

	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)
D21/D0 M	554	556	556	556	554	553	553	554
Media geométrica (de la proporción individual)†	14.3	14.6	12.2	13.2	7.71	6.84	4.81	7.20
(IC del 95 %)	(12,3; 16,6)	(12,7; 16,9)	(10,6; 14,1)	(11,5; 15,1)	(6,81; 8,73)	(6,00; 7,78)	(4,25; 5,43)	(6,36; 8,15)
Seroconversión o aumento significativo: n (%)	400 (72,2)	414 (74,5)	385 (69,2)	411 (73,9)	328 (59,2)	313 (56,6)	255 (46,1)	339 (61,2)
(IC del 95 %)	(68,3; 75,9)	(70,6; 78,0)	(65,2; 73,1)	(70,1; 77,5)	(55,0; 63,3)	(52,4; 60,8)	(41,9; 50,4)	(57,0; 65,3)
Seroconversión: n/M1 ‡	163/183	166/178	74/76	39/41	120/163	106/127	70/79	38/39
Aumento significativo: n/M2 §	237/371	248/378	311/480	372/515	208/391	207/426	185/474	301/515

Fuente: Modificado de la sección 5.3.5.1 Informe de GQM01, apartado 9, tabla 9.95

† es decir: aumento de la media geométrica entre D0 y D21

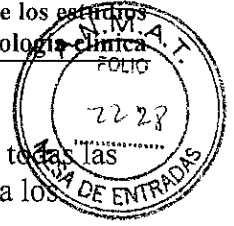
‡ Proporción de sujetos con un título anterior a la vacunación <10 (1/dil) a un título posterior a la vacunación ≥40 (1/dil).

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

M, M1 y M2: número de sujetos con datos disponibles para el criterio de valoración relevante. (Observación: M1 + M2 = M).
n: número de sujetos que experimentaron el criterio de valoración enumerado en las primeras dos columnas.


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.





Para los sujetos que recibieron la QIV, las GMT previas a la vacunación variaban, para todas las cepas, entre 28,5 y 117 para los adultos de 18 a 60 años de edad y entre 29,7 y 93,5 para los adultos mayores.

En el D21 posterior a la vacunación con QIV, las proporciones de las GMT, para todas las cepas, variaban entre 12,2 y 14,6 en los adultos de 18 a 60 años y entre 4,81 y 7,71 para los adultos mayores. Además, entre los que recibieron la QIV, del 69,2 % al 74,5 % de los adultos de 18 a 60 años de edad y del 46,1 % al 61,2 % de los adultos mayores alcanzaron la seroconversión o un aumento significativo en D21.

La respuesta de anticuerpos de IHA a la TIV para cada cepa en ambos grupos etarios para el conjunto de análisis OI se resume en la sección 5.3.5.1 Informe de GQM01, apartado 9, tabla 9.96. No se encontraron diferencias importantes entre las respuestas inmunitarias a la TIV1 y a la TIV2 para las cepas A; por lo tanto, se consideró el análisis de las respuestas agrupadas para estas mismas cepas (vea la sección 5.3.5.1 Informe de GQM01, apartado 9, tabla 9.98 y Tabla 9.100). No obstante, la respuesta de anticuerpos de IHA a la TIV1 se utilizó para la cepa B/Brisbane y la respuesta a la TIV2 se utilizó para la cepa B/Florida.

Para los grupos con la TIV, los resultados siguieron las mismas tendencias que en el grupo de la QIV tanto para las cepas de tipo A, como para las cepas compartidas de tipo B. Para las cepas de tipo B, el resumen de los resultados de GMT y GMTR para los grupos con QIV y con TIV muestra que las GMT eran altas al inicio y aumentaron tras la vacunación, incluso para la TIV que no contenía la cepa de tipo B correspondiente. No obstante, el aumento fue al menos 2 veces (en los adultos mayores) a 3 veces (en los adultos) mayor en los receptores de QIV que en los que recibieron la TIV que no contenía la cepa B.

Los resúmenes de inmunogenicidad para la QIV y la TIV se presentan con más detalle en la sección 5.3.5.1 Informe de GQM01, apartado 5.1.2 y en Pepin S, et al (3).

Respuesta inmunitaria por el método de SN

Los datos de los títulos de anticuerpos neutralizantes se describen a continuación, y se presentan en detalle en la sección 5.3.5.1 Informe de GQM01, apartado 5.1.3.

