

GMT iniciales y 21 días después de la vacunación fueron similares en el subconjunto de sujetos y en la población total, mientras que las GMTR y los índices de seroconversión también fueron similares en el subconjunto de sujetos y en la población total (vea la sección 5.3.5.1, Informe de GQM11, sección 5.1.3.1). De este modo, estos resultados indican que la persistencia evaluada en los subconjuntos de sujetos es representativa de la persistencia en la población total.

La persistencia de los títulos de anticuerpos anti-HA contra cada cepa descrita para el grupo de la vacuna QIV agrupado en el subconjunto de persistencia de anticuerpos del FAS se presenta en la Tabla 9 para los adultos y los adultos mayores.


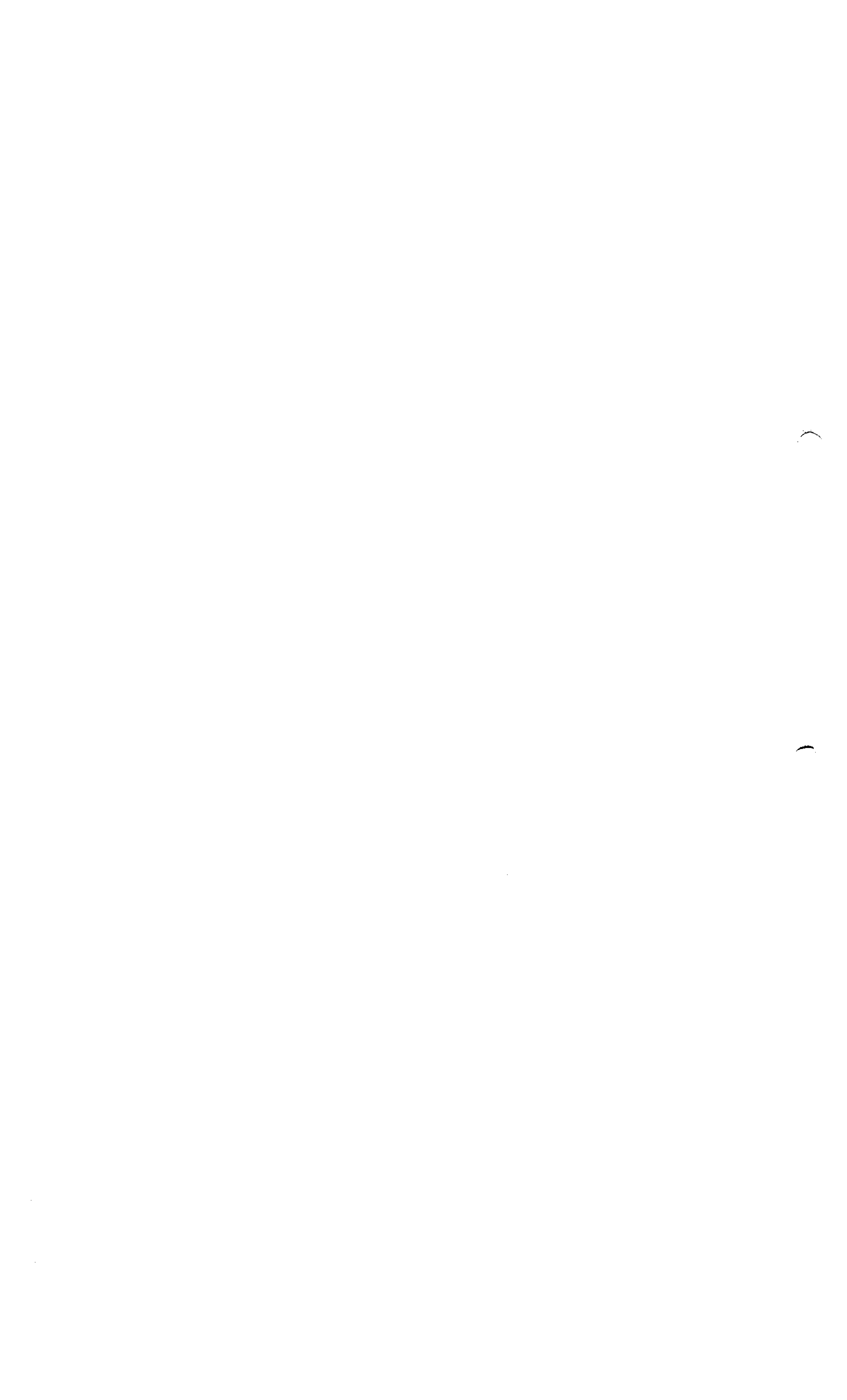

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APROBADA
SANOFI PASTEUR S. A.

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

	De 18 a 60 años					>60 años						
	A/H1N1	A/H3N2	B/Brisbane (Linaje B/Victoria)	B/Massachusetts (Linaje B/Yamagata)	A/H1N1	A/H3N2	B/Brisbane (Linaje B/Victoria)	B/Massachusetts (Linaje B/Yamagata)	A/H1N1	A/H3N2	B/Brisbane (Linaje B/Victoria)	B/Massachusetts (Linaje B/Yamagata)
D0												
M	148	148	148	148	145	148	148	148	145	145	145	145
Media geométrica	68,7	47,8	58,7	197	42,7	63,9	64,5	169				
(IC del 95 %)	(52,2; 90,5)	(36,8; 62,1)	(45,3; 76,1)	(153; 254)	(33,4; 54,4)	(48,0; 85,0)	(50,5; 82,5)	(135; 212)				
Sujetos <10 (1/dil): n (%)	25 (16,9)	28 (18,9)	16 (10,8)	4 (2,7)	26 (17,9)	25 (17,2)	16 (11,0)	5 (3,4)				
D21												
M	148	148	148	148	145	148	148	145				
Media geométrica	658	470	675	1731	204	392	281	667				
(IC del 95 %)	(565; 767)	(386; 571)	(575; 793)	(1492; 2009)	(162; 257)	(317; 484)	(233; 340)	(563; 789)				
Sujetos <10 (1/dil): n (%)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)				
D180												
M	148	148	148	148	143	143	143	143				
Media geométrica	290	225	285	830	87,3	180	132	340				
(IC del 95 %)	(244; 345)	(185; 274)	(235; 346)	(684; 1007)	(68,8; 111)	(144; 225)	(108; 161)	(284; 407)				
Sujetos <10 (1/dil): n (%)	0 (0,0)	2 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	4 (2,8)	2 (1,4)	0 (0,0)	0 (0,0)				

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.





	De 18 a 60 años				>60 años			
	A/H1N1	A/H3N2	B/Brisbane (Linaje B/Victoria)	B/Massachusetts (Linaje B/Yamagata)	A/H1N1	A/H3N2	B/Brisbane (Linaje B/Victoria)	B/Massachusetts (Linaje B/Yamagata)
D180/D21	148	148	148	148	143	143	142	143
M								
Media geométrica (de la proporción individual)	0,441	0,479	0,422	0,479	0,431	0,460	0,465	0,510
(IC del 95 %)	(0,388; 0,500)	(0,414; 0,555)	(0,380; 0,470)	(0,432; 0,532)	(0,376; 0,494)	(0,387; 0,548)	(0,417; 0,518)	(0,454; 0,573)
D365	128	128	127	128	128	128	128	127
M								
Media geométrica	250	184	248	685	77,4	144	118	324
(IC del 95 %)	(208; 301)	(150; 226)	(199; 309)	(558; 840)	(60,8; 98,7)	(113; 182)	(93,9; 147)	(272; 387)
Sujetos <10 (1/dil): n (%)	0 (0,0)	1 (0,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (5,5)	4 (3,1)	2 (1,6)	0 (0,0)
D365/D21	128	128	127	128	128	128	127	127
M								
Media geométrica (de la proporción individual)	0,361	0,382	0,352	0,407	0,358	0,359	0,423	0,475
(IC del 95 %)	(0,310; 0,421)	(0,328; 0,446)	(0,308; 0,402)	(0,361; 0,459)	(0,313; 0,411)	(0,298; 0,434)	(0,373; 0,481)	(0,416; 0,542)

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

n: número de sujetos que experimentó el criterio de valoración enumerado en la primera columna.

Q1 y Q3 son el primer y el tercer cuartil.

Seroconversión de sujetos con un título previo a la vacunación < 10 (1/dil) en D0 con un título posterior a la vacunación ≥40 (1/dil).

