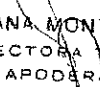


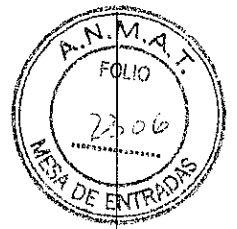
Sanofi Pasteur

481 – Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)

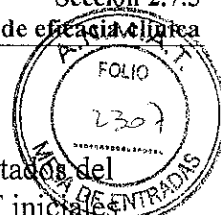
Sección 2.7.3

Resumen de eficacia clínica


RCYANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.



Información confidencial/proprietaria
Página 65 de 142



Independientemente del estado de primovacunados o no primovacunados, los resultados del análisis de IHA en todos los sujetos del grupo de la QIV demostraron que las GMT iniciales variaban entre 46,3 para la cepa B Yamagata y 209 para la cepa H3N2. Todos los sujetos menos dos presentaron títulos detectables de anticuerpos anti-HA 28 días después de la vacunación. Las GMT posteriores a la vacunación variaron entre 971 para la cepa H1N1 y 1568 para la cepa H3N2. Las GMTR fueron de 6,86 para la cepa H1N1 y 7,49 para la cepa H3N2, que eran menores que para las cepas B, con 17,1 para la cepa B Victoria y 25,3 para la cepa B Yamagata, debido a las GMT iniciales más altas para las cepas A. Los índices de seroconversión fueron del 65,7% y 64,8% para las cepas A y del 84,8% y 88,5% para las cepas B.

Las GMT iniciales fueron claramente más altas en los sujetos primovacunados en comparación con los sujetos no primovacunados. Las GMT posteriores a la vacunación (es decir, luego del esquema de vacunación asignado de 1 o 2 inyecciones) contra cada cepa fueron significativamente mayores que las iniciales, tanto en los sujetos primovacunados como en los no primovacunados, aunque las GMT fueron ligeramente más altas para cada cepa en los sujetos no primovacunados que en los sujetos primovacunados. Las GMTR también fueron más altas en los sujetos no primovacunados que en los sujetos primovacunados. Se observó una tendencia hacia GMTR más altas contra las cepas B que contra las cepas A, tanto en sujetos primovacunados como no primovacunados, pero fue más marcada en los sujetos no primovacunados. Los índices de seroconversión o de aumento significativo fueron más elevados en los sujetos no primovacunados que en los primovacunados, para todas las cepas. Estos resultados confirmaron que se obtiene una respuesta inmunitaria satisfactoria a la QIV tanto en los sujetos primovacunados que recibieron principalmente 1 inyección como en los sujetos no primovacunados que recibieron principalmente 2 inyecciones.

En el grupo de la TIV agrupada, las GMT, las GMTR y los índices de seroprotección o de aumento significativo fueron similares a los del grupo de la QIV, tanto cuando se consideraron todos los sujetos como cuando se consideró el estado de primovacunación o no primovacunación (vea la Tabla 27 en el anexo). La tendencia de GMT, GMTR e índices de seroconversión o de aumento significativo más altos en los sujetos no primovacunados en comparación con los sujetos primovacunados observada después de la vacunación con la QIV también se observó después de la vacunación con la TIV.

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 21 a la Figura 24. En el grupo de la QIV, más del 90 % de los sujetos presentaban títulos ≥ 160 después de la vacunación, al menos el 70 % de los sujetos presentaban títulos ≥ 640 , y al menos la mitad de los sujetos presentaban títulos ≥ 1280 contra cada cepa. La distribución por cepas se resume a continuación:

- Cepa A H1N1: la gran mayoría de los sujetos (94,1%) presentó títulos ≥ 160 después de la vacunación, la mayoría (73,6%) presentó títulos ≥ 640 , y la mitad de los sujetos (54,2%) presentó títulos ≥ 1280 .
- Cepa A H3N2: la gran mayoría de los sujetos (97,5 %) presentó títulos ≥ 160 después de la vacunación, la mayoría de los sujetos (69,5 %) presentó títulos ≥ 1280 , y la mitad de los sujetos (49,0 %) presentó títulos ≥ 2560 .

ROYANA MONTEMILONE
DIRECTOR TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.

- Cepa B linaje Victoria: la gran mayoría de los sujetos (91,8%) presentó títulos ≥ 160 después de la vacunación, la mayoría de los sujetos (70,1%) presentó títulos ≥ 640 , y la mitad de los sujetos (55,6%) presentó títulos ≥ 1280 .
- Cepa B linaje Yamagata: la gran mayoría de los sujetos (95,0 %) presentó títulos ≥ 160 después de la vacunación, la mayoría de los sujetos (73,6 %) presentó títulos ≥ 640 , y la mitad de los sujetos (57,2 %) presentó títulos ≥ 1280 .

La distribución de títulos contra cada una de las 4 cepas fue, en general, similar en los sujetos primovacunados y no primovacunados, aunque se observaron porcentajes ligeramente más altos en cada rango de títulos para los sujetos no primovacunados.

Las curvas para el grupo de la QIV y el grupo de la TIV se encontraban muy próximas para las cepas compartidas, mientras que las curvas para la QIV estaban muy por encima de las de la TIV para las cepas B adicionales.

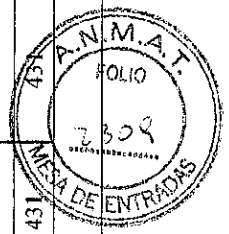
Se presenta información adicional en la sección Informe de GQM02, tablas 9.124 a 9.131.

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

En la Tabla 20 se presentan las GMT, los índices de sujetos con títulos ≥ 10 , ≥ 20 , ≥ 40 y ≥ 80 , el aumento del título de 2 y 4 veces, y las GMTR evaluadas por el análisis de SN en subconjuntos aleatorizados en sujetos primovacunados, no primovacunados y en todos los sujetos, para el grupo de la QIV.