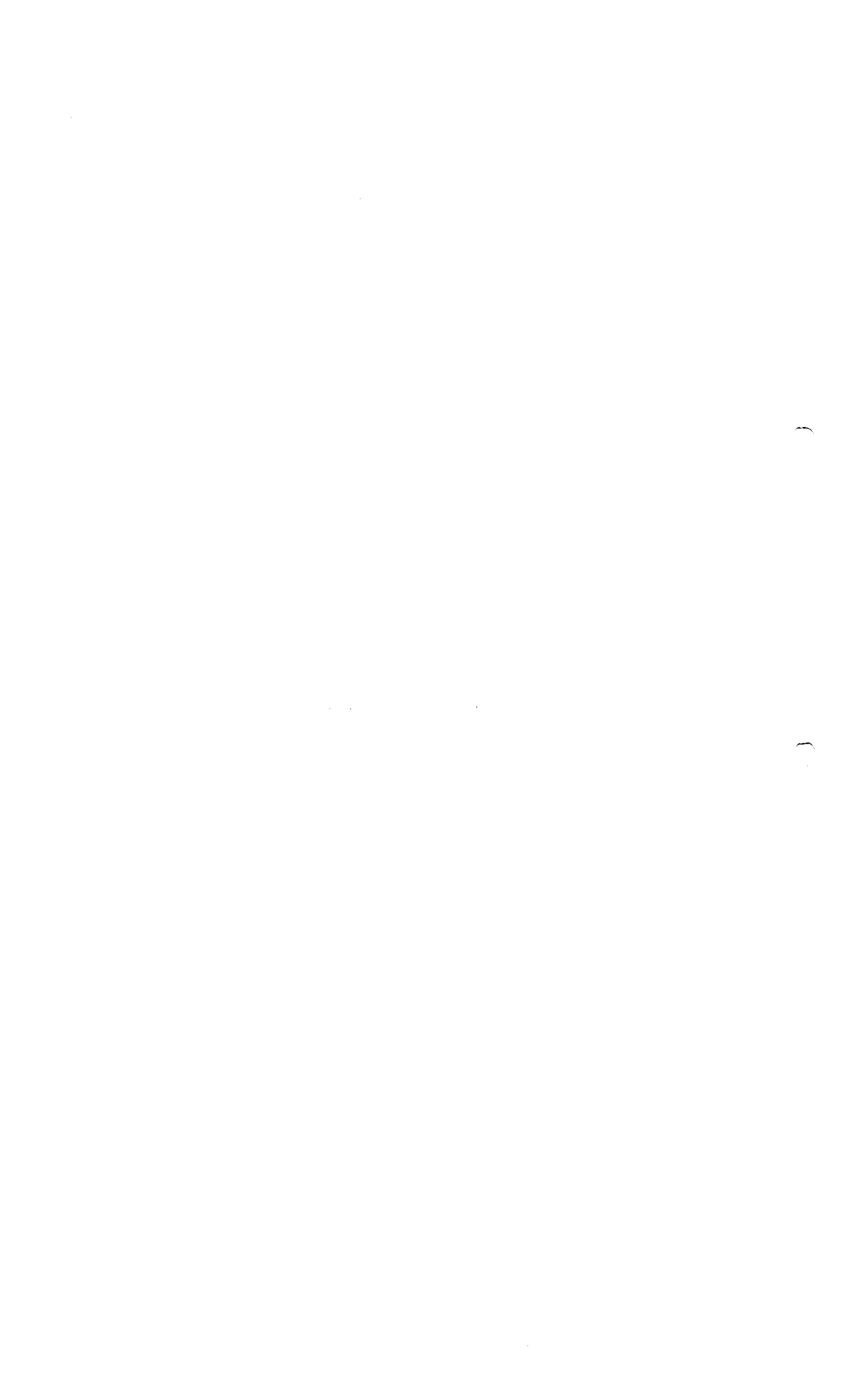


Tabla 8: Estudio GQM01: Resumen de la respuesta de anticuerpos de SN a la QIV por grupo etario para cada cepa, subconjunto del conjunto de análisis completo

	18 a 60 años				>60 años			
	A/California/ 7/2009 (H1N1)	A/Victoria/ 0/2009 (H3N2)	B/Brisbane/60 /2008 (linaje Victoria)	B/Florida/04/ 2006 (linaje Yamagata)	A/California/ 7/2009 (H1N1)	A/Victoria/0/ 2009 (H3N2)	B/Brisbane/60 /2008 (linaje Victoria)	B/Florida/04/ 2006 (linaje Yamagata)
D0: antes de la vacunación								
Datos disponibles (M)	49	49	49	49	51	51	51	51
Media geométrica (GM)	113	41.4	78.3	168	63.7	42.8	82.0	61.5
(IC del 95 %)	(59,7; 214)	(30,7; 55,8)	(50,7; 121)	(102; 275)	(35,5; 114)	(32,2; 56,9)	(57,2; 117)	(40,6; 93,1)
D21: después de la vacunación								
Datos disponibles (M)	49	49	49	49	51	51	51	51
Media geométrica (GM)	3326	233	780	1643	687	127	384	448
(IC del 95 %)	(2405; 4601)	(173; 313)	(530; 1146)	(1093; 2471)	(444; 1064)	(95,5; 168)	(267; 552)	(293; 685)
D21/D0								
Aumento ≥ 4 veces								
%	79.6	51.0	57.1	69.4	56.9	35.3	39.2	54.9
(IC del 95 %)	(65,7; 89,8)	(36,3; 65,6)	(42,2; 71,2)	(54,6; 81,7)	(42,2; 70,7)	(22,4; 49,9)	(25,8; 53,9)	(40,3; 68,9)

Fuente: Modificado de la sección 5.3.5.1 Informe de GQM01, apartado 9, tablas 9.109 a 9.112