Aumento significativo para los sujetos con un título previo a la vacunación ≥10 (1/dil) y un aumento del título posterior a la vacunación ≥4 veces (posterior/previo).

Fuente: 5.3.5.1 Informe de GQM1, apartado 9, de la tabla 9.109 a la tabla 9.116

ROYANA MONTEMILONE
DIRECTOR TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.



(

(



Adultos de 18 a 60 años de edad

En el grupo de la QIV, las GMT a los 6 meses después de la vacunación variaron entre 225 para la cepa H3N2 y 830 para la cepa B Yamagata. Las GMTR (D180/D21) variaron entre 0,422 para la cepa B Victoria y 0,479 para las cepas A/H3N2 y B Yamagata, lo cual indica una media aproximada de los títulos entre el 52,1% y el 57,8% desde D21.

Las GMT y las GMTR fueron similares en el grupo de la QIV y en el grupo de la TIV para las cepas compartidas (vea el Anexo, Tabla 25).

La distribución de títulos 6 meses después de la vacunación fue diferente según la cepa. Al menos el 90 % de los sujetos presentó títulos ≥ 40 para cada cepa, pero para dos 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 H1N1 y títulos ≥ 160 para la cepa B Yamagata. La mayoría de los sujetos presentó títulos ≥ 160 (H3N2), ≥ 320 (cepas H1N1 y B Victoria) o ≥ 640 (cepa B Yamagata). La distribución por cepas se resume a continuación:

- Cepa A/H1N1: La gran mayoría de los sujetos (91,2%) presentó títulos ≥ 80 6 meses después de la vacunación y la mayoría de los sujetos (58,8%) presentó títulos ≥ 320 .
- Cepa A/H3N2: La gran mayoría de los sujetos (92,6%) presentó títulos ≥ 40 6 meses después de la vacunación y la mayoría de los sujetos (71,6%) presentó títulos ≥ 160 .
- Cepa B/linaje Victoria: La gran mayoría de los sujetos (89,2%) presentó títulos ≥ 80 6 meses después de la vacunación y la mayoría de los sujetos (54,1%) presentó títulos ≥ 320 .
- Cepa B/linaje Yamagata: La gran mayoría de los sujetos (91,9%) presentó títulos ≥ 160 6 meses después de la vacunación y la mayoría de los sujetos (68,2%) presentó títulos ≥ 640 .

Las distribuciones de los títulos fueron similares en el grupo de la QIV y en el grupo de la TIV para las cepas compartidas (vea el Anexo, Tabla 25), con las siguientes excepciones: la cepa H1N1, con la cual la gran mayoría de los sujetos tenía títulos ≥ 80 en el grupo de la QIV y ≥ 40 en el grupo de la TIV; y la cepa B linaje Victoria, con la cual la gran mayoría de los sujetos tenía títulos ≥ 80 en el grupo de la QIV y ≥ 40 en el grupo de la TIV; y la mayoría de los sujetos tenía títulos ≥ 320 en el grupo de la QIV y ≥ 80 en el grupo de la TIV.

Se presenta información adicional en la sección 5.3.5.1 Informe de GQM11, tablas 9.117, 9.119, 9.121 y 9.123).

En el grupo de la QIV, las GMT a los 12 meses después de la vacunación variaron entre 184 para la cepa H3N2 y 685 para la cepa B Yamagata. Las GMTR (D365/D21) variaron entre 0,352 para la cepa B Victoria y 0,407 para la cepa B Yamagata, lo cual indica una media aproximada de los títulos entre el 59,3% y el 64,8% desde D21.

Las GMT y las GMTR se encontraron dentro de rangos similares en el grupo de la QIV y en el grupo de la TIV para las cepas compartidas (vea el Anexo, Tabla 25).

La distribución de títulos 12 meses después de la vacunación fue diferente según la cepa. Al menos el 90 % de los sujetos presentó títulos ≥ 40 para cada cepa, pero para la cepa B Yamagata los títulos fueron incluso más altos, donde más del 90 % de los sujetos presentó títulos ≥ 80 después de la vacunación. La mayoría de los sujetos presentó títulos ≥ 160 (cepas H3N2 y B





Victoria), ≥ 320 (cepa H1N1) o ≥ 640 (cepa B Yamagata). La distribución por cepas se resume a continuación:

- Cepa A/H1N1: La gran mayoría de los sujetos (89,8%) presentó títulos ≥ 80 12 meses después de la vacunación y la mayoría de los sujetos (53,1%) presentó títulos ≥ 320 .
- Cepa A/H3N2: La gran mayoría de los sujetos (91,4%) presentó títulos ≥ 40 12 meses después de la vacunación y la mayoría de los sujetos (68,8%) presentó títulos ≥ 160 .
- Cepa B/linaje Victoria: La gran mayoría de los sujetos (84,3%) presentó títulos ≥ 80 12 meses después de la vacunación y la mayoría de los sujetos (71,7%) presentó títulos ≥ 160 .
- Cepa B/linaje Yamagata: La gran mayoría de los sujetos (89,8%) presentó títulos ≥ 160 12 meses después de la vacunación y la mayoría de los sujetos (60,9%) presentó títulos ≥ 640 .

Las distribuciones de los títulos fueron similares en el grupo de la QIV y en el grupo de la TIV para las cepas compartidas (vea el Anexo, Tabla 25), con las siguientes excepciones: la cepa H1N1, con la cual la gran mayoría de los sujetos tenía títulos ≥ 80 en el grupo de la QIV y ≥ 40 en el grupo de la TIV, y la mayoría de los sujetos tenía títulos ≥ 320 en el grupo de la QIV y ≥ 160 en el grupo de la TIV; y la cepa B linaje Victoria, con la cual la gran mayoría de los sujetos tenía títulos ≥ 80 en el grupo de la QIV y ≥ 40 en el grupo de la TIV; y la mayoría de los sujetos tenía títulos ≥ 320 en el grupo de la QIV y ≥ 160 en el grupo de la TIV.

Se presenta información adicional en la sección 5.3.5.1 Informe de GQM11, tablas 9.117, 9.119, 9.121 y 9.123).

Adultos mayores de >60 años

En el grupo de la QIV, las GMT a los 6 meses después de la vacunación variaron entre 87,3 para la cepa H1N1 y 340 para la cepa B Yamagata. Las GMTR (D180/D21) variaron entre 0,431 para la cepa H1N1 y 0,510 para la cepa B Yamagata, lo cual indica una media aproximada de los títulos entre el 49,0% y el 56,8% desde D21.

Las GMT y las GMTR se encontraron dentro de rangos similares en el grupo de la QIV y en el grupo de la TIV para las cepas compartidas, con la excepción de las GMT de la cepa H1N1, que fueron ligeramente menores en el grupo de la QIV que en el grupo de la TIV (vea el Anexo, Tabla 25).

La distribución de títulos 6 meses después de la vacunación fue diferente según la cepa. Al menos el 76% de los sujetos presentó títulos ≥ 40 para cada cepa, pero para la cepa B Yamagata los títulos fueron incluso más altos, donde más del 90 % de los sujetos presentó títulos ≥ 80 después de la vacunación. La mayoría de los sujetos presentó títulos ≥ 80 (H1N1), ≥ 160 (cepas H3N2 y B Victoria) o ≥ 320 (cepa B Yamagata). La distribución por cepas se resume a continuación:

- Cepa A/H1N1: La gran mayoría de los sujetos (86,7%) presentó títulos ≥ 20 6 meses después de la vacunación y la mayoría de los sujetos (58,0%) presentó títulos ≥ 80 .
- Cepa A/H3N2: La gran mayoría de los sujetos (89,5%) presentó títulos ≥ 40 6 meses después de la vacunación y la mayoría de los sujetos (62,2%) presentó títulos ≥ 160 .
- Cepa B/linaje Victoria: La gran mayoría de los sujetos (89,5%) presentó títulos ≥ 40 6 meses después de la vacunación y la mayoría de los sujetos (51,7%) presentó títulos ≥ 160 .



- Cepa B/linaje Yamagata: La gran mayoría de los sujetos (93,0%) presentó títulos ≥ 80 después de la vacunación y la mayoría de los sujetos (58,7%) presentó títulos ≥ 320 .