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

	Primovacunados					No primovacunados					Todos					
	A/California /7/2009 (H1N1)	A/Texas /50/2012 (H3N2)	B/Brisbane /60/2008 (Victoria)	B/ Massachuse ts /02/2012 (Yamagata)	A/California /7/2009 (H1N1)	A/Texas /50/2012 (H3N2)	B/Brisbane /60/2008 (Victoria)	B/ Massachuse ts /02/2012 (Yamagata)	A/California /7/2009 (H1N1)	A/Texas /50/2012 (H3N2)	B/Brisbane /60/2008 (Victoria)	B/ Massachuse ts /02/2012 (Yamagata)	A/California /7/2009 (H1N1)	A/Texas /50/2012 (H3N2)	B/Brisbane /60/2008 (Victoria)	B/ Massachuse ts /02/2012 (Yamagata)
ID0																
M	191	191	191	191	240	240	240	431	431	431	431	431	431	431	431	431
Media geométrica de los títulos	558	98,8	73,6	51,5	327	91,2	61,6	29,8	94,5	66,7	38,0	414	94,5	66,7	38,0	38,0
(IC del 95 %)	(430; 724)	(80,7; 121)	(58,2; 93,1)	(40,1; 66,1)	(238; 448)	(74,4; 112)	(47,8; 79,3)	(24,0; 36,9)	(81,8; 109)	(56,0; 79,4)	(32,2; 44,7)	(335; 512)	(81,8; 109)	(56,0; 79,4)	(32,2; 44,7)	(32,2; 44,7)
Sujetos con títulos ≥10 (1/dil): n (%)	186 (97,4)	181 (94,8)	170 (89,0)	156 (81,7)	196 (81,7)	213 (88,8)	171 (71,3)	156 (65,0)	394 (91,4)	341 (79,1)	312 (72,4)	382 (88,6)	394 (91,4)	341 (79,1)	312 (72,4)	312 (72,4)
(IC del 95 %)	(94,0; 99,1)	(90,6; 97,5)	(83,7; 93,1)	(75,4; 86,9)	(76,2; 86,4)	(84,1; 92,5)	(65,1; 76,9)	(58,6; 71,0)	(88,4; 93,9)	(75,0; 82,9)	(67,9; 76,6)	(85,2; 91,5)	(88,4; 93,9)	(75,0; 82,9)	(67,9; 76,6)	(67,9; 76,6)
Sujetos con títulos ≥20 (1/dil): n (%)	179 (93,7)	166 (86,9)	148 (77,5)	128 (67,0)	189 (78,8)	185 (77,1)	153 (63,8)	126 (52,50)	351 (81,4)	301 (69,8)	254 (58,9)	368 (85,4)	351 (81,4)	301 (69,8)	254 (58,9)	254 (58,9)
(IC del 95 %)	(89,3; 96,7)	(81,3; 91,3)	(70,9; 83,2)	(59,9; 73,6)	(73,0; 83,7)	(71,2; 82,2)	(57,3; 69,8)	(46,0; 59,0)	(77,4; 85,0)	(65,3; 74,1)	(54,1; 63,6)	(81,7; 88,6)	(77,4; 85,0)	(65,3; 74,1)	(54,1; 63,6)	(54,1; 63,6)
Sujetos con títulos ≥40 (1/dil): n (%)	172 (90,1)	133 (69,6)	125 (65,4)	95 (49,7)	182 (75,8)	170 (70,8)	138 (57,5)	101 (42,1)	303 (70,3)	263 (61,0)	196 (45,5)	354 (82,1)	303 (70,3)	263 (61,0)	196 (45,5)	196 (45,5)
(IC del 95 %)	(84,9; 93,9)	(62,6; 76,1)	(58,2; 72,2)	(42,4; 57,0)	(69,9; 81,1)	(64,6; 76,5)	(51,0; 63,8)	(35,8; 48,6)	(65,7; 74,6)	(56,2; 65,7)	(40,7; 50,3)	(78,2; 85,6)	(65,7; 74,6)	(56,2; 65,7)	(40,7; 50,3)	(40,7; 50,3)
Sujetos con títulos ≥80 (1/dil): n (%)	159 (83,2)	111 (58,1)	89 (46,6)	71 (37,2)	172 (71,7)	149 (62,1)	120 (50,0)	69 (28,8)	260 (60,3)	209 (48,5)	140 (32,5)	331 (76,8)	260 (60,3)	209 (48,5)	140 (32,5)	140 (32,5)
(IC del 95 %)	(77,2; 88,2)	(50,8; 65,2)	(39,4; 53,9)	(30,3; 44,4)	(65,5; 77,3)	(55,6; 68,2)	(43,5; 56,5)	(23,1; 34,9)	(55,5; 65,0)	(43,7; 53,3)	(28,1; 37,1)	(72,5; 80,7)	(55,5; 65,0)	(43,7; 53,3)	(28,1; 37,1)	(28,1; 37,1)
D28-D56*																
M*	191	191	191	191	240	240	240	240	431	431	431	431	431	431	431	431



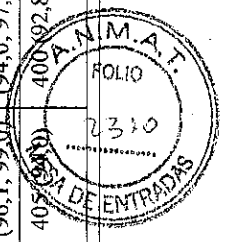
ROXANA MONTEMLONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.

