



sección 5.3.5.4 Metodología serológica, para obtener más información sobre el procedimiento del análisis de IHA.

La prueba de IHA del virus de la gripe fue realizada por GCI para los estudios GQM01 y GQM11, y por Focus Diagnostics para los estudios GQM02, GQM04 y GQM09.

5.2 Prueba de neutralización del virus de la gripe

5.2.1 Principio de la prueba

La NT del virus de la gripe es un análisis funcional in vitro que mide el nivel de anticuerpos neutralizantes en suero humano que inhiben la infección de las células Madin-Darby de riñón canino por el virus de la gripe. Los sueros diluidos en diluciones dobles en serie se incuban previamente con 100 DICT₅₀ (dosis infecciosas del 50 % en cultivo de tejido)/50 µL de virus gripal antes de la adición de células MDCK. Tras una noche de incubación, se fijan las células y la presencia del virus de la gripe se indica y determina mediante la cuantificación de la nucleoproteína (NP) del virus en las células infectadas mediante inmunoensayo enzimático (ELISA). La ausencia de infectividad constituye una reacción de neutralización positiva e indica la presencia de anticuerpos neutralizantes específicos para el virus gripal en los sueros humanos.

5.2.2 Resumen del procedimiento de la prueba

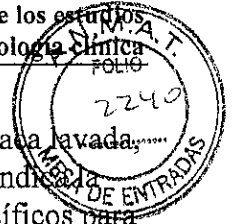
Antes de realizar la prueba, se inactivaron las muestras de prueba a 56 °C durante 30 minutos (para inactivar el complemento endógeno) y se almacenaron a ≤-20 °C.

Los sueros diluidos en serie se incubaron con una cantidad estándar de virus antes de añadir las células MDCK. Tras una noche de incubación, no se detectaron virus no neutralizados mediante la medición de la producción de NP viral, producto de la replicación del virus, con el uso de una técnica ELISA para la detección de antígenos. Los anticuerpos neutralizantes de HA del virus de la gripe en el suero inhiben la infección viral de las células MDCK, es decir, la ausencia de infectividad constituye una reacción positiva e indica la presencia de anticuerpos específicos para el virus en la muestra de suero. Los resultados de densidad óptica (DO) de la prueba ELISA, medidos por espectrofotometría, son inversamente proporcionales a la concentración de anticuerpos en suero. Consulte la sección 5.3.5.4 Metodología serológica, para más información sobre el procedimiento del análisis de NT.

5.3 Titulación de anticuerpos antineuraminidasa mediante el análisis con lectinas ligadas a enzimas

5.3.1 Principio de la prueba

El ELLA mide los anticuerpos inhibidores de neuraminidasa (NI) mediante la cuantificación de la actividad enzimática utilizando aglutinina de maní (PNA) para la unión a los restos terminales de galactosa expuestos después de la escisión enzimática mediada por NA de la fetuina. En resumen, se añaden diluciones en serie de suero y una cantidad estándar de virus por duplicado a los pocillos de una placa de 96 pocillos recubierta con fetuina. Esta mezcla se incubó durante la noche