Las distribuciones de los títulos fueron similares en el grupo de la QIV y en el grupo de la TIV para las cepas compartidas, con las siguientes excepciones: la cepa H1N1, con la cual la gran mayoría de los sujetos tenía títulos ≥ 20 en el grupo de la QIV y ≥ 40 en el grupo de la TIV; y la cepa B linaje Victoria, con la cual la gran mayoría de los sujetos tenía títulos ≥ 40 en el grupo de la QIV y ≥ 20 en el grupo de la TIV; y la mayoría de los sujetos tenía títulos ≥ 160 en el grupo de la QIV y ≥ 80 en el grupo de la TIV.

Se presenta información adicional en la sección 5.3.5.1 Informe de GQM11, tablas 9.118, 9.120, 9.122 y 9.124).

En el grupo de la QIV, las GMT a los 12 meses después de la vacunación variaron entre 77,4 para la cepa H1N1 y 324 para la cepa B Yamagata. Las GMTR (D365/D21) variaron entre 0,358 para la cepa H1N1 y 0,475 para la cepa B Yamagata, lo cual indica una media aproximada de los títulos entre el 52,5% y el 64,2% desde D21.

Las GMT y las GMTR fueron similares en el grupo de la QIV y en el grupo de la TIV para las cepas compartidas, con la excepción de las GMT de la cepa H1N1, que fueron ligeramente menores en el grupo de la QIV que en el grupo de la TIV (vea el Anexo Tabla 25).

La distribución de títulos 12 meses después de la vacunación fue diferente según la cepa. Al menos el 75% de los sujetos presentó títulos ≥ 40 para cada cepa, pero para la cepa B Yamagata los títulos fueron incluso más altos, donde más del 90 % de los sujetos presentó títulos ≥ 80 después de la vacunación. La mayoría de los sujetos presentó títulos ≥ 80 (cepas H1N1 y B Victoria), ≥ 160 (cepa H3N2) o ≥ 320 (cepa B Yamagata). La distribución por cepas se resume a continuación:

- Cepa A/H1N1: La gran mayoría de los sujetos (83,6%) presentó títulos ≥ 20 12 meses después de la vacunación y la mayoría de los sujetos (57,8%) presentó títulos ≥ 80 .
- Cepa A/H3N2: La gran mayoría de los sujetos (85,9%) presentó títulos ≥ 40 12 meses después de la vacunación y la mayoría de los sujetos (59,4%) presentó títulos ≥ 160 .
- Cepa B/linaje Victoria: La gran mayoría de los sujetos (83,6%) presentó títulos ≥ 40 12 meses después de la vacunación y la mayoría de los sujetos (66,4%) presentó títulos ≥ 80 .
- Cepa B/linaje Yamagata: La gran mayoría de los sujetos (81,9%) presentó títulos ≥ 160 12 meses después de la vacunación y la mayoría de los sujetos (55,9%) presentó títulos ≥ 320 .

Las distribuciones de los títulos fueron similares en el grupo de la QIV y en el grupo de la TIV para las cepas compartidas, con las siguientes excepciones: la cepa H1N1, con la cual la gran mayoría de los sujetos tenía títulos ≥ 20 en el grupo de la QIV y ≥ 40 en el grupo de la TIV, y la mayoría de los sujetos tenía títulos ≥ 80 en el grupo de la QIV y ≥ 160 en el grupo de la TIV; y la cepa B linaje Victoria, con la cual la gran mayoría de los sujetos tenía títulos ≥ 40 en el grupo de la QIV y ≥ 20 en el grupo de la TIV.

Se presenta información adicional en la sección 5.3.5.1 Informe de GQM11, tablas 9.118, 9.120, 9.122 y 9.124).



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

En la Tabla 10 se presentan las GMT, los índices de sujetos con títulos ≥ 10 , ≥ 20 , ≥ 40 y ≥ 80 , el aumento de 2 y 4 veces de los títulos, y las GMTR evaluadas mediante el análisis de SN en subconjuntos aleatorizados en el grupo de la QIV.

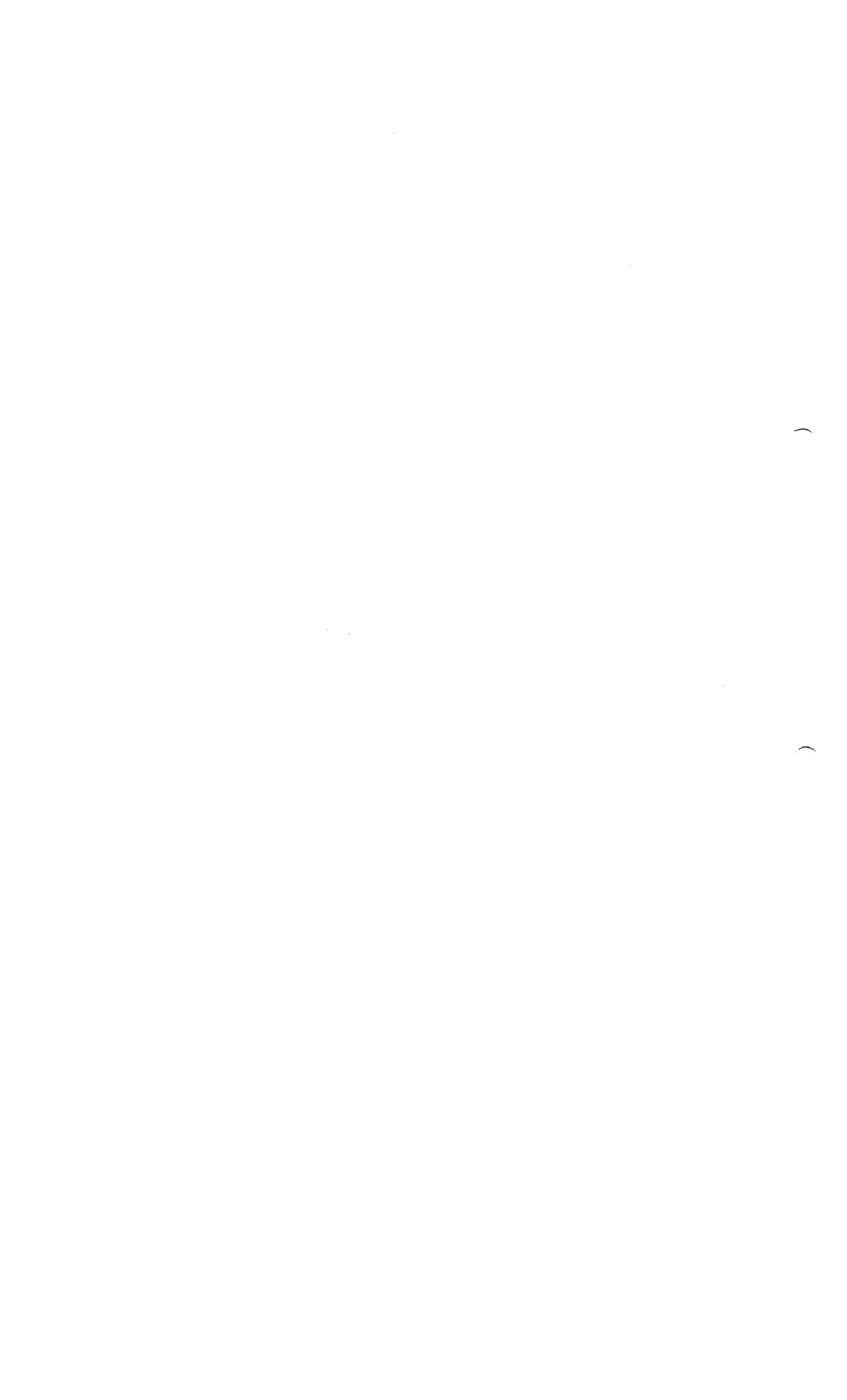
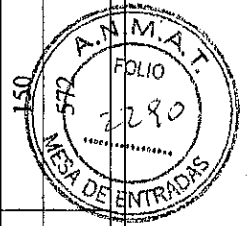


Tabla 10: Estudio GQM11 Resumen de la respuesta de anticuerpos neutralizantes contra el virus de la gripe a la QIV para cada cepa, FAS para SN