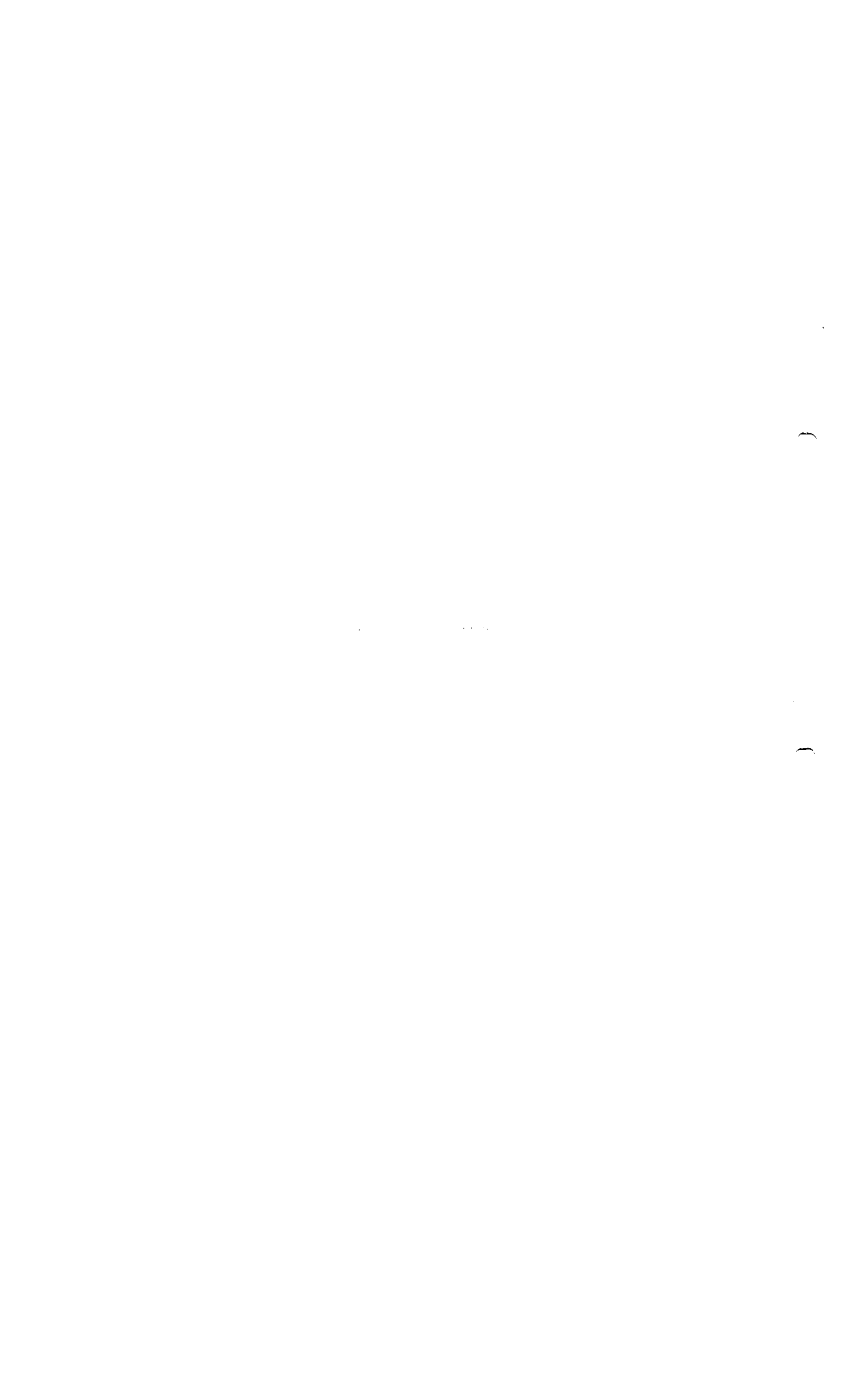
M: número de sujetos disponibles para el criterio de valoración

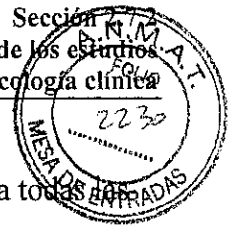
IC: intervalo de confianza.

LLOQ convertido a un valor de 0,5 LLOQ, y >ULOQ convertido a un valor de ULOQ

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.







Para los sujetos que recibieron la QIV, las GMT previas a la vacunación variaban, para todas las cepas, entre 41,4 y 168 para los adultos y entre 42,8 y 82,0 para los adultos mayores.

En el grupo de la QIV, todos los sujetos presentaban títulos de anticuerpos detectables en D21 para todas las cepas. Entre el 96,1 % y el 100 % de los sujetos presentaba títulos de anticuerpos neutralizantes ≥ 40 , excepto para la cepa A/Victoria (H3N2) en los adultos mayores (86,3 %).

Las GMTR en los adultos variaban entre 5,62 y 9,95 para las cepas A/Victoria (H3N2) y de tipo B, y la GMTR para la cepa A/California (H1N1) era alta, de 29,5. Las GMTR en los adultos mayores iban de 2,96 a 10,8 para todas las cepas. Los índices de aumento de 2 y 4 veces fueron más elevados en los adultos que en los adultos mayores.

Los datos de los títulos de anticuerpos neutralizantes para los grupos con TIV se presentan en la sección 5.3.5.1 Informe de GQM01, apartado 9, tablas 9.109 a 9.112. Para los grupos con la TIV, los resultados siguieron las mismas tendencias que en el grupo de la QIV tanto para las cepas de tipo A, como para las cepas compartidas de tipo B. Para las cepas de tipo B, el resumen de los resultados de GMT y GMTR para los grupos con QIV y con TIV muestra que las GMT eran altas al inicio y aumentaron tras la vacunación, incluso para la TIV que no contenía esa cepa de tipo B. No obstante, según los resultados del análisis IHA, el aumento fue al menos 2 veces (en los adultos mayores) a 3 veces (en los adultos) mayor en los receptores de QIV que en los que recibieron la TIV que no contenía la cepa B correspondiente.

2.2 Estudio GQM04

Un resumen de la distribución de los sujetos se presenta en la sección 5.3.5.1 Informe de GQM04, apartado 9, tabla 9.24 y tabla 9.25.

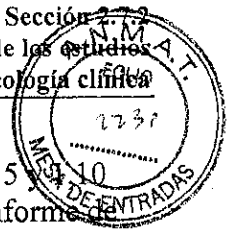
Un total de 1649 adultos y 330 niños/adolescentes fueron asignados aleatoriamente a los grupos de la QIV. De estos, había 546, 554 y 549 adultos y 109, 112 y 109 niños/adolescentes asignados de manera aleatoria a los lotes QIV S4361, QIV S4362 y QIV S4363, respectivamente. Había 56 adultos y 55 niños/adolescentes incluidos en el grupo de la TIV.

La población OI incluía a 1642 (99,6%) adultos y 328 (99,4 %) niños/adolescentes en los grupos de la QIV. En el grupo de la TIV había 56 (100 %) adultos y 54 (98,2 %) niños/adolescentes (vea la sección 5.3.5.1 Informe de GQM04, tabla 9.27 y tabla 9.28, respectivamente).

Las características demográficas se presentan en la sección 5.3.5.1 Informe de GQM04, apartado 9, tabla 9.29 para todos los grupos etarios, y en la tabla 9.30 la tabla 9.31 para los adultos y para los niños/adolescentes, respectivamente. En general, dentro de cada grupo etario, las características demográficas eran comparables entre los grupos de lotes de QIV. El número de sujetos en cada uno de los grupos de lotes de QIV fue similar en términos de datos demográficos, incluyendo la edad, el sexo, el origen étnico y la exposición previa a la gripe o vacunación previa contra la gripe.

