



Los parámetros principales se describieron con el IC del 95 % para cada cepa de la siguiente manera:

- Porcentaje de sujetos con títulos de anticuerpos detectables el D0 y D28 o D56.
- GMT el D0 y D28-D56.
- GMTR D28-D56/D0.
- Porcentaje que alcanzó un aumento de 2 veces y 4 veces en los títulos desde el D0 hasta el D28 o D56.

1.3.2.5 Cálculo de los intervalos de confianza

Los intervalos de confianza para la proporción simple se calcularon utilizando el método binómico exacto (método de Clopper-Pearson, citado por Newcombe (6), es decir, utilizando la inversa de la integral beta con SAS®. Los IC para las diferencias en los porcentajes se calcularon utilizando el método de puntuación de Wilson, sin corrección de continuidad.

Para los resultados de inmunogenicidad, suponiendo que la transformación \log_{10} de los títulos/datos sigue una distribución normal, al principio, la media y el IC del 95 % se calcularán sobre \log_{10} (títulos/datos) utilizando el cálculo usual para distribución normal (usando 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 %. Los IC para las proporciones de GMTR se calcularon utilizando la aproximación normal.

Para las comparaciones entre los grupos, se calculó el IC del 95 % de las proporciones de GMT entre los grupos, en función de los objetivos de los estudios (vea de la sección 1.3.2.1 a la sección 1.3.2.4).

2 Resumen de resultados de los estudios individuales

2.1 Estudio GQM11

2.1.1 Diseño y objetivos del estudio

El estudio GQM11, titulado "*Immunogenicity and Lot-to-Lot Consistency Study of a Quadrivalent Influenza Vaccine in Adult and Elderly Subjects*" (Estudio de inmunogenicidad y uniformidad entre lotes de una vacuna antigripal tetravalente en sujetos adultos y adultos mayores) fue un estudio multicéntrico de fase III, aleatorizado, doble ciego para los sujetos de los grupos de la QIV y de la TIV2, y multicéntrico, controlado con un producto activo, simple ciego^a hasta el D21

^a A los sujetos del grupo de la TIV1 se les ofreció la TIV comercial entre el D21 y el final del período de seis meses de seguimiento para garantizar su protección contra la infección por el virus de la gripe para la temporada 2014-2015. Por lo tanto, el investigador y el personal del estudio sabían qué sujetos habían sido asignados



para los sujetos del grupo de la TIV1 que se realizó en Europa (Bélgica, Francia, Alemania y Polonia) en adultos de 18 a 60 años de edad y adultos mayores >60 años de edad.

Los sujetos se asignaron aleatoriamente para recibir una inyección de uno de los tres lotes de la QIV, de la TIV1 que contenía la cepa B del linaje Victoria o la TIV2 que contenía la cepa B del linaje Yamagata.

El objetivo primario del estudio consistía en demostrar la uniformidad de 3 lotes industriales de QIV, y demostrar la no inferioridad de la respuesta de anticuerpos inducida por los lotes agrupados de QIV en comparación con la de la TIV. El objetivo secundario consistía en el análisis de superioridad de las respuestas de anticuerpos contra cada cepa B de la QIV con respecto a la de la TIV que no contiene la cepa B correspondiente, además de la inmunogenicidad y seguridad descriptivas. En la Tabla 1 se presenta más información sobre los objetivos de inmunogenicidad.

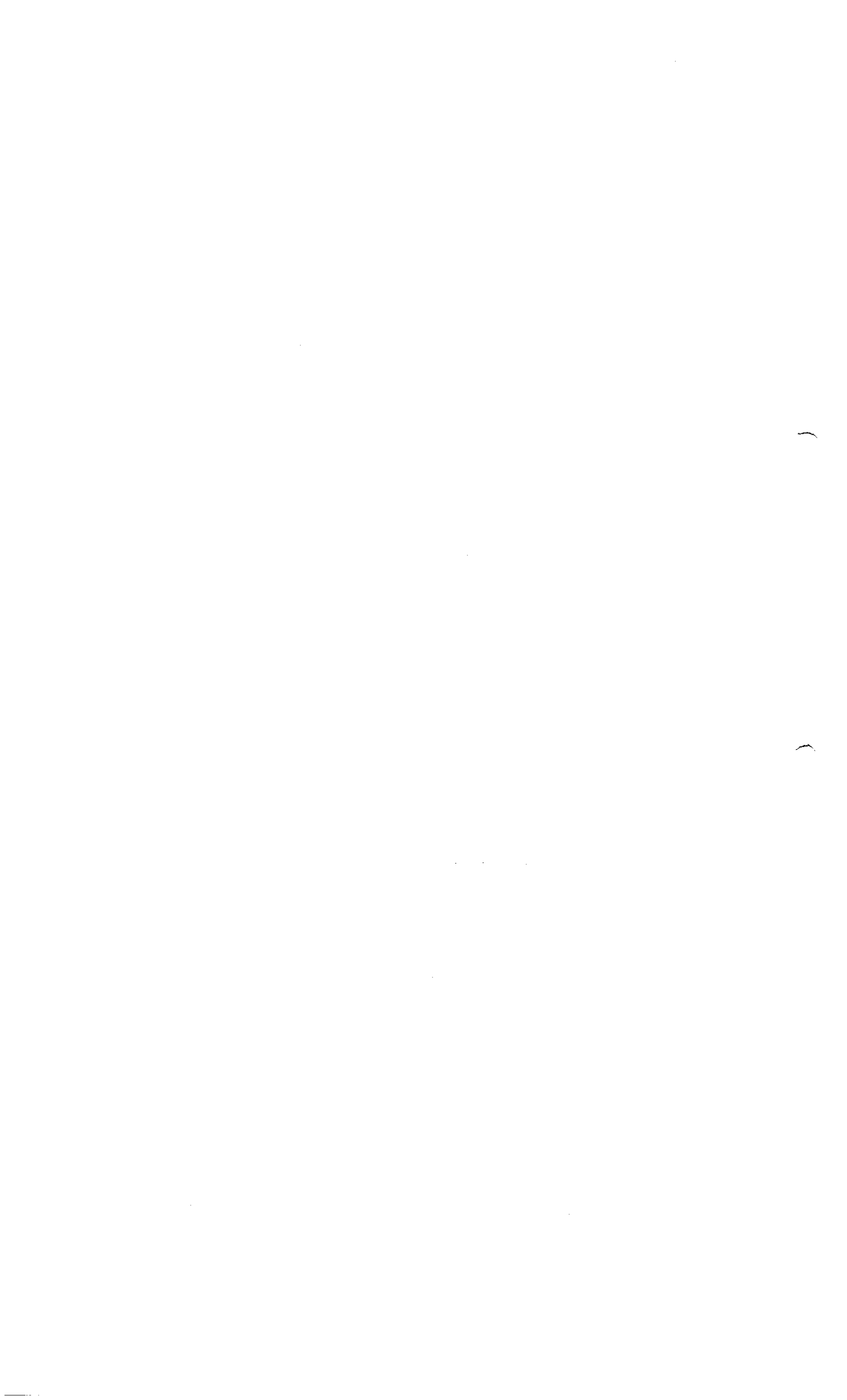
2.1.2 Distribución

Un total de 2225 sujetos fueron aleatorizados: 1670 sujetos en el grupo de la QIV (554 para el lote S4456, 555 para el lote S4457 y 561 para el lote S4458) y 555 sujetos en el grupo de la TIV agrupada (279 sujetos en el grupo de la TIV1 y 276 sujetos en el grupo de la TIV2). De éstos, en el grupo de la QIV, 836 sujetos eran adultos de 18 a 60 años de edad y 834 sujetos eran adultos mayores >60 años. En el grupo de la TIV agrupada, había 278 adultos y 277 adultos mayores.

La mayoría de los sujetos recibieron la vacuna, se les extrajeron muestras de sangre y completaron el estudio según lo planificado. Cuatro sujetos (0,2 %) del grupo de la QIV abandonaron el estudio entre el D0 y el D21 debido a un retiro voluntario (2 sujetos, 0,1 %), al incumplimiento del protocolo (1 sujeto, 0,1 %) y a que se perdió para el seguimiento (1 sujeto, 0,1 %). Un sujeto (0,2 %) del grupo de la TIV interrumpió el estudio debido al incumplimiento del protocolo. Ningún sujeto tuvo que interrumpir la participación en el estudio debido a eventos adversos (EA) entre D0 y D21.