	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)
Media geométrica de los títulos	2885	365	669	615	4081	587	1150	839	3499	475	905	731

Continúa

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

	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)
(IC del 95 %)	(2437; 3415)	(311; 429)	(541; 827)	(488; 775)	(3547; 4696)	(521; 660)	(964; 1373)	(715; 986)	(3138; 3902)	(430; 525)	(788; 1039)	(638; 838)
Sujetos con títulos ≥ 10 (1/dil): n (%)	191 (100,0)	191 (100,0)	191 (100,0)	189 (99,0)	240 (100,0)	240 (100,0)	240 (100,0)	240 (100,0)	431 (100,0)	431 (100,0)	431 (100,0)	429 (99,5)
(IC del 95 %)	(98,1; 100,0)	(98,1; 100,0)	(98,1; 100,0)	(96,3; 99,9)	(98,5; 100,0)	(98,5; 100,0)	(98,5; 100,0)	(98,5; 100,0)	(99,1; 100,0)	(99,1; 100,0)	(99,1; 100,0)	(98,3; 99,9)
Sujetos con títulos ≥ 20 (1/dil): n (%)	191 (100,0)	191 (100,0)	189 (99,0)	187 (97,9)	240 (100,0)	240 (100,0)	240 (100,0)	239 (99,6)	431 (100,0)	431 (100,0)	429 (99,5)	426 (98,8)
(IC del 95 %)	(98,1; 100,0)	(98,1; 100,0)	(96,3; 99,9)	(94,7; 99,4)	(98,5; 100,0)	(98,5; 100,0)	(98,5; 100,0)	(97,7; 100,0)	(99,1; 100,0)	(99,1; 100,0)	(98,3; 99,9)	(97,3; 99,6)
Sujetos con títulos ≥ 40 (1/dil): n (%)	191 (100,0)	184 (96,3)	185 (96,9)	177 (92,7)	240 (100,0)	239 (99,6)	237 (98,8)	238 (99,2)	431 (100,0)	423 (98,1)	422 (97,9)	415 (96,3)
(IC del 95 %)	(98,1; 100,0)	(92,6; 98,5)	(93,3; 98,8)	(88,0; 95,9)	(98,5; 100,0)	(97,7; 100,0)	(96,4; 99,7)	(97,0; 99,9)	(99,1; 100,0)	(96,4; 99,2)	(96,1; 99,0)	(94,0; 97,9)
Sujetos con títulos ≥ 80 (1/dil): n (%)	189 (99,0)	168 (88,0)	170 (89,0)	168 (88,0)	240 (100,0)	234 (97,5)	235 (97,9)	232 (96,7)	429 (99,5)	402 (93,3)	405 (94,0)	400 (92,8)
(IC del 95 %)	(98,1; 100,0)	(88,0; 95,9)	(93,3; 98,8)	(88,0; 95,9)	(98,5; 100,0)	(97,7; 100,0)	(96,4; 99,7)	(97,0; 99,9)	(99,1; 100,0)	(96,4; 99,2)	(96,1; 99,0)	(94,0; 97,9)



ROXANA MONTEMILONE
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 SANOFI PASTEUR S. A.

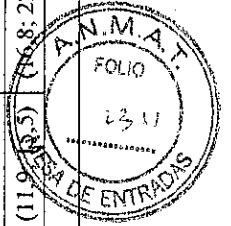
	Primovacunados				No primovacunados				Todos			
	A/California /7/2009 (H1N1)	A/Texas /50/2012 (H3N2)	B/Brisbane /60/2008 (Victoria)	B/ Massachuse tts /02/2012 (Yamagata)	A/California /7/2009 (H1N1)	A/Texas /50/2012 (H3N2)	B/Brisbane /60/2008 (Victoria)	B/ Massachuse tts /02/2012 (Yamagata)	A/California /7/2009 (H1N1)	A/Texas /50/2012 (H3N2)	B/Brisbane /60/2008 (Victoria)	B/ Massachuse tts /02/2012 (Yamagata)
(IC del 95 %)	(96,3; 99,9)	(82,5; 92,2)	(83,7; 93,1)	(82,5; 92,2)	(98,5; 100,0)	(94,6; 99,1)	(95,2; 99,3)	(93,5; 98,6)	(98,3; 99,9)	(90,5; 95,4)	(91,3; 96,0)	(89,9; 95,1)
D28-D56*/D0												
M	191	191	191	191	240	240	240	240	431	431	431	431
Aumento ≥ 2 veces: n/M	147/191	128/191	175/191	167/191	214/240	198/240	228/240	233/240	361/431	326/431	403/431	400/431
%	77,0	67,0	91,6	87,4	89,2	82,5	95,0	97,1	83,8	75,6	93,5	92,8
(IC del 95 %)	(70,3; 82,7)	(59,9; 73,6)	(86,8; 95,1)	(81,9; 91,8)	(84,5; 92,8)	(77,1; 87,1)	(91,4; 97,4)	(94,1; 98,8)	(79,9; 87,1)	(71,3; 79,6)	(90,7; 95,6)	(89,9; 95,1)
Aumento ≥ 4 veces: n/M	97/191	72/191	141/191	147/191	163/240	152/240	205/240	218/240	260/431	224/431	346/431	365/431
%	50,8	37,7	73,8	77,0	67,9	63,3	85,4	90,8	60,3	52,0	80,3	84,7

Continúa

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

	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)
(IC del 95 %)	(43,5; 58,1)	(30,8; 45,0)	(67,0; 79,9)	(70,3; 82,7)	(61,6; 73,8)	(56,9; 69,4)	(80,3; 89,6)	(86,5; 94,2)	(55,5; 65,0)	(47,1; 56,8)	(76,2; 83,9)	(80,9; 88,0)
Media geométrica de la proporción individual	5,17	3,70	9,08	11,9	12,5	6,43	18,7	28,2	8,45	5,03	13,6	19,3
(IC del 95 %)	(4,38; 6,09)	(3,15; 4,34)	(7,71; 10,7)	(9,83; 14,5)	(9,77; 16,0)	(5,42; 7,64)	(15,5; 22,5)	(23,5; 33,7)	(7,20; 9,92)	(4,46; 5,68)	(11,9; 18,5)	(16,8; 22,1)

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.