2.2.1 Resultados de inmunogenicidad

Se demostró la equivalencia entre todos los grupos etarios (uniformidad de lotes) para cada par de lotes de QIV y para cada cepa, ya que el IC bilateral del 95 % se encontraba entre 1/1,5 (0,667) y



1,5 para cada par de lotes y para cada cepa. La proporción de las GMT varió entre 0,815 y 1,5 para las 4 cepas, es decir, la proporción era cercana al valor 1 (vea la sección 5.3.5.1 Informe de GQM04, apartado 9, tabla 9.93). Se obtuvieron resultados similares en el FAS (vea la sección 5.3.5.1 Informe de GQM04, apartado 9, tabla 9.94). Por lo tanto, se presentan los datos agrupados de inmunogenicidad de la QIV.

Respuesta inmunitaria por el método de IHA

Se presenta un resumen de las respuestas de anticuerpos de IHA a cada cepa del virus de la gripe en cada grupo de vacuna (lotes de vacuna QIV agrupados [todas las QIV] y TIV) en la Tabla 9 y la Tabla 10 para los adultos y los niños/adolescentes, respectivamente, en el conjunto de análisis OI.

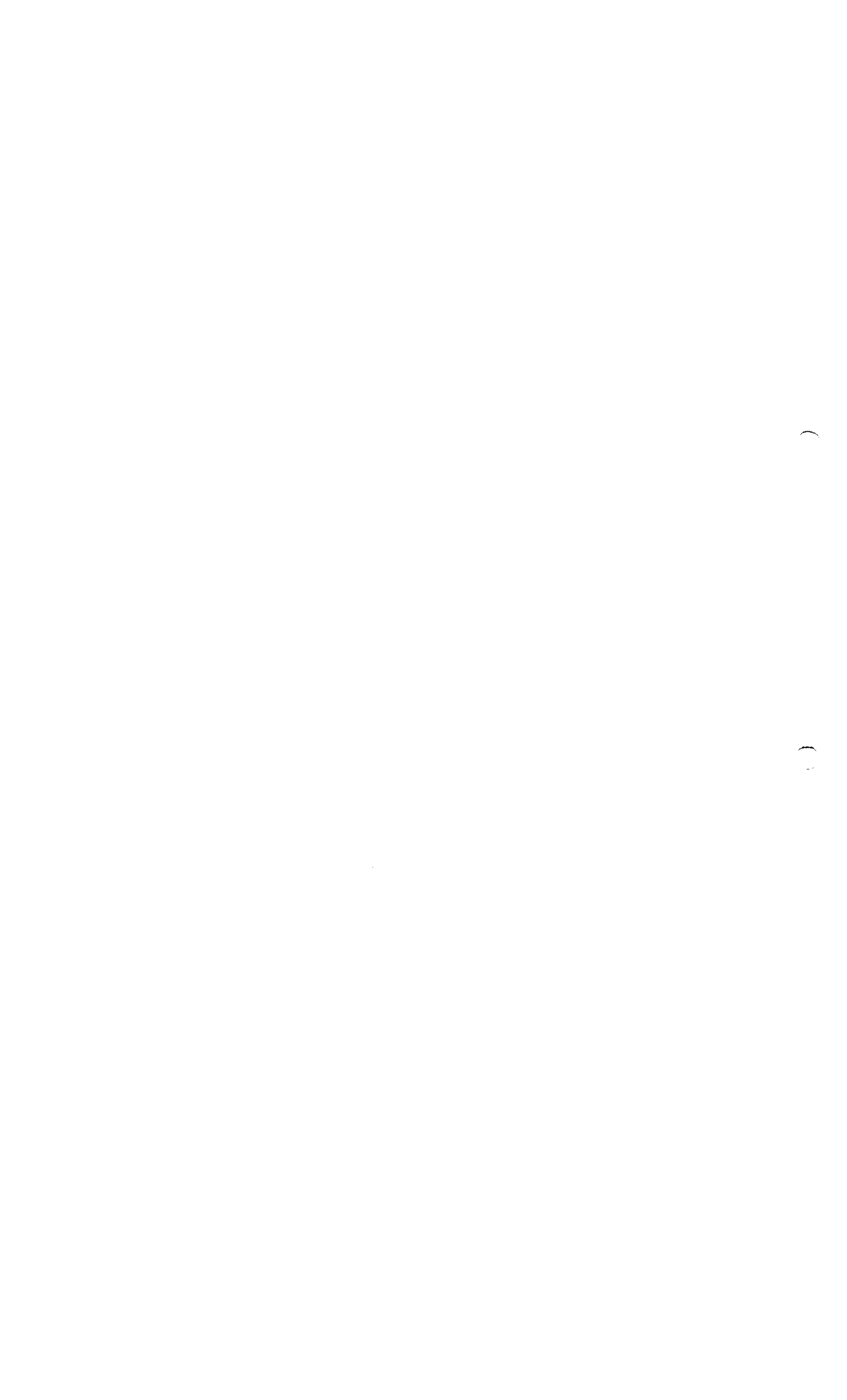


Tabla 9: Estudio GQM04: Resumen de la respuesta de anticuerpos de IHA: por vacuna para cada cepa, de 18 a 60 años de edad, otro conjunto de análisis de inmunogenicidad

	Todas las QIV						TIV			
	A/California/ 7/2009 (H1N1)	A/Victoria/21 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 (Victoria)	B/Florida/04/ 2006 (Yamagata)		
D0	M	1633	1633	1637	56	56	56	56		
	Media geométrica (1/dil)	96.9	104	310	141	115	91.1	400		
	(IC del 95 %)	(89,0; 105)	(96,9; 113)	(288; 335)	(91,9; 215)	(74,9; 177)	(62,3; 133)	(278; 576)		
	Sujetos <10 (1/dil): n (%)	234 (14,3)	63 (3,9)	33 (2,0)	2 (3,6)	3 (5,4)	3 (5,4)	1 (1,8)		
	(IC del 95 %)	(12,6; 16,1)	(3,0; 4,9)	(1,4; 2,8)	(0,4; 12,3)	(1,1; 14,9)	(1,1; 14,9)	(0,0; 9,6)		
D21	M	1637	1633	1637	56	56	56	56		
	Media geométrica (1/dil)	891	1043	2599	934	846	851	1264		
	(IC del 95 %)	(842; 943)	(990; 1100)	(2475; 2729)	(670; 1301)	(602; 1188)	(606; 1195)	(854; 1871)		
	Sujetos <10 (1/dil): n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)		
	(IC del 95 %)	(0,0; 0,2)	(0,0; 0,2)	(0,0; 0,2)	(0,0; 6,4)	(0,0; 6,4)	(0,0; 6,4)	(0,0; 6,4)		

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.





