



Q1; Q3	primer cuartil; tercer cuartil
QIV	vacuna antigripal tetravalente
RCDC	curva de distribución acumulativa inversa
EAG	evento adverso grave (serio)
SC	subcutáneo/a
DE	desviación estándar
SN	seroneutralización
Tdap-IPV	vacuna contra tétanos, difteria, tos ferina, polio
TIV	vacuna antigripal trivalente
ULOQ	límite superior de cuantificación
vs	frente a
OMS	Organización Mundial de la Salud



Preámbulo

Sanofi Pasteur ha estado produciendo una vacuna antigripal trivalente de virión fraccionado inactivado que contiene dos variantes de gripe A (H1N1 y H3N2) y una variante de gripe B, de conformidad con las recomendaciones de composición de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para la vacuna antigripal 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 fue aislado 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 ayudaría 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 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), basándose en el proceso de elaboración y el control utilizado para la vacuna antigripal trivalente (TIV) estacional autorizada, elaborada por Sanofi Pasteur Francia.

1 Antecedentes y panorama de eficacia clínica

1.1 Panorama de los estudios de eficacia clínica

De conformidad con las directrices preliminares de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) sobre vacunas antigripales

(1), la eficacia de las nuevas vacunas antigripales inactivadas estacionales en poblaciones a partir de los 3 años de edad se deduce a partir de su inmunogenicidad, con base en estudios comparativos de inmunogenicidad con una vacuna inactivada autorizada en la Unión Europea (UE). Por lo tanto, la eficacia de la QIV desarrollada por Sanofi Pasteur se puede inferir a partir de la demostración de las respuestas inmunitarias a la QIV no inferiores en comparación con la TIV elaborada por Sanofi Pasteur, que está autorizada en la UE.

Los datos de inmunogenicidad que respaldan la eficacia de la QIV se presentan en este resumen e incluyen resultados del estudio GQM11, realizado con adultos de 18 a 60 años de edad y adultos





mayores de más de 60 años; del estudio GQM09, realizado en niños y adolescentes de de edad; y del estudio GQM02, realizado con niños de 3 a 8 años de edad.

El proceso de elaboración de la QIV se basa en el proceso de elaboración de la TIV estacional de Sanofi Pasteur, Francia, se somete a los mismos controles y se utilizan las mismas materias primas, a excepción de la adición de la cuarta cepa. La QIV y la TIV contienen la misma cantidad de antígeno (15 µg de HA) por cepa y por dosis.

Los estudios GQM11, GQM02 y GQM09 se realizaron con lotes de QIV elaborados siguiendo el proceso de elaboración final del principio activo (DS) destinado a la producción comercial (que corresponde al proceso de elaboración del DS utilizado de manera rutinaria para la TIV, pero con un ajuste del factor de dilución que permita la formulación de la QIV, vea la sección 3.2.S.2.6 Desarrollo del proceso de elaboración), mientras que los 2 estudios adicionales (GQM01 y GQM04) se realizaron con lotes de QIV elaborados mediante el proceso inicial del DS, utilizado de manera rutinaria para la TIV y para el cual el contenido de HA de las cepas B (principalmente B/Florida) podría evaluarse como ligeramente mayor de lo esperado. Por lo tanto, los datos de inmunogenicidad de los estudios GQM11, GQM02 y GQM09 se consideran los estudios principales que caracterizan la inmunogenicidad de la QIV y se describen en el presente resumen, mientras que los datos de inmunogenicidad de los estudios GQM01 y GQM04 se consideran de respaldo y se describen en la sección 2.7.2 Resumen de los estudios de farmacología clínica.

El objetivo principal de inmunogenicidad del programa de desarrollo clínico de la QIV consistía en demostrar que los niveles de anticuerpos inducidos por la QIV no eran inferiores a los inducidos por la TIV elaborada por Sanofi Pasteur Francia para las cepas incluidas en ambas vacunas. Este enfoque cumplía con las directrices preliminares de la EMA sobre vacunas antigripales, ya que la TIV está autorizada en la UE en los mismos grupos etarios que se incluyen en los estudios de la QIV, es decir, adultos a partir de los 18 años de edad y niños a partir de los 3 años de edad.

Los objetivos secundarios incluían la demostración de la superioridad de la QIV en comparación con la TIV para las cepas B no presentes en la TIV. Estos objetivos se evaluaron en dos estudios de fase III, aleatorizados y controlados con tratamiento activo, es decir, en el estudio GQM11, en sujetos a partir de 18 años de edad, y en el estudio GQM02, en sujetos de 3 a 8 años de edad.

El estudio GQM09 fue el que proporcionó datos descriptivos sobre la inmunogenicidad en sujetos de 9 a 17 años de edad. Si bien el estudio no incluía ningún comparador, los resultados respaldan la inmunogenicidad de la QIV en este grupo etario.

Otro objetivo principal de la inmunogenicidad consistía en demostrar la uniformidad entre lotes de 3 lotes de QIV. Esto se evaluó en el estudio GQM11.

No se evaluó la inmunidad mediada por células (IMC) de la QIV, dado que se espera que sea similar a la observada para la TIV en el estudio GID25 (2), en el que la TIV se administró por vía IM o intradérmica (ID).

La persistencia de anticuerpos a los 6 y 12 meses después de la vacunación con la QIV se evaluó en un subconjunto de observación de sujetos ≥ 18 años de edad en el estudio GQM11.

La inmunogenicidad se evaluó según las recomendaciones de la nota guía de la EMA sobre armonización de los requisitos para las vacunas antigripales aplicable al momento de realizar los





estudios (3). En 2014 se presentó una nueva directriz preliminar sobre vacunas antigripales en módulos clínico y no clínico (1), en la que se eliminaron algunos de los criterios de inmunogenicidad previamente requeridos, en particular el índice de seroprotección definido como el porcentaje de sujetos con títulos de inhibición de la hemaglutinación (IHA) de 40 (1/dilución [1/dil]). Este resumen presenta los resultados de inmunogenicidad conforme a las nuevas directrices preliminares; no obstante, los datos de todos los criterios recomendados previamente están disponibles en los informes de estudio clínico (CSR) para cada uno de los estudios.

Dado que la respuesta inmunitaria a las vacunas antigripales se ve afectada por la edad, los datos de inmunogenicidad se presentan, en general, por grupo etario. Dado que cada estudio se realizó en diferentes grupos etarios, no se realizó un análisis integrado de los datos de inmunogenicidad, no obstante, se presentan con base en los resultados de los estudios individuales.

En la Tabla 1 se presenta un resumen del diseño del estudio y los objetivos de inmunogenicidad de los estudios clínicos que respaldan la eficacia de la QIV.