Con respecto al seguimiento de 6 meses, 493 (22,2 %) sujetos recibieron una visita (246 [22,1 %] adultos y 247 [22,2 %] adultos mayores) y 1732 (77,8 %) recibieron una llamada telefónica (867 [77,8 %] adultos y 865 [77,9 %] adultos mayores). A un total de 12 (0,5 %) sujetos (7 [0,6 %] adultos y 5 [0,5 %] adultos mayores) se les realizó una visita de seguimiento a los 6 meses y una llamada telefónica de seguimiento a los 6 meses. Se llevó a cabo una visita de seguimiento a los 12 meses a un total de 392 (17,6 %) sujetos; 196 (17,6 %) adultos y 196 (17,6 %) adultos mayores. Entre el D21 y el seguimiento a los 12 meses, se retiraron 39 sujetos (2,3 %) del grupo de QIV: la mayoría (35 sujetos, 2,1 %) hicieron un retiro voluntario, 2 sujetos (0,1 %) se retiraron debido a un no cumplimiento del protocolo y 1 sujeto (0,1 %) se perdió para el seguimiento. Un sujeto se retiró debido a un SAE que se evaluó como no relacionado con la vacunación. Entre el D21 y el seguimiento a los 12 meses, se retiraron 68 sujetos del grupo de TIV: la mayoría (51 sujetos, 9,2 %) se retiraron debido a un no cumplimiento del protocolo, 12 sujetos (2,5 %) hicieron un retiro voluntario y 1 sujeto (0,4 %) se perdió para el seguimiento. Se presenta información adicional sobre la distribución de los sujetos en la sección 5.3.5.1 Informes de

aleatoriamente al grupo de la TIV1. No obstante, el estudio era simple ciego para los sujetos del grupo de la TIV1 para reducir el sesgo subjetivo en las evaluaciones de seguridad.





estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta, Informe de GQM11, tabla 9.9 y tabla 9.10.

En la Tabla 3 se presenta el número de sujetos en los conjuntos de análisis de cada grupo.

Tabla 3: GQM11, Conjuntos de análisis de datos para la inmunogenicidad según el grupo aleatorizado

	QIV agrupada (N = 1670)	QIV S4456 (N = 554)	QIV S4457 (N = 555)	QIV S4458 (N = 561)	TIV agrupada (N = 555)	TIV1 (N = 279)	TIV2 (N = 276)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
N aleatorizados	1670 (100,0)	554 (100,0)	555 (100,0)	561 (100,0)	555 (100,0)	279 (100,0)	276 (100,0)
FAS	1666 (99,8)	553 (99,8)	555 (100,0)	558 (99,5)	553 (99,6)	278 (99,6)	275 (99,6)
No inyectados	2 (0,1)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,4)	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,4)
Sin muestra de sangre posterior a la vacunación	2 (0,1)	1 (0,2)	0 (0,0)	1 (0,2)	1 (0,2)	1 (0,4)	0 (0,0)
PPAS	1659 (99,3)	551 (99,5)	552 (99,5)	556 (99,1)	553 (99,6)	278 (99,6)	275 (99,6)
Sujetos que manifestaron al menos una desviación	11 (0,7)	3 (0,5)	3 (0,5)	5 (0,9)	2 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)

n: número de sujetos que cumplen con el elemento enumerado.

Modificado de la sección 5.3.5.1 Informe de GQM11, tabla 9.11

Además, el OIAS en la V02, que se utilizó para el análisis descriptivo de la respuesta inmunitaria evaluada mediante el análisis de IHA, consistió en 833 adultos de 18 a 60 años de edad en el grupo de la QIV y 278 en el grupo de la TIV agrupada, y 832 adultos mayores >60 años en el grupo de la QIV y 275 en el grupo de la TIV agrupada. Se presenta información adicional en la sección 5.3.5.1 Informe de GQM11, tabla 9.13.

Las desviaciones del protocolo consistían principalmente en no proporcionar la muestra de sangre después de la vacunación y no respetar el intervalo de tiempo para la extracción de muestras de sangre o la inyección de la vacuna.

Independientemente del conjunto de análisis, no hubo ningún problema en la distribución de los sujetos ni tampoco hubo abandonos del estudio.

2.1.3 Características demográficas e iniciales

Las características demográficas iniciales en el grupo de la QIV agrupada y de los grupos de la TIV se presentan en la Tabla 4.

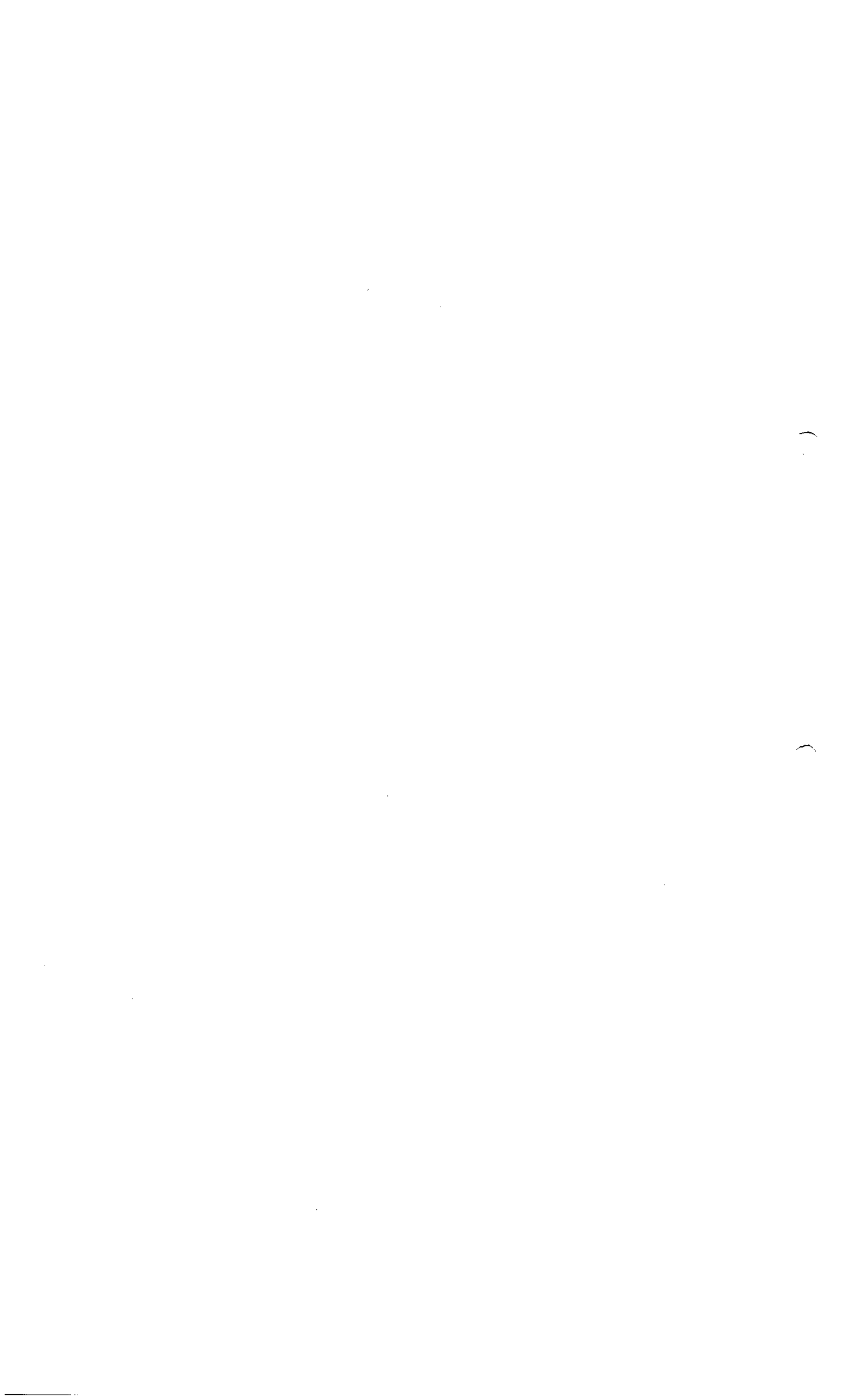
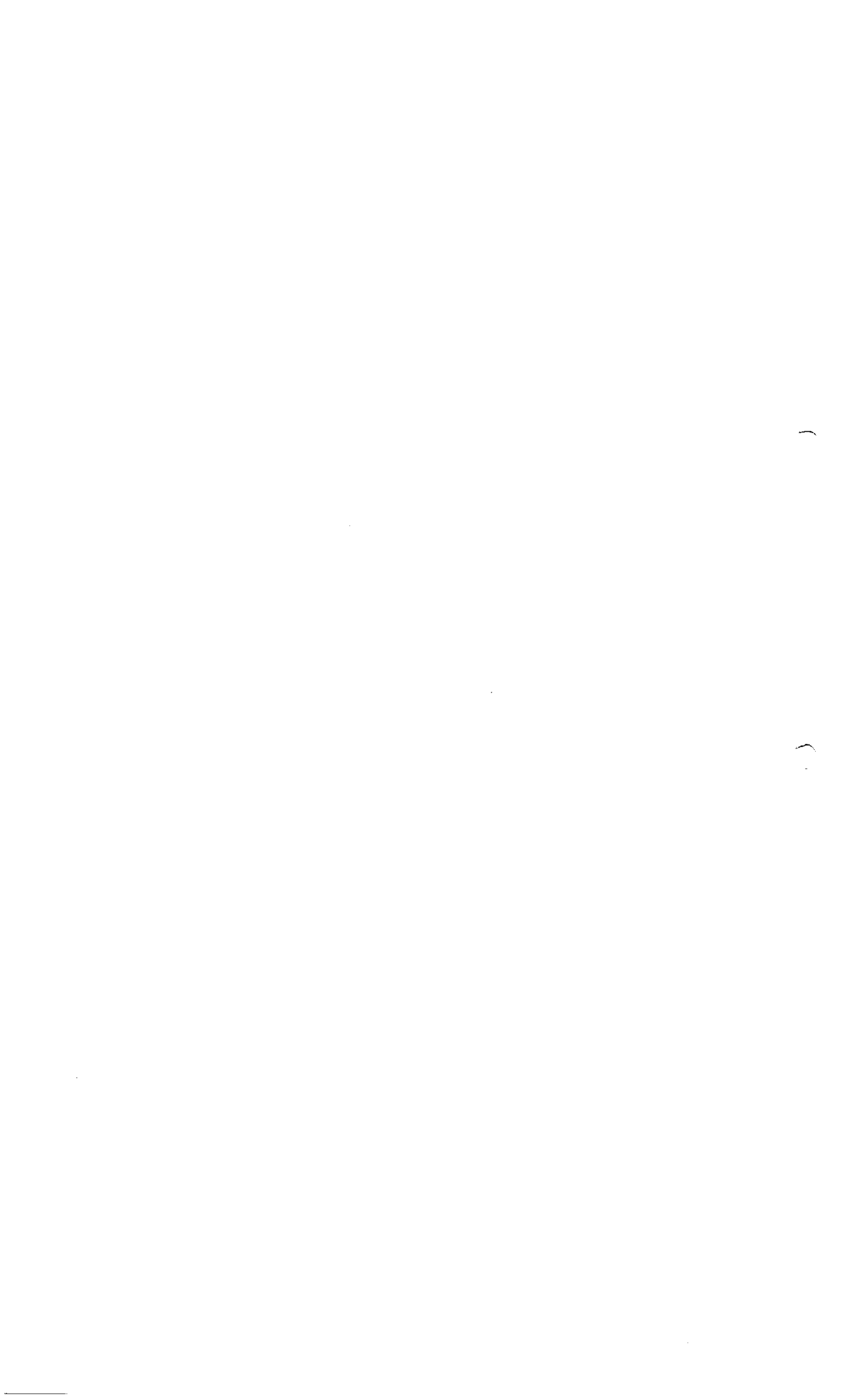


