 5.1.3.1):

- Grupo de la QIV:
 - Adultos: N = 49
 - Adultos mayores: N = 51
- Grupo de la TIV
 - Adultos: N = 50
 - Adultos mayores: N = 50



1.1.1.2 Objetivos de inmunogenicidad

Objetivo primario

El objetivo primario de inmunogenicidad de este estudio consistía en demostrar la no inferioridad de las respuestas de anticuerpos inducidas por la QIV en comparación con la TIV1 (TIV autorizada que contenía la cepa B/Brisbane del linaje Victoria) y la TIV2 (que contenía la cepa B/Florida del linaje Yamagata), evaluadas en todos los sujetos a través de la media geométrica del título (GMT) para cada cepa.

Objetivos secundarios

Los objetivos secundarios de inmunogenicidad eran los siguientes:

- Demostrar la superioridad de la QIV en comparación con la TIV para la cepa B adicional, en adultos y adultos mayores.
- Evaluar el cumplimiento de la QIV, en cuanto a inmunogenicidad, de los requisitos de la Nota guía (NfG) CPMP/BWP/214/96 de la EMA en ambos grupos etarios.

Nota: Como las nuevas directrices preliminares sobre vacunas antigripales (2), que no contienen estos criterios, fue publicada durante el transcurso del desarrollo clínico, los criterios no se presentan en esta solicitud pero están disponibles en la sección 5.3.5.1, Informes de estudios clínicos controlados, Informe de GQM01, apartado 3.4.2.2 y 5.1.

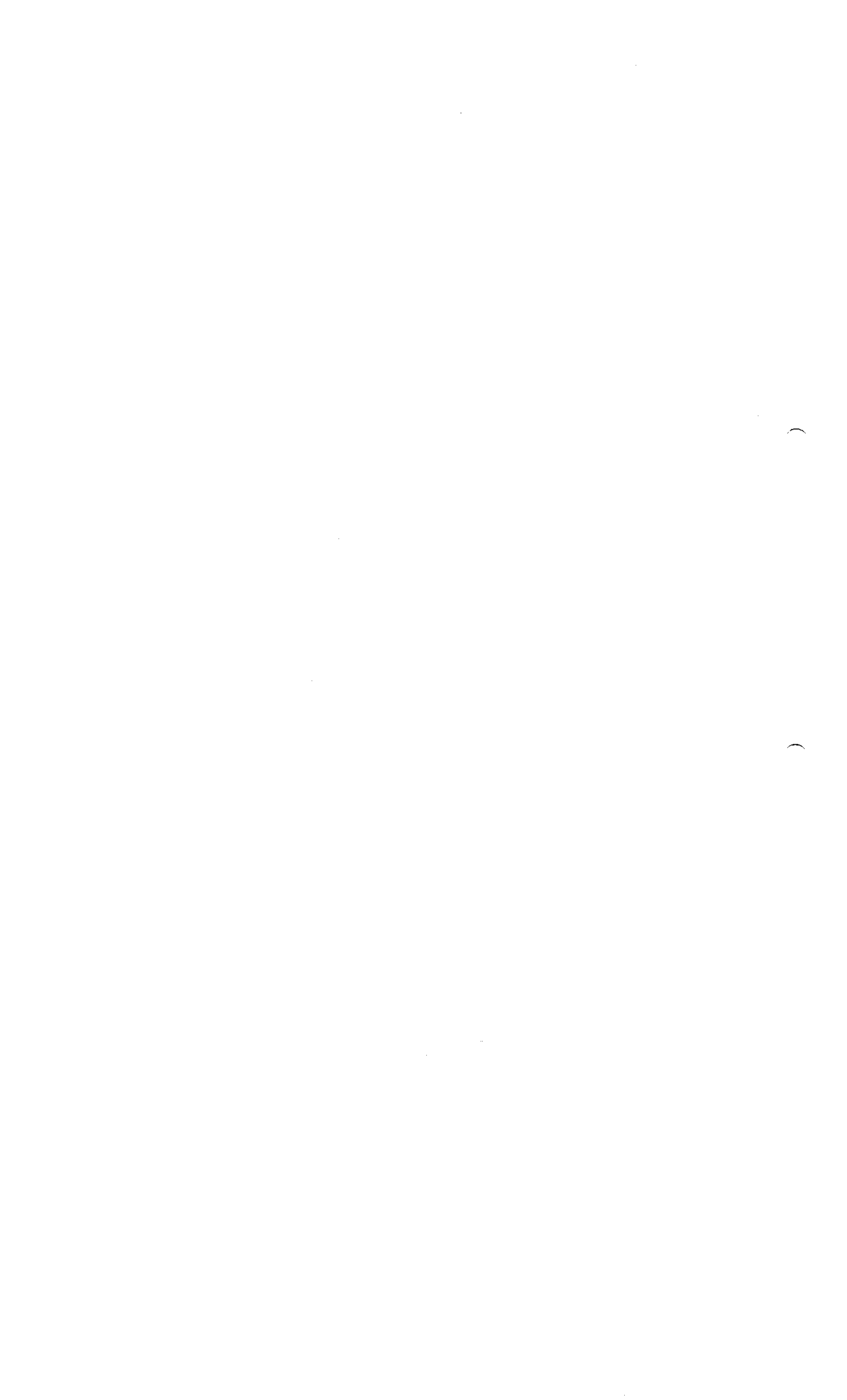
El objetivo de observación consistía en describir la respuesta inmunitaria antes de la vacunación y 21 días después de la vacunación por el método de SN en un subconjunto aleatorizado de sujetos adultos y adultos mayores.