Sanofi Pasteur
481 Vacuna antigripal tetavalente (virión fraccionado, inactivada)

	Todas las QIV						TIV			
	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 (Victoria)	B/Florida/04/ 2006 (Yamagata)		
D21/D0 M	1637	1633	1633	1637	56	56	56	56		
Media geométrica (de la proporción individual)†	9.20	7.33	9.99	8.38	6.64	7.34	9.34	3.16		
(IC del 95 %)	(8,45; 10,0)	(6,76; 7,94)	(9,22; 10,8)	(7,77; 9,03)	(4,05; 10,9)	(4,50; 11,9)	(5,63; 15,5)	(2,25; 4,44)		
Seroconversión o aumento significativo: n (%)	1041 (63,6)	968 (59,3)	1086 (66,5)	1078 (65,9)	26 (46,4)	33 (58,9)	31 (55,4)	25 (44,6)		
(IC del 95 %)	(61,2; 65,9)	(56,8; 61,7)	(64,2; 68,8)	(63,5; 68,1)	(33,0; 60,3)	(45,0; 71,9)	(41,5; 68,7)	(31,3; 58,5)		
Seroconversión: n/M1 ‡	222/234	120/131	63/63	33/33	2/2	3/3	3/3	1/1		
Aumento significativo: n/M2 §	819/1403	848/1502	1023/1570	1045/1604	24/54	30/53	28/53	24/55		

Fuente: Modificado de la sección 5.3.5.1 Informe de QM04, apartado 9, tabla 9.95

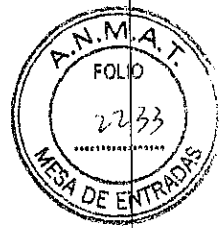
‡ Proporción de sujetos con un título previo a la vacunación <10 (1/dil) a un título posterior a la vacunación ≥40 (1/dil)

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

M, M1 y M2: número de sujetos con datos disponibles para el criterio de valoración relevante. (Observación: M1 + M2 = M).

n: número de sujetos que experimentaron el criterio de valoración enumerado en las primeras dos columnas.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.