Sanofi Pasteur

481 – Vacuna antigripal tetravalente (virión fraccionado, inactivada)

Sección 2.7.3
Resumen de eficacia clínica

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)

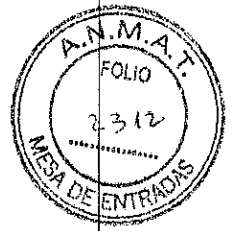
*D28-D56: D28 para sujetos primovacunados y D56 para sujetos no primovacunados.

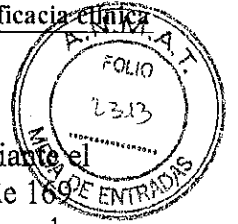
M: número de sujetos disponibles para el criterio de valoración

IC: intervalo de confianza.

Fuente: Modificado de la sección 5.3.5.1 Informe de GQM02, tablas 9.132 a 9.139.

Roxana Montemilone
Directora Técnica
ApoDERADA
SANOFI PASTEUR S.A.





La respuesta de los anticuerpos neutralizantes contra el virus de la gripe se evaluó mediante el análisis de SN en un subconjunto aleatorizado de 431 sujetos en el grupo de la QIV y de 169 sujetos en el grupo de la TIV agrupada (86 sujetos en el grupo de la TIV1 y 83 sujetos en el grupo de la TIV2).

Las GMT iniciales en el grupo de la QIV (vea la Tabla 20) variaron entre 38,0 para la cepa B Yamagata y 414 para la cepa H1N1. Casi todos los sujetos presentaron títulos detectables 28 días después de la vacunación, y las GMT variaron entre 475 para la cepa H3N2 y 3499 para la cepa H1N1. La GMTR fue de entre 5,03 (H3N2) y 19,3 (B Yamagata), con GMTR más altas para las cepas B que para las cepas A. La mayoría de los sujetos presentaron un aumento de 2 veces en los títulos, del 75,6 % para la cepa H3N2 al 93,5 % para la cepa B Victoria. También se observó un aumento de 4 veces en los títulos para las cepas B en la gran mayoría de los sujetos, con 80,3 % para la cepa B Victoria y 84,7 % para la cepa B Yamagata, así como en porcentajes más bajos de sujetos para las cepas A, con 52,0 % para la cepa H3N2 y 60,3 para la cepa H1N1.

Con base en los resultados del análisis de IHA, se observó una respuesta mayor en los sujetos no primovacunados que en los sujetos primovacunados.

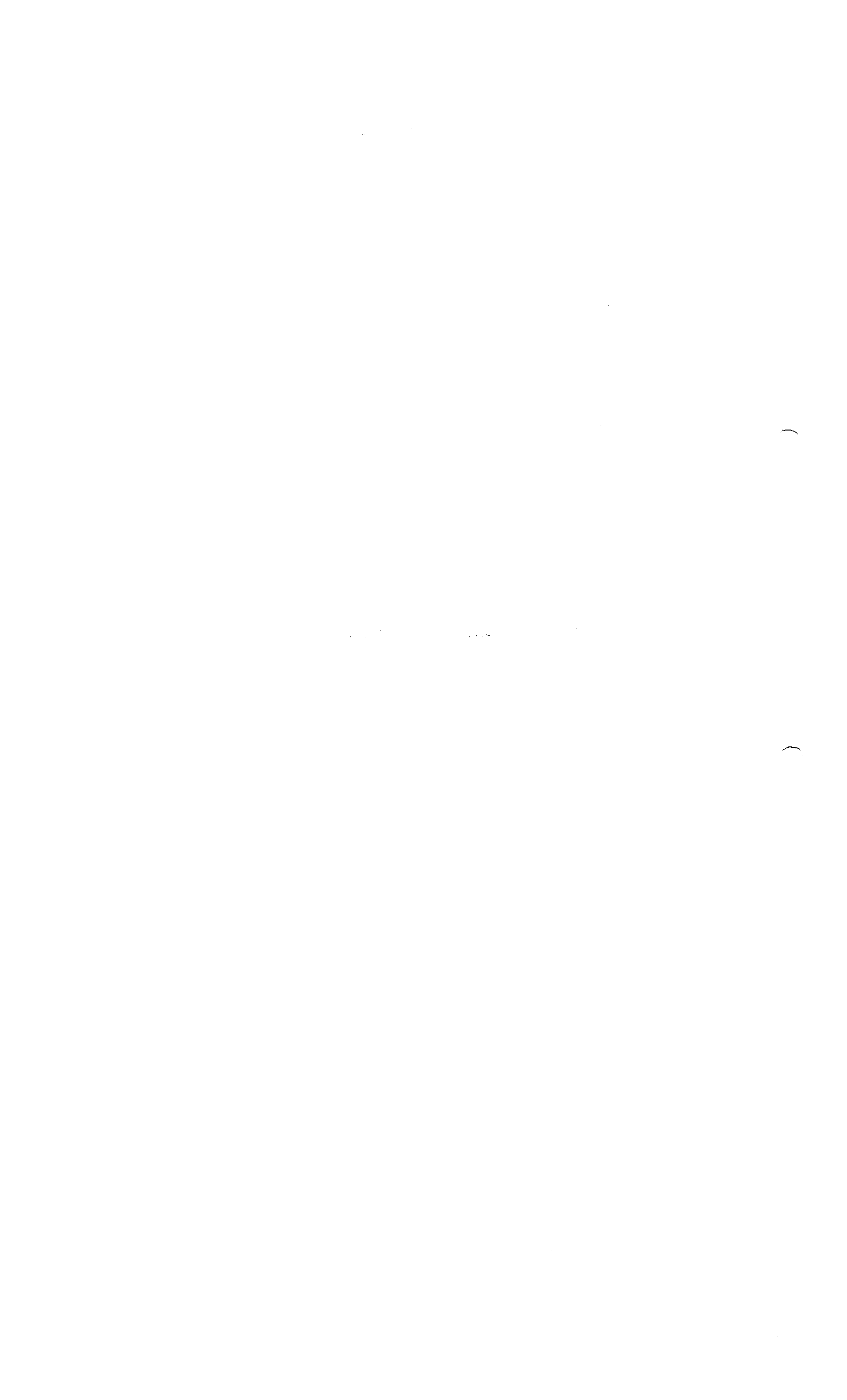
La distribución acumulativa inversa de los títulos de SN para cada cepa se muestra en el anexo, de la Figura 25 a la Figura 28. Casi todos los sujetos (96,3 % o más, en función de la cepa) presentaron títulos ≥ 40 , y el 92,8 % presentó títulos ≥ 80 . La distribución de títulos fue similar para las 4 cepas (vea la Tabla 20).