1.1.2 Estudio GQM04

1.1.2.1 Diseño del estudio

El estudio GQM04 se llevó a cabo durante la temporada de gripe 2011-2012 como un estudio de fase III, multicéntrico, aleatorizado y controlado, realizado con 2090 sujetos (385 niños/adolescentes de 9 a 17 años de edad y 1705 adultos de 18 a 60 años de edad) en Australia y Filipinas.

En el momento de la inclusión, todos los sujetos elegibles se asignaron de forma aleatoria para recibir una sola inyección de vacuna, de uno de los 3 lotes de la QIV o de la formulación de 2011-2012 (según lo define la OMS) de la TIV (vea las cepas en la Tabla 2), aplicando una proporción de 2:2:2:1 para los niños/adolescentes y una proporción de 10:10:10:1 para los adultos. Se aleatorizaron en total 330 niños/adolescentes y 1649 adultos para recibir una inyección de uno de los 3 lotes de la QIV, y 55 niños/adolescentes y 56 adultos se asignaron aleatoriamente para recibir una inyección de la TIV, como se muestra a continuación en la Tabla 3.



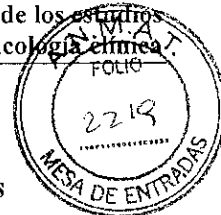


Tabla 3: Estudio GQM04: Grupos del estudio e inscripción, sujetos aleatorizados

		QIV			TIV autorizada (TIV, B/Brisbane)	Total
		Lote 1	Lote 2	Lote 3		
Tamaño real de la muestra	9 a 17 años	109	112	109	55	385
	18 a 60 años	546	554	549	56	1705
	Total	655	666	658	111	2090

Fuente: 5.3.5.1 Informe de GQM04, apartado 9, tabla 9.2 y tabla 9.3

El estudio fue doble ciego para los lotes de QIV, pero fue abierto para la recepción de TIV o QIV ya que no estaba previsto realizar una comparación formal entre QIV y TIV en este estudio. Se planificó la extracción de una muestra de sangre al inicio, antes de la vacunación en D0, y una muestra de sangre posterior a la vacunación en D21 de todos los sujetos para la evaluación de la inmunogenicidad por el método de IHA.

La respuesta inmunitaria de los niños/adolescentes también se evaluó mediante el método de SN viral antes de la vacunación y 21 días después de la vacunación.

Además, se midieron los anticuerpos anti-neuraminidasa (anti-NA) en un subconjunto de niños/adolescentes; sin embargo, estos datos eran únicamente para fines de investigación, y no se describen en este resumen. Los resultados del análisis de anti-NA del estudio GQM04 se encuentran en la sección 5.3.5.1, Anexo de GQM04, apartado 6.1.

1.1.2.2 Objetivos de inmunogenicidad

Inmunogenicidad: uniformidad de los lotes

Demostrar que los tres lotes diferentes industriales de QIV inducen una respuesta inmunitaria equivalente 21 días después de la vacunación en ambos grupos etarios.

Nota: Estos resultados no representan datos relevantes para los fines de farmacología y no se describen en el presente documento.