	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	150	150	150	150	150	150	150	149	
Media geométrica de los títulos	265	46,7	96,3	143	137	48,7	114	124	
(IC del 95 %)	(188; 374)	(39,1; 55,8)	(75,3; 123)	(107; 190)	(101; 187)	(39,7; 59,7)	(88,7; 147)	(97,1; 158)	
Sujetos con títulos ≥ 10 (1/dil): n (%)	137 (91,3)	140 (93,3)	143 (95,3)	137 (91,3)	133 (88,7)	134 (89,3)	139 (92,7)	139 (93,3)	
(IC del 95 %)	(85,6; 95,3)	(88,1; 96,8)	(90,6; 98,1)	(85,6; 95,3)	(82,5; 93,3)	(83,3; 93,8)	(87,3; 96,3)	(88,0; 96,7)	
Sujetos con títulos ≥ 20 (1/dil): n (%)	123 (82,0)	116 (77,3)	131 (87,3)	129 (86,0)	122 (81,3)	115 (76,7)	129 (86,0)	131 (87,9)	
(IC del 95 %)	(74,9; 87,8)	(69,8; 83,8)	(80,9; 92,2)	(79,4; 91,1)	(74,2; 87,2)	(69,1; 83,2)	(79,4; 91,1)	(81,6; 92,7)	
Sujetos con títulos ≥ 40 (1/dil): n (%)	116 (77,3)	81 (54,0)	150 (70,0)	113 (75,3)	114 (76,0)	87 (58,0)	107 (71,3)	116 (77,9)	
(IC del 95 %)	(69,8; 83,8)	(45,7; 62,2)	(62,0; 77,2)	(67,6; 82,0)	(68,4; 82,6)	(49,7; 66,0)	(63,4; 78,4)	(70,3; 84,2)	
Sujetos con títulos ≥ 80 (1/dil): n (%)	108 (72,0)	49 (32,7)	75 (50,0)	94 (62,7)	91 (60,7)	52 (34,7)	94 (62,7)	96 (64,4)	
(IC del 95 %)	(64,1; 79,0)	(25,2; 40,8)	(41,7; 58,3)	(54,4; 70,4)	(52,4; 68,5)	(27,1; 42,9)	(54,4; 70,4)	(56,2; 72,1)	
D21									
M	150	150	150	150	150	150	150	150	
Media geométrica de los títulos	3540	215	1143	1825	988	179	509	509	

ROYANA MONFEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.





Continúa

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

	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)		
(IC del 95 %)	(2997; 4183)	(182; 254)	(952; 1373)	(1463; 2277)	(763; 1279)	(151; 212)	(414; 625)	(465; 704)		
Sujetos con títulos ≥ 10 (1/dil): n (%)	150 (100,0)	150 (100,0)	150 (100,0)	150 (100,0)	149 (99,3)	150 (100,0)	150 (100,0)	150 (100,0)		
(IC del 95 %)	(97,6; 100,0)	(97,6; 100,0)	(97,6; 100,0)	(97,6; 100,0)	(96,3; 100,0)	(97,6; 100,0)	(97,6; 100,0)	(97,6; 100,0)		
Sujetos con títulos ≥ 20 (1/dil): n (%)	150 (100,0)	149 (99,3)	150 (100,0)	150 (100,0)	149 (99,3)	145 (96,7)	149 (99,3)	149 (99,3)		
(IC del 95 %)	(97,6; 100,0)	(96,3; 100,0)	(97,6; 100,0)	(97,6; 100,0)	(96,3; 100,0)	(92,4; 98,9)	(96,3; 100,0)	(96,3; 100,0)		
Sujetos con títulos ≥ 40 (1/dil): n (%)	149 (99,3)	141 (94,0)	150 (100,0)	149 (99,3)	145 (96,7)	136 (90,7)	146 (97,3)	147 (98,0)		
(IC del 95 %)	(96,3; 100,0)	(88,9; 97,2)	(97,6; 100,0)	(96,3; 100,0)	(92,4; 98,9)	(84,8; 94,8)	(93,3; 99,3)	(94,3; 99,6)		
Sujetos con títulos ≥ 80 (1/dil): n (%)	149 (99,3)	123 (82,0)	149 (99,3)	147 (98,0)	135 (90,0)	116 (77,3)	139 (92,7)	136 (90,7)		
(IC del 95 %)	(96,3; 100,0)	(74,9; 87,8)	(96,3; 100,0)	(94,3; 99,6)	(84,0; 94,3)	(69,8; 83,8)	(87,3; 96,3)	(84,8; 94,8)		

Continúa

ROXANA MONTEMLONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.



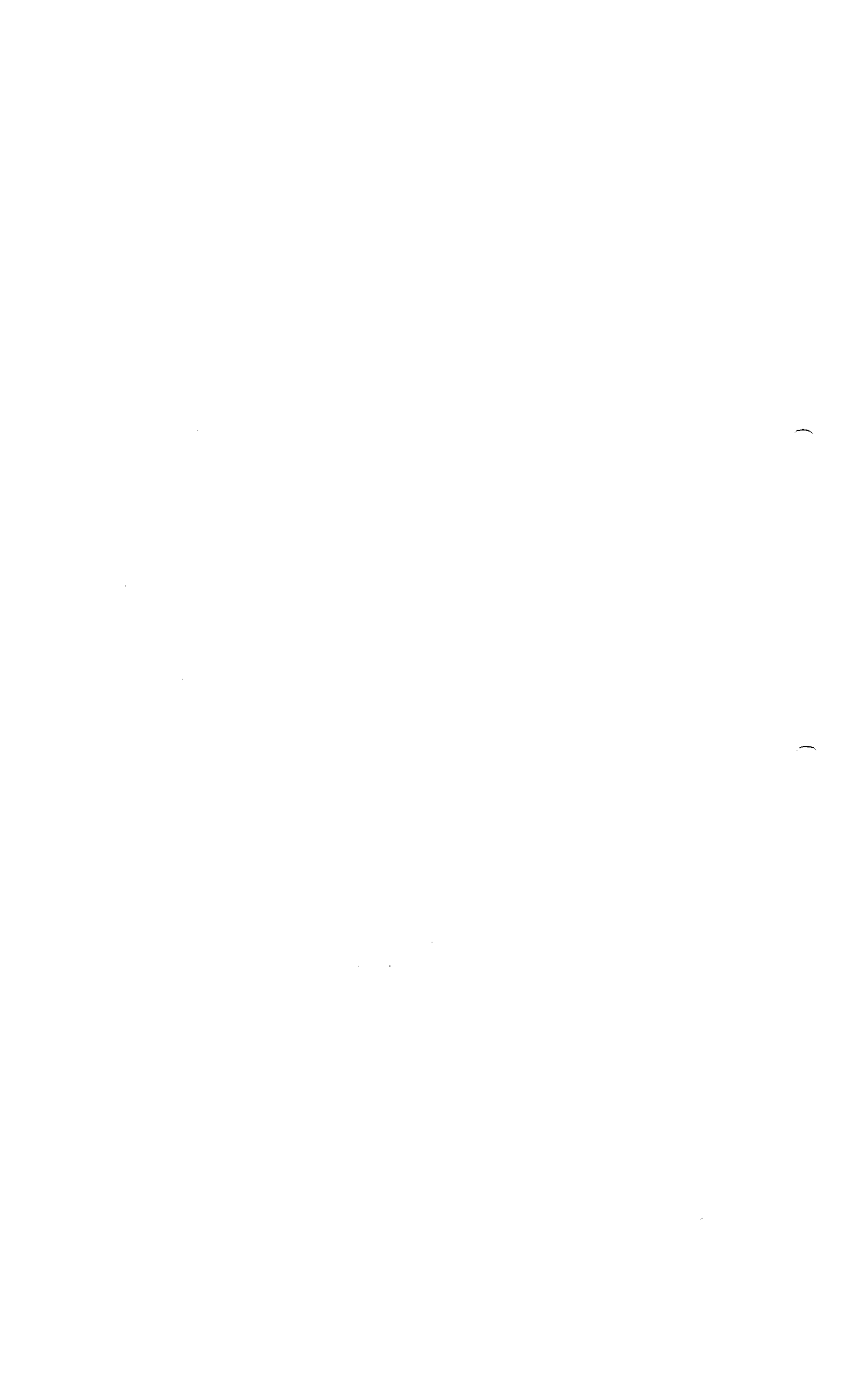


Tabla 10: Estudio GQM11 Resumen de la respuesta de anticuerpos neutralizantes contra el virus de la gripe a la QIV para cada cepa, FAS para SN

	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	150	150	150	150	150	150	150	149
Media geométrica de la proporción individual	13,4	4,60	11,9	12,8	7,19	3,67	4,46	4,68
(IC del 95 %)	(9,61; 18,6)	(3,81; 5,56)	(9,24; 15,2)	(9,64; 17,0)	(5,59; 9,24)	(3,0; 4,50)	(3,60; 5,53)	(3,67; 5,96)
Sujetos con un aumento ≥2 veces: n (%)	114/150 (76,0)	102/150 (68,0)	127/150 (84,7)	125/150 (83,3)	110/150 (73,3)	83/150 (55,3)	97/150 (64,7)	94/149 (63,1)
(IC del 95 %)	(68,4; 82,6)	(59,9; 75,4)	(77,9; 90,0)	(76,4; 88,9)	(65,5; 80,2)	(47,0; 63,4)	(56,5; 72,3)	(54,8; 70,8)
Sujetos con un aumento ≥4 veces: n (%)	92/150 (61,3)	71/150 (47,3)	105/150 (70,0)	101/150 (67,3)	82/150 (54,7)	50/150 (33,3)	64/150 (42,7)	62/149 (41,6)
(IC del 95 %)	(53,0; 69,2)	(39,1; 55,6)	(62,0; 77,2)	(59,2; 74,8)	(46,3; 62,8)	(25,9; 41,5)	(34,6; 51,0)	(33,6; 50,0)

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

n: número de sujetos que experimentaron el criterio de valoración.