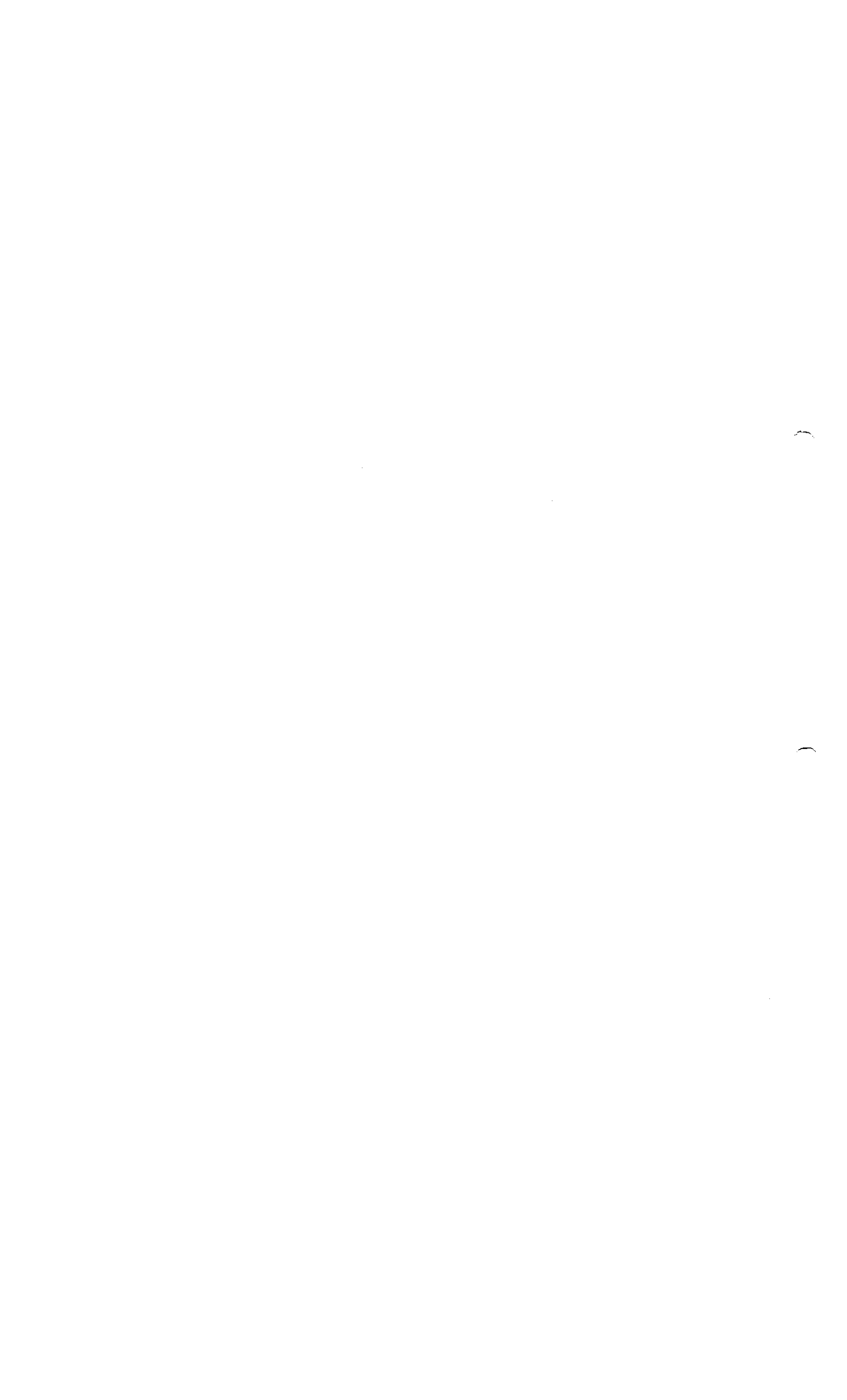


Tabla 1: Resumen de los estudios de fase III que respaldan la eficacia de la QIV

Identificadores del estudio	Ubicación del informe del estudio	Objetivos del estudio	Diseño del estudio y tipo de control	Productos analizados; régimen de dosificación; vía de administración	Número de sujetos (tamaño real de la muestra)	Países; período del estudio (FYFS-LVLS*)	Sujetos sanos o diagnóstico de los pacientes	Estado del estudio; tipo de informe
GQM11 2014-000785-21	Módulo 5, sección 5.3.5.1	<u>Objetivos primarios</u> Demostrar la equivalencia de la respuesta anti-HA inducida por los 3 lotes industriales diferentes de QIV para cada cepa en todos los sujetos Demostrar la no inferioridad de las respuestas de anticuerpos inducidas por la QIV en comparación con la TIV para cada cepa en todos los sujetos <u>Objetivos secundarios:</u> Demostrar la superioridad de la respuesta de anticuerpos de inhibición de la hemaglutinación (IHA) para cada cepa B de la QIV en comparación con la TIV que no contiene la cepa B correspondiente en cada grupo etario. Describir la inmunogenicidad de la QIV conforme a los requisitos de la Nota guía de la EMA CPM/BWP/214/96 en cada grupo etario. <u>Objetivos de observación:</u> Evaluar la persistencia de anticuerpos (anti-HA) 6 y 12 meses después de la vacunación con QIV en un	Estudio de fase III, doble ciego, aleatorizado, para los sujetos de los grupos de QIV y de TIV2; estudio multicéntrico, simple ciego, controlado con producto activo, hasta el D21, para los sujetos del grupo de TIV-1	Una inyección de uno de los tres lotes de QIV† o de TIV1 que contiene la cepa B del linaje Victoria o TIV2 que contiene la cepa B del linaje Yamagata (la TIV autorizada para la temporada 2014-2015) Vía intramuscular (IM) o subcutánea (SC) profunda.	Número de sujetos inscritos: 1111 adultos de 18 a 60 años: QIV: 831 TIV1: 140 TIV2: 138 1108 adultos mayores de 60 años: QIV: 833 TIV1: 138 TIV2: 137	Polonia, Francia, Alemania y Bélgica; 17 de septiembre de 2014 al 23 de octubre de 2015.	Adultos de 18 a 60 años de edad y adultos mayores de más de 60 años	Completado CSR completo

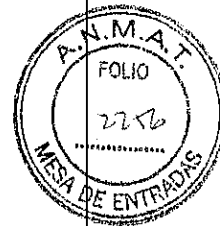
ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
ABODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.





Identificadores del estudio	Ubicación del informe del estudio	Objetivos del estudio	Diseño del estudio y tipo de control	Productos analizados; régimen de dosificación; vía de administración	Número de sujetos (tamaño real de la muestra)	Países; período del estudio (FVFS-LVLS*)	Sujetos sanos o diagnóstico de los pacientes	Estado del estudio; tipo de informe
GQM02 2011-005374-33	Módulo 5, sección 5.3.5.1	<p>subconjunto aleatorizado de sujetos de los grupos etarios de adultos y de adultos mayores.</p> <p>Describir la respuesta inmunitaria mediante el método de seroneutralización (SN) viral en un subconjunto aleatorizado de sujetos de cada grupo etario</p> <p><u>Objetivo primario</u> Demostrar la no inferioridad de las respuestas de anticuerpos inducidas por la QIV en comparación con la TIV.</p> <p><u>Objetivos secundarios:</u> Describir la respuesta inmunitaria mediante el método de IHA</p> <p>Demostrar la superioridad de la respuesta de anticuerpos de IHA a cada cepa B de la QIV en comparación con la TIV que no contiene la cepa B correspondiente.</p> <p><u>Objetivo de observación:</u> Describir la respuesta inmunitaria 28 días después de la última vacunación mediante el método de seroneutralización viral (SN) y de seroneutralización anti-NA en un subconjunto de los sujetos</p>	Estudio multicéntrico aleatorizado, de fase III, doble ciego, controlado con tratamiento activo.	Una o dos inyecciones de QIV+ o de TIV1 que contiene la cepa B del linaje Victoria o TIV2 que contiene la cepa B del linaje Yamagata (la TIV autorizada para la temporada 2013-2014). Vía IM o SC profunda	Número de sujetos incluidos: 1242 QIV: 887 TIV1: 181 TIV2: 174	Polonia, Finlandia, México y Taiwán; del 12 de septiembre de 2013 al 25 de junio de 2014	Niños de 3 a 8 años de edad, vacunados o no previamente contra la gripe	Completado; CSR completo

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.