Tabla 4: Estudio GQM11, Demografía inicial por grupo etario y por grupo aleatorizado, 22-20
PPAS



Grupo etario		QIV agrupada	TIV agrupada	TIV1	TIV2
18 a 60 años	N aleatorizados	828 (100,0%)	278 (100,0%)	140 (100,0%)	138 (100,0%)
	Sexo: n (%)				
	Masculino	354 (42,8%)	115 (41,4%)	55 (39,3%)	60 (43,5%)
	Femenino	474 (57,2%)	163 (58,6%)	85 (60,7%)	78 (56,5%)
	Proporción por sexo: Masculino/Femenino	0,75	0,71	0,65	0,77
	Edad (años)				
	M	828	278	140	138
	Media (DE)	39,5 (12,9)	40,3 (13,4)	42,3 (13,2)	38,3 (13,3)
	Mín.; Máx.	18,0; 61,0	18,0; 61,0	18,0; 61,0	18,0; 61,0
	Q1; Q3	27,0; 51,0	27,0; 54,0	29,0; 55,0	25,0; 51,0
	Origen étnico: n (%)				
	Blanco	818 (98,8%)	273 (98,2%)	138 (98,6%)	135 (97,8%)
	Asiático	4 (0,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Negro o afroestadounidense	3 (0,4%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1 (0,7%)
	Nativo estadounidense o nativo de Alaska	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Nativo hawaiano o de otras islas del Pacífico	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Origen multiétnico	3 (0,4%)	4 (1,4%)	2 (1,4%)	2 (1,4%)
>60 años	N aleatorizados	831 (100,0%)	275 (100,0%)	138 (100,0%)	137 (100,0%)
	Sexo: n (%)				
	Masculino	415 (49,9%)	135 (49,1%)	71 (51,4%)	64 (46,7%)
	Femenino	416 (50,1%)	140 (50,9%)	67 (48,6%)	73 (53,3%)
	Proporción por sexo: Masculino/Femenino	1,00	0,96	1,06	0,88
	Edad (años)				
	M	831	275	138	137
	Media (DE)	69,6 (6,11)	69,2 (5,87)	69,1 (5,99)	69,2 (5,76)
	Mín.; Máx.	61,0; 91,0	61,0; 88,0	61,0; 88,0	61,0; 88,0
	Q1; Q3	65,0; 74,0	64,0; 73,0	64,0; 73,0	65,0; 73,0
	Origen étnico: n (%)				
	Blanco	829 (99,8%)	273 (99,3%)	137 (99,3%)	136 (99,3%)
	Asiático	1 (0,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Negro o afroestadounidense	0 (0,0%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1 (0,7%)
	Nativo estadounidense o nativo de Alaska	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Nativo hawaiano o de otras islas del Pacífico	1 (0,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Origen multiétnico	0 (0,0%)	1 (0,4%)	1 (0,7%)	0 (0,0%)





Grupo etario	QIV agrupada	TIV agrupada	TIV1	TIV2
--------------	--------------	--------------	------	------

DE: desviación estándar
Fuente: Modificado de la sección 5.3.5.1 Informe de GQM11, tabla 9.15.

La proporción de sujetos masculinos y femeninos, el origen étnico, las proporciones de sujetos que habían recibido vacunación antigripal y/o se les había diagnosticado gripe en las 3 temporadas anteriores fueron similares entre los grupos de vacuna en el PPAS, tanto en los adultos como en los adultos mayores. Además, la edad promedio y la distribución de los rangos etarios fueron similares en todos los grupos.

Las características iniciales se resumen a continuación para los adultos y los adultos mayores. Las características demográficas e iniciales fueron similares en los 3 lotes de QIV, y también fueron similares en el PPAS y el FAS, así como en el FAS para SN (vea la sección 5.3.5.1 Informe de GQM11, tablas 9.14, 9.16 y 15.14).

Adultos de 18 a 60 años de edad: La proporción de sujetos masculinos y femeninos fue similar en el PPAS en todos los grupos, con una tendencia hacia un mayor número de sujetos femeninos que masculinos, como lo indica la proporción hombres/mujeres de entre 0,65 y 0,77. La media de la edad fue similar en todos los grupos, entre 38,3 años y 42,3 años de edad. La mayoría de los sujetos, es decir, aproximadamente el 98 % en todos los grupos, era de origen étnico blanco. La mayoría de los sujetos no habían recibido vacunación antigripal en las tres temporadas previas (2013/2014, 2012/2013 y 2011/2012), es decir, 79,2 %, 79,3 % y 79,3 % en el grupo de la QIV agrupada y 78,4 %, 77,7 % y 76,6 % en el grupo de la TIV agrupada. Eran pocos los sujetos a los que se les había diagnosticado gripe durante las tres temporadas previas, es decir, entre 1,0 % y 1,8 % en el grupo de la QIV agrupada y entre 1,1 % y 1,8 % en el grupo de la TIV agrupada.

Adultos mayores de >60 años: La proporción de sujetos masculinos y femeninos fue similar en todos los grupos del PPAS, como lo indica la proporción hombres/mujeres de entre 0,88 y 1,20. La media de la edad fue similar en todos los grupos, entre 69,1 años y 70,1 años de edad. La mayoría de los sujetos, es decir, al menos el 99,3 % en todos los grupos, era de origen étnico blanco. Aproximadamente la mitad de los sujetos habían recibido vacunación antigripal en las tres temporadas previas (2013/2014, 2012/2013 y 2011/2012), es decir, entre 48,5 % y 49,9 % en el grupo de la QIV agrupada y entre 47,6 % y 50,9 % en el grupo de la TIV agrupada. Eran pocos los sujetos a los que se les había diagnosticado gripe durante las tres temporadas previas, es decir, entre 0,6% y 0,7% en el grupo de la QIV agrupada y entre 0,7% y 1,5% en el grupo de la TIV agrupada.

Se presenta información adicional en la sección 5.3.5.1 Informe de GQM11, tabla 9.15.

2.1.4 Resultados de inmunogenicidad

2.1.4.1 Objetivo primario: Uniformidad lote a lote

Las GMT al inicio contra cada una de las 4 cepas fueron similares en todos los grupos de vacuna, tanto en los adultos como en los adultos mayores (vea la sección 5.3.5.1 Informe de GQM11, tablas 9.85, 9.86, 9.89, 9.90, 9.93, 9.94, 9.97 y 9.98).

En la Tabla 5 se presenta el análisis de uniformidad entre lotes para los 3 lotes de QIV en todos los sujetos del PPAS.