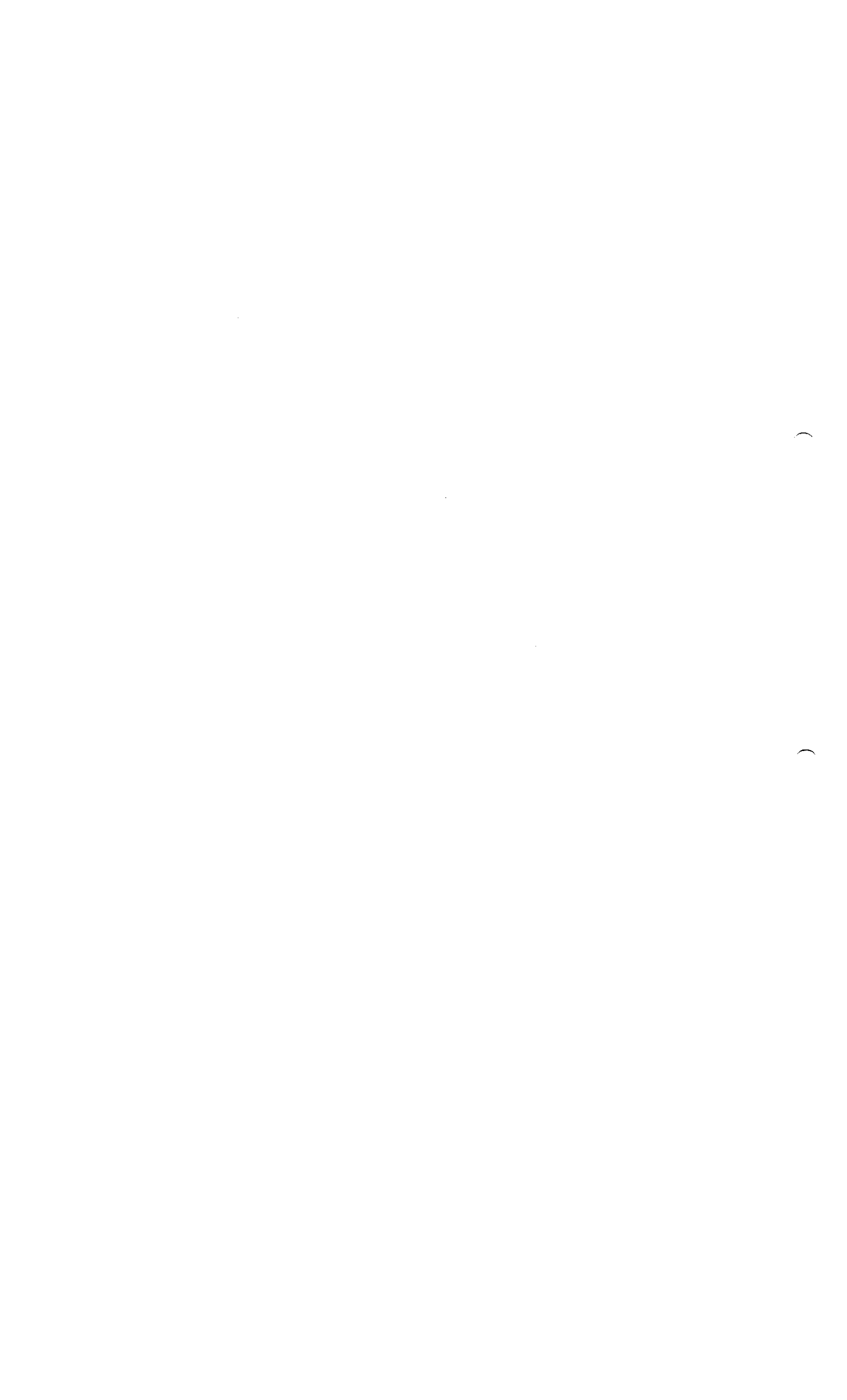
y, al día siguiente, se añade la aglutinina de maní (PNA) conjugada a peroxidasa a la placa lavada, a continuación se realizan los pasos en los que se revela el color. La ausencia de color indica inhibición de la actividad de NA debido a la presencia de anticuerpos inhibidores específicos para NA. El título de cada determinación es la inversa de la última dilución con una DO igual o menor que el punto medio entre la DO media de los pozos de control que solo contienen el virus y la DO media de los pocillos de fondo en cada placa.

5.3.2 Resumen del procedimiento de la prueba

Los sueros diluidos en serie y los controles se diluyeron y transfirieron a las placas recubiertas con fetuina. A continuación, se añadió una cantidad estandarizada de virus y se incubaron las placas. Después de los pasos de lavado necesarios, se añadió PNA conjugada a peroxidasa a todos los pocillos y se incubaron las placas. Se realizaron los pasos de lavado y, a continuación, se añadió el sustrato dihidrocloruro de O-fenilendiamina (OPD). Se detuvo la reacción mediante el agregado de ácido sulfúrico y se midió la densidad óptica mediante espectrofotometría. El título de cada determinación fue la inversa de la última dilución con una DO igual o menor que el punto medio entre la DO media de los pozos de control que solo contienen el virus y la DO media de los pocillos de fondo en cada placa. Consulte la sección 5.3.5.4 Metodología serológica para más información sobre el procedimiento del análisis ELLA.

6 Anexo

No hay anexos en este documento.