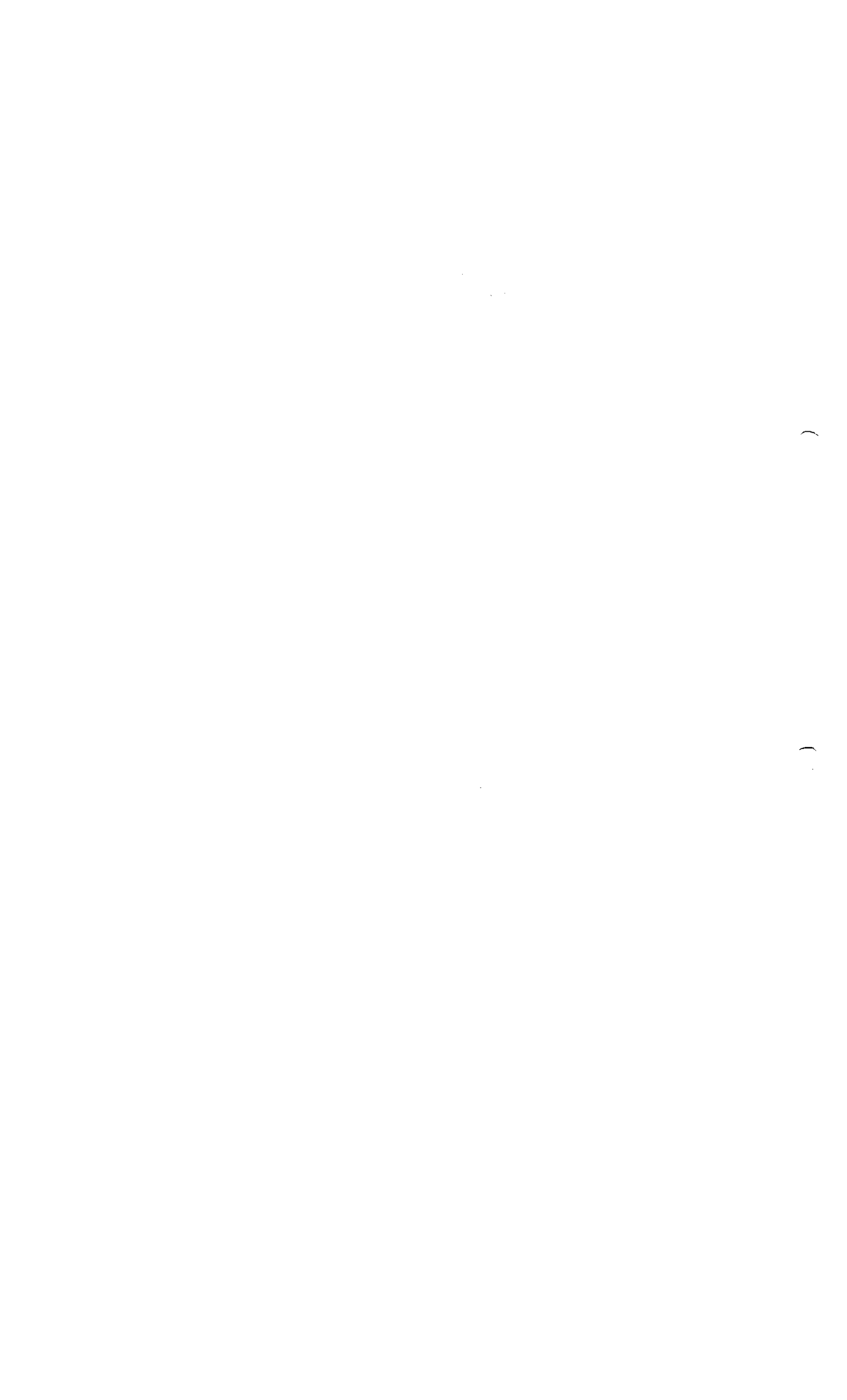
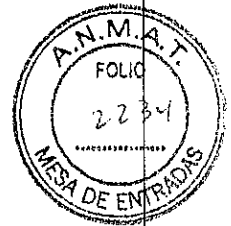
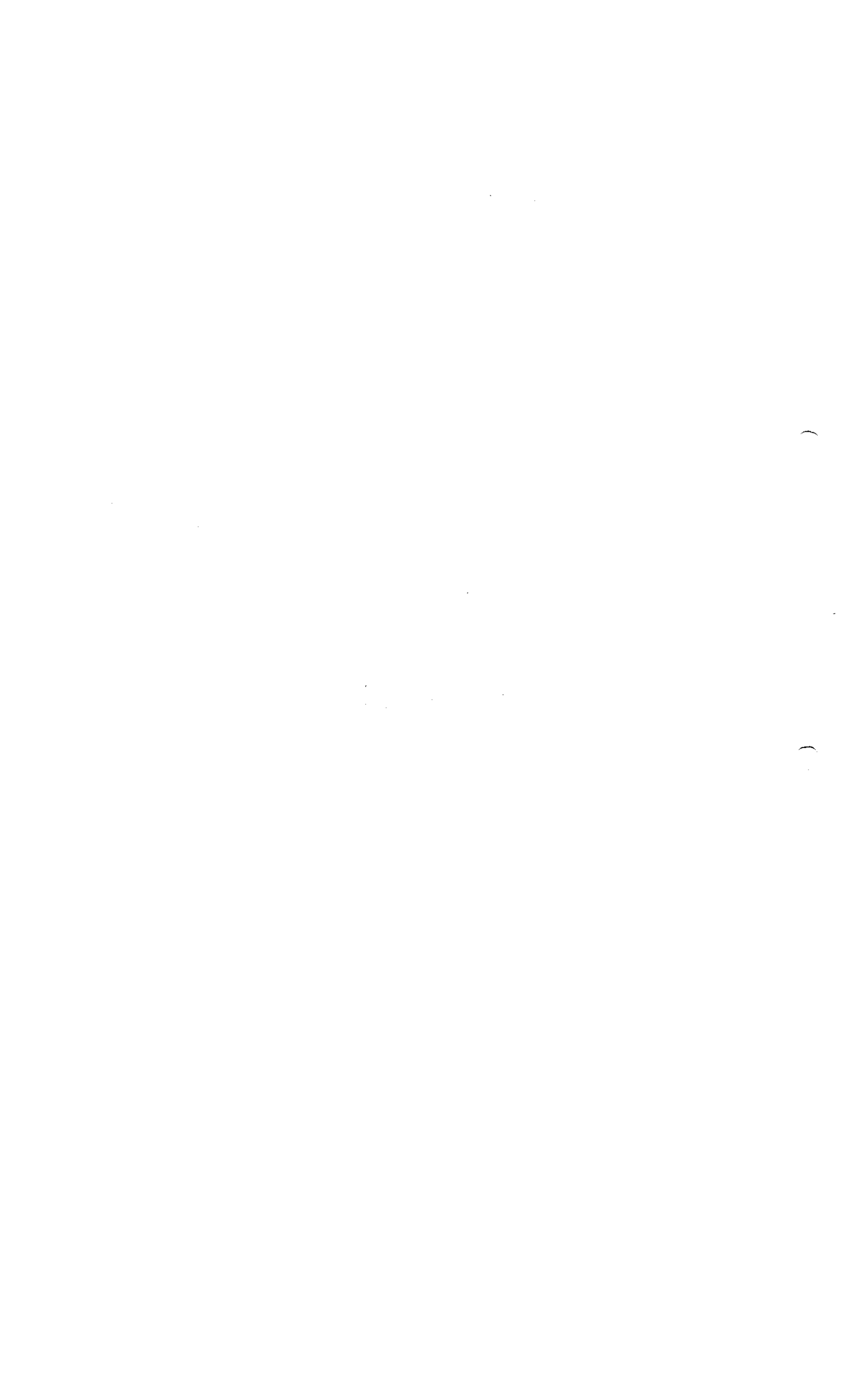


Tabla 10: Estudio GQM04: Resumen de la respuesta de anticuerpos por el método de IHA: por vacuna para cada cepa, de 9 a 17 años de edad, otro conjunto de análisis de inmunogenicidad

	Todas las QIV						TIV				
	A/California/ 7/2009 (H1N1)	A/Victoria/21 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	327	327	328	54	54	54	54			
	Media geométrica (I/dil)	134	208	75.1	312	178	98.9	223			
	(IC del 95 %)	(113; 159)	(176; 246)	(63,5; 88,7)	(207; 470)	(108; 294)	(66,4; 147)	(132; 378)			
	Sujetos <10 (I/dil): n (%)	30 (9,2)	12 (3,7)	28 (8,6)	2 (3,7)	5 (9,3)	5 (9,3)	3 (5,6)			
	(IC del 95 %)	(6,3; 12,8)	(1,9; 6,3)	(5,8; 12,1)	(0,5; 12,7)	(3,1; 20,3)	(3,1; 20,3)	(1,2; 15,4)			
D21	M	327	327	328	54	54	54	54			
	Media geométrica (I/dil)	1608	1549	1755	2006	1720	1644	849			
	(IC del 95 %)	(1426; 1812)	(1405; 1708)	(1553; 1984)	(1586; 2538)	(1262; 2343)	(1147; 2357)	(557; 1294)			
	Sujetos <10 (I/dil): n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)			
	(IC del 95 %)	(0,0; 1,1)	(0,0; 1,1)	(0,0; 1,1)	(0,0; 6,6)	(0,0; 6,6)	(0,0; 6,6)	(0,0; 6,6)			

ROCXANA (MONTEMILONE)
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.