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

Cepa	Lote(s)	Proporción de GMT (estratificada)	(IC del 95 %)	Equivalencia*
A/California/07/2009 (H1N1)	QIV S4456 vs. QIV S4457	0,979	(0,840; 1,14)	Si
	QIV S4456 vs. QIV S4458	1,03	(0,887; 1,20)	Si
	QIV S4457 vs. QIV S4458	1,06	(0,910; 1,22)	Si
A/Texas/50/2012 (H3N2)	QIV S4456 vs. QIV S4457	0,996	(0,861; 1,15)	Si
	QIV S4456 vs. QIV S4458	1,10	(0,953; 1,28)	Si
	QIV S4457 vs. QIV S4458	1,11	(0,958; 1,28)	Si
B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)	QIV S4456 vs. QIV S4457	0,926	(0,812; 1,06)	Si
	QIV S4456 vs. QIV S4458	1,01	(0,881; 1,15)	Si
	QIV S4457 vs. QIV S4458	1,09	(0,952; 1,24)	Si
B/Massachusetts/2/2012 (linaje Yamagata)	QIV S4456 vs. QIV S4457	0,947	(0,843; 1,06)	Si
	QIV S4456 vs. QIV S4458	0,930	(0,827; 1,05)	Si
	QIV S4457 vs. QIV S4458	0,983	(0,874; 1,10)	Si

vs.: frente a

* Se llega a la conclusión de equivalencia si los límites del IC bilateral del 95 % estratificado por edad general de la proporción de las GMT entre los lotes están dentro del intervalo de 1/1,5 (0,667) y 1,5, para todas las comparaciones.

Fuente: Modificado de la sección 5.3.5.1 Informe de GQM11, tabla 9.73.

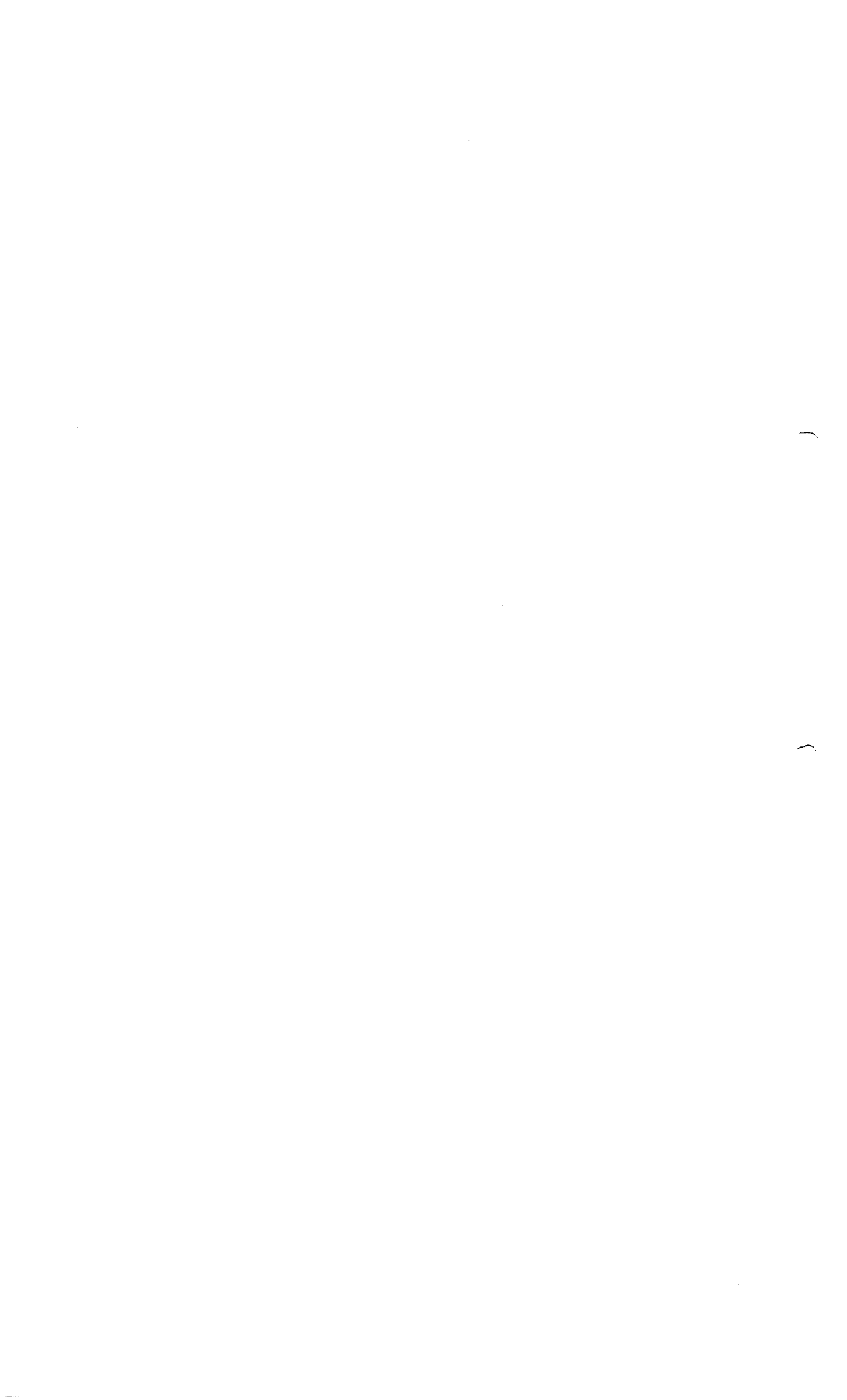
Quedó demostrada la uniformidad entre lotes para los 3 lotes de QIV, dado que se cumplieron los criterios de equivalencia. El análisis de equivalencia se basó en el uso de los IC bilaterales del 95 % de las proporciones de las GMT posteriores a la vacunación entre lotes. Para cada par de lotes y para cada cepa, los IC bilaterales del 95 % se hallan entre 1/1,5 (0,667) y 1,5.

La uniformidad entre lotes quedó respaldada además con base en el análisis de sensibilidad con ajuste de los títulos de IHA previos a la vacunación (vea la sección 5.3.5.1 Informe de GQM11, tabla 9.75 y 9.76). Se observó que una de las comparaciones de lotes de vacuna no incluyó uno en el IC del 95 %: el lote S4456 frente al lote S4458 para la cepa H3N2, con una GMTR de 1,14 (IC del 95 % 1,02; 1,27). Si bien, esto indica una diferencia estadísticamente significativa entre las GMT de estos 2 lotes (luego de la corrección con los valores iniciales), la diferencia no se considera tan clínicamente relevante, porque los límites del IC del 95 % de la diferencia todavía se encuentran dentro del rango previamente especificado de 0,667 a 1,5. Además, el estudio no se diseñó para controlar el riesgo alfa de detectar al menos 1 diferencia basándose en estos 12 IC del 95 %, y debido al problema de multiplicidad resultante, el riesgo de detectar al menos 1 diferencia, que no existe, se aumentó.

La uniformidad entre lotes también se demostró en el FAS (vea la sección 5.3.5.1 Informe de GQM11, tabla 9.74).

Dado que se demostró la uniformidad entre lotes, los análisis de no inferioridad y de superioridad se realizaron con los datos agrupados de los 3 lotes de QIV.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.





La uniformidad entre lotes en cuanto a respuesta inmunitaria confirma la uniformidad farmacéutica entre los lotes, que demostró que los 3 lotes de QIV fueron similares en cuanto a títulos de HA así como de otros parámetros analizados al momento de la liberación (vea la sección 3.2.P.5.4 Análisis de lotes, apartado 3.2).

2.1.4.2 Objetivo primario: Análisis de no inferioridad

Las GMT al inicio contra cada una de las 4 cepas fueron similares en todos los grupos de vacuna, tanto en los adultos como en los adultos mayores (vea la sección 5.3.5.1 Informe de GQM11, tablas 9.85, 9.86, 9.89, 9.90, 9.93, 9.94, 9.97 y 9.98).

En la Tabla 6 se presenta el análisis de no inferioridad de la QIV en comparación con la TIV en todos los sujetos del PPAS.