7 Lista de referencias

- 1 European Medicines Agency (EMA) and Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Note for Guidance on the Clinical Evaluation of Vaccines. London, 17 May 2005. CHMP/VWP/164653/2005. Page 4.
- 2 European Medicines Agency (EMA) and Committee for Human Medicinal Products (CHMP). Guideline on influenza vaccines. London. 25 July 2014. EMA/CHMP/VWP/457259/2014. Page 16.
- 3 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.



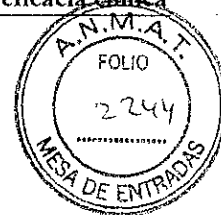
Sección 2.7.3 Resumen de eficacia clínica


Índice

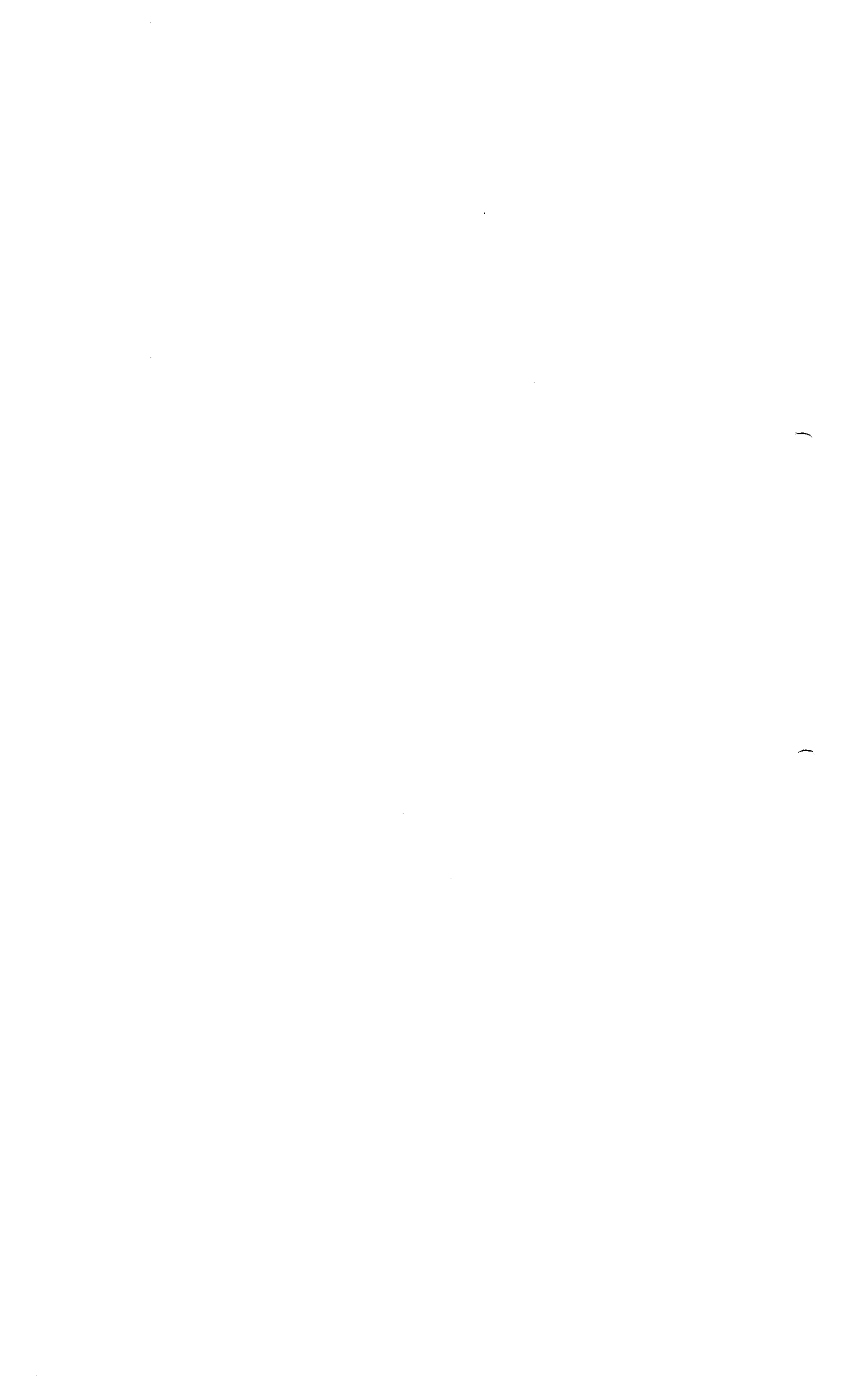
Lista de tablas	4
Lista de figuras	6
Lista de abreviaturas.....	9
Preámbulo	11
1 Antecedentes y panorama de eficacia clínica.....	11
1.1 Panorama de los estudios de eficacia clínica	11
1.2 Metodología	18
1.2.1 Evaluaciones de inmunogenicidad	18
1.2.2 Recolección de datos	18
1.2.3 Manejo de los datos	19
1.3 Métodos bioestadísticos generales de análisis	19
1.3.1 Conjuntos de análisis utilizados en los estudios	19
1.3.2 Métodos estadísticos.....	20
1.3.2.1 Análisis de equivalencia.....	20
1.3.2.2 Análisis de no inferioridad	21
1.3.2.3 Análisis de superioridad	22
1.3.2.4 Análisis descriptivos	23
1.3.2.5 Cálculo de los intervalos de confianza.....	26
2 Resumen de resultados de los estudios individuales	26
2.1 Estudio GQM11	26
2.1.1 Diseño y objetivos del estudio.....	26
2.1.2 Distribución	27
2.1.3 Características demográficas e iniciales	28
2.1.4 Resultados de inmunogenicidad	30
2.1.4.1 Objetivo primario: Uniformidad lote a lote	30
2.1.4.2 Objetivo primario: Análisis de no inferioridad	32
2.1.4.3 Objetivo secundario: Análisis de superioridad	35
2.1.4.4 Objetivos secundarios y de observación: Análisis descriptivo de la respuesta inmunitaria	37
2.2 Estudio GQM09.....	53
2.2.1 Diseño y objetivos del estudio.....	53