Fuente: Modificado de la sección 5.3.5.1 Informe de GQM11, tablas 9.127 a 9.134.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.





Adultos de 18 a 60 años de edad

La respuesta de los anticuerpos neutralizantes contra el virus de la gripe se evaluó mediante el análisis de SN en un subconjunto aleatorizado de 150 sujetos en el grupo de la QIV y de 100 sujetos en el grupo de la TIV agrupada (50 sujetos en el grupo de la TIV1 y 50 sujetos en el grupo de la TIV2). Las GMT iniciales en el grupo de la QIV variaron entre 46,7 para la cepa H3N2 y 265 para la cepa H1N1. Todos los sujetos presentaron títulos detectables (≥ 10) 21 días después de la vacunación, y las GMT variaron entre 215 para la cepa H3N2 y 3540 para la cepa H1N1. Las GMTR variaron entre 4,60 para la cepa H3N2 y 13,4 para la cepa H1N1. La mayoría de los sujetos presentó un aumento de los títulos ≥ 4 veces para las cepas H1N1, B Victoria y B Yamagata o un aumento ≥ 2 veces para la cepa H3N2.

La distribución acumulativa inversa de los títulos de SN para cada cepa se muestra en el anexo, de la Figura 9 a la Figura 12. La distribución por cepas se resume a continuación:

- Para la cepa H1N1, la gran mayoría de los sujetos (95,3%) presentó títulos ≥ 640 después de la vacunación y la mayoría de los sujetos (64,0%) presentó títulos ≥ 2560 .
- Para la cepa A H3N2, la gran mayoría de los sujetos (94,0%) presentó títulos ≥ 40 después de la vacunación y la mayoría de los sujetos (57,3%) presentó títulos ≥ 160 .
- Para la cepa B linaje Victoria, la gran mayoría de los sujetos (96,0%) presentó títulos ≥ 160 después de la vacunación y la mayoría de los sujetos (68,0%) presentó títulos ≥ 640 .
- Para la cepa B linaje Yamagata, la gran mayoría de los sujetos (93,3%) presentó títulos ≥ 160 después de la vacunación y la mayoría de los sujetos (60,0%) presentó títulos ≥ 1280 .

Se presenta información adicional en la sección 5.3.5.1 Informe de GQM11, tablas 9.135, 9.137, 9.139 y 9.141).

Los resultados del grupo de la TIV fueron similares a los del grupo de la QIV para las cepas compartidas (excepto la GMT y la GMTR para la cepa H3N2, que fueron más elevadas en el grupo de la TIV, así como las GMTR para la cepa B Yamagata, que fueron más altas en el grupo de la QIV), y se observó un aumento mayor en los títulos de SN en el grupo de la QIV en comparación con el grupo de la TIV para las cepas B adicionales (vea la Tabla 26 del anexo).

En general, los resultados entre los grupos concordaron con los observados con el análisis de IHA, es decir, se observaron respuestas inmunitarias a las 4 cepas, que fueron similares entre los grupos de la QIV y de la TIV para las cepas compartidas y superiores en los grupos de la QIV para las cepas B adicionales.

Adultos mayores de >60 años

La respuesta de los anticuerpos neutralizantes contra el virus de la gripe se evaluó mediante el análisis de SN en un subconjunto aleatorizado de 150 sujetos en el grupo de la QIV y de 98 sujetos en el grupo de la TIV agrupada (49 sujetos en el grupo de la TIV1 y 49 sujetos en el grupo de la TIV2). Las GMT iniciales en el grupo de la QIV variaron entre 48,7 para la cepa H3N2 y 137 para la cepa H1N1. Todos los sujetos, menos uno, presentaron títulos detectables (≥ 10) 21 días después de la vacunación, y las GMT variaron entre 179 para la cepa H3N2 y 988 para la cepa H1N1. Las GMTR variaron entre 3,67 para la cepa H3N2 y 7,19 para la cepa H1N1. Para cada una de las 4 cepas, la mayoría de los sujetos presentó un aumento de los títulos ≥ 2 veces.



La distribución acumulativa inversa de los títulos de SN para cada cepa se muestra en el anexo de la Figura 13 a la Figura 16. La distribución por cepas se resume a continuación:

- Para la cepa H1N1, la gran mayoría de los sujetos (90,0%) presentó títulos ≥ 80 después de la vacunación y la mayoría de los sujetos (64,7%) presentó títulos ≥ 640 .
- Para la cepa A H3N2, la gran mayoría de los sujetos (90,7%) presentó títulos ≥ 40 después de la vacunación y la mayoría de los sujetos (58,0%) presentó títulos ≥ 160 .
- Para la cepa B linaje Victoria, la gran mayoría de los sujetos (92,7%) presentó títulos ≥ 80 después de la vacunación y la mayoría de los sujetos (62,0%) presentó títulos ≥ 320 .
- Para la cepa B linaje Yamagata, la gran mayoría de los sujetos (90,7%) presentó títulos ≥ 80 después de la vacunación y la mayoría de los sujetos (71,3%) presentó títulos ≥ 320 .

Se presenta información adicional en la sección 5.3.5.1 Informe de GQM11, tablas 9.136, 9.138, 9.140 y 9.142).

Los resultados en el grupo de la TIV fueron similares a los del grupo de la QIV para las cepas compartidas, y se observó un aumento mayor en los títulos de SN en el grupo de la QIV en comparación con el grupo de la TIV para las cepas B adicionales.

En general, los resultados entre los grupos concordaron con los observados con el análisis de IHA, es decir, se observaron respuestas inmunitarias a las 4 cepas, que fueron similares entre los grupos de la QIV y de la TIV para las cepas compartidas y superiores en los grupos de la QIV para las cepas B adicionales.

2.2 Estudio GQM09

2.2.1 Diseño y objetivos del estudio

El estudio GQM09, titulado "*Immunogenicity and Safety of a Quadrivalent Influenza Vaccine Administered via the Intramuscular Route in Children and Adolescents in Taiwan*" (Inmunogenicidad y seguridad de una vacuna antigripal tetravalente administrada por vía intramuscular en niños y adolescentes en Taiwán) fue un estudio multicéntrico de fase III, abierto, sin grupos de control, realizado en niños y adolescentes de 9 a 17 años de edad en Taiwán.(7).

Todos los sujetos debían recibir 1 inyección de la QIV.

Los objetivos de inmunogenicidad y seguridad fueron descriptivos. En la Tabla 1 se presenta más información sobre los objetivos de inmunogenicidad.

2.2.2 Distribución

Se incluyó a un total de 100 niños y adolescentes en el grupo de la QIV. Todos los sujetos recibieron la vacuna, se les extrajeron muestras de sangre dentro de los intervalos de tiempo permitidos y completaron el estudio según lo planificado.

En la Tabla 11 se presenta el número de sujetos en los conjuntos de análisis.



Tabla 11: Estudio GQM09 Conjuntos de análisis, todos los sujetos

	Todos (N = 100)
	n (%)
Conjunto de análisis de inmunogenicidad	100 (100)
Grupo de análisis de seguridad	100 (100)

Fuente: Modificado de la sección 5.3.5.1 Informe de GQM09, tabla 9.10.

No se produjeron desviaciones importantes en el protocolo. Todos los sujetos se incluyeron en el IAS para las 4 cepas.

2.2.3 Características demográficas e iniciales

Las características demográficas iniciales se presentan en la Tabla 12.