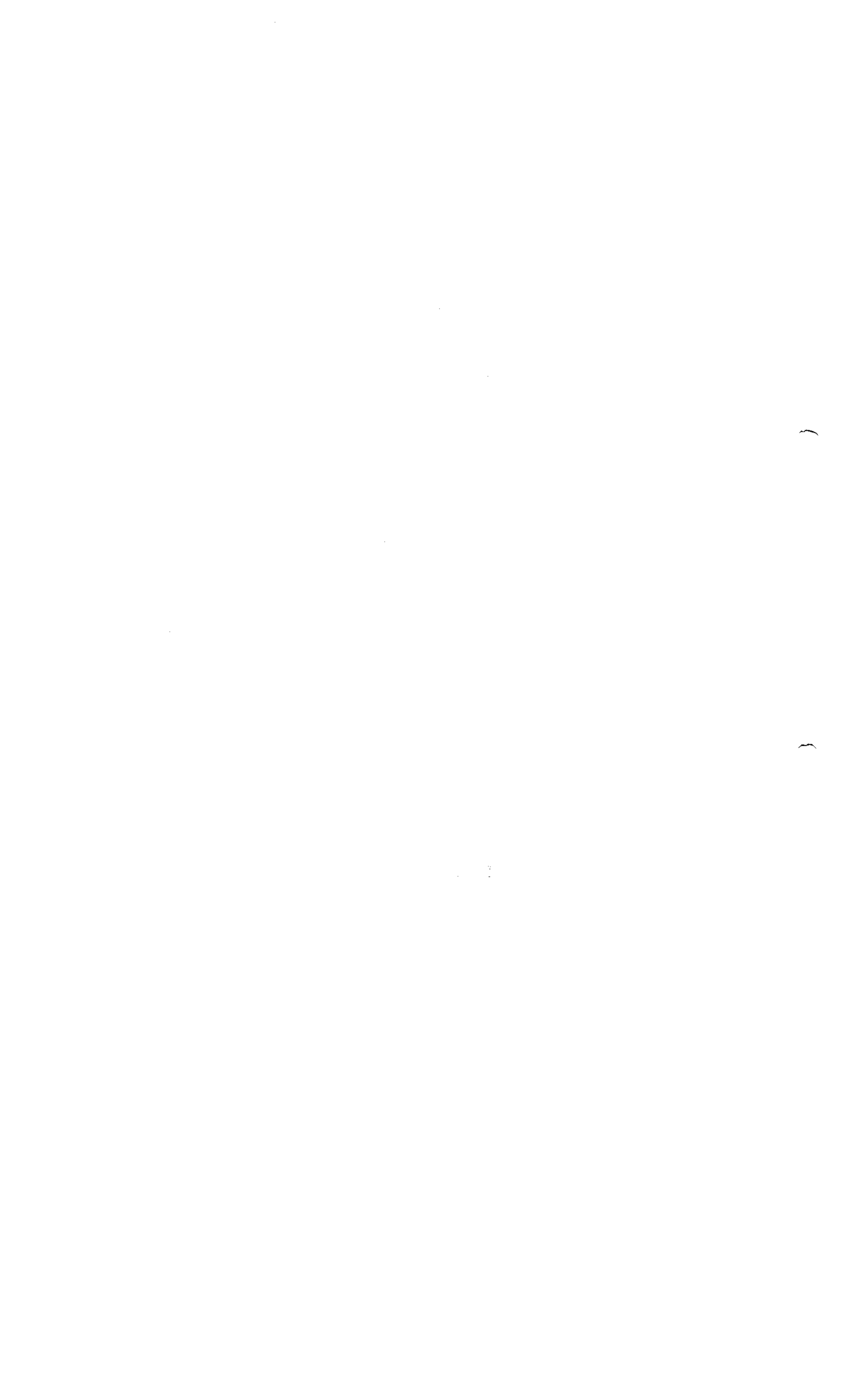


Tabla 6: Estudio GQM11 Objetivo primario de inmunogenicidad: no inferioridad en todos los sujetos, proporciones de GMT estratificadas por edad 21 días después de la vacunación, PPAS

Cepa	Grupo etario	QIV agrupada			TIV*			QIV/TIV		
		M	GMT	(IC del 95 %)	M	GMT	(IC del 95 %)	Proporción de las GMT	(IC del 95 %)	No inferioridad **
A/California/07/2009 (H1N1)†	18 a 60 años	828	612	(567; 661)	278	685	(587; 800)			
	>60 años	830	219	(198; 241)	275	268	(228; 314)			
	Total							0,855	(0,754; 0,968)	Si
A/Texas/50/2012 (H3N2)†	18 a 60 años	827	501	(461; 544)	278	629	(543; 728)			
	>60 años	829	359	(329; 391)	275	410	(352; 476)			
	Total							0,835	(0,741; 0,941)	Si
B/Brisbane/60/2008 (B linaje Victoria)‡	18 a 60 años	827	708	(660; 760)	140	735	(615; 879)			
	>60 años	829	287	(265; 312)	138	301	(244; 372)			
	Total							0,959	(0,831; 1,11)	Si
B/Massachusetts/02/2012 (B linaje Yamagata)§	18 a 60 años	827	1713	(1604; 1829)	138	1735	(1490; 2019)			
	>60 años	829	656	(612; 703)	137	697	(593; 820)			
	Total							0,964	(0,850; 1,09)	Si

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
ARRODRADA
SANOFI PASTEUR S. A.





Cepa		QIV agrupada			TIV*			QIV/TIV		
		Grupo etario	M	GMT	(IC del 95 %)	M	GMT	(IC del 95 %)	Proporción de las GMT	No inferioridad **

M: número de sujetos con datos disponibles para el criterio de valoración considerado

* En función de la cepa, esta columna puede contener uno de los grupos de la TIV o los grupos de la TIV agrupados.

† El grupo de la QIV se compara con los grupos TIV1 y TIV2 agrupados.

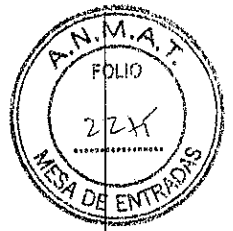
‡ El grupo de la QIV se compara con el grupo de la TIV que contenía la cepa B linaje Victoria: TIV1

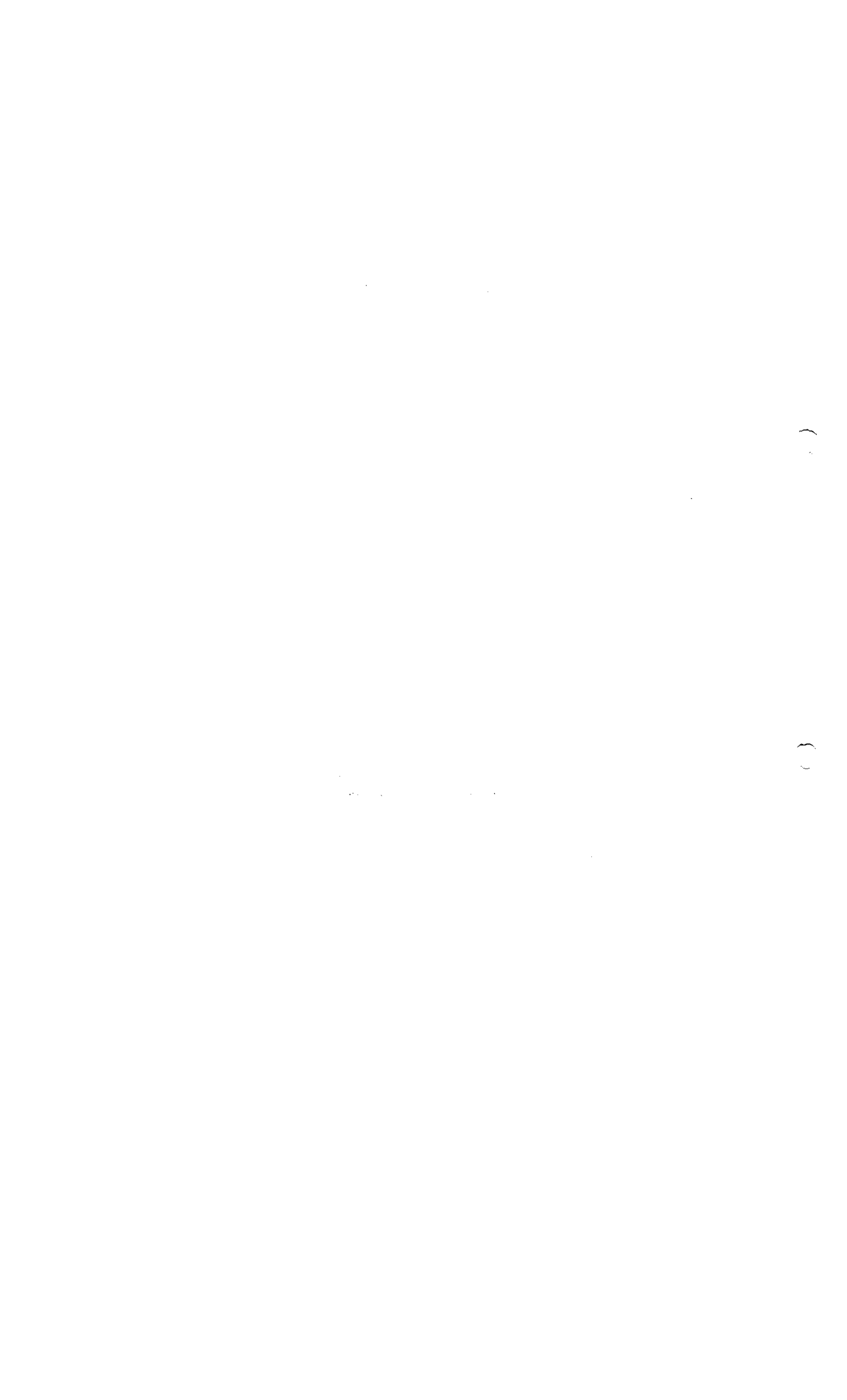
§ El grupo de la QIV se compara con el grupo de la TIV que contenía la cepa B linaje Yamagata: TIV2

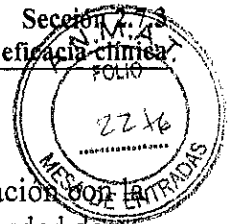
** Se concluye la no inferioridad si el límite inferior del IC bilateral del 95 % estratificado por edad general de la proporción de GMT entre grupos (QIV/TIV) es > 1/1,5 (0,667) para cada cepa.