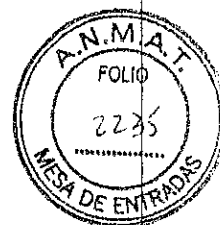
	Todas las QIV						TIV		
	A/California/ 7/2009 (H1N1)	A/Victoria/ 0/2009 (H3N2)	B/Brisbane/6 0/2008 (linaje Victoria)	B/Florida/04/ 2006 (linaje Yamagata)	A/California/ 7/2009 (H1N1)	A/Victoria/21 0/2009 (H3N2)	B/Brisbane/6 0/2008 (linaje Victoria)	B/Florida/04/ 2006 (linaje Yamagata)	
D21/D0 M	327	327	327	328	54	54	54	54	
Media geométrica (de la proporción individual) †	12.0	7.46	23.4	19.4	6.43	9.64	16.6	3.80	
(IC del 95 %)	(10,2; 14,0)	(6,29; 8,85)	(19,6; 27,8)	(16,3; 23,2)	(4,35; 9,50)	(5,75; 16,1)	(10,7; 25,8)	(2,69; 5,37)	
Seroconversión o aumento significativo: n (%)	254 (77,7)	202 (61,8)	274 (83,8)	278 (84,8)	38 (70,4)	34 (63,0)	43 (79,6)	27 (50,0)	
(IC del 95 %)	(72,8; 82,1)	(56,3; 67,1)	(79,3; 87,6)	(80,4; 88,5)	(56,4; 82,0)	(48,7; 75,7)	(66,5; 89,4)	(36,1; 63,9)	
Seroconversión: n/M1 †	26/30	12/12	26/28	32/34	2/2	5/5	5/5	3/3	
Aumento significativo: n/M2 §	228/297	190/315	248/299	246/294	36/52	29/49	38/49	24/51	

Fuente: Modificado de la sección 5.3.5.1 Informe de GQM04, apartado 9, tabla 9.96

† 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 aumento ≥4 veces del título
M, M1 y M2: número de sujetos con datos disponibles para el criterio de valoración relevante. (Observación: M1 + M2 = M).
n: número de sujetos que experimentaron el criterio de valoración enumerado en las primeras dos columnas.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.





Para los sujetos que recibieron la QIV, las GMT previas a la vacunación variaban entre 75,1 y 208 para los niños/adolescentes.

En el D21 posterior a la vacunación con QIV, las proporciones de las GMT, para todas las cepas, variaban entre 7,33 y 9,9 en los adultos y entre 7,46 y 23,4 para los niños/adolescentes. Además, del 59,3 % al 66,5 % de los adultos y del 61,8 % al 77,7 % de los niños/adolescentes que recibieron la QIV alcanzaron la seroprotección o un aumento significativo en D21.

En los niños/adolescentes, los resultados muestran un aumento en todos los parámetros en D21 en comparación con D0 que es igual o superior a los observados en los adultos. En el grupo de la QIV, las GMTR son más altas en los niños que las observadas en los adultos para las cepas B/Florida y B/Brisbane. Esto se podría deber a que los niños/adolescentes han estado menos expuestos a estas cepas durante los años anteriores que los adultos. Esto muestra que una dosis (con 0,5 mL) es suficiente para inducir una respuesta inmunitaria adecuada en niños/adolescentes.

Respuesta inmunitaria por el método de SN

Los datos de anticuerpos neutralizantes para los niños/adolescentes del grupo de la QIV se presentan en la Tabla 11 y se describe a continuación. Para más detalles, vea la sección 5.3.5.1 Informe de GQM04, apartado 5.1.3.1. Los datos completos de la respuesta de anticuerpos de SN para el grupo de la QIV y el grupo de la TIV se presentan en la sección 5.3.5.1 Informe de GQM04, apartado 9, tablas 9.121 a 9.124.

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

	9 a 17 años			
	A/California/7/2009 (H1N1)	A/Victoria/210/2009 (H3N2)	B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)	B/Florida/04/2006 (linaje Yamagata)
D0: antes de la vacunación				
Datos disponibles (M)	327	328	328	328
Media geométrica (GM)	379	73.6	58.8	102
(IC del 95 %)	(306; 471)	(65,9; 82,1)	(49,4; 70,0)	(84,0; 124)
D21: después de la vacunación				
Datos disponibles (M)	327	327	327	327
Media geométrica (GM)	5544	360	1448	2690
(IC del 95 %)	(4924; 6241)	(328; 395)	(1236; 1697)	(2323; 3116)
D21/D0				
Aumento ≥ 4 veces				
%	76.7	50.5	82.0	86.2
(IC del 95 %)	(71,7; 81,2)	(44,9; 56,0)	(77,4; 86,0)	(82,0; 89,8)

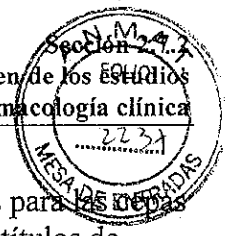
Fuente: 5.3.5.1 Informe de GQM04, apartado 9, tablas 9.121 a 9.124

M: número de sujetos disponibles para el criterio de valoración

IC: intervalo de confianza.

LLOQ convertido a un valor de 0,5 LLOQ, y >ULOQ convertido a un valor de ULOQ





Para el grupo de la QIV, antes de la vacunación, del 10,1 % al 13,4 % de los sujetos para las cepas A/H1N1 y de tipo B, y el 0,9 % de los sujetos para la cepa A/H3N2 no presentaban títulos de anticuerpos detectables.