Tabla 12: Estudio GQM09 Demografía inicial, todos los sujetos

	Todos (N = 100)
Sexo: n (%)	
Masculino	54 (54,0)
Femenino	46 (46,0)
Proporción por sexo: Masculino/Femenino	1,17
Edad (años)	
M	100
Media (DE)	13,4 (2,9)
Mín.; Máx.	9,0; 18,0
Q1; Q3	10,4; 16,0
Origen étnico n (%)	
Asiático	100 (100)

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

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

Q1; Q3: primer cuartil; tercer cuartil

Fuente: Modificado de la sección 5.3.5.1 Informe de GQM09, tabla 9.12.

La proporción de sujetos masculinos y femeninos fue similar. La media de la edad fue de 13,4 años, el 35,0 % de los sujetos eran niños (de 9 a 11 años de edad) y el 65,0 % eran adolescentes (de 12 a 17 años de edad) (vea la sección 5.3.5.1 Informe de GQM09, tabla 9.12). Todos los sujetos eran asiáticos.

El porcentaje de sujetos que habían recibido vacunación previa con las vacunas antigripales estacionales durante las temporadas 2012-2013, 2011-2012, 2010-2011, 2009-2010 y 2008-2009 fue del 48,0 %, 13,0 %, 35,0 %, 22,0 % y 14,0 %, respectivamente. Hasta el 4,0 % de los sujetos informaron que habían tenido gripe durante las temporadas 2008-2009 a 2012-2013 (vea la sección 5.3.5.1 Informe de GQM09, tabla 9.13).



2.2.4 Resultados de inmunogenicidad

En la Tabla 13 se presentan las GMT, las GMTR y los índices de seroconversión evaluados mediante el análisis de IHA.

Tabla 13: Estudio GQM09, Resumen de la respuesta de anticuerpos anti-HA para cada antígeno, IAS

	Todos (N = 100)			
	A/California/ 07/2009 (H1N1)	A/Texas/ 50/2012 (H3N2)	B/Brisbane/ 60/2008 (linaje Victoria)	B/Massachusetts/ 2/2012 (linaje Yamagata)
D0				
M	100	100	100	100
Media geométrica de los títulos	257	382	186	497
(IC del 95 %)	(204; 324)	(301; 484)	(139; 250)	(366; 674)
Sujetos con títulos <10 (1/dil): n (%)	0 (0,0)	2 (2,0)	3 (3,0)	4 (4,0)
(IC del 95 %)	(0,0; 3,6)	(0,2; 7,0)	(0,6; 8,5)	(1,1; 9,9)
D21				
M	100	100	100	100
Media geométrica de los títulos	589	782	856	1654
(IC del 95 %)	(498; 697)	(649; 944)	(702; 1045)	(1352; 2024)
Sujetos con títulos <10 (1/dil): n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
(IC del 95 %)	(0,0; 3,6)	(0,0; 3,6)	(0,0; 3,6)	(0,0; 3,6)
D21/D0				
M	100	100	100	100
Media geométrica (de la proporción individual)	2,29	2,05	4,59	3,33
(IC del 95 %)	(1,93; 2,71)	(1,76; 2,39)	(3,63; 5,81)	(2,57; 4,31)
Índice de seroconversión* o aumento significativo†: n (%)	24 (24,0)	20 (20,0)	48 (48,0)	39 (39,0)
(IC del 95 %)	(16,0; 33,6)	(12,7; 29,2)	(37,9; 58,2)	(29,4; 49,3)
Índice de seroconversión: n/M1 *	NA	1/2	3/3	4/4
Aumento significativo: n/M2 †	24/100	19/98	45/97	35/96

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

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

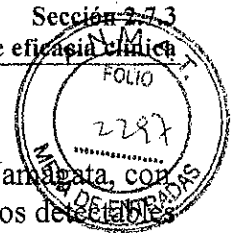
M, M1 y M2: número de sujetos con datos disponibles para el criterio de valoración relevante. (Observación: M1 + M2 = M).

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

NA: No es aplicable

Fuente: Modificado de la sección 5.3.5.1 Informe de GQM09, tabla 9.14.





Las GMT iniciales variaron entre 186 para la cepa B Victoria y 497 para la cepa B Yamagata, con base en el análisis de IHA, en el grupo de la QIV. Todos los sujetos presentaron títulos de anticuerpos anti-HA de las cuatro cepas 21 días después de la vacunación, y las GMT variaron entre 589 para la cepa H1N1 y 1654 para la cepa B Yamagata. La GMTR fue de 2,29 para la cepa H1N1, 2,05 para la cepa H3N2, 4,59 para la cepa B Victoria y 3,33 para la cepa B Yamagata. Los índices de seroconversión o de aumento significativo fueron del 24,0 % y 20,0 % para las cepas A y del 39,0 % y 48,0 % para las cepas B.

La distribución de títulos de cada cepa antes y después de la vacunación se muestra en las RCDC en el anexo, de la Figura 17 a la Figura 20. Más del 90 % de los sujetos presentaron títulos posteriores a la vacunación ≥ 100 contra cada una de las 4 cepas.

2.3 Estudio GQM02

2.3.1 Diseño y objetivos del estudio

El estudio GQM02, titulado "*Safety and Immunogenicity of a Quadrivalent Influenza Vaccine Administered via the Intramuscular Route in Children Aged 3 to 8 Years*" (Seguridad e inmunogenicidad de una vacuna antigripal tetravalente administrada por vía intramuscular a niños de 3 a 8 años de edad) fue un estudio multicéntrico de fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con un producto activo, realizado de Polonia, Finlandia, México y Taiwán en niños de 3 a 8 años de edad.

Los sujetos se asignaron aleatoriamente, según su estado de vacunación antigripal previo, para recibir 1 o 2 inyecciones de la QIV, la TIV1 que contenía la cepa B linaje Victoria, o la TIV2 que contenía la cepa B linaje Yamagata.

Los sujetos se consideraron "primovacunados" o "no primovacunados" (en términos de vacuna antigripal estacional) con base en sus antecedentes médicos al momento de la inscripción. Se definió como primovacunado a todo sujeto que ya había recibido vacunación antigripal estacional (esquema completo, es decir, 2 inyecciones con aproximadamente 4 semanas de diferencia) en cualquier momento. Estos sujetos recibieron 1 inyección de QIV o TIV el D0. Se definió como no primovacunado a todo sujeto que no había recibido previamente un esquema completo de vacunación antigripal estacional. Estos sujetos recibieron 2 inyecciones de QIV o TIV: una inyección el D0 y luego una segunda inyección el D28. Este esquema cumple con el calendario de TIV para niños en este grupo etario.

El objetivo primario de este estudio consistía en demostrar la no inferioridad de las respuestas de anticuerpos inducidas por la QIV en comparación con la TIV1 y la TIV2 para cada cepa. Los objetivos secundarios incluían el análisis de superioridad de las respuestas de anticuerpos contra cada cepa B en la QIV en comparación a 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.



2.3.2 Distribución

Un total de 1242 sujetos fueron aleatorizados: 887 sujetos en el grupo de la QIV, 181 sujetos en el grupo de la TIV1 y 174 sujetos en el grupo de la TIV2. Entre estos, 550 sujetos estaban primovacunados (390 en el grupo de la QIV, 82 en el grupo de la TIV1 y 78 en el grupo de la TIV2) y debían recibir 1 inyección de la vacuna del estudio, mientras que 692 sujetos no estaban primovacunados (497 en el grupo de la QIV, 99 en el grupo de la TIV1 y 96 en el grupo de la TIV2) y debían recibir 2 inyecciones de la vacuna del estudio.

La mayoría de los sujetos recibieron el esquema de vacunación al que habían sido asignados aleatoriamente; 686 sujetos (491 en el grupo de la QIV, 99 en el grupo de la TIV1 y 96 en el grupo de la TIV2) recibieron una segunda inyección. A la mayoría de los sujetos también se les extrajeron muestras de sangre y completaron el estudio según lo planificado en el protocolo.