Los resultados en el grupo de la TIV (vea la Tabla 28 en el anexo) fueron similares a los del grupo de la QIV para las cepas compartidas, en todos los sujetos así como en los sujetos primovacunados y no primovacunados, y se observó un aumento mayor en los títulos de SN en el grupo de la QIV con respecto al 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.

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

En la Tabla 21 se presenta la 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 ELLA en subconjuntos de sujetos en el grupo de la QIV.



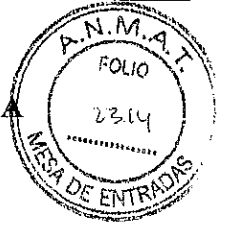


Tabla 21: Estudio GQM02, ELLA, Títulos de anticuerpos anti-NA, FAS anti-NA

	QIV (N = 70)
D0	
M	70
Media geométrica de los títulos	59,4
(IC del 95 %)	(37,2; 95,1)
Sujetos con títulos <10 (1/dil): n (%)	20 (28,6)
Sujetos con títulos ≥10 (1/dil): n (%)	50 (71,4)
(IC del 95 %)	(59,4; 81,6)
Sujetos con títulos ≥20 (1/dil): n (%)	45 (64,3)
(IC del 95 %)	(51,9; 75,4)
Sujetos con títulos ≥40 (1/dil): n (%)	41 (58,6)
(IC del 95 %)	(46,2; 70,2)
Sujetos con títulos ≥80 (1/dil): n (%)	39 (55,7)
(IC del 95 %)	(43,3; 67,6)
D28-D56*	
M*	70
Media geométrica de los títulos	131
(IC del 95 %)	(81,9; 210)
Sujetos con títulos <10 (1/dil): n (%)	10 (14,3)
Sujetos con títulos ≥10 (1/dil): n (%)	60 (85,7)
(IC del 95 %)	(75,3; 92,9)
Sujetos con títulos ≥20 (1/dil): n (%)	56 (80,0)
(IC del 95 %)	(68,7; 88,6)
Sujetos con títulos ≥40 (1/dil): n (%)	52 (74,3)
(IC del 95 %)	(62,4; 84,0)
Sujetos con títulos ≥80 (1/dil): n (%)	44 (62,9)
(IC del 95 %)	(50,5; 74,1)
D28-D56*/D0	
M	70
Aumento ≥2 veces: n/M	48/70
%	68,6
(IC del 95 %)	(56,4; 79,1)
Aumento ≥4 veces: n/M	26/70
%	37,1
(IC del 95 %)	(25,9; 49,5)
Media geométrica de la proporción individual	2,21
(IC del 95 %)	(1,72; 2,84)



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

M: número de sujetos disponibles para el criterio de valoración, IC: intervalo de confianza

Fuente: Modificado de la sección 5.3.5.1 Informe de GQM02, tabla 9.140.

La respuesta de anticuerpos contra NA de N1 se evaluó mediante el análisis ELLA en subconjuntos seleccionados de forma arbitraria de 70 sujetos en el grupo de la QIV, 67 sujetos en el grupo de la TIV1 y 66 sujetos en el grupo de la TIV2. La GMT inicial en el grupo de la QIV fue de 59,4. La mayoría de los sujetos presentó títulos detectables de anticuerpos anti-NA al inicio, dado que 71,4 % presentó títulos ≥ 10 y 55,7 % presentó títulos ≥ 80 en el grupo de la QIV. La proporción de sujetos con títulos superiores a cada umbral aumentó 28 días después de la inyección de la QIV, alcanzando un 85,7 % con títulos ≥ 10 y 62,9 % con títulos ≥ 80 . La mayoría de los sujetos (68,6 %) presentó un aumento en los títulos ≥ 2 veces, una proporción menor (37,1 %) presentó un aumento en los títulos ≥ 4 veces y la GMTR fue de 2,21.

Los resultados en sujetos primovacunados y no primovacunados no mostraron diferencias evidentes. Se observó una tendencia de GMT y GMTR ligeramente más altas antes y después de la vacunación en los sujetos no primovacunados en comparación con los sujetos primovacunados. Las GMT fueron de 72,7 (38,3; 138) antes de la inyección, 181 (93,6; 349) después de la vacunación, y la GMTR fue de 2,48 (1,94; 3,17) en sujetos no primovacunados, y 45,4 (22,2; 93,0) antes de la inyección, 85,7 (43,5; 169) después de la vacunación, y la GMTR fue de 1,89 (1,14; 3,11). (Vea la sección 5.3.5.1 Informe de GQM02, tabla 9.141)

Los resultados en el grupo de la TIV fueron similares a los observados en el grupo de la QIV (vea la Tabla 29 en el anexo).

3 Comparación y análisis de los resultados en todos los estudios

3.1 Poblaciones de estudio

En los estudios GMQ11, GQM02 y GQM09 se incluyó a sujetos a partir de los 3 años de edad y proporcionaron datos de inmunogenicidad para la QIV. El estudio GQM11 incluyó adultos de 18 a 60 años de edad y adultos mayores ≥ 60 años, el estudio GQM09 incluyó niños y adolescentes de 9 a 17 años de edad, y el estudio GQM02 incluyó niños de 3 a 8 años de edad. Dado que cada estudio se realizó en diferentes grupos etarios, y ya que la respuesta inmunitaria a las vacunas antigripales se ve afectada por la edad, no se realizó un análisis integrado de los datos de inmunogenicidad, no obstante, se presentan con base en los resultados de los estudios individuales.