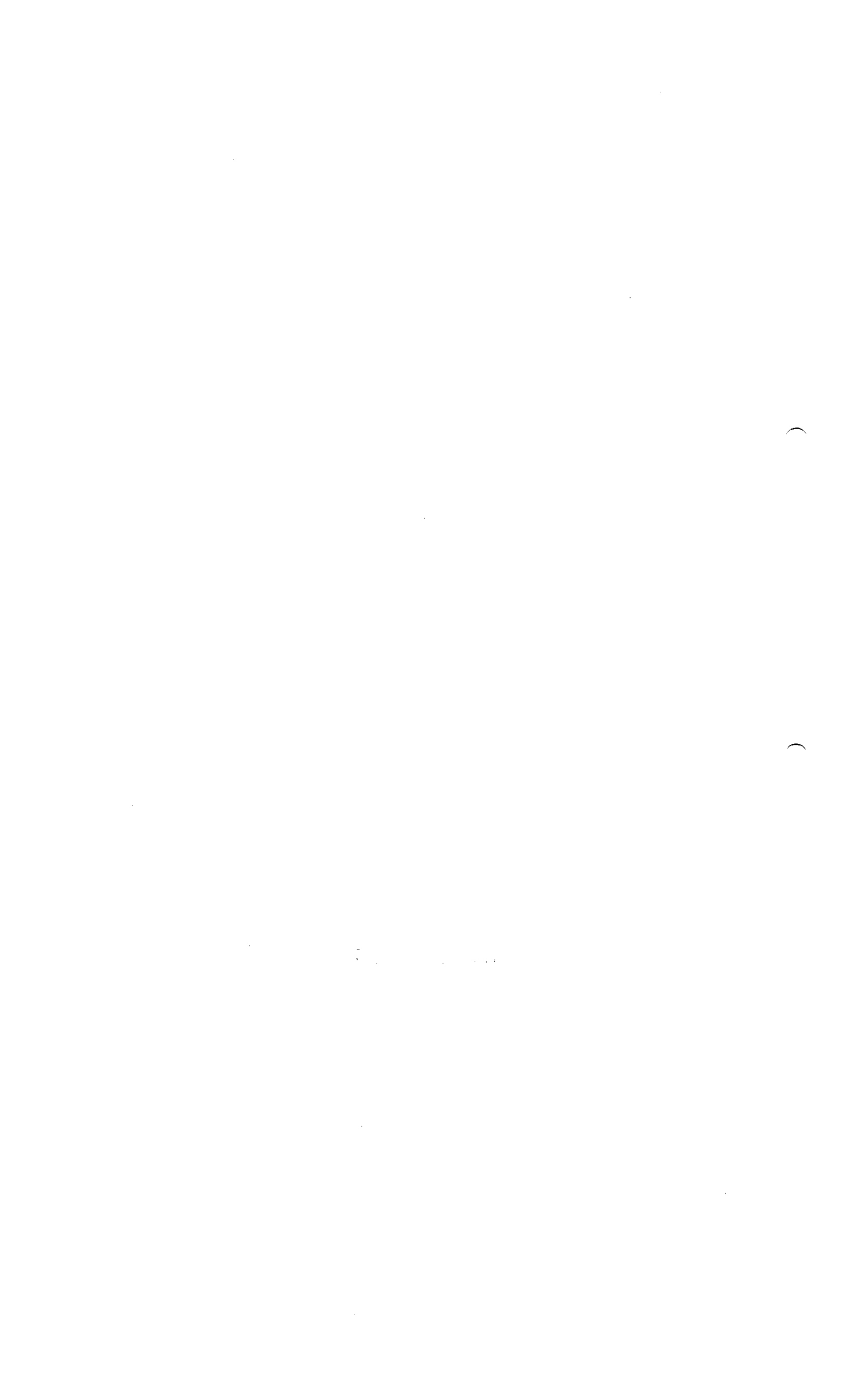
Inmunogenicidad: Evaluación de la respuesta inmunitaria de la QIV

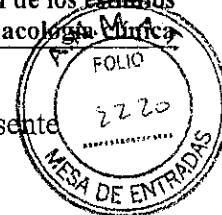
Describir el cumplimiento de la inmunogenicidad de la QIV con la NfG (CPMP/BWP/214/96) de la EMA en cada grupo etario.

Nota: Como las nuevas directrices preliminares sobre vacunas antigripales (2), que no contienen estos criterios, fue publicada durante el transcurso del desarrollo clínico, los criterios no se presentan en esta solicitud, pero están disponibles en la sección 5.3.5.1, Informe de GQM04.

Objetivo de observación

Describir la respuesta inmunitaria 21 días después de la vacunación por el método de SN viral de la gripe en todos los niños/adolescentes, y por el método de anti-NA en un subconjunto de los niños/adolescentes.





Nota: Los resultados del método de anti-NA no son relevantes en el contexto del presente documento y, por lo tanto, no se describen; solo se presentan los datos de SN.

1.1.3 Métodos de evaluación de la inmunogenicidad

Para la evaluación de la inmunogenicidad en los estudios GQM01 y GQM01 se determinaron los títulos de anticuerpos para cada cepa de la vacuna en los sueros recolectados antes de la vacunación en la visita 1 (D0) y después de la vacunación en la visita 2 (D21 [± 3 días]).

Las metodologías de análisis utilizadas en cada estudio son las que se enumeran a continuación, y se describen con más detalle en la sección 5.

- Estudio GQM01: IHA y prueba de neutralización (NT) del virus de la gripe (también denominada SN),
- Estudio GQM04: Métodos de IHA y SN, y titulación de anti-NA por el análisis con lectinas ligadas a enzimas (ELLA)

1.1.4 Población de análisis

Para los estudios GQM01 y GQM04, se utilizaron tres poblaciones de análisis de inmunogenicidad: el conjunto de análisis completo (FAS) y el conjunto de análisis per protocolo (PP), dedicados a las comparaciones estadísticas entre los grupos de vacuna; y otro conjunto de análisis de inmunogenicidad (OI), dedicado a la evaluación descriptiva de la respuesta inmunitaria a la vacuna. La definición de cada población se resume en la sección 5.3.5.1 Informe de GQM01, apartado 3.6.2 y en la sección 5.3.5.1 Informe de GQM04, apartado 3.6.2.

Vea a continuación en la Tabla 4 un resumen de los conjuntos de análisis utilizados para cada objetivo en los estudios GQM01 y GQM04.

Tabla 4: Resumen del conjunto de análisis utilizado para cada objetivo de inmunogenicidad

Estudio	Objetivo	Conjunto de análisis principal	Conjunto de análisis para confirmación
GQM01	Primario: no inferioridad por el método de HAI	PP	FAS
	Secundario: superioridad por el método de HAI	FAS	PP
	Secundario: respuesta inmunitaria por el método de IHA	OI	
	De observación: respuesta inmunitaria por el método de SN	FAS*	
GQM04	Secundario: uniformidad de lotes por el método de HAI	PP	FAS
	Secundario: respuesta inmunitaria por el método de IHA	OI	
	De observación: respuesta inmunitaria por el método de SN	FAS [†]	

Fuente: 5.3.5.1 Informe de GQM01, apartado 3.6.2.2 y 5.3.5.1 Informe de GQM04, apartado 3.6.2.2



* Subconjunto para SN en sujetos adultos y adultos mayores que recibieron la QIV o la TIV

† Todos los niños/adolescentes o niños que recibieron la QIV o la TIV para SN; y un subconjunto de niños/adolescentes o niños que recibieron la QIV y todos los niños/adolescentes que recibieron la TIV para anti-NA.