Cuatro sujetos se retiraron voluntariamente del estudio antes de recibir la primera vacunación. Un total de 11 sujetos (0,9 %) se retiraron después de la V01, 8 sujetos (0,9 %) del grupo de la QIV, 1 sujeto (0,6 %) del grupo de la TIV1 y 2 sujetos (1,1 %) del grupo de la TIV2. Diez de estos sujetos se retiraron voluntariamente del estudio, mientras que un sujeto del grupo de la QIV se retiró debido a un EAG (trombocitopenia transitoria grave evaluado como evento adverso de interés especial y relacionado con la vacuna del estudio, que se describe en la sección 2.7.4 Resumen de seguridad clínica, apartado 2.2). Un total de 15 sujetos (1,7 %) del grupo de la QIV, 5 sujetos (2,8 %) del grupo de la TIV1 y 3 sujetos (1,7 %) del grupo de la TIV2 se retiraron después de la V02. La mayoría de estos sujetos (18 sujetos, 1,4 %) se retiraron voluntariamente y ningún sujeto se retiró debido a EA.

Se presenta información adicional sobre la distribución de los sujetos en la sección 5.3.5.1 Informe de GQM02, apartado 4.1.

En la Tabla 14 se presenta el número de sujetos en los conjuntos de análisis de cada grupo.

Tabla 14: Estudio GQM02, Conjuntos de análisis de datos para la inmunogenicidad según el grupo aleatorizado

	QIV	TIV1	TIV2
	n (%)	n (%)	n (%)
N aleatorizados	887 (100,0)	181 (100,0)	174 (100,0)
N inyectados	884 (99,7)	181 (100,0)	173* (99,4)
FAS	863 (97,3)	175 (96,7)	169 (97,1)
No inyectados	3 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,6)
Sin extracción de muestra de sangre el D28/D56 posterior a la vacunación	21 (2,4)	6 (3,3)	4 (2,3)
PPAS	819 (92,3)	168 (92,8)	159 (91,4)
Sujetos que manifestaron al menos una desviación	68 (7,7)	13 (7,2)	15 (8,6)

*Un sujeto asignado aleatoriamente al grupo de la TIV2 recibió erróneamente una inyección de TIV1.

Fuente: Modificado de la sección 5.3.5.1 Informe de GQM02, tablas 9.10, 9.11 y 9.13.

En todos los grupos, la mayoría de los sujetos asignados aleatoriamente fueron incluidos en el FAS, y la razón principal para la exclusión del FAS era no proporcionar la muestra de sangre después de la vacunación.



Las desviaciones del protocolo en el FAS que dieron lugar a la exclusión del PPAS fueron similares en todos los grupos, y se debieron principalmente a no proporcionar la muestra de sangre posterior a la vacunación y no respetar el intervalo de tiempo para la extracción de la muestra de sangre o para la inyección de la vacuna (vea la sección 5.3.5.1 Informe de GQM02, tabla 9.11).

El OIAS incluyó 863 sujetos del grupo de la QIV, 176 sujetos en el grupo de la TIV1 y 168 sujetos en el grupo de la TIV2.

Los subconjuntos utilizados para las evaluaciones de SN y anti-NA se presentan en la Tabla 15.

Tabla 15: Estudio GQM02, Subconjuntos para las evaluaciones de los análisis de SN y anti-NA

	QIV	TIV1	TIV2	TIV agrupada
	n	n	n	
Subconjunto para las evaluaciones de SN	431	86	83	169
Subconjunto para las evaluaciones de anticuerpos anti-NA de N1	70	67	66	NA

Fuente: Modificado de la sección 5.3.5.1 Informe de GQM02, tablas 9.132 y 9.140.

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

2.3.3 Características demográficas e iniciales

Las características demográficas iniciales de cada grupo se presentan en la Tabla 16.





Tabla 16: Estudio GQM02, Demografía inicial según el grupo aleatorizado, PPAS

	QIV (N = 819)	TIV1 (N = 168)	TIV2 (N = 159)	TIV agrupada (N = 327)
Sexo: n (%)				
Masculino	403 (49,2%)	108 (64,3%)	73 (45,9%)	181 (55,4%)
Femenino	416 (50,8%)	60 (35,7%)	86 (54,1%)	146 (44,6%)
Proporción por sexo: Masculino/Femenino	0,97	1,80	0,85	1,24
Edad (años)				
M	819	168	159	327
Media (DE)	5,11 (1,67)	5,23 (1,70)	5,13 (1,66)	5,18 (1,68)
Mín.; Máx.	3,00; 8,00	3,00; 8,00	3,00; 8,00	3,00; 8,00
Q1; Q3	4,00; 6,00	4,00; 7,00	4,00; 6,00	4,00; 7,00
Origen étnico: n (%)				
Asiático	137 (16,7%)	30 (17,9%)	26 (16,4%)	56 (17,1%)
Origen multiétnico	388 (47,4%)	78 (46,4%)	78 (49,1%)	156 (47,7%)
Blanco	294 (35,9%)	60 (35,7%)	55 (34,6%)	115 (35,2%)
Estado primovacunado/no primovacunado*				
Sí	381 (46,5%)	80 (47,6%)	72 (45,3%)	152 (46,5%)
No	438 (53,5%)	88 (52,4%)	87 (54,7%)	175 (53,5%)

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

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

Primovacunados: sujetos vacunados con 2 dosis (con un intervalo aproximado de 4 semanas) al menos durante una temporada de gripe anterior desde su nacimiento.

Fuente: Modificado de la sección 5.3.5.1 Informe de GQM02, tabla 9.16.

En el grupo de la QIV del PPAS, la proporción de sujetos masculinos y femeninos fue similar. La media de la edad fue de 5,11 años. La mayoría de los sujetos era de origen étnico mezclado, es decir, estadounidenses blancos/nativos (47,4 %), blancos (35,9 %) o asiáticos (16,7 %), mientras que el 46,5 % de los sujetos eran primovacunados y el 53,5 % no primovacunados. Se informó vacunación antigripal previa en el 27,3 % de los sujetos en la temporada 2012-2013, 32,5 % en la temporada 2011-2012, y en 31,1 % de los sujetos en la temporada 2012-2011 (vea la sección 5.3.5.1 Informe de GQM02, tabla 9.19). Solo 6 sujetos (0,7 %) habían sido diagnosticados previamente con gripe.

La proporción de sujetos masculinos y femeninos fue similar en todos los grupos, excepto en el grupo de la TIV1, en el que se incluyeron más hombres (64,3 %) que mujeres (35,7 %). La edad promedio, el origen étnico, el estado de primovacunación/no primovacunación y las proporciones de sujetos con vacunación antigripal previa o diagnóstico previo de gripe fueron similares en todos los grupos de vacuna.

Las características demográficas e iniciales fueron similares en los sujetos primovacunados y no primovacunados (vea la sección 5.3.5.1 Informe de GQM02, tabla 15.4 También fueron similares en el FAS y en el PPAS (vea la sección 5.3.5.1 Informe de GQM02, tabla 9.15), el FAS para SN (vea la sección 5.3.5.1 Informe de GQM02, tabla 15.8) y el FAS para NA (vea la sección 5.3.5.1 Informe de GQM02, tabla 15.9).



2.3.4 Resultados de inmunogenicidad

2.3.4.1 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 sujetos primovacunados como en los no primovacunados (vea la sección 5.3.5.1 Informe de GQM02, tablas 9.108, 9.109, 9.112, 9.113, 9.116, 9.117, 9.120 y 9.121).

En la Tabla 17 se presenta el análisis de no inferioridad de la respuesta inmunitaria a la QIV en comparación con la respuesta a la TIV en todos los sujetos del PPAS.

Tabla 17: Estudio GQM02, objetivo primario de inmunogenicidad: no inferioridad de la TIV, proporciones de GMT 28 días después de la última vacunación, PPAS

Cepa	QIV			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)†	819	979	(902; 1064)	327	1127	(989; 1285)	0,869	(0,744; 1,01)	Si
A/Texas/50/2012 (H3N2)†	819	1559	(1440; 1688)	327	1715	(1518; 1937)	0,909	(0,785; 1,05)	Si
B/Brisbane/60/2008 (Victoria)‡	819	1044	(948; 1151)	168	1140	(933; 1394)	0,916	(0,726; 1,16)	Si
B/Massachusetts/02/2012 (Yamagata)§	819	1188	(1090; 1295)	159	1150	(948; 1396)	1,03	(0,834; 1,28)	Si

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 % de la proporción de las 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 GQM02, tabla 9.96.

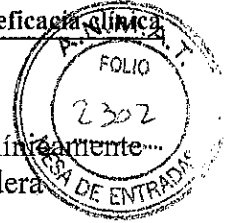
Quedó demostrada la no inferioridad de la respuesta inmunitaria a la QIV en comparación con la respuesta a la TIV, ya que el límite inferior del IC bilateral del 95 % de GMT_{QIV}/GMT_{TIV} fue >0,667 para cada una de las cepas. Con base en la no inferioridad de la QIV con respecto a la TIV para todas 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.