Los sujetos incluidos en los estudios presentaron un estado de salud apto para la vacunación, es decir, no se incluyeron sujetos que presentaban inmunodeficiencia o enfermedad aguda moderada o grave en el día de la vacunación. No obstante, los sujetos con una enfermedad crónica estable eran elegibles para su inclusión, a menos que hubiera pruebas de trastornos pulmonares, cardiovasculares, hepáticos o renales significativos que pudiesen interferir con la realización o la



finalización del estudio. Además, se excluyó de la población del estudio a los sujetos que habían recibido vacunación antigripal en los 6 meses anteriores.

Los estudios se realizaron en grupos etarios y países diferentes, y las características demográficas variaron en consecuencia. Las características demográficas e iniciales de cada estudio se presentan en la sección 2.1.3, sección 2.2.3 y sección 2.3.3.

La distribución de los sujetos en cada estudio se presenta en la sección 2.1.2, sección 2.2.2 y sección 2.3.2. En los tres estudios, la mayoría de los sujetos recibieron la vacuna, se les extrajeron muestras de sangre y completaron el estudio según lo planificado. De los sujetos del grupo de la vacuna QIV del estudio GQM11, 4 sujetos (0,2%) se retiraron entre D0 y D21, mientras que 39 sujetos (2,3%) se retiraron entre D21 y el seguimiento a los 12 meses. En el estudio GQM09, ninguno de los sujetos se retiró del estudio. En el estudio GQM02, ocho sujetos (0,9 %) se retiraron después de la primera inyección y 15 (1,7 %) después de la segunda inyección en el grupo de la QIV. En su mayoría fueron retiros voluntarios, mientras que sólo 2 fueron retiros debidos a un AE, es decir, un SAE evaluado como no relacionado con la vacuna del estudio GQM11 y un SAE evaluado como relacionado con la vacuna del estudio GQM02 (vea la sección 2.1.2 y la sección 2.3.2, respectivamente).

3.2 Comparación de los resultados de eficacia de todos los estudios

La vacunación con la QIV indujo una respuesta inmunitaria a las 4 cepas gripales incluidas en la vacuna en todos los grupos etarios. 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 sección 2.1.4.4, sección 2.2.4 y sección 2.3.4.3.

3.3 Comparación de resultados en las subpoblaciones

Se realizaron análisis en distintas subpoblaciones para evaluar la influencia de la edad, el estado serológico inicial, la vacunación antigripal previa (en relación con la temporada anterior a la temporada del estudio), el país y las condiciones de salud en la respuesta inmunitaria a la QIV.

La comparación de los resultados en las subpoblaciones se basa en los resultados obtenidos con el análisis de IHA.

3.3.1 Efecto del grupo etario

Grupos etarios en los estudios

La QIV indujo una respuesta inmunitaria en todos los grupos etarios incluidos en los estudios, con algunas diferencias tanto al inicio como después de la vacunación entre los grupos etarios, según se describe en los párrafos siguientes. La comparación por grupo etario se debe interpretar con cuidado, ya que otras características iniciales que afectan la respuesta inmunitaria pueden variar entre los grupos etarios, p. ej., el estado serológico inicial y el estado de vacunación antigripal previo. Además, los resultados se obtuvieron en 3 estudios diferentes, que se realizaron en países

diferentes y durante temporadas de gripe diferentes, aunque se utilizaron las mismas cepas vacunales y el mismo análisis de IHA.

Se demostró que la inmunogenicidad de la QIV es no inferior a la de la TIV en adultos y adultos mayores >18 años de edad y en niños de 3 a 8 años de edad. También se demostró la superioridad de la respuesta a la QIV en comparación con la TIV para la cepa B adicional en adultos de 18 a 60 años de edad, adultos mayores de más de 60 años y niños de 3 a 8 años de edad. El análisis descriptivo de la respuesta inmunitaria anti-HA a la QIV se compara en todos los grupos etarios en la Tabla 22.

Se presenta información adicional sobre la respuesta inmunitaria en los grupos etarios respectivos en la sección 2.1.4.4.1 para adultos de 18 a 60 años de edad y adultos mayores de más de 60 años, en la sección 2.2.4 para niños y adolescentes de 9 a 17 años de edad, y en la sección 2.3.4.3.1 para niños de 3 a 8 años de edad.