2.2.2	Distribución	56
2.2.3	Características demográficas e iniciales	56
2.2.4	Resultados de inmunogenicidad	57
2.3	Estudio GQM02	58
2.3.1	Diseño y objetivos del estudio	58
2.3.2	Distribución	58
2.3.3	Características demográficas e iniciales	60
2.3.4	Resultados de inmunogenicidad	60
2.3.4.1	Objetivo primario: Análisis de no inferioridad	60
2.3.4.2	Objetivo secundario: Análisis de superioridad	61
2.3.4.3	Objetivos secundarios y de observación: Análisis descriptivo de la respuesta inmunitaria	62
3	Comparación y análisis de los resultados en todos los estudios	74
3.1	Poblaciones de estudio	74
3.2	Comparación de los resultados de eficacia de todos los estudios	75
3.3	Comparación de resultados en las subpoblaciones	75
3.3.1	Efecto del grupo etario	75
3.3.2	Efecto del estado serológico inicial	79
3.3.3	Efecto de la vacunación antigripal previa	85
3.3.4	Efecto del país	89
3.3.5	Inmunogenicidad en sujetos en riesgo de sufrir complicaciones relacionadas con la gripe	90
3.4	Administración concomitante	94
4	Análisis de la información clínica relacionada con las recomendaciones de dosificación	95
5	Inmunidad mediada por células	95
6	Persistencia de los efectos de la eficacia y/o tolerancia	95
6.1	Persistencia de la eficacia	95
6.2	Efectos de tolerancia	96
7	Conclusiones	96
8	Anexo	97
8.1	Resultados del estudio GQM11	98
8.2	Resultados del estudio GQM09	121
8.3	Resultados del estudio GQM02	125
9	Lista de referencias	141




ROXANA MONTEMLONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.