1.1.5 Métodos estadísticos

En las secciones siguientes se resumen los criterios de valoración, las hipótesis y las pruebas estadísticas de inmunogenicidad utilizados en los análisis de inmunogenicidad.

1.1.5.1 Análisis de no inferioridad y de superioridad

La no inferioridad y la superioridad de la QIV en comparación con la TIV se evaluaron como se muestra a continuación, solamente en el estudio GQM01.

Criterios de valoración

El criterio de valoración para la evaluación de la inmunogenicidad fueron los títulos de anticuerpos anti-HA por cepa, 21 días (D21) después de la vacunación. Las GMT se utilizaron como parámetro primario, tanto para la no inferioridad como para la superioridad.

Análisis estadísticos

No inferioridad

Para evaluar la no inferioridad, se comparó la inmunogenicidad de la QIV en todos los sujetos con la de los grupos con TIV, como se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5: Grupos comparados para cada cepa

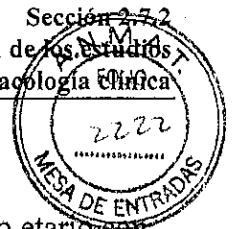
Cepas	Comparaciones
A/California	El grupo de la QIV con los grupos de la TIV unificados.
A/Victoria	El grupo de la QIV con los grupos de la TIV unificados.
B/Brisbane*	El grupo de la QIV con el grupo de la TIV1 (que contenía B/Brisbane)
B/Florida†	El grupo de la QIV con el grupo de la TIV2 (que contenía B/Florida).

* (cepa B del linaje Victoria)

† (cepa B del linaje Yamagata)

Para cada una de las cuatro hipótesis individuales (una para cada cepa), el análisis estadístico se basó en el uso del intervalo de confianza (IC) bilateral del 95 % estratificado por edad para la diferencia de medias de los títulos posteriores a la vacunación transformados a \log_{10} entre el (los) grupo(s) de QIV y TIV. El IC estratificado por edad se calculó utilizando un modelo de análisis de varianza (ANOVA) con títulos transformados a \log_{10} . El grupo etario (de 18 a 60 años de edad y de más de 60 años) se utilizó como factor de estratificación en el modelo.

Se demostraba la no inferioridad si se rechazaban las 4 hipótesis nulas individuales, es decir, si se demostraba la no inferioridad para cada cepa. Para cada cepa, el IC bilateral del 95 % de la proporción de GMT (QIV/TIV) debe ser mayor que 1/1,5 (0,667).



Superioridad

Para evaluar la superioridad, se comparó la inmunogenicidad de la QIV en cada grupo etario con la de la TIV del modo siguiente: para cada cepa B, la QIV se comparó con la TIV que no contenía la cepa B en cuestión, como se muestra en la Tabla 6.

Tabla 6: Grupos comparados para cada cepa B en cada grupo etario

Cepas	Comparaciones
B/Brisbane*	El grupo de la QIV con el grupo de la TIV1 (que contenía B/Florida)
B/Florida†	El grupo de la QIV con el grupo de la TIV2 (que contenía B/Brisbane)

* (cepa B del linaje Victoria)
† (cepa B del linaje Yamagata)

Para cada una de las cuatro hipótesis (dos cepas en 2 grupos etarios), la metodología estadística se basaba en el uso del IC bilateral del 95 % para la diferencia de medias de títulos posteriores a la vacunación transformados a \log_{10} entre el (los) grupo(s) de QIV y TIV. El IC se calculó mediante la aproximación normal de los títulos transformados logarítmicamente.

La superioridad quedaba demostrada si se rechazaban las cuatro hipótesis nulas individuales, es decir, si se demostraba la superioridad para cada cepa y en cada grupo etario. Para cada cepa, los IC bilaterales del 95 % de los índices de GMT (QIV/TIV) debían ser inferiores a 1.

1.1.5.2 Respuesta inmunitaria por el método de IHA

En los estudios GQM01 y GQM04, la respuesta inmunitaria se evaluó mediante el método de IHA como se muestra a continuación.