Todos los sujetos presentaban títulos de anticuerpos neutralizantes detectables en D21 para las cepas A, y el 99,7 % de los sujetos presentaba títulos de anticuerpos detectables para las cepas B. Del 99,1 % al 99,7 % de los sujetos presentaba títulos de anticuerpos neutralizantes ≥ 40 para las cepas A, y del 97,6 % al 98,5 % de los sujetos los presentaban para las cepas B. Las GMTR fueron de 14,4, 4,91, 24,7 y 26,5 para las cepas A/California, A/Victoria, B/Brisbane y B/Florida, respectivamente. De forma similar, las tasas de aumento de 2 y 4 veces fueron mayores para las cepas A/H1N1 y de tipo B que para la cepa A/H3N2.

Para los grupos de la TIV, los resultados siguieron las mismas tendencias que en el grupo de la QIV tanto para las cepas de tipo A, como para las cepas compartidas de tipo B. Para las cepas de tipo B, las GMT y GMTR para los grupos con QIV y con TIV muestran que las GMT eran altas al inicio y aumentaron tras la vacunación, incluso para la TIV que no contenía esa cepa de tipo B. No obstante, según los resultados del análisis de IHA, el aumento fue al menos 5 veces mayor en el grupo de la QIV en comparación con las respuestas a la TIV que no contenía la cepa de tipo B.

2.3 Conclusiones

En estos dos estudios realizados con el producto QIV elaborado con el proceso inicial del DS, se pueden obtener las siguientes conclusiones sobre inmunogenicidad:

- Una dosis de QIV fue tan inmunogénica como una dosis de la vacuna TIV de comparación para las 3 cepas gripales compartidas, tanto en adultos como adultos mayores, según la evaluación mediante los títulos de IHA. La adición de una cuarta cepa en la formulación de la vacuna no interfirió con la respuesta inmunitaria a las demás cepas.
- La QIV demostró una inmunogenicidad superior a la de la TIV para la cepa B adicional.
- Una dosis de 0,5 mL de QIV indujo una fuerte respuesta inmunitaria en todos los grupos etarios a partir de los 9 años de edad.
- En el estudio GQM04, los resultados de inmunogenicidad (con base en el método de IHA) en los niños/adolescentes de 9 a 17 años de edad fueron comparables a los del grupo de adultos. Los niños/adolescentes alcanzaron la seroconversión y/o un aumento significativo en una proporción similar o superior a los adultos, y las GMTR fueron más altas que las de los adultos.

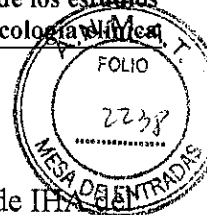
3 Comparación y análisis de los resultados en todos los estudios

No se realizó ninguna comparación entre todos los estudios.

4 Estudios especiales

No se aplica, dado que no se realizaron estudios especiales con la QIV.





5 Metodología de las pruebas inmunológicas

En esta sección se resumen las características principales y el desempeño del análisis de IHA del virus de la gripe, del análisis de NT del virus de la gripe (también denominado análisis de SN) y la titulación de anti-NA mediante ELLA. El análisis de IHA fue realizado por Global Clinical Immunology (GCI) en Swiftwater, Pensilvania, EE. UU. y/o por Focus Diagnostics Inc., Cypress California, EE. UU., el análisis de NT se realizó en GCI para todos los estudios, y el ELLA se realizó en Focus Diagnostics para todos los estudios.

Los métodos se utilizaron para evaluar las muestras de los estudios clínicos descritos en este expediente con vistas a evaluar la inmunogenicidad de la QIV de Sanofi Pasteur. Los detalles específicos de estos análisis se pueden encontrar en la sección 5.3.5.4 Metodología serológica.

5.1 Prueba de IHA del virus de la gripe

5.1.1 Principio de la prueba

La prueba de IHA del virus de la gripe se basa en la capacidad de los anticuerpos antigripales específicos de inhibir la aglutinación de eritrocitos (RBC) inducida por la HA del virus gripal. Los sueros que se van a analizar se tratan previamente para eliminar los inhibidores no específicos y las hemaglutininas antiespecie, que podrían interferir en los resultados de la prueba.

La HA del virus de gripe provocará la aglutinación de RBC de diferentes orígenes. Los sueros de personas que han sido vacunadas con éxito contra la gripe, o que han padecido la enfermedad, contendrán anticuerpos contra estos antígenos de HA. Se incuban diluciones en serie de suero con el antígeno gripal. Los anticuerpos presentes en la muestra de suero inhibirán la aglutinación de RBC cuando se añade antígeno del virus gripal a la prueba. El criterio de valoración de la prueba es la dilución más alta de suero a la que se produce la inhibición completa de la hemaglutinación.

5.1.2 Resumen del procedimiento de la prueba

Las muestras de suero y los sueros de control de calidad se incubaron con neuraminidasa Sigma de tipo III para eliminar los inhibidores no específicos. Luego se realizó la adsorción de aglutininas antiespecie espontáneas incubando las muestras de suero y el suero de control de calidad con una suspensión de eritrocitos. Posteriormente, se procedió a la centrifugación de las mezclas y se recolectaron los sobrenadantes que contenían los sueros tratados para someterlos a prueba. Diez diluciones dobles (comenzando con 1:10) de las muestras de suero tratadas y de los sueros de control de calidad se incubaron con una solución de virus de la gripe previamente titulada en una concentración de 4 unidades de hemaglutinación (UHA)/25 µL. No se agregó solución de virus gripal a los pocillos de control que contenían solo suero y eritrocitos. A continuación, se incubó la mezcla y se agregó una suspensión de eritrocitos. Una vez finalizada la incubación, se procedió a la lectura de los resultados. El criterio de valoración de la prueba es la dilución de suero más alta a la que se produjo una inhibición completa de la hemaglutinación. Cada muestra de suero se tituló por duplicado de manera independiente y se informaron los dos valores, que no diferían entre sí en más de una dilución doble. La media geométrica del título entre los 2 valores se calculó al momento de realizar el análisis estadístico. El límite inferior de cuantificación (LLOQ) se estableció en la dilución más baja utilizada en la prueba, 1:10. Los títulos que estaban por debajo de este nivel se informaron como <10 (1/dil). Consulte la