Identificadores del estudio	Ubicación del informe del estudio	Objetivos del estudio	Diseño del estudio y tipo de control	Productos analizados; régimen de dosificación; vía de administración	Número de sujetos (tamaño real de la muestra)	Países; período del estudio (FYFS-LVLS*)	Sujetos sanos o diagnóstico de los pacientes	Estado del estudio; tipo de informe
GQM09	Módulo 5, sección 5.3.5.2	Describir la inmunogenicidad de la QIV	Estudio de fase III, multicéntrico, abierto, sin grupo de control	Una inyección de QIV† Vía IM o SC profunda	Número de sujetos incluidos: QIV: 100	Taiwán; 18 de octubre de 2013 al 10 de diciembre de 2013	Niños/adolescentes de 9 a 17 años de edad	Completado; CSR completo

* FYFS – LVLS: Primera visita del primer sujeto – última visita del último sujeto.

† GQM02, GQM09 y GQM11: Estas cepas corresponden a las recomendaciones de la OMS para una formulación de QIV para la temporada de gripe 2013-2014 (GQM02 y GQM09) y 2014-2015 (GQM11) del hemisferio norte (NH).

- Cepa utilizada NYMC X-179A, derivada de A/California/7/2009 (H1N1)pdm09
- Cepa utilizada NYMC X223A, derivada de A/Texas/50/2012 (H3N2)
- B/Brisbane/60/2008 (B/linaje Victoria)
- B/Massachusetts/02/2012 (linaje Yamagata)

La QIV se elaboró con el proceso final del DS destinado a la producción comercial (ajustado ligeramente en comparación con el proceso del DS utilizado de rutina para la TIV, denominado proceso inicial).

ROXANA MONTEMLONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 SANOFI PASTEUR S. A.





En la Tabla 2 se presenta la composición de las cepas vacunales de la QIV utilizada en los estudios GQM11, GQM02 y GQM09.

Tabla 2: Composición de las cepas vacunales de la QIV utilizada en los estudios GQM11, GQM02 y GQM09

Estudio	Temporada de gripe	A/H1N1	A/H3N2	B (linaje Victoria)	B (linaje Yamagata)	Número de lote de QIV utilizado
GQM11*	2014-2015	Cepa análoga a A/California/7/2009 (H1N1) pdm09, (A/California/7/2009, NYMC X-179A)	Cepa análoga a A/Texas/50/2012 (H3N2) (A/Texas/50/2012, X-223A)	B/Brisbane/60/2008	B/Massachusetts/2/2012	S4456 S4457 S4458
GQM02† y GQM09†	2013-2014	Cepa análoga a A/California/7/2009 (H1N1) pdm09, (A/California/7/2009, NYMC X-179A)	Cepa análoga a A/Texas/50/2012 (H3N2) (A/Texas/50/2012, X-223A)	B/Brisbane/60/2008	B/Massachusetts/2/2012	S4443

* Formulación con base en la composición recomendada por la OMS y la UE para la temporada de gripe 2014-2015 del NH

†Formulación con base en la composición recomendada por la OMS y la Unión Europea (UE) para la temporada de gripe 2013-2014 del hemisferio norte (NH)

Se utilizaron dos vacunas TIV de control en los estudios GQM11 y GQM02: TIV1 y TIV2. La TIV1 contenía las cepas A/California/07/2009 (A/H1N1) y A/Texas/50/2012 (A/H3N2), y la cepa B/Brisbane/60/2008 del linaje Victoria, según las recomendaciones de la OMS y la UE para las vacunas antigripales trivalentes para las temporadas 2013-2014 y 2014-2015 del hemisferio norte. La TIV2 contenía las mismas cepas A, pero con una cepa B alternativa, la cepa B/Massachusetts/2/2012 del linaje Yamagata.

La QIV se administró por vía intramuscular (IM) o subcutánea (SC) profunda a todos los sujetos. Los sujetos a partir de los 9 años de edad recibieron una sola inyección. A los niños de 3 a 8 años de edad (incluidos en el estudio GQM02), se les administró 1 o 2 inyecciones, según sus antecedentes de vacunación antigripal estacional en el momento de la inscripción. Si un sujeto ya había recibido el esquema completo de vacunación antigripal estacional (es decir, 2 inyecciones con aproximadamente 4 semanas de diferencia) en cualquier momento, entonces recibiría 1 inyección de QIV en el día (D)0. Si el sujeto no había recibido previamente el esquema completo de vacunación antigripal estacional, entonces recibiría 2 inyecciones de la QIV: la



primera inyección el D0 y la segunda inyección el D28. Se aplicaron los mismos esquemas para la TIV.

1.2 Metodología

1.2.1 Evaluaciones de inmunogenicidad

El análisis de IHA es una de las pruebas principales que detectan anticuerpos dirigidos contra el antígeno HA, y se utiliza comúnmente para evaluar la inmunogenicidad de las vacunas antigripales. Mide la capacidad de los anticuerpos de inhibir la aglutinación de los eritrocitos inducida por la unión del virus de la gripe. Este método se utilizó para evaluar los objetivos primarios y secundarios de inmunogenicidad en los 3 estudios principales de inmunogenicidad. El análisis de IHA se validó en el GCI mediante la evaluación de la precisión, la exactitud, la diluibilidad, la especificidad y el límite inferior de cuantificación (LLOQ). La metodología se transfirió posteriormente de GCI a Focus Diagnostics, Inc. Se realizaron los estudios de transferencia que demostraron una precisión, pendiente de concordancia, concordancia porcentual y LLOQ aceptables, lo que indica que los resultados obtenidos del análisis de IHA del virus de la gripe realizados por ambos laboratorios eran equiparables.

De conformidad con las directrices de la EMA (1), la respuesta inmunitaria también se midió mediante la prueba de neutralización del virus de la gripe, denominada en lo sucesivo análisis de seroneutralización (SN). El análisis de SN cuantifica los anticuerpos funcionales dirigidos contra los epítomos de neutralización viral del virus de la gripe, que podrían ser diferentes de los epítomos de hemaglutinación. El análisis de SN se utilizó en un subconjunto aleatorizado de sujetos de los estudios GQM11 y GQM02. El análisis de SN fue validado y realizado por GCI en Swiftwater, Pensilvania, EE. UU.