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

	Niños 3 a 8 años de edad N = 863	Niños/ adolescentes 9 a 17 años de edad N = 100	Adultos 18 a 60 años de edad N = 833	Adultos mayores >60 años N = 833
GMT D0 (IC del 95 %)				
A/California/7/2009 (H1N1)	142 (125; 161)	257 (204; 324)	62,2 (55,6; 69,7)	44,3 (39,9; 49,2)
A/Texas/50/2012 (H3N2)	209 (182; 240)	382 (301; 484)	48,6 (43,3; 54,4)	64,1 (57,3; 71,7)
B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)	61,6 (54,3; 69,8)	186 (139; 250)	61,3 (55,3; 67,8)	62,2 (56,2; 68,9)
B/Massachusetts/02/2012 (linaje Yamagata)	46,3 (40,9; 52,4)	497 (366; 674)	233 (210; 259)	159 (145; 175)
GMT posterior a la vacunación (95%)				
A/California/7/2009 (H1N1)	971 (896; 1052)	589 (498; 697)	608 (563; 657)	219 (199; 241)
A/Texas/50/2012 (H3N2)	1568 (1451; 1695)	782 (649; 944)	498 (459; 541)	359 (329; 391)
B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)	1050 (956; 1154)	856 (702; 1045)	708 (661; 760)	287 (265; 311)
B/Massachusetts/02/2012 (linaje Yamagata)	1173 (1078; 1276)	1654 (1352; 2024)	1715 (1607; 1830)	655 (611; 701)
GMTR posterior a la vacunación (IC del 95 %)				
A/California/7/2009 (H1N1)	6,86 (6,24; 7,53)	2,29 (1,93; 2,71)	9,77 (8,69; 11,0)	4,94 (4,46; 5,47)
A/Texas/50/2012 (H3N2)	7,49 (6,72; 8,35)	2,05 (1,76; 2,39)	10,3 (9,15; 11,5)	5,60 (5,02; 6,24)
B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)	17,1 (15,5; 18,8)	4,59 (3,63; 5,81)	11,6 (10,4; 12,9)	4,61 (4,18; 5,09)
B/Massachusetts/02/2012 (linaje Yamagata)	25,3 (22,8; 28,2)	3,33 (2,57; 4,31)	7,35 (6,66; 8,12)	4,11 (3,73; 4,52)
Seroconversión* o aumento significativo† posterior a la inyección				
A/California/7/2009 (H1N1)	65,7 (62,4; 68,9)	24,0 (16,0; 33,6)	64,1 (60,7; 67,4)	45,6 (42,1; 49,0)
A/Texas/50/2012 (H3N2)	64,8 (61,5; 68,0)	20,0 (12,7; 29,2)	66,2 (62,9; 69,4)	47,5 (44,1; 51,0)
B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)	84,8 (82,3; 87,2)	48,0 (37,9; 58,2)	70,9 (67,7; 74,0)	45,2 (41,8; 48,7)
B/Massachusetts/02/2012 (linaje Yamagata)	88,5 (86,2; 90,6)	39,0 (29,4; 49,3)	63,7 (60,3; 67,0)	42,7 (39,3; 46,2)

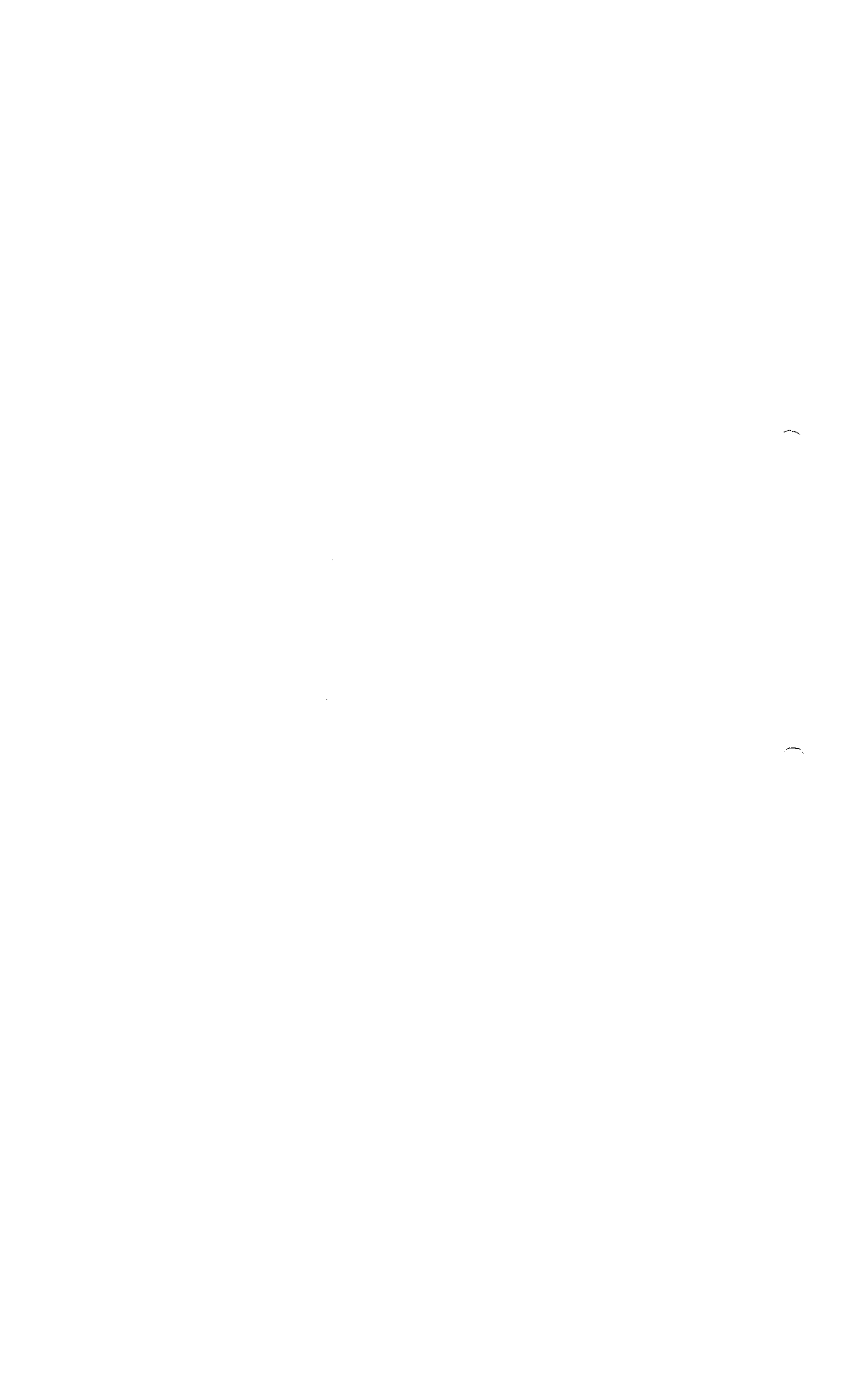
* Proporción de sujetos con un título previo a la vacunación <10 (1/dil) a un título posterior a la vacunación ≥40 (1/dil).