Fuente: Modificado de la sección 5.3.5.1 Informe de GQM11, tabla 9.77.

ROXANA MONTEMLONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.







Quedó demostrada la no inferioridad de la respuesta inmunitaria a la QIV en comparación con la respuesta a la TIV, ya que el límite inferior del IC bilateral del 95 % estratificado por edad de GMT_{QIV}/GMT_{TIV} fue $>0,667$ para cada una de las cepas. Con base en la no inferioridad de la QIV con respecto a la TIV para todas las cepas analizadas, no se observaron evidencias de que la adición de una segunda cepa B afectara la respuesta inmunitaria a las otras cepas incluidas en la vacuna.

Si bien la no inferioridad se evaluó según lo planificado en todos los adultos ≥ 18 años de edad, las proporciones de las GMT entre los grupos de vacuna fueron similares, y sus IC del 95 % excluían el margen de no inferioridad en cada grupo etario (vea la sección 5.3.5.1 Informe de GQM11, tabla 9.77). Por lo tanto, se puede considerar que se mantuvo la no inferioridad, que se demostró estadísticamente para los dos grupos etarios combinados, para los adultos de 18 a 60 años de edad y para los adultos mayores de más de 60 años, respectivamente.

Los resultados fueron similares en el FAS (vea la sección 5.3.5.1 Informe de GQM11, tabla 9.78). Además, se confirmó la no inferioridad después del ajuste de los títulos de IHA previos a la vacunación (vea a sección 5.3.5.1 Informe de GQM11, tabla 9.79 y 9.80).

Para las cepas H1N1 y H3N2, los límites superiores del IC del 95 % de las proporciones de GMT de QIV a TIV fueron ligeramente inferiores a 1. No obstante, dado que los límites inferiores del IC del 95 % de las proporciones de GMT estaban por encima de la diferencia máxima predeterminada clínicamente aceptable, definida por el margen de no inferioridad (0,667), se demostró la no inferioridad de la respuesta inmunitaria a la QIV en comparación con la TIV y la diferencia potencial no se considera clínicamente relevante. Además, las GMT y GMTR fueron satisfactorias en ambos grupos, y al menos el 90 % de los sujetos presentaron títulos ≥ 80 (adultos) o ≥ 40 (adultos mayores) para cada cepa. Se realizaron análisis exploratorios para evaluar el efecto del lote de QIV, la influencia del título inicial de IHA, el estado previo a la vacunación antigripal y la edad, pero estos factores no explicaron las diferencias observadas.

En conclusión, con base en la demostración de la no inferioridad, la QIV se considera tan inmunogénica como la TIV para cada una de las cepas incluidas en la QIV en sujetos ≥ 18 años de edad.

2.1.4.3 Objetivo secundario: Análisis de superioridad

Las GMT iniciales contra cada una de las 4 cepas fueron similares en todos los grupos de vacuna, tanto en los adultos como en los adultos mayores (vea la sección 5.3.5.1 Informe de GQM11, tablas 9.83 y 9.84).

En la Tabla 7 se presenta el análisis de superioridad de las respuestas de anticuerpos contra cada cepa B en la QIV con respecto a la TIV que no contiene la cepa B correspondiente, por grupo etario en el FAS.



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

Cepa	Grupo etario	QIV agrupada			TIV*			QIV/TIV		
		M	GMT	(IC del 95 %)	M	GMT	(IC del 95 %)	Proporción de las GMT	(IC del 95 %)	Superioridad §
B/Brisbane/60/2008 (B linaje Victoria)†	18 a 60 años	832	708	(661; 760)	138	204	(170; 243)	3,48	(2,89; 4,19)	Si
	>60 años	831	287	(265; 311)	137	121	(101; 147)	2,36	(1,91; 2,93)	Si
B/Massachusetts/02/2012 (B linaje Yamagata)‡	18 a 60 años	832	1715	(1607; 1830)	140	689	(556; 854)	2,49	(2,08; 2,98)	Si
	>60 años	831	655	(611; 701)	138	351	(294; 420)	1,86	(1,55; 2,24)	Si

M: número de sujetos con datos disponibles para el criterio de valoración considerado

* Para cada cepa B, la QIV se compara con los resultados de la TIV que no contiene esta cepa.

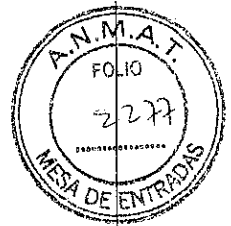
† El grupo de la QIV se compara con el grupo de la TIV que contenía la cepa B linaje Yamagata: TIV2

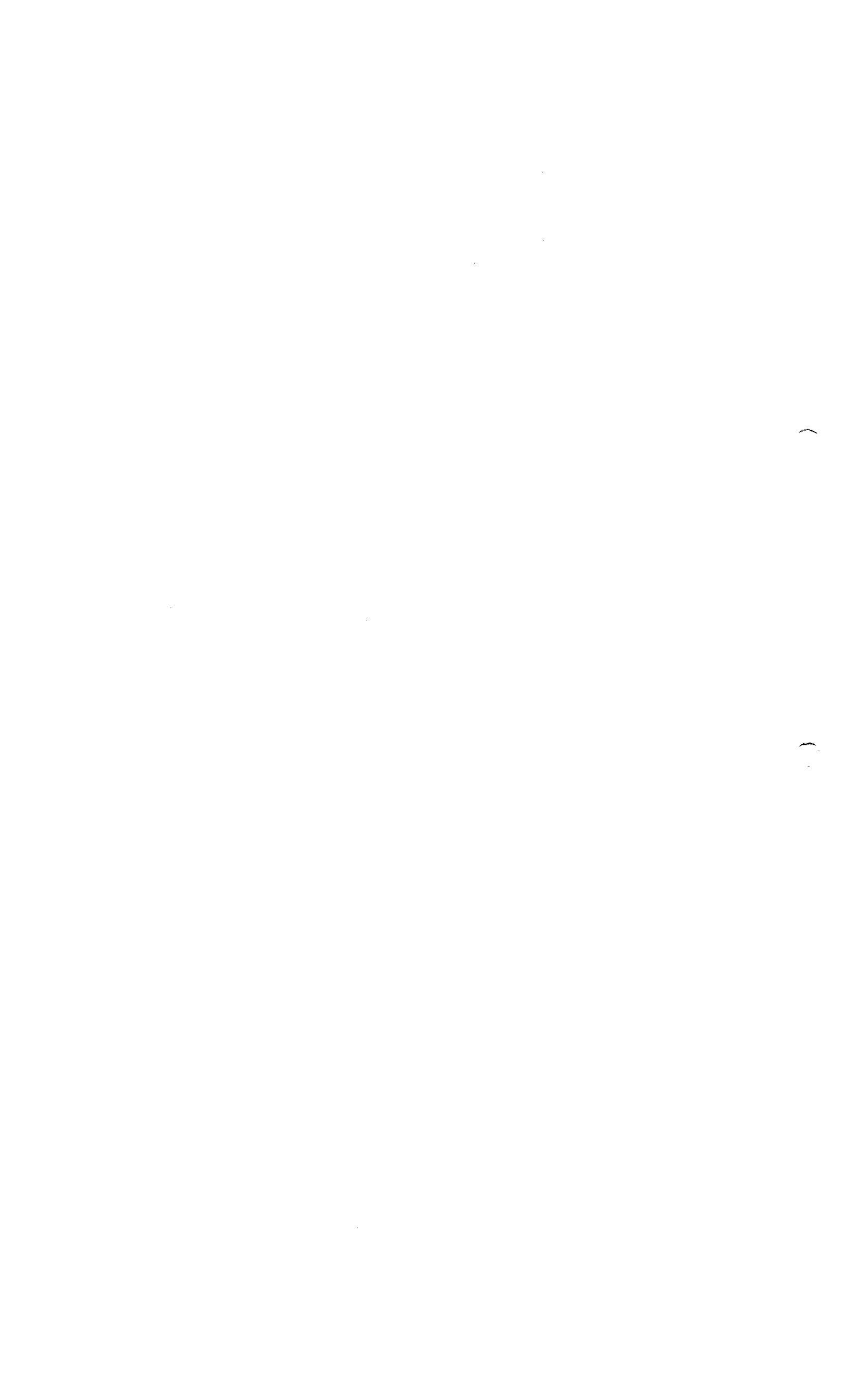
‡ El grupo de la QIV se compara con el grupo de la TIV que contenía la cepa B linaje Victoria: TIV1

§ Se concluye la superioridad si el límite inferior del IC bilateral del 95 % de la proporción de las GMT entre los grupos (QIV/TIV) es >1 para cada cepa B en cada grupo etario.