Criterios de valoración

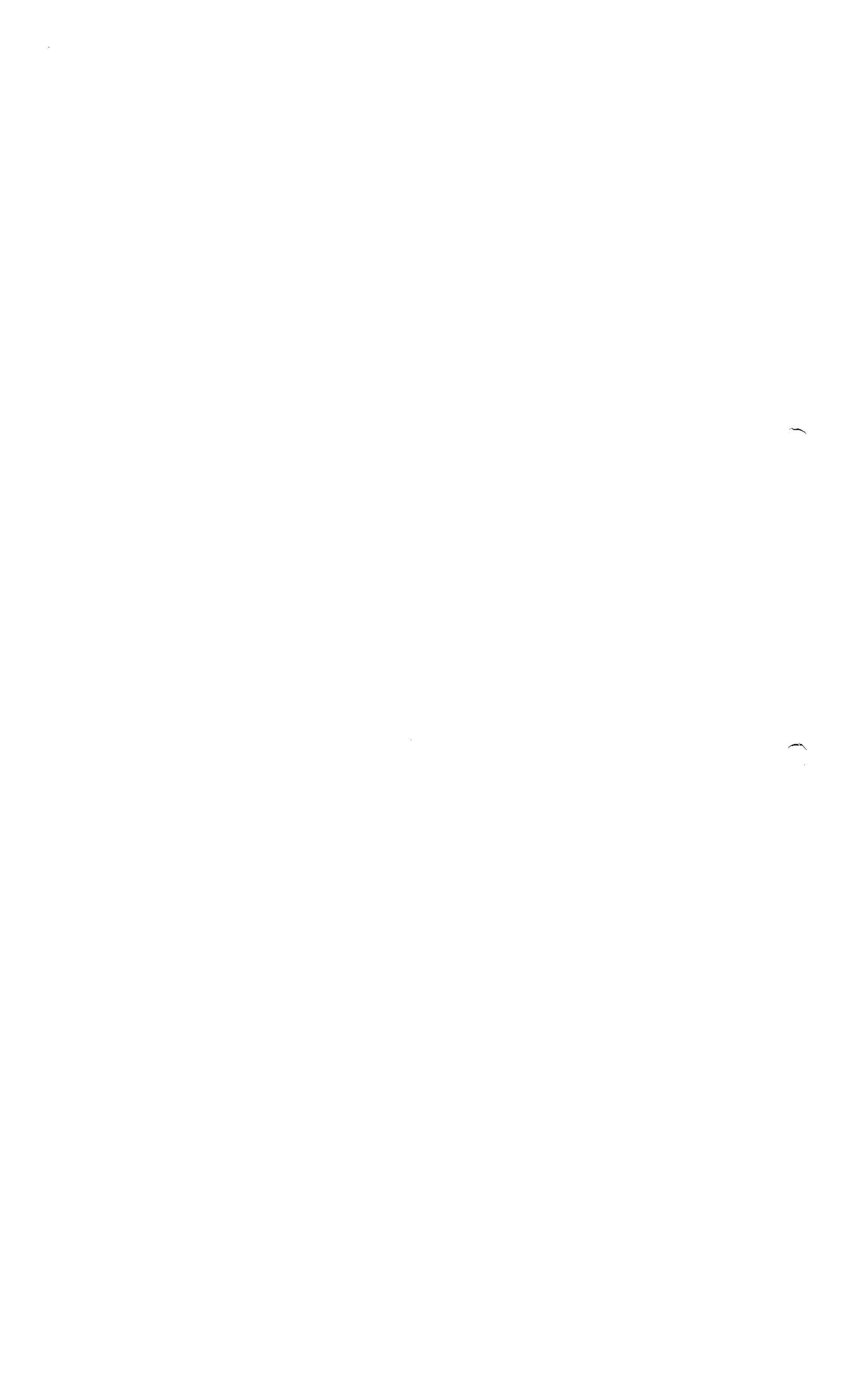
Se evaluó la inmunogenicidad para cada grupo etario utilizando la técnica de IHA en todos los sujetos.

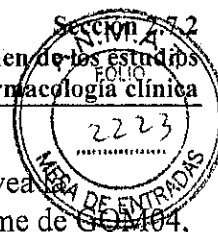
Se evaluaron los títulos anteriores a la vacunación el D0 para todos los sujetos. Se evaluaron los títulos posteriores a la vacunación, 21 días después de la vacunación.

Para cada cepa de la vacuna, los títulos de anticuerpos anti-HA se expresaron como títulos de IHA obtenidos por duplicado, resumidos a nivel de cada sujeto según la media geométrica individual de los duplicados.

Los criterios de valoración derivados que se presentan son los siguientes:

- título individual anti-HA en D0 y D21
- título de IHA detectable, es decir, con un título ≥ 10 (1/dil) en D0 y en D21.
- Proporciones de títulos individuales: D21/D0
- Estado de seroprotección: título ≥ 40 (1/dil) en D21 (Nota: Como las nuevas directrices preliminares sobre vacunas antigripales (2), que no contienen estos criterios, fue publicada durante el transcurso del desarrollo clínico, los criterios no se presentan en esta solicitud pero





están disponibles en los CSR individuales de los estudios GQM01 y GQM04 [vea sección 5.3.5.1 Informe de GQM01, apartado 5.1.2.2 y la sección 5.3.5.1 Informe de GQM04, apartado 5.1.2.2, respectivamente]].

- Seroconversión para los sujetos con un título previo a la vacunación <10 (1/dil): título posterior a la inyección ≥ 40 (1/dil) en D21; o aumento significativo para los sujetos con un título previo a la vacunación ≥ 10 (1/dil): aumento ≥ 4 veces entre el título anterior a la vacunación y el título posterior a la vacunación el D21

Análisis estadísticos para los criterios de valoración secundarios

No se sometió a prueba ninguna hipótesis. Los resultados se describieron para cada grupo etario y de vacuna (y entre los lotes agrupados de QIV para GQM04). Los parámetros principales se describieron con el IC del 95 %.