El análisis con lectinas ligadas a enzimas (ELLA) mide la neuraminidasa (NA) de N1 a partir de los anticuerpos inhibidores mediante la cuantificación de la actividad enzimática utilizando aglutinina de maní para la unión a las porciones terminales de galactosa expuestas tras la escisión enzimática. El ELLA se utilizó en un subconjunto aleatorizado de sujetos en el estudio GQM02, conforme a las recomendaciones de la EMA (1). Focus Diagnostics, Inc., Cypress California, EE. UU, calificó y realizó el ELLA.

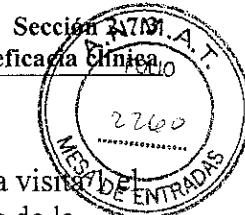
Se presenta información adicional sobre los análisis de IHA, SN y ELLA en la sección 2.7.2 Resumen de farmacología clínica, apartado 5 y en la sección 5.3.5.4 Metodología serológica.

1.2.2 Recolección de datos

Se recolectaron muestras de sangre antes y después de la inyección de la QIV para analizar los títulos de anticuerpos contra cada una de las cepas vacunales:

Estudios GQM11 y GQM09: las muestras de sangre se debían extraer de todos los sujetos antes de la inyección en la visita 1 el D0 y después de la vacunación en la visita 2 el D21 (intervalo de -3 a +3 días) después de la inyección de la QIV. (En el estudio GQM11, también se aleatorizó un subconjunto observacional de sujetos para extraerles 2 muestras de sangre adicionales: una en D180 y otra en D365.)





Estudio GQM02: las muestras de sangre se debían extraer antes de la vacunación en la visita D0 y después de la vacunación en la visita 2 el D28 (intervalo de -3 a +3 días) después de la primera inyección en los sujetos primovacunados, o en la visita 3 el D28 (intervalo de -3 a +3 días) después de la segunda inyección en los sujetos no primovacunados.

1.2.3 Manejo de los datos

La evaluación de los criterios de valoración de inmunogenicidad se basó en los sueros disponibles recolectados antes y/o después de la vacunación, y los datos de inmunogenicidad faltantes no se imputaron. Basándose en estudios anteriores, se esperaba un porcentaje reducido de datos faltantes de inmunogenicidad después de la vacunación (aproximadamente el 5 % en los sujetos a partir de los 9 años de edad y aproximadamente el 10 % en los sujetos de menos de 9 años de edad), y no se esperaba que un abandono (o cualquier otra razón para datos faltantes) estuviera vinculado a la respuesta inmunitaria del sujeto.

Para tratar los valores extremos, es decir, el LLOQ, que es de 10 (1/dil), y el límite superior de cuantificación (ULOQ), que es de 10.240 (1/dil) en los análisis de IHA, SN y ELLA, se aplicó la siguiente regla computacional al momento de realizar el análisis estadístico:

- Si un valor era $<LLOQ$, se utilizaba el valor calculado $LLOQ/2$
- Si un valor se encontraba entre $\geq LLOQ$ y $<ULOQ$, se utilizaba dicho valor
- Si un valor era $\geq ULOQ$, se utilizaba el valor calculado $ULOQ$

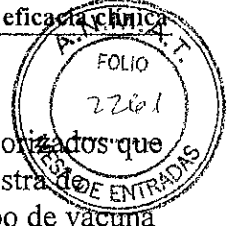
No se realizaron búsquedas de valores atípicos.

1.3 Métodos bioestadísticos generales de análisis

1.3.1 Conjuntos de análisis utilizados en los estudios

En los estudios GQM11 y GQM02, el conjunto de análisis per protocolo (PPAS) fue el conjunto de análisis principal para la evaluación de la no inferioridad, y el conjunto de análisis completo (FAS) fue el conjunto de análisis principal para la evaluación de la superioridad. Para los análisis descriptivos de los resultados del análisis de IHA, se utilizó el otro conjunto de análisis de inmunogenicidad (OIAS) en los estudios GQM11 y GQM02, y el conjunto de análisis de inmunogenicidad (IAS) en el estudio GQM09. El FAS para SN se utilizó para los análisis descriptivos de los resultados del análisis de SN en los estudios GQM11 y GQM02, y se utilizó el FAS anti-neuraminidasa (anti-NA) en el estudio GQM02 para los análisis de los resultados de anticuerpos anti-NA y del ELLA. Para evaluar la persistencia de anticuerpos anti-HA en el estudio GQM11, el análisis se realizó en los sujetos del FAS asignados aleatoriamente al subconjunto de observación (subconjunto de persistencia de anticuerpos del FAS).

El PPAS (estudios GQM11 y GQM02) fue un subconjunto del FAS y excluyó a los sujetos con desviaciones relevantes del protocolo, como no cumplir los criterios de elegibilidad, no recibir la o las inyecciones, errores de aleatorización, no proporcionar la(s) muestra(s) de serología después de la vacunación (o proporcionarlas fuera del intervalo de tiempo definido), o haber recibido una terapia prohibida.



El FAS (estudios GQM11 y GQM02) se definió como el subconjunto de sujetos aleatorizados que recibieron al menos 1 inyección de la vacuna del estudio y que se les extrajo una muestra de sangre posterior a la última vacunación. Los sujetos se analizaron en función del grupo de vacuna al que fueron asignados aleatoriamente.

El OIAS (estudios GQM11 y GQM02) fue un subconjunto del FAS, definido como los sujetos aleatorizados que recibieron la vacuna del estudio y que tenían títulos de IHA disponibles. Los sujetos se analizaron según la vacuna que habían recibido.

El FAS para las pruebas de SN (estudios GQM11 y GQM02) y el FAS para las pruebas de anti-NA (estudio GQM02) incluyeron a los sujetos del FAS que se asignaron aleatoriamente a los subconjuntos en los que se realizaría el análisis de SN, o que se seleccionaron de forma arbitraria para los subconjuntos en los que se realizaría el análisis anti-NA (ELLA). Los sujetos se analizaron en función del grupo de vacuna al que fueron asignados aleatoriamente.

El FAS de la persistencia de anticuerpos anti-HA (estudio GQM11) incluía a los sujetos del FAS que se asignaron aleatoriamente al subconjunto de observación y a quienes se les extrajo por lo menos 1 muestra de sangre en D180 o D365 (subconjunto de persistencia de anticuerpos del FAS).

El IAS (estudio GQM09) se definió como el subconjunto de sujetos que recibieron 1 inyección de la vacuna del estudio, tenían títulos previos y posteriores a la vacunación disponibles, y no había recibido ninguna vacuna antigripal en los 6 o 12 meses previos a la inclusión en el estudio.