Fuente: Reproducido de la sección 5.3.5.1 Informe de GQM11, tabla 9.82.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.







La QIV demostró una inmunogenicidad superior en comparación con la TIV para la cepa B adicional en cada grupo etario. Quedó demostrada la superioridad de la respuesta inmunitaria a la QIV en comparación con la TIV que no contiene el linaje B analizado, ya que el límite inferior del IC bilateral del 95 % de GMT_{QIV}/GMT_{TIV} fue >1 en cada grupo etario. De hecho, los límites inferiores de los IC del 95 % fueron $>1,5$ en los 4 casos, y también se observó una diferencia entre la QIV y la TIV que no contiene el linaje B analizado para las GMTR y los índices de seroconversión o de aumento significativo (vea la sección 5.3.5.1 Informe de GQM11, tablas 9.95, 9.96, 9.99 y 9.100).

La superioridad de la respuesta inmunitaria a la QIV en comparación con la TIV que no contiene el linaje B analizado demostró que la adición de la segunda cepa B ofrece un beneficio en términos de respuesta inmunitaria contra las cepas B en comparación con cualquier respuesta debida a la reactividad cruzada. De hecho, se observó cierto nivel de reactividad cruzada entre los 2 linajes B, lo que se tradujo en una GMT ligeramente mayor tras la vacunación con la TIV con respecto a la de la cepa B que no está incluida en la vacuna. No obstante, la respuesta inmunitaria inducida por la QIV fue claramente superior, independientemente del criterio de valoración, y la RCDC también muestra una clara diferencia en cuanto a la distribución de los títulos.

Los resultados fueron similares en el PPAS (vea la sección 5.3.5.1 Informe de GQM11, tabla 9.81).

2.1.4.4 Objetivos secundarios y de observación: Análisis descriptivo de la respuesta inmunitaria

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

En la Tabla 8 se presentan las GMT, las GMTR y los índices de seroconversión o de aumento significativo evaluados mediante el análisis de IHA para el grupo de la QIV.

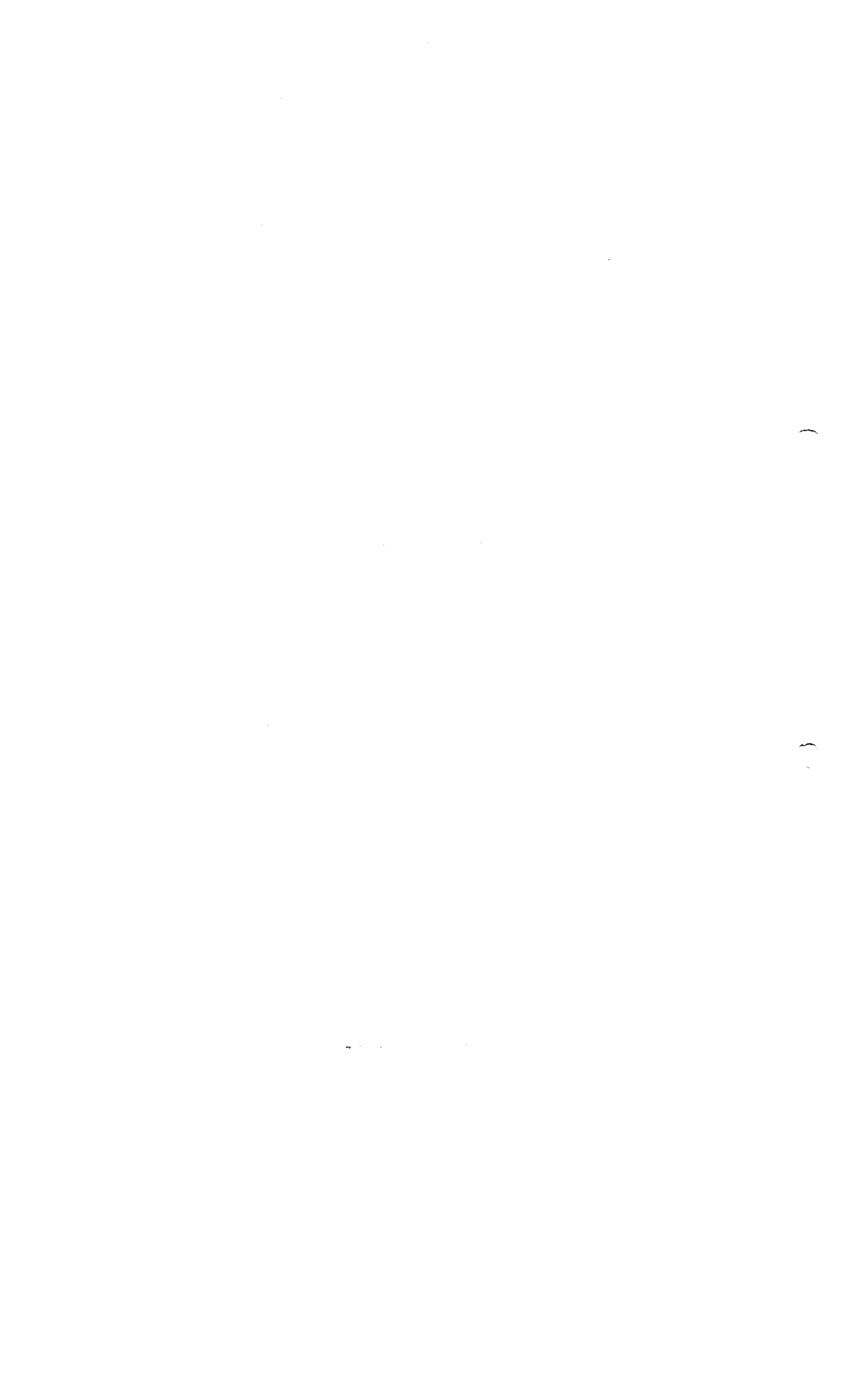


Tabla 8: Estudio GQM11, Resumen de la respuesta de anticuerpos anti-HA a la QIV para cada cepa (D0 a D21), OIAS

	De 18 a 60 años						>60 años			
	A/California /7/2009 (H1N1)	A/Texas /50/2012 (H3N2)	B/Brisbane /60/2008 (linaje Victoria)	B/Massachusetts /02/2012 (linaje Yamagata)	A/California /7/2009 (H1N1)	A/Texas /50/2012 (H3N2)	B/Brisbane /60/2008 (linaje Victoria)	B/Massachusetts /02/2012 (linaje Yamagata)		
D0										
M	833	832	832	832	832	831	831	831		
Media geométrica de los títulos	62,2	48,6	61,3	233	44,3	64,1	62,2	159		
(IC del 95 %)	(55,6; 69,7)	(43,3; 54,4)	(55,3; 67,8)	(210; 259)	(39,9; 49,2)	(57,3; 71,7)	(56,2; 68,9)	(145; 175)		
Sujetos con títulos <10 (1/dil): n (%)	148 (17,8)	171 (20,6)	70 (8,4)	20 (2,4)	158 (19,0)	128 (15,4)	98 (11,8)	27 (3,2)		
(IC del 95 %)	(15,2; 20,5)	(17,9; 23,5)	(6,6; 10,5)	(1,5; 3,7)	(16,4; 21,8)	(13,0; 18,0)	(9,7; 14,2)	(2,2; 4,7)		
D21										
M	833	832	832	832	832	831	831	831		
Media geométrica de los títulos	608	498	708	1715	219	359	287	655		
(IC del 95 %)	(563; 657)	(459; 541)	(661; 760)	(1607; 1830)	(199; 241)	(329; 391)	(265; 311)	(611; 701)		
Sujetos con títulos <10 (1/dil): n (%)	0 (0,0)	2 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	11 (1,3)	1 (0,1)	1 (0,1)	0 (0,0)		
(IC del 95 %)	(0,0; 0,4)	(0,0; 0,9)	(0,0; 0,4)	(0,0; 0,4)	(0,7; 2,4)	(0,0; 0,7)	(0,0; 0,7)	(0,0; 0,4)		

Continúa

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.