1.1.5.3 Respuesta inmunitaria por el método de SN

En los estudios GQM01 y GQM04, la respuesta inmunitaria se evaluó mediante el método de SN como se muestra a continuación.

Criterios de valoración

Se determinaron los títulos de anticuerpos neutralizantes para cada cepa gripal con el método de SN en:

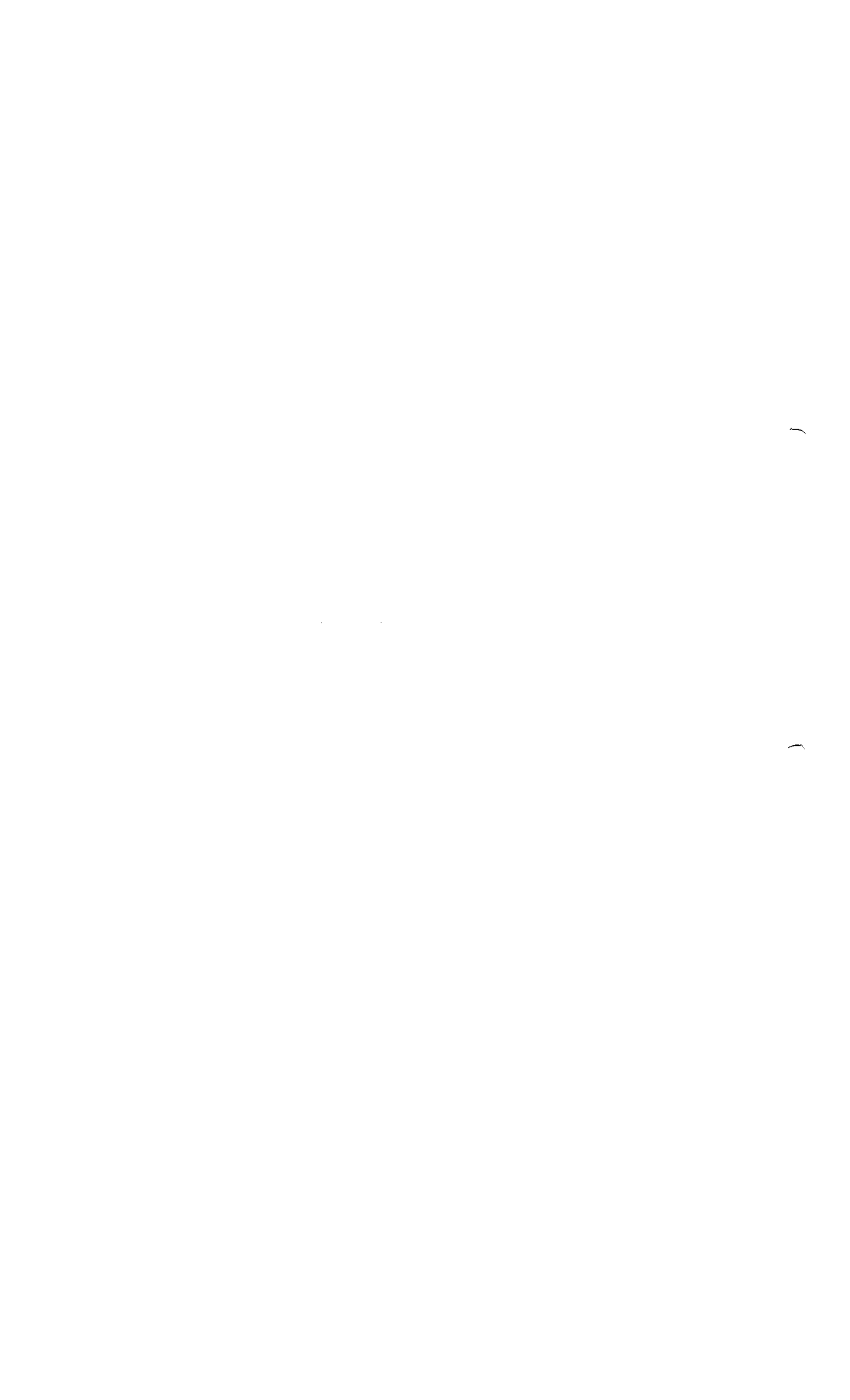
- GQM01: un subconjunto aleatorizado de 300 sujetos (50 por grupo etario y grupo de vacuna).
- GQM04: todos los niños/adolescentes de cada grupo de vacuna.

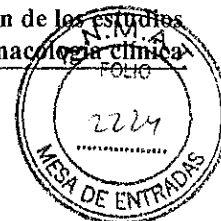
Los títulos se obtuvieron en D0 y D21 y se expresaron para cada cepa gripal como se describe a continuación:

- Título individual de anticuerpos neutralizantes el D0 y el D21.
- Índices de títulos individuales D21/D0
- Aumento de dos y cuatro veces de los títulos desde D0 hasta D21.
- Anticuerpos neutralizantes detectables, es decir, con un título ≥ 10 (1/dil), en D0 y D21
- Títulos de anticuerpos neutralizantes ≥ 20 , ≥ 40 (1/dil) y ≥ 80 [1/dil] en D0 y D21

Análisis estadísticos

No se sometió a prueba ninguna hipótesis. Los resultados se describieron para cada grupo etario y de vacuna (y entre los lotes agrupados de QIV para GQM04). Los parámetros principales se describieron con el IC del 95 %.