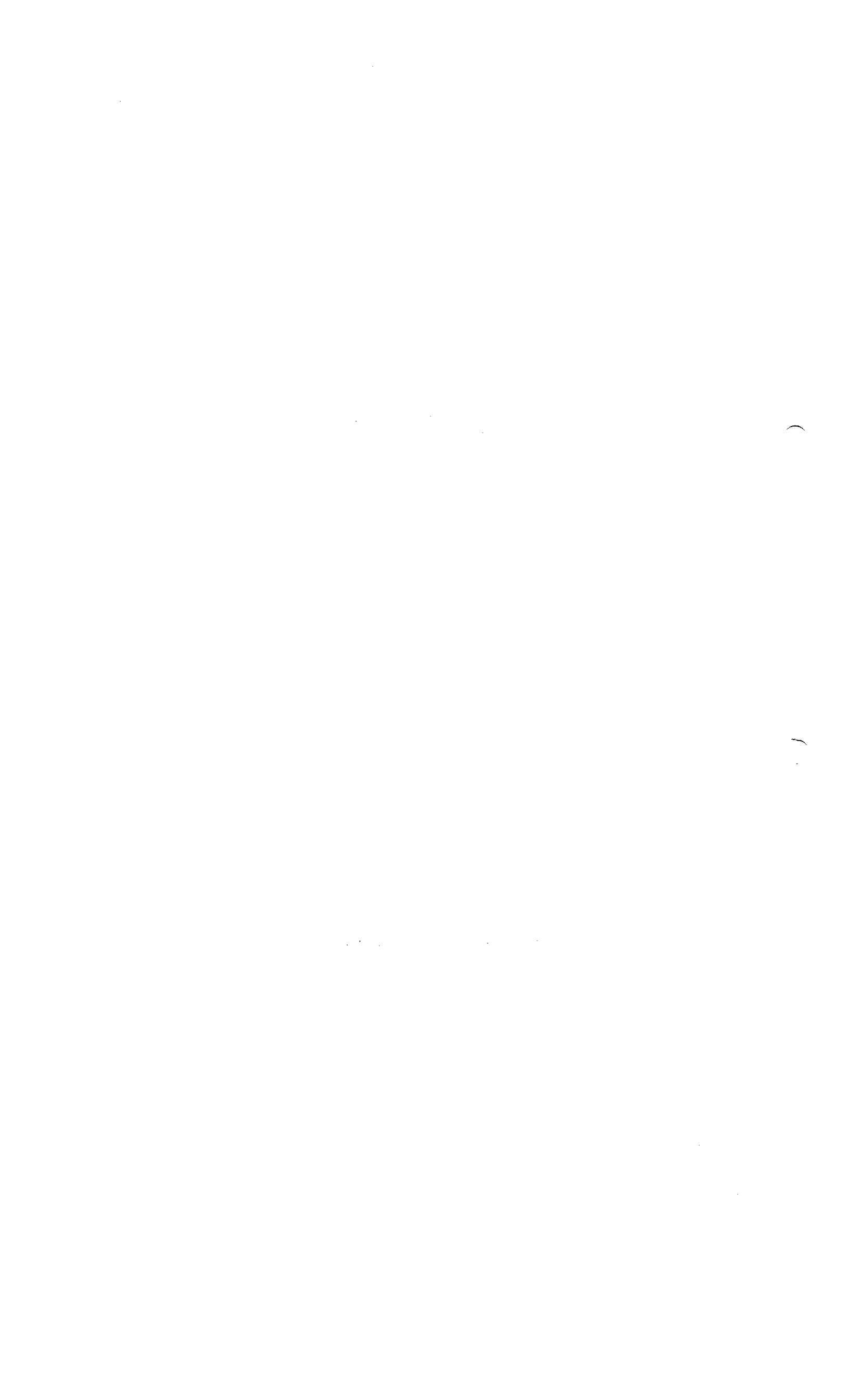
1.3.2 Métodos estadísticos

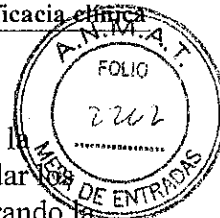
Los análisis de uniformidad entre lotes, no inferioridad, superioridad y persistencia de anticuerpos anti-HA se basaron en los resultados obtenidos con el análisis de IHA. El análisis descriptivo también incluyó los resultados obtenidos con el análisis de SN y ELLA.

1.3.2.1 Análisis de equivalencia

Para el análisis de la uniformidad entre lotes (estudio GQM11) había 12 hipótesis individuales (4 cepas y 3 lotes). La metodología estadística se basó en el uso del intervalo de confianza (IC) bilateral del 95 % estratificado por edad de la proporción de las medias geométricas de los títulos (GMT) posteriores a la vacunación entre los lotes. El IC estratificado por edad se calculó utilizando un modelo de análisis de varianza (ANOVA) con títulos transformados a \log_{10} . El grupo etario (adultos y adultos mayores) se utilizó como factor de estratificación en el modelo.

La equivalencia entre los 3 lotes se demostraba si se rechazaban las 12 hipótesis nulas individuales, es decir, si se demostraba la equivalencia para cada par de lotes y para cada cepa. Para cada par de lotes y para cada cepa, el IC bilateral del 95 % debía hallarse entre 1/1,5 (0,667) y 1,5. Se utilizó el PPAS para los análisis principales. La justificación para la elección del margen de equivalencia fue la misma que la que se describe a continuación para el margen de no inferioridad, en la sección 1.3.2.2. Si quedaba demostrada la uniformidad entre lotes, los análisis de no inferioridad y de superioridad se debían realizar con los datos agrupados de los 3 lotes de QIV.





Además, la uniformidad entre lotes se evaluó con ajuste de los títulos de IHA previos a la vacunación: este análisis de sensibilidad estaba planificado en el protocolo para respaldar los resultados primarios del análisis, utilizando el mismo enfoque estadístico pero considerando la variabilidad relacionada con el título de IHA previo a la vacunación. Se utilizó un modelo de ANCOVA, con los títulos de IHA el D0 como covariable para el ajuste.

1.3.2.2 Análisis de no inferioridad

En los estudios GQM11 y GQM02, los análisis de no inferioridad se realizaron en todos los sujetos para demostrar la no inferioridad de las respuestas de los anticuerpos inducidas por la QIV en comparación con la TIV. Para las cepas A, la comparación se debía realizar con los grupos de TIV agrupados, y para las cepas B, la comparación se debía realizar con la TIV que contenía la cepa considerada, de la siguiente manera:

Cepas	Comparaciones
A/H1N1	Vacuna QIV frente a los grupos reunidos TIV1+TIV2
A/H3N2	Vacuna QIV frente a los grupos reunidos TIV1+TIV2
B/linaje Victoria	Vacuna QIV frente al grupo de vacuna TIV1
B/linaje Yamagata	Vacuna QIV frente al grupo de vacuna TIV2

Pruebas de no inferioridad

Estudio GQM11: El estudio GQM11 tenía como objetivo demostrar la no inferioridad de la respuesta inmunitaria a la QIV en comparación con la TIV en todos los adultos de más de 18 años de edad, incluidos los adultos mayores de más de 60 años de edad. Por lo tanto, este análisis de no inferioridad se llevó a cabo con los 2 grupos etarios combinados, y se analizó con los lotes de QIV agrupados sólo si se demostraba la uniformidad entre lotes.