Tabla 8: Estudio GQM11, Resumen de la respuesta de anticuerpos anti-HA a la QIV para cada cepa (D0 a D21), OIAS

	De 18 a 60 años				>60 años			
	A/California /7/2009 (H1N1)	A/Texas /50/2012 (H3N2)	B/Brisbane /60/2008 (linaje Victoria)	B/Massachusetts /02/2012 (linaje Yamagata)	A/California /7/2009 (H1N1)	A/Texas /50/2012 (H3N2)	B/Brisbane /60/2008 (linaje Victoria)	B/Massachusetts /02/2012 (linaje Yamagata)
D21/D0								
M	833	832	832	832	832	831	831	831
Media geométrica de la proporción individual	9,77	10,3	11,6	7,35	4,94	5,60	4,61	4,11
(IC del 95 %)	(8,69; 11,0)	(9,15; 11,5)	(10,4; 12,9)	(6,66; 8,12)	(4,46; 5,47)	(5,02; 6,24)	(4,18; 5,09)	(3,73; 4,52)
Seroconversión o aumento significativo: n (%) [*]	534 (64,1)	551 (66,2)	590 (70,9)	530 (63,7)	379 (45,6)	395 (47,5)	376 (45,2)	355 (42,7)
(IC del 95 %)	(60,7; 67,4)	(62,9; 69,4)	(67,7; 74,0)	(60,3; 67,0)	(42,1; 49,0)	(44,1; 51,0)	(41,8; 48,7)	(39,3; 46,2)
Seroconversión: n/M1	135/148	154/171	69/70	20/20	111/158	105/128	88/98	27/27
Aumento significativo: n/M2	399/685	397/661	521/762	510/812	268/674	290/703	288/733	328/804

* Seroconversión: Proporción de sujetos con un título previo a la vacunación <10 (1/dil) a un título posterior a la vacunación ≥ 40 (1/dil). Aumento significativo: proporción de sujetos con un título previo a la vacunación ≥ 10 (1/dil) y un aumento del título ≥ 4 veces.

M₁, 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.

Fuente: Modificado de la sección 5.3.5.1 Informe de GQM11, tablas 9.83 y 9.84.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.



(

)



Adultos de 18 a 60 años de edad

En el grupo de la QIV, las GMT iniciales variaron entre 48,6 para la cepa H3N2 y 233 para la cepa B Yamagata. Todos los sujetos menos 2 presentaron títulos detectables de anticuerpos anti-HA 21 días después de la vacunación, y las GMT variaron entre 498 para la cepa H3N2 y 1715 para la cepa B Yamagata. Las GMTR variaron entre 7,35 para la cepa B Yamagata y 11,6 para la cepa B Victoria. Los índices de seroconversión o de aumento significativo variaron entre el 63,7 % para la cepa B Yamagata y el 70,9 % para la cepa B Victoria.

Las GMT, las GMTR y los índices de seroconversión o de aumento significativo fueron similares en el grupo de la QIV y el grupo de la TIV para las cepas compartidas (vea la Tabla 24 del anexo).

La distribución acumulativa inversa de los títulos de anticuerpos contra cada una de las 4 cepas en el FAS se muestra en el anexo, de la Figura 1 a la Figura 4.

La distribución de títulos 21 días después de la vacunación fue diferente según la cepa. Al menos el 90 % de los sujetos presentó títulos ≥ 80 para cada cepa, pero para tres de las cepas los títulos fueron incluso más altos, donde más del 90 % de los sujetos presentó títulos ≥ 160 después de la vacunación para las cepas H1N1 y B Victoria y títulos ≥ 320 para la cepa B Yamagata. La mayoría de los sujetos presentó títulos ≥ 320 (H3N2), ≥ 640 (cepas H1N1 y B Victoria) o ≥ 1280 (cepa B Yamagata). La distribución por cepas se resume a continuación:

- Cepa A H1N1: la gran mayoría de los sujetos (90,6%) presentó títulos ≥ 160 después de la vacunación, la mayoría (60,7%) presentó títulos ≥ 640 , y un tercio de los sujetos (34,6%) presentó títulos ≥ 1280 .
- Cepa A H3N2: la gran mayoría de los sujetos (95,3%) presentó títulos ≥ 80 después de la vacunación, la mayoría de los sujetos (73,1%) presentó títulos ≥ 320 , y la mitad de los sujetos (51,8%) presentó títulos ≥ 640 .
- Cepa B linaje Victoria: la gran mayoría de los sujetos (95,6%) presentó títulos ≥ 160 después de la vacunación, la mayoría de los sujetos (62,0%) presentó títulos ≥ 640 , y más de un tercio de los sujetos (36,1%) presentó títulos ≥ 1280 .
- Cepa B linaje Yamagata: la gran mayoría de los sujetos (95,9%) presentó títulos ≥ 320 después de la vacunación, la mayoría de los sujetos (71,4%) presentó títulos ≥ 1280 , y la mitad de los sujetos (47,6%) presentó títulos ≥ 2560 .

La distribución de títulos que se muestra en las RCDC y en las tablas de corte del título fue, en general, similar en el grupo de la TIV y el grupo de la QIV para las cepas incluidas en las vacunas. Las únicas diferencias se observaron en las cepas H3N2 y H1N1, para las cuales la proporción de sujetos en los rangos de títulos más elevados fue ligeramente superior en el grupo de la TIV que en el grupo de la QIV, es decir, para la cepa H3N2: el 60,4 % en el grupo de la TIV frente al 51,8 % en el grupo de la QIV presentó títulos ≥ 640 , y el 37,4 % en el grupo de la TIV frente al 27,9 % en el grupo de la QIV presentó títulos ≥ 1280 . En cuanto a la cepa H1N1: el 41,3 % en el grupo de la TIV frente al 34,6 % en el grupo de la QIV presentó títulos ≥ 1280 , y el 18,0 % en el grupo de la TIV frente al 11,5 % en el grupo de la QIV presentó títulos ≥ 2560 .

Se presenta información adicional en la sección 5.3.5.1 Informe de GQM11, tablas 9.101, 9.103, 9.105 y 9.107).





Adultos mayores de >60 años

Las GMT iniciales variaron entre 44,3 para la cepa H1N1 y 159 para la cepa B Yamagata en el grupo de la QIV. La mayoría de los sujetos presentaron títulos detectables de anticuerpos anti-HA 21 días después de la vacunación, y las GMT variaron entre 219 para la cepa H1N1 y 655 para la cepa B Yamagata. Las GMTR variaron entre 4,11 para la cepa B Yamagata y 5,60 para la cepa H3N2. Los índices de seroconversión o de aumento significativo variaron entre el 42,7 % para la cepa B Yamagata y el 47,5 % para la cepa H3N2.

Las GMT, las GMTR y los índices de seroconversión o de aumento significativo fueron similares en el grupo de la QIV y el grupo de la TIV para las cepas compartidas (vea la Tabla 24 del anexo).

La distribución acumulativa inversa de los títulos de anticuerpos contra cada una de las 4 cepas en el FAS se muestra en el anexo, de la Figura 5 a la Figura 8.

La distribución de títulos 21 días después de la vacunación fue diferente según la cepa. Al menos el 90 % de los sujetos presentó títulos ≥ 40 para cada cepa, pero para tres de las cepas los títulos fueron incluso más altos, donde más del 90 % de los sujetos presentó títulos ≥ 80 después de la vacunación para las cepas H3N2 y B Victoria y títulos ≥ 160 para la cepa B Yamagata. La mayoría de los sujetos presentó títulos ≥ 160 (cepas H1N1 y B Victoria), ≥ 320 (cepa H3N2) o ≥ 640 (cepa B Yamagata). La distribución por cepas se resume a continuación:

- Cepa A H1N1: la gran mayoría de los sujetos (90,6%) presentó títulos ≥ 40 después de la vacunación, la mayoría (66,0%) presentó títulos ≥ 160 , y la mitad de los sujetos (48,0%) presentó títulos ≥ 320 .
- Cepa A H3N2: la gran mayoría de los sujetos (90,9%) presentó títulos ≥ 80 después de la vacunación, la mayoría de los sujetos (62,9%) presentó títulos ≥ 320 , y 40,0% de los sujetos presentó títulos ≥ 640 .
- Cepa B linaje Victoria: la gran mayoría de los sujetos (90,3%) presentó títulos ≥ 80 después de la vacunación, la mayoría de los sujetos (74,7%) presentó títulos ≥ 160 , y un tercio de los sujetos (30,9%) presentó títulos ≥ 640 .
- Cepa B linaje Yamagata: la gran mayoría de los sujetos (93,7%) presentó títulos ≥ 160 después de la vacunación, la mayoría de los sujetos (59,0%) presentó títulos ≥ 640 , y un tercio de los sujetos (33,1%) presentó títulos ≥ 1280 .

La distribución de títulos que se muestra en las RCDC y en las tablas de corte del título no mostró diferencias importantes entre el grupo de la TIV y el grupo de la QIV para las cepas incluidas en las vacunas.

Se presenta información adicional en la sección 5.3.5.1 Informe de GQM11, tablas 9.102, 9.104, 9.106 y 9.108).

2.1.4.4.2 Persistencia de anticuerpos anti-HA 6 y 12 meses después de la vacunación con la QIV

La persistencia de anticuerpos se evaluó en un subconjunto aleatorizado de sujetos adultos y adultos mayores (subconjunto de persistencia de anticuerpos del FAS). Este subconjunto de los sujetos era representativo de la población total en cuanto a la inmunogenicidad. De hecho, las