2 Resumen de resultados de los estudios individuales

2.1 Estudio GQM01

Se asignaron aleatoriamente un total de 1568 sujetos, y 1563 sujetos completaron el estudio (vea la sección 5.3.5.1 Informe de GQM01, apartado 9, tabla 9.11). Los detalles adicionales de la distribución de sujetos se presentan en la sección 5.3.5.1 Informe de GQM01, apartado 4.1.

El número de sujetos en cada conjunto de análisis se presenta en la sección 5.3.5.1 Informe de GQM01, apartado 9, tabla 9.23. El FAS incluía un total de 1561 sujetos (el 99,6 % [1112/1117] de los sujetos asignados aleatoriamente en el grupo de la QIV, el 100 % [226/226] de los sujetos aleatorizados en el grupo de la TIV1 y el 99,1 % [223/225] de los sujetos aleatorizados en el grupo de la TIV2).

El conjunto de análisis PP incluía un total de 1557 sujetos (el 99,2 % [1108/1117] de los sujetos del grupo de la QIV, el 100 % [226/226] de los sujetos del grupo de la TIV1 y el 99,1 % [223/225] de los sujetos del grupo de la TIV2). Cuatro sujetos incluidos en el FAS se excluyeron del conjunto de análisis PP por los motivos siguientes: inyección del producto incompleta, recepción de medicamentos concomitantes no aprobados y la extracción de sangre del día 21 no se realizó en el intervalo correcto.

Las características demográficas entre el grupo de la QIV y el grupo de la TIV eran comparables (vea la sección 5.3.5.1 Informe de GQM01, apartado 9, tablas 9.30 y 9.31 para más detalles).

2.1.1 Análisis de no inferioridad y de superioridad

No inferioridad

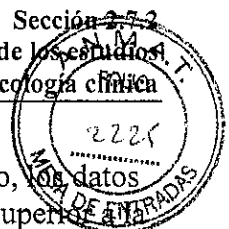
Las GMT generadas por la QIV se compararon con las GMT inducidas por la TIV1 (que contenía la cepa B/Brisbane) y con las GMT generadas por la TIV2 (que contenía la cepa B/Florida) para todos los sujetos del conjunto de análisis PP. Los resultados de las cepas de tipo A se agruparon para ambos grupos de la TIV.

Se alcanzó la no inferioridad para las 4 cepas, ya que el límite inferior del IC bilateral del 95 % estratificado por edad de la proporción de las medias geométricas de los títulos (GMT) posterior a la vacunación entre grupos con QIV y con TIC fue $>1/1,5$ (0,667) para cada cepa. Por lo tanto, la QIV es tan inmunogénica como la TIV para cada una de las 3 cepas gripales compartidas en los adultos y adultos mayores (para más detalles, vea la sección 5.3.5.1 Informe de GQM01, apartado 5.1.1.1.1).

Superioridad

Para la evaluación de la superioridad, se compararon las respuestas a la cepa B/Brisbane en el grupo de la QIV con las respuestas en el grupo de la TIV2 (que contenía la cepa B/Florida); y las respuestas a la cepa B/Florida en el grupo de la QIV se compararon con las respuestas a la TIV1 (que contenía la cepa B/Brisbane) por grupo etario para todos los sujetos incluidos en el FAS.

Las pruebas de superioridad demuestran que la respuesta inmunitaria posterior a la vacunación (según la medición por IHA) con QIV en comparación con la TIV que contiene las cepas B no correspondientes es más alta, ya que el límite inferior del IC bilateral del 95 % de la proporción de



las GMT entre los grupos fue >1 para las 2 cepas B y en cada grupo etario. Por lo tanto, los datos muestran que la QIV puede proporcionar una respuesta inmunitaria contra la gripe B superior a la TIV en ambos grupos etarios (para más detalles, vea la sección 5.3.5.1 Informe de GQM01, apartado 5.1.2.1).

2.1.2 Resultados de inmunogenicidad

Respuesta inmunitaria por el método de IHA

En la Tabla 7 a continuación se presenta un resumen de las respuestas de anticuerpos por el método de HAI a cada cepa del virus de la gripe, en cada grupo de vacuna, de los adultos y de los adultos mayores que recibieron la QIV en los conjuntos de análisis OI.