Tomando en consideración que la respuesta inmunitaria a las vacunas antigripales se ve afectada por la edad, la aleatorización se estratificó por grupo etario para asegurar la comparación entre los grupos de vacunas. Se buscó un equilibrio entre los adultos y adultos mayores en el grupo de la QIV y de la TIV a fin de limitar el sesgo. Se tomó la decisión de probar la no inferioridad para toda la población a partir de los 18 años de edad con base en el hecho de que la QIV y la TIV se consideran vacunas muy comparables y, por lo tanto, que ambas mostrarían el mismo efecto en las respuestas inmunitarias contra las diferentes cepas, en función de la edad.

Para cada una de las 4 cepas, la metodología estadística se basó en el uso del IC bilateral del 95 % estratificado por edad de la proporción de las GMT posteriores a la vacunación entre los grupos con QIV y con TIV. El IC estratificado por edad se calculó utilizando un modelo ANOVA tipo II con títulos transformados a \log_{10} . El grupo etario (sujetos adultos y adultos mayores) se utilizó como factor de estratificación en el modelo.

Estudio GQM02: Para cada una de estas 4 hipótesis (4 cepas), la metodología estadística se basó en el uso del IC bilateral del 95 % de la proporción de las GMT posteriores a la vacunación entre los grupos de QIV y de TIV. El IC se calculó mediante la aproximación normal de los títulos

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.





transformados logarítmicamente. La no inferioridad se analizó para toda la población, y no por separado en sujetos primovacunados y no primovacunados, dado que no se pudo confirmar por adelantado el número de sujetos primovacunados y no primovacunados.

Estudios GQM11 y GQM02: La no inferioridad se demostraba si se demostraba la no inferioridad para cada una de las cepas. Para cada cepa, el IC bilateral del 95 % de la proporción de GMT QIV/TIV debe ser mayor que 0,667 (1/1,5). El margen de no inferioridad se seleccionó con base en la directriz de la EMA sobre la elección del margen de no inferioridad (4), las características del análisis de IHA y la directriz de la FDA (5). Al considerar las características del análisis de IHA, podría considerarse clínicamente relevante una diferencia de al menos 2 diluciones (es decir, un margen de 1/2). Por lo tanto, cualquier diferencia <2 no se considerará clínicamente relevante. En los estudios GQM11 y GQM02, se seleccionó un margen ligeramente más estricto de 1/1,5 (0,667) como la diferencia máxima clínicamente aceptable, que cumple con las recomendaciones de la directriz de la FDA.

Además, en los estudios GQM11 y GQM02, la no inferioridad se evaluó con ajuste de los títulos anteriores a la vacunación: este análisis estaba planificado en el protocolo como un análisis de sensibilidad para respaldar los resultados primarios del análisis, utilizando el mismo enfoque estadístico pero considerando la variabilidad relacionada con el título inicial de IHA. Se utilizó un modelo de ANCOVA, con los títulos de IHA del D0 como covariable para el ajuste.

En el estudio GQM02, se realizó un análisis de sensibilidad que tomaba en cuenta el efecto del historial de la vacunación antigripal previa en la respuesta inmunitaria. Se utilizó un modelo ANOVA tipo II de títulos transformados a \log_{10} utilizando en el modelo el historial del estado de vacunación antigripal previo como factor de estratificación.

1.3.2.3 Análisis de superioridad

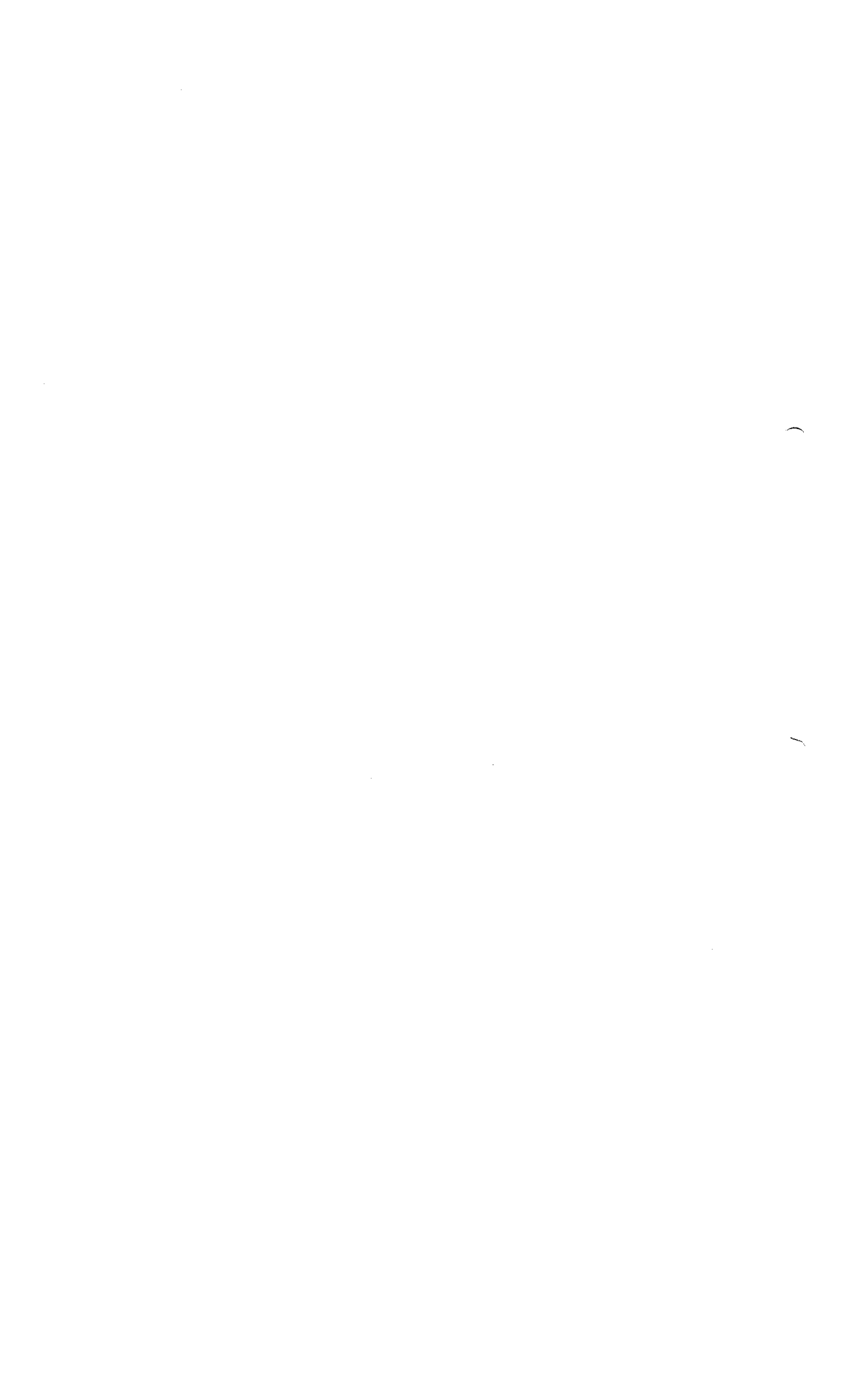
Se comparó la inmunogenicidad de la QIV con la de las TIV. Para cada cepa B, la comparación se realizó con la TIV que no contenía la cepa B considerada en cada grupo etario del estudio GQM11 y en todos los sujetos del estudio GQM02, de la siguiente manera:

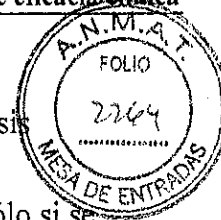
Cepas	Comparaciones
Cepa B/linaje Victoria	Vacuna QIV frente al grupo de vacuna TIV2
B/linaje Yamagata	Vacuna QIV frente al grupo de vacuna TIV1

Estudios GQM11 y GQM02: Para cada una de estas 4 hipótesis (2 cepas en 2 grupos etarios del estudio GQM11), la metodología estadística se basó en el uso del IC bilateral del 95 % de la proporción de las GMT posteriores a la vacunación entre los grupos de la QIV y de la TIV. El IC se calculó mediante la aproximación normal de los títulos transformados a \log_{10} . La QIV y la TIV se compararon para cada grupo etario por separado, ya que se esperaba una variación debida al efecto de la edad en la respuesta inmunitaria dependiendo de si la cepa B estaba o no contenida en la vacuna.

La superioridad quedaba demostrada si se rechazaban las cuatro hipótesis nulas individuales, es decir, si se demostraba la superioridad para cada cepa B y en cada grupo etario. Para cada cepa, el

ROXANA MONTEMLONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.





IC bilateral del 95 % debía hallarse por encima de 1. Se utilizó el FAS para los análisis principales.

En el estudio GQM11, la superioridad debía evaluarse en lotes de QIV agrupados, sólo si se demostraba la uniformidad entre lotes.

En el estudio GQM11, debido a que las dos cepas B ya se habían utilizado en las formulaciones de las vacunas antigripales para al menos 2 temporadas, se esperaba obtener títulos altos previos a la vacunación lo que podría resultar en títulos altos posteriores a la vacunación en todos los grupos de vacunas.

En el estudio GQM02, se analizó la superioridad de la respuesta inmunitaria de la QIV en toda la población, y no por separado en sujetos primovacunados y no primovacunados, como se describe para el análisis de no inferioridad en la sección 1.3.2.2. Se realizó un análisis de sensibilidad con estratificación según el estado de vacunación antigripal previo, como se describe para el análisis de no inferioridad en la sección 1.3.2.2.

1.3.2.4 Análisis descriptivos

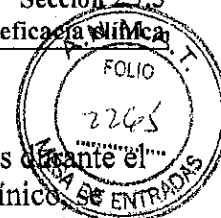
Los análisis descriptivos de las respuestas inmunitarias a la QIV incluyeron los datos obtenidos mediante los análisis de IHA, SN y ELLA. Los análisis se presentan de la sección 1.3.2.4.1 a la sección 1.3.2.4.4.

1.3.2.4.1 Respuesta de anticuerpos anti-HA evaluada por el análisis de IHA (D0 a D21/28)

En los estudios GQM11, GQM09 y GQM02, los resultados de inmunogenicidad se describieron para cada grupo etario y grupo de vacuna (y para los sujetos primovacunados y no primovacunados en el estudio GQM02). Los parámetros principales se describieron con el IC del 95 % de la siguiente manera:

- GMT el D0 y 21/28 días después de la última inyección.
- Porcentaje de sujetos con un título de IHA detectable, es decir, con un título ≥ 10 (1/dil) el D0 y 21/28 días después de la última inyección.
- Media geométrica de las proporciones de los títulos (GMTR): el D21/D0 en los estudios GQM11 y GQM09, y el D28/D0 o D56/D0 en el estudio GQM02.
Suponiendo que la transformación \log_{10} de los títulos/datos sigue una distribución normal, al principio, la media y el IC del 95 % se calcularon con base \log_{10} (títulos/datos) utilizando el cálculo usual para la distribución normal (mediante la distribución t de Student con n – 1 grados de libertad), luego se aplicaron las transformaciones antilogarítmicas a los resultados de los cálculos a fin de obtener las medias geométricas y sus IC del 95 %.
- Índice de seroconversión para los sujetos con un título previo a la inyección < 10 (1/dil): porcentaje de sujetos con un título posterior a la vacunación ≥ 40 (1/dil) 21/28 días después de la última inyección, o índice de aumento significativo para los sujetos con un título previo a la inyección ≥ 10 (1/dil): porcentaje de sujetos con un aumento ≥ 4 veces entre el título previo y posterior a la vacunación 21/28 días después de la última inyección.





Las directrices de la EMA para el desarrollo de la vacuna antigripal (3) eran aplicables al inicio y la realización de los estudios. En 2014, durante el transcurso del desarrollo clínico, presentó una nueva directriz preliminar sobre vacunas antigripales, módulos clínico y no clínico (1). En la Nota guía de la EMEA, se recomendaba el cumplimiento de al menos uno de los siguientes requisitos en los sujetos de 18 a 60 años de edad y >60 años de edad: Índice de seroconversión o incremento significativo de los títulos de IHA el D21 >40 % (adultos) o >30 % (adultos mayores), aumento de la media geométrica de los títulos de IHA entre el D0 y el D21 >2,5 (adultos) o >2 (adultos mayores), y porcentaje de sujetos seroprotectidos (título de IHA \geq 40) el D21 >70 % (adultos) o >60 % (adultos mayores).

En la directriz preliminar publicada en 2014, los nuevos requisitos relacionados con el análisis y la presentación de los datos de inmunogenicidad toman en consideración de interés a las GMT, las GMTR y la seroconversión o el aumento significativo, pero no se recomienda más la evaluación del índice de seroprotección, es decir, el porcentaje de sujetos con títulos de 40 (1/dil), ni se presenta umbral alguno vinculado con los parámetros de inmunogenicidad. En este resumen se presentan los criterios recomendados por la nueva directriz preliminar sobre vacunas antigripales, así como la definición de seroconversión que se basa en un valor de corte del título de 40 (1/dil), dado que este umbral se utilizó anteriormente como una correlación de protección en cada uno de los estudios individuales en el grupo de la QIV y también en otros estudios con las TIV, resulta de interés para las comparaciones entre estudios.

Se trazaron curvas de distribución acumulativa inversa (RCDC) en los 3 estudios. Además, se elaboraron tablas de distribución de títulos en los estudios GQM11 y GQM02, e incluyeron el porcentaje de sujetos con títulos superiores a los umbrales de entre 10 (1/dil) y 10 240 (1/dil) antes y después de la vacunación.