Los resultados fueron similares en el FAS (vea la sección 5.3.5.1 Informe de GQM02, tabla 9.97).

También se confirmó la no inferioridad después del ajuste de los títulos de IHA previos a la vacunación

(vea la sección 5.3.5.1 Informe de GQM02, tabla 15.12) y después del ajuste del estado de vacunación antigripal de la estación previa (vea la sección 5.3.5.1 Informe de GQM02, tabla 9.98).

Se puede observar que para la cepa H1N1, el límite superior del IC del 95 % de las proporciones de GMT de la QIV en comparación con las de la TIV era ligeramente inferior a 1 en el FAS, así como después del ajuste con los títulos iniciales de HA previos a la vacunación. No obstante, dado



que el límite inferior de la proporción de GMT era superior a la proporción máxima clínicamente aceptable que define el margen de no inferioridad (0,667), esta diferencia no se considera clínicamente relevante.

Los resultados fueron similares en los sujetos primovacunados, no primovacunados^a y en la población general, aunque no se realizó un análisis de sensibilidad según el estado de primovacunación o no primovacunación (vea la sección 2.3.4.3.1).

En conclusión, en niños de 3 a 8 años de edad, la QIV se considera tan inmunogénica como la TIV para cada una de las cepas incluidas en la QIV.

2.3.4.2 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 sujetos primovacunados como en los no primovacunados (vea la sección 5.3.5.1 Informe de GQM02, tablas 9.104 a 9.107).

En la Tabla 18 se presenta el análisis de superioridad de las respuestas de anticuerpos contra cada cepa B en la QIV en comparación a la TIV que no contiene la cepa B correspondiente, en todos los sujetos del FAS.

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

Cepa	QIV			TIV*			QIV/TIV		
	M	GMT	(IC del 95 %)	M	GMT	(IC del 95 %)	GMTR	(IC del 95 %)	Superioridad §
B/Brisbane/60/2008 (Victoria)‡	863	1050	(956; 1154)	169	170	(125; 232)	6,17	(4,80; 7,94)	SI
B/Massachusetts/02/2012(Yamagata)§	863	1170	(1076; 1273)	175	217	(171; 276)	5,38	(4,34; 6,68)	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 de tipo B.

Fuente: Modificado de la sección 5.3.5.1 Informe de GQM02, tabla 9.101.

La QIV demostró una inmunogenicidad superior en comparación con la TIV para las cepas B adicionales. 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.

La tendencia fue la misma en los sujetos primovacunados y no primovacunados que en la población general, aunque no se llevó a cabo un análisis estadístico. También se confirmó la superioridad después del ajuste de los antecedentes de vacunación antigripal previa (vea la sección 5.3.5.1 Informe de GQM02, tabla 9.103).

^a Vea la sección 2.3.1 para conocer la definición de sujetos primovacunados y no primovacunados.



La superioridad de la respuesta 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 en comparación con la 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 GQM02, tabla 9.100).

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

2.3.4.3.1 Respuesta de anticuerpos anti-HA evaluada mediante el análisis de IHA

Las GMT, las GMTR y los índices de seroconversión o de aumento significativo en el grupo de la QIV evaluados mediante el análisis de IHA en el OIAS se presentan en la Tabla 19.

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

	Primovacunados				No primovacunados				Todos			
	A/California 7/2009 (H1N1)	A/Texas 5/0/2012 (H3N2)	B/Brisbane 6/0/2008 (Victoria)	B/ Massachusetts 02/2012 (Yamagata)	A/California 7/2009 (H1N1)	A/Texas 5/0/2012 (H3N2)	B/Brisbane 6/0/2008 (Victoria)	B/ Massachusetts 02/2012 (Yamagata)	A/California 7/2009 (H1N1)	A/Texas 5/0/2012 (H3N2)	B/Brisbane 6/0/2008 (Victoria)	B/ Massachusetts 02/2012 (Yamagata)
D0	388	388	388	387	475	475	475	863	863	863	862	
M	177	263	83,7	82,0	118	174	47,9	142	209	61,6	46,3	
Media geométrica de los títulos												
(IC del 95 %)	(150; 208)	(218; 316)	(70,4; 99,5)	(68,5; 98,0)	(97,7; 143)	(142; 213)	(40,1; 57,2)	(125; 161)	(182; 240)	(54,3; 69,8)	(40,9; 52,4)	
Sujetos con títulos <10 (1/dil): n (%)	23 (5,9)	21 (5,4)	45 (11,6)	45 (11,6)	109 (22,9)	98 (20,6)	168 (35,4)	132 (15,3)	119 (13,8)	213 (24,7)	241 (28,0)	
(IC del 95 %)	(3,8; 8,8)	(3,4; 8,2)	(8,6; 15,2)	(8,6; 15,2)	(19,2; 27,0)	(17,1; 24,6)	(31,1; 39,9)	(13,0; 17,9)	(11,6; 16,3)	(21,8; 27,7)	(25,0; 31,1)	
D28-D56*												
M	388	388	388	387	475	475	475	863	863	863	862	
Media geométrica de los títulos	817	1309	925	1124	1118	1818	1165	971	1568	1050	1173	
(IC del 95 %)	(721; 927)	(1157; 1480)	(798; 1072)	(979; 1291)	(1008; 1239)	(1650; 2004)	(1032; 1315)	(896; 1052)	(1451; 1695)	(956; 1154)	(1078; 1276)	
Sujetos con títulos <10 (1/dil): n (%)	2 (0,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (0,2)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
(IC del 95 %)	(0,1; 1,8)	(0,0; 0,9)	(0,0; 0,9)	(0,0; 0,9)	(0,0; 0,8)	(0,0; 0,8)	(0,0; 0,8)	(0,0; 0,8)	(0,0; 0,4)	(0,0; 0,4)	(0,0; 0,4)	

Continúa

ROYANA MONTEILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.



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

	Primovacunados					No primovacunados					Todos		
	A/California /7/2009 (H1N1)	A/Texas /50/2012 (H3N2)	B/Brisbane /60/2008 (Victoria)	B/Massachuse tts /02/2012 (Yamagata)	A/California /7/2009 (H1N1)	A/Texas /50/2012 (H3N2)	B/Brisbane /60/2008 (Victoria)	B/Massachuse tts /02/2012 (Yamagata)	A/California /7/2009 (H1N1)	A/Texas /50/2012 (H3N2)	B/Brisbane /60/2008 (Victoria)	B/Massachuse tts /02/2012 (Yamagata)	
D28-D56*†‡	388	388	388	387	475	475	475	863	863	863	862		
M	4,62	4,98	11,0	13,7	9,46	10,4	41,8	6,86	7,49	17,1	25,3		
Media geométrica de la proporción individual‡													
(IC del 95 %)	(4,12; 5,19)	(4,36; 5,70)	(9,69; 12,6)	(11,9; 15,8)	(8,25; 10,8)	(8,92; 12,2)	(21,2; 27,9)	(6,24; 7,53)	(6,72; 8,35)	(15,5; 18,8)	(22,8; 28,2)		
Seroconversión o aumento significativo: n (%)	215 (55,4)	211 (54,4)	302 (77,8)	318 (82,2)	352 (74,1)	348 (73,3)	445 (93,7)	567 (65,7)	559 (64,8)	732 (84,8)	763 (88,5)		
(IC del 95 %)	(50,3; 60,4)	(49,3; 59,4)	(73,4; 81,9)	(78,0; 85,9)	(69,9; 78,0)	(69,0; 77,2)	(87,5; 93,0)	(62,4; 68,9)	(61,5; 68,0)	(82,3; 87,2)	(86,2; 90,6)		
Seroconversión: n/MI‡	14/23	19/21	36/45	40/45	107/109	98/98	168/168	196/196	117/119	204/213	236/241		
Aumento significativo: n/M2§	201/365	192/367	266/343	278/342	245/366	250/377	262/307	446/731	442/744	528/650	527/621		

*D28-D56: D28 para sujetos primovacunados y D56 para sujetos no primovacunados.

†: Aumento de la media geométrica entre [D0] y [D28-D56].

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

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

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

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

Fuente: Modificado de la sección 5.3.5.1 Informe de GQM02, sección 9, tablas 9.104 y 9.105.

ROYANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 SANOFI PASTEUR S. A.