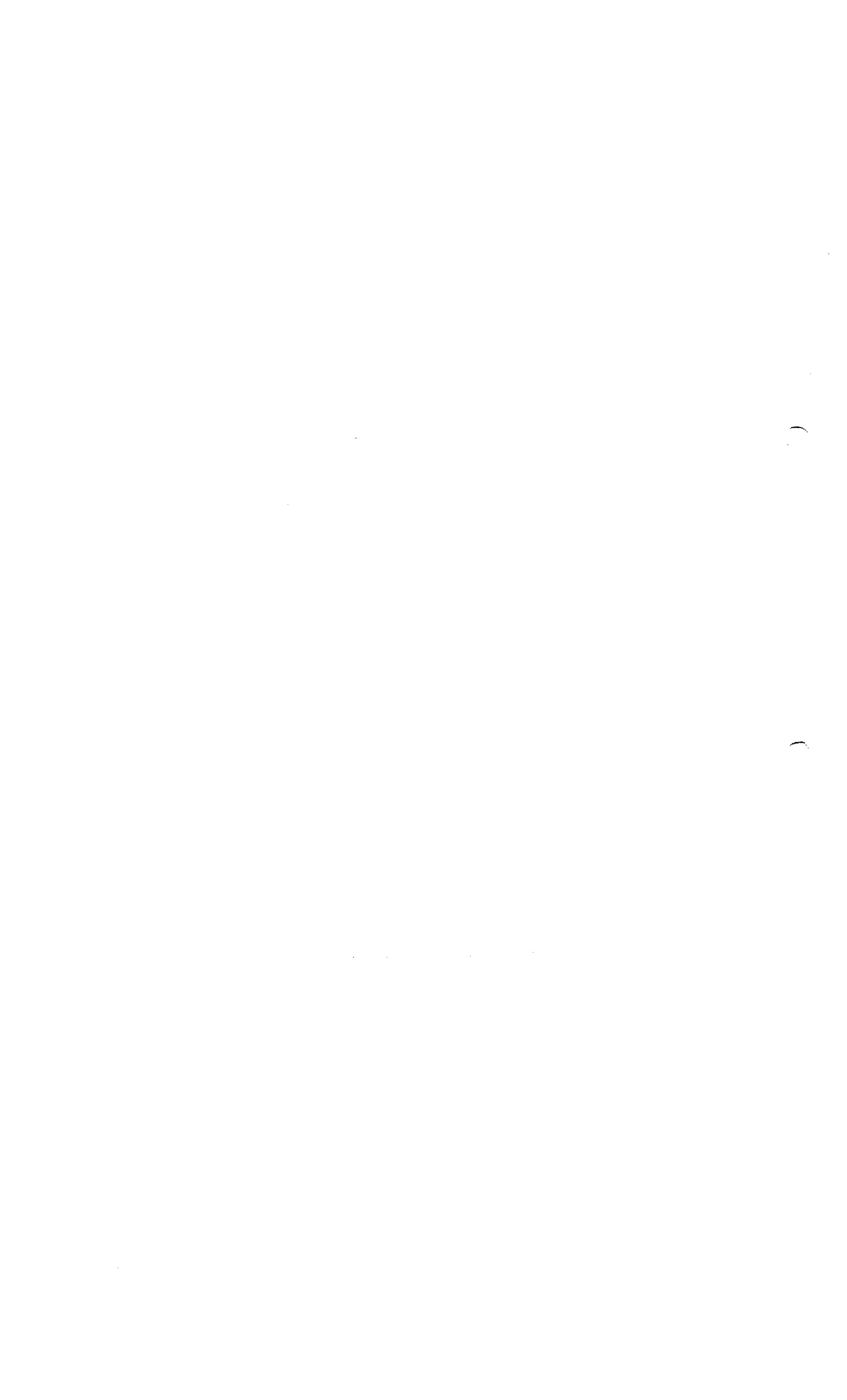


Tabla 7: Estudio GQM01: Resumen de la respuesta de anticuerpos por el método de IHA a la QIV: por grupo etario para cada cepa, otro conjunto de análisis

	18 a 60 años						>60 años		
	A/California/ 7/2009 (H1N1)	A/Victoria/ 0/2009 (H3N2)	B/Brisbane/6 0/2008 (linaje Victoria)	B/Florida/04/ 2006 (linaje Yamagata)	A/California 7/2009 (H1N1)	A/Victoria/21 0/2009 (H3N2)	B/Brisbane/6 0/2008 (linaje Victoria)	B/Florida/04/ 2006 (linaje Yamagata)	
D0									
M	554	556	556	556	554	553	553	554	
Media geométrica (1/dil)	38.5	28.5	53.9	117	29.7	43.1	57.8	93.5	
(IC del 95 %)	(33,0; 44,8)	(24,9; 32,5)	(47,2; 61,5)	(101; 134)	(26,0; 33,9)	(37,4; 49,6)	(51,1; 65,4)	(82,9; 105)	
Sujetos <10 (1/dil) n (%)	183 (33,0)	178 (32,0)	76 (13,7)	41 (7,4)	163 (29,4)	127 (23,0)	79 (14,3)	39 (7,0)	
(IC del 95 %)	(29,1; 37,1)	(28,2; 36,1)	(10,9; 16,8)	(5,3; 9,9)	(25,7; 33,4)	(19,5; 26,7)	(11,5; 17,5)	(5,1; 9,5)	
D21									
M	554	556	556	556	554	553	553	554	
Media geométrica (1/dil)	551	417	657	1536	229	294	278	673	
(IC del 95 %)	(495; 614)	(374; 465)	(599; 722)	(1397; 1688)	(204; 258)	(262; 331)	(253; 305)	(615; 737)	
Sujetos <10 (1/dil): n (%)	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,2)	0 (0,0)	4 (0,7)	2 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	
(IC del 95 %)	(0,0; 0,7)	(0,0; 1,0)	(0,0; 1,0)	(0,0; 0,7)	(0,2; 1,8)	(0,0; 1,3)	(0,0; 0,7)	(0,0; 0,7)	

ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TECNICA
 APODERADA
 SANOFI PASTEUR S. A.