Lista de tablas

Tabla 1: Resumen de los estudios de fase III que respaldan la eficacia de la QIV	14
Tabla 2: Composición de las cepas vacunales de la QIV utilizada en los estudios GQM11, GQM02 y GQM09	17
Tabla 3: GQM11, Conjuntos de análisis de datos para la inmunogenicidad según el grupo aleatorizado.....	28
Tabla 4: Estudio GQM11, Demografía inicial por grupo etario y por grupo aleatorizado, PPAS..	29
Tabla 5: Estudio GQM11 Objetivo primario de inmunogenicidad: uniformidad lote a lote en todos los sujetos, proporciones de GMT estratificadas por edad 21 días después de la vacunación, PPAS	31
Tabla 6: Estudio GQM11 Objetivo primario de inmunogenicidad: no inferioridad en todos los sujetos, proporciones de GMT estratificadas por edad 21 días después de la vacunación, PPAS..	33
Tabla 7: Estudio GQM11, objetivo secundario de inmunogenicidad: superioridad con respecto a la TIV que no contiene la cepa, por grupo etario; proporciones de GMT 21 días después de la vacunación, FAS.....	36
Tabla 8: Estudio GQM11, Resumen de la respuesta de anticuerpos anti-HA a la QIV para cada cepa (D0 a D21), OIAS	38
Tabla 9: Método de IHA, persistencia de los títulos de anticuerpos anti-HA contra cada una de las cepas de QIV en D0, D21, D180 y D365, adultos y adultos mayores, subconjunto de persistencia de anticuerpos del conjunto de análisis completo	43
Tabla 10: Estudio GQM11 Resumen de la respuesta de anticuerpos neutralizantes contra el virus de la gripe a la QIV para cada cepa, FAS para SN.....	49
Tabla 11: Estudio GQM09 Conjuntos de análisis, todos los sujetos.....	54
Tabla 12: Estudio GQM09 Demografía inicial, todos los sujetos.....	54
Tabla 13: Estudio GQM09, Resumen de la respuesta de anticuerpos anti-HA para cada antígeno, IAS	55
Tabla 14: Estudio GQM02, Conjuntos de análisis de datos para la inmunogenicidad según el grupo aleatorizado	57
Tabla 15: Estudio GQM02, Subconjuntos para las evaluaciones de los análisis de SN y anti-NA	58
Tabla 16: Estudio GQM02, Demografía inicial según el grupo aleatorizado, PPAS.....	59
Tabla 17: Estudio GQM02, objetivo primario de inmunogenicidad: no inferioridad de la TIV, proporciones de GMT 28 días después de la última vacunación, PPAS	60
Tabla 18: Estudio GQM02, Objetivo secundario de inmunogenicidad: superioridad respecto de la TIV que no contiene la cepa; GMTR 28 días después de la última vacunación, FAS.....	61



Tabla 19: Estudio GQM02 Resumen de la respuesta de anticuerpos anti-HA a la QIV para cada cepa según el estado de primovacuna-
ción/no primovacuna-
ción, OIAS.....63

Tabla 20: Estudio GQM02, Resumen de la respuesta de los anticuerpos neutralizantes contra el virus de la gripe a la QIV en sujetos de 3 a 8 años de edad, FAS para SN68

Tabla 21: Estudio GQM02, ELLA, Títulos de anticuerpos anti-NA, FAS anti-NA73

Tabla 22: Resumen de la respuesta de anticuerpos IHA en el grupo de QIV para cada cepa, OIAS o IAS.....77

Tabla 23: Estudio GQM02 Resumen de la respuesta de anticuerpos de IHA para cada cepa, sujetos nunca expuestos al antígeno, OIAS84

Tabla 24: Estudio GQM11 Resumen de la respuesta de anticuerpos de IHA a la TIV para cada cepa (D0 a D21), otro conjunto de análisis de inmunogenicidad.....98

Tabla 25: Estudio GQM11: Método de IHA, persistencia de los títulos de anticuerpos anti-HA contra cada una de las cepas de TIV en D0, D21, D180 y D365, adultos y adultos mayores, subconjunto de persistencia de anticuerpos del conjunto de análisis completo100

Tabla 26: Estudio GQM11 Resumen de la respuesta de anticuerpos a la TIV para cada cepa mediante el análisis de SN, FAS para SN110

Tabla 27: Estudio GQM02 Resumen de la respuesta de anticuerpos de IHA a la TIV para cada cepa según el estado de primovacuna-
ción/no primovacuna-
ción, OIAS.....125

Tabla 28: Estudio GQM02 Resumen de la respuesta de anticuerpos a la TIV mediante el análisis de SN, FAS para SN.....132

Tabla 29: Estudio GQM02 Método de ELLA, títulos de anticuerpos anti-NA N1 frente a la TIV, FAS anti-NA139


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
ARQÜERADA
SANOFI PASTEUR S.A.