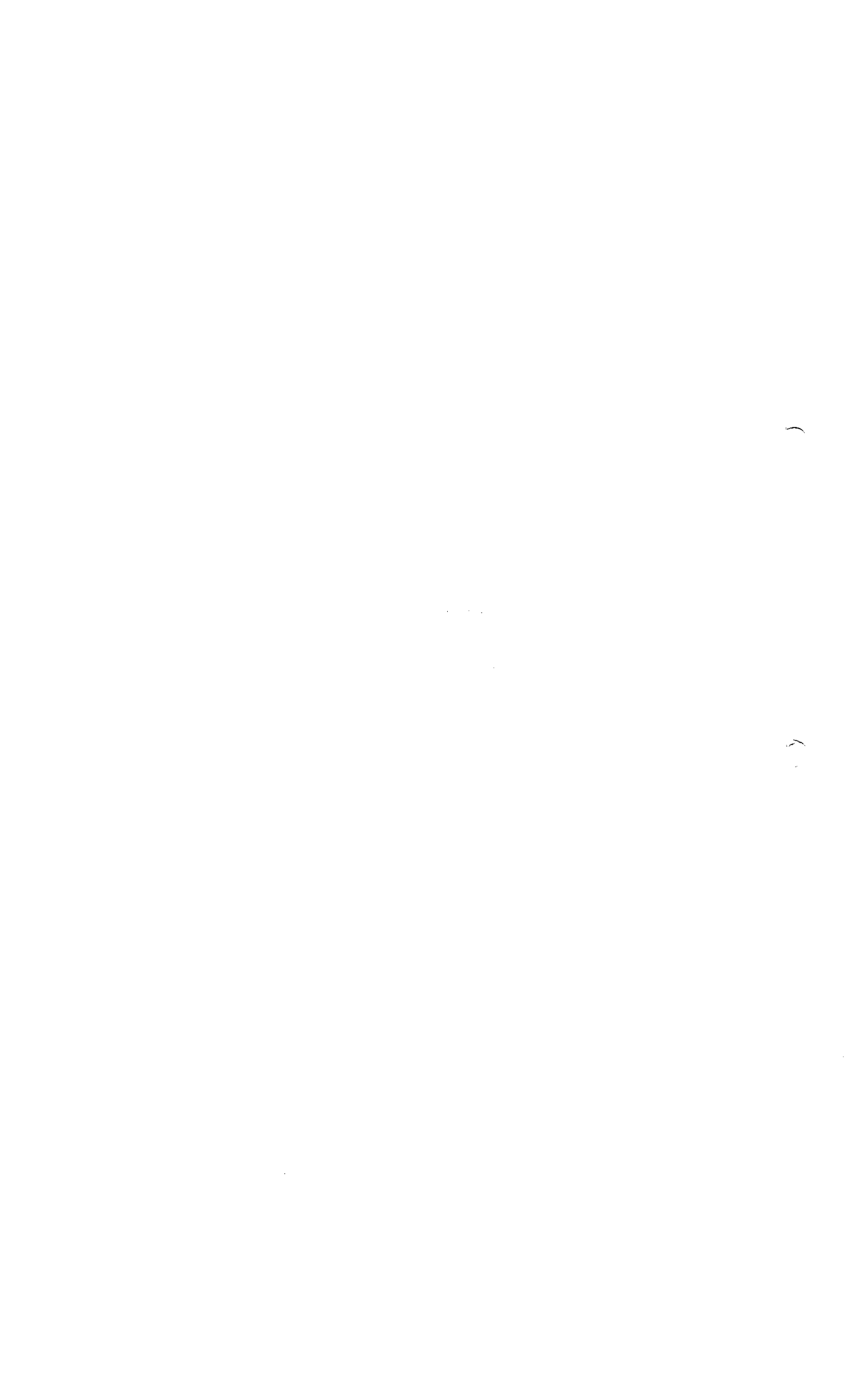
Para fines de comparación de los resultados en las subpoblaciones de los estudios GQM11 y GQM02, los resultados se expresaron por:

- Estado serológico inicial (<10 [1/dil] [y \geq 10 [1/dil]).
- País.
- Estado de vacunación antigripal previo (vacunados o no vacunados contra la gripe en la temporada 2013-2014 para el estudio GQM11 y en la temporada 2012-2013 para el estudio GQM02).
- Sujetos en riesgo de sufrir complicaciones relacionadas con la gripe.

Los resultados antes mencionados también se expresaron por grupo etario en el estudio GQM11, y por estado de primovacunación y no primovacunación en el estudio GQM02.

En el estudio GQM11 se consideraron las subpoblaciones adicionales siguientes:

- Grupos etarios de 18 a 35 años, de 36 a 50 años, de 51 a 65 años, de 66 a 80 años y >80 años, con base en la edad cronológica.
- Estado serológico inicial (<10 y \geq 10 [1/dil]).





1.3.2.4.2 Persistencia de anticuerpos anti-HA 6 y 12 meses después de la vacunación

Para evaluar la persistencia de anticuerpos en el estudio GQM11, se describieron los siguientes parámetros de inmunogenicidad, evaluados por IHA:

- GMT en D0, D21, D180 y D365
- GMTR en D180/D21 y D365/D21
- Porcentaje de sujetos con anticuerpos detectables (título ≥ 10 [1/dil]) en D0, D21, D180 y D365

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

Los resultados obtenidos con el análisis de SN se describieron en subconjuntos aleatorizados de sujetos de cada grupo etario y de vacuna en los estudios GQM11 (aproximadamente 500 sujetos, es decir, 50 sujetos por grupo etario en cada grupo de vacuna/lote) y GQM02 (al menos el 50 % de los sujetos por grupo de vacuna). En el estudio GQM11 se presentó la agrupación de lotes de QIV, y en el estudio GQM02 los resultados se expresaron según el estado de primovacunados y no primovacunados. Los siguientes parámetros principales se describieron con el IC del 95 % para cada cepa:

- GMT el D0 y 21/28 días después de la última inyección.
- GMTR: el D21/D0 en el estudio GQM11 y el D28/D0 o D56/D0 en el estudio GQM02.
- Porcentaje de sujetos que alcanzaron un aumento de 2 veces y 4 veces en los títulos desde el D0 hasta 21/28 días después de la última inyección.
- Porcentaje de sujetos con anticuerpos detectables (título ≥ 10 [1/dil]) el D0 y 21/28 días después de la última inyección.
- Porcentaje de sujetos con títulos ≥ 20 (1/dil), ≥ 40 (1/dil) y ≥ 80 (1/dil) el D0 y 21/28 días después de la última inyección.

Además, se elaboraron las RCDC.

Para fines de comparación de los resultados en las subpoblaciones, los resultados se expresaron por:

- Estado serológico inicial de SN (< 10 [1/dil] y ≥ 10 [1/dil]).
- Estado de vacunación antigripal previo, es decir, vacunados o no vacunados contra la gripe en la temporada 2013-2014 (estudio GQM11) y en la temporada 2012-2013 (estudio GQM02).

1.3.2.4.4 Respuesta de anticuerpos anti-NA evaluada mediante el análisis ELLA

Los resultados obtenidos con el análisis ELLA se describieron en un subconjunto de 70 sujetos por grupo de vacuna que fueron seleccionados de forma arbitraria entre los sujetos aleatorizados para las evaluaciones del análisis de SN. Los resultados se presentaron para cada grupo de vacuna y según el estado de primovacunación y no primovacunación en el estudio GQM02.