Lista de figuras

Figura 1: Estudio GQM11 Método de IHA, curvas de distribución acumulativa inversa, anticuerpos anti-HA de la cepa A/California/07/2009 (H1N1) en los grupos de la QIV y de la TIV agrupados el D0 y D21, sujetos de 18 a 60 años de edad, conjunto de análisis completo102

Figura 2: Estudio GQM11 Método de IHA, curvas de distribución acumulativa inversa, anticuerpos anti-HA de la cepa A/Texas/50/2012 (H3N2) en los grupos de la QIV y de la TIV agrupados el D0 y D21, sujetos de 18 a 60 años de edad, conjunto de análisis completo103

Figura 3: Estudio GQM11 Método de IHA, curvas de distribución acumulativa inversa, anticuerpos anti-HA de la cepa B/Brisbane/60/2008 en los grupos de la QIV y de la TIV agrupados el D0 y D21, sujetos de 18 a 60 años de edad, conjunto de análisis completo104

Figura 4: Estudio GQM11 Método de IHA, curvas de distribución acumulativa inversa, anticuerpos anti-HA de la cepa B/Massachusetts/02/2012 en los grupos de la QIV y de la TIV agrupados el D0 y D21, sujetos de 18 a 60 años de edad, conjunto de análisis completo105

Figura 5: Estudio GQM11 Método de IHA, curvas de distribución acumulativa inversa, anticuerpos anti-HA de la cepa A/California/07/2009 (H1N1) en los grupos de la QIV y de la TIV agrupados el D0 y D21, >60 años de edad, conjunto de análisis completo106

Figura 6: Estudio GQM11 Método de IHA, curvas de distribución acumulativa inversa, anticuerpos anti-HA de la cepa A/Texas/50/2012 (H3N2) en los grupos de la QIV y de la TIV agrupados el D0 y D21, >60 años de edad, conjunto de análisis completo107

Figura 7: Estudio GQM11 Método de IHA, curvas de distribución acumulativa inversa, anticuerpos anti-HA de la cepa B/Brisbane/60/2008 en los grupos de la QIV y de la TIV agrupados el D0 y D21, sujetos >60 años de edad, conjunto de análisis completo108

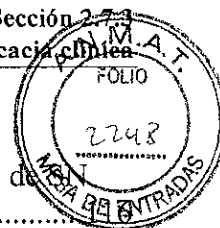
Figura 8: Estudio GQM11 Método de IHA, curvas de distribución acumulativa inversa, anticuerpos anti-HA de la cepa B/Massachusetts/02/2012 en los grupos de la QIV y de la TIV agrupados el D0 y D21, sujetos >60 años de edad, conjunto de análisis completo109

Figura 9: Estudio GQM11 Método de SN, curvas de distribución acumulativa inversa, anticuerpos neutralizantes contra la cepa A/California/07/2009 (H1N1) en los grupos de la QIV y de la TIV agrupados el D0 y D21, sujetos de 18 a 60 años de edad, conjunto FAS de SN113

Figura 10: Estudio GQM11 Método de SN, curvas de distribución acumulativa inversa, anticuerpos neutralizantes contra la cepa A/Texas/50/2012 (H3N2) en los grupos de la QIV y de la TIV agrupados el D0 y D21, sujetos de 18 a 60 años de edad, conjunto FAS de SN114

Figura 11: Estudio GQM11 Método de SN, curvas de distribución acumulativa inversa, anticuerpos neutralizantes contra la cepa B/Brisbane/60/2008 en los grupos de la QIV y de la TIV agrupados el D0 y D21, sujetos de 18 a 60 años de edad, conjunto FAS de SN115

Figura 12: Estudio GQM11 Método de SN, curvas de distribución acumulativa inversa, anticuerpos neutralizantes contra la cepa B/Massachusetts/02/2012 en los grupos de la



QIV y de la TIV agrupados el D0 y D21, sujetos de 18 a 60 años de edad, conjunto FAS de SN

.....

Figura 13: Estudio GQM11 Método de SN, curvas de distribución acumulativa inversa, anticuerpos neutralizantes contra la cepa A/California/07/2009 (H1N1) en los grupos de la QIV y de la TIV agrupados el D0 y D21, sujetos >60 años de edad, conjunto FAS de SN117

Figura 14: Estudio GQM11 Método de SN, curvas de distribución acumulativa inversa, anticuerpos neutralizantes contra la cepa A/Texas/50/2012 (H3N2) en los grupos de la QIV y de la TIV agrupados el D0 y D21, sujetos ≥60 años de edad, conjunto FAS de SN118

Figura 15: Estudio GQM11 Método de SN, curvas de distribución acumulativa inversa, anticuerpos neutralizantes contra la cepa B/Brisbane/60/2008 en los grupos de la QIV y de la TIV agrupados el D0 y D21, sujetos >60 años de edad, conjunto FAS de SN119

Figura 16: Estudio GQM11 Método de SN, curvas de distribución acumulativa inversa, anticuerpos neutralizantes contra la cepa B/Massachusetts/02/2012 en los grupos de la QIV y de la TIV agrupados el D0 y D21, sujetos >60 años de edad, conjunto FAS de SN120

Figura 17: Estudio GQM09 RCDC de los títulos de anticuerpos contra la cepa A/California/7/2009 (H1N1) (IHA, 1/dil), conjunto de análisis de inmunogenicidad.....121

Figura 18: Estudio GQM09 RCDC, cepa A/Texas/50/2012 (H3N2) (IHA, 1/dil), conjunto de análisis de inmunogenicidad.....122

Figura 19: Estudio GQM09 RCDC de los títulos de anticuerpos contra la cepa B/Brisbane/60/2008 (IHA, 1/dil), conjunto de análisis de inmunogenicidad123

Figura 20: Estudio GQM09 RCDC de los títulos de anticuerpos contra la cepa B/Massachusetts/2/2012 (IHA, 1/dil), conjunto de análisis de inmunogenicidad.....124

Figura 21: Estudio GQM02 Método de IHA, RCDC, Anticuerpos anti-HA de la cepa A/California/07/2009 (H1N1), FAS127

Figura 22: Estudio GQM02 Método de IHA, RCDC, Anticuerpos anti-HA de la cepa A/Texas/50/2012 (H3N2), FAS.....129

Figura 23: Estudio GQM02 Método de IHA, RCDC, Anticuerpos anti-HA de la cepa B/Brisbane/60/2008 (B), FAS130

Figura 24: Estudio GQM02 Método de IHA, RCDC, Anticuerpos anti-HA de la cepa B/// (B), FAS131

Figura 25: Estudio GQM02 Análisis de SN, RCDC, Anticuerpos anti-HA de la cepa A/California/07/2009 (H1N1), FAS de SN135

Figura 26: Estudio GQM02 Análisis de SN, RCDC, Anticuerpos anti-HA de la cepa A/Texas/50/2012 (H3N2), FAS de SN.....136

Figura 27: Estudio GQM02 Análisis de SN, RCDC, Anticuerpos anti-HA de la cepa B/Brisbane/60/2008 (B), FAS de SN137

Figura 28: Estudio GQM02 Análisis de SN, RCDC, Anticuerpos anti-HA de la cepa B/Massachusetts/02/2012 (B), FAS de SN138

1872





Lista de abreviaturas

1/dil	1/dilución
EA	evento adverso
ANOVA	análisis de varianza
anti-NA	antineuraminidasa
IC	intervalo de confianza
IMC	inmunidad mediada por células
CSR	informe de estudio clínico
D	día
ELLA	análisis con lectinas ligadas a enzimas
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
FAS	conjunto de análisis completo
FVFS	primera visita del primer sujeto
GMT	media geométrica de los títulos
GMTR	proporción de la media geométrica de los títulos
HA	hemaglutinina
IHA	inhibición de la hemaglutinación
IAS	conjunto de análisis de inmunogenicidad
ID	intradérmico
IM	intramuscular
LVLS	última visita del último sujeto
LLOQ	límite inferior de cuantificación
NfG	nota guía
OIAS	otro conjunto de análisis de inmunogenicidad
NA	neuraminidasa
NfG	nota guía
PPAS	conjunto de análisis per protocol