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

Fuente: Tabla 8, Tabla 13 y Tabla 19.

Las GMT iniciales fueron similares en los adultos y los adultos mayores, aunque ligeramente más elevadas en los adultos para la cepa B Yamagata. En los niños y adolescentes de 9 a 17 años de

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APROBADA
SANOFI PASTEUR S. A.





edad, las GMT iniciales contra las 4 cepas fueron más elevadas que en los otros grupos etarios. En los niños de 3 a 8 años de edad, las GMT contra las cepas A fueron más elevadas que en los adultos y los adultos mayores, la GMT para la cepa B/Brisbane fue similar a la observada en los adultos y adultos mayores, y la GMT correspondiente a la cepa B Yamagata fue más baja que en los otros grupos etarios.

Las GMT posteriores a la vacunación fueron similares en los adultos y en los niños y adolescentes de 9 a 17 años de edad, con GMT que variaron entre 498 y 1715 en los adultos de 18 a 60 años de edad y entre 589 y 1654 en los niños y adolescentes de 9 a 17 años de edad. La respuesta más alta se observó en los niños de 3 a 8 años de edad, con GMT que variaron entre 971 y 1568, mientras que en los adultos mayores de >60 años, las GMT fueron más bajas que en los adultos y en los niños y adolescentes, y variaron entre 219 y 655. La diferencia fue menos marcada en los sujetos que eran seronegativos al inicio (vea en los sujetos con títulos <10 al inicio en la sección 3.3.2).

Las GMTR fueron más altas en los adultos que en los adultos mayores, debido a la respuesta más baja posterior a la vacunación, y las GMTR en los adultos también fueron más altas que en los niños y adolescentes, probablemente debido a las elevadas GMT iniciales en los grupos etarios más jóvenes. Para los niños de 3 a 8 años de edad, las GMTR para las cepas A fueron ligeramente más bajas que las de los adultos, pero las GMTR para las cepas B fueron más altas que las de los adultos. Se observaron tendencias similares para los índices de seroconversión o de aumento significativo, excepto para las cepas A en las que los niños de 3 a 8 años de edad mostraron índices equiparables a los de los adultos.

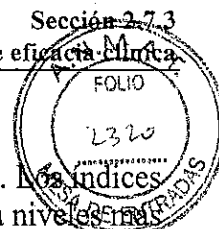
Se observaron tendencias similares en el grupo de la TIV, en cada grupo etario.

Subgrupos etarios adicionales

Con el objetivo de describir con mayor precisión el modo en que la edad, y en especial la edad de más de 65 años y más de 80 años, afecta la respuesta inmunitaria en adultos y adultos mayores, se evaluó la respuesta inmunitaria en subgrupos adicionales en el estudio GQM11. Los rangos de edad se seleccionaron para incluir el umbral de >65 años de edad, que se recomienda en la guía provisional sobre vigilancia de seguridad mejorada para las vacunas antigripales estacionales en la UE (8), que también es el límite de edad para las recomendaciones sobre vacunación antigripal estacional en algunos países europeos y finalmente para obtener los mismos rangos para los análisis de inmunogenicidad y seguridad del subconjunto. Los grupos etarios fueron: de 18 a 35 años de edad (346 sujetos, 20,8 %), de 36 a 50 años de edad (263 sujetos, 15,8 %), de 51 a 65 años de edad (480 sujetos, 28,8 %), de 66 a 80 años de edad (530 sujetos, 31,8 %) y mayores de 80 años (47 sujetos, 2,8 %).

En cuanto a las características demográficas, la proporción de sujetos masculinos a femeninos fue, en general, similar en todos estos subgrupos etarios. La proporción de sujetos que habían recibido vacunación antigripal en temporadas de gripe anteriores aumentaba con la edad, y fue más baja en los sujetos de 18 a 35 años de edad y más elevada en los sujetos de más de 80 años (vea la sección 5.3.5.1 Informe de GQM11, tabla 15.14).

Las GMT iniciales fueron, en general, similares en todos los grupos etarios. Las GMT posteriores a la vacunación contra las 4 cepas mostraron una tendencia a la disminución con el aumento de edad, desde las GMT más altas observadas en los sujetos de 18 a 35 años de edad (las GMT variaron de 634 a 2925) hasta las GMT más bajas de los sujetos de 66 a 80 años de edad (las



GMT variaron de 188 a 593) y mayores de 80 años (las GMT variaron de 172 a 573). Los índices de seroconversión o de aumento significativo también mostraron una tendencia hacia niveles más bajos con el aumento de edad. Las GMTR fueron similares en los grupos etarios hasta los 65 años de edad y fueron más bajas en los grupos etarios de >65 años.

En los sujetos >80 años, las GMT iniciales para las cepas B fueron relativamente altas (181 para la cepa B Victoria y 255 para la cepa B Yamagata) en comparación con otros grupos etarios, incluidos los sujetos de 66 a 80 años de edad. Las GMT posteriores a la vacunación, las GMTR y los índices de seroconversión o de aumento significativo fueron más bajos en los sujetos >80 años y en los sujetos de 66 a 80 años de edad que los observados en los sujetos de 18 a 65 años de edad. Las GMT posteriores a la vacunación variaron entre 172 y 573 en los sujetos >80 años y de 188 a 593 en los sujetos de 66 a 80 años de edad. Las GMTR variaron entre 2,06 y 3,69 en los sujetos >80 años y entre 3,53 y 4,43 en los sujetos de 66 a 80 años de edad. Los índices de seroconversión o de aumento significativo variaron entre 21,3 % y 40,4 % en los sujetos >80 años y entre 37,9 % y 43,0 % en los sujetos de 66 a 80 años de edad.

Se observaron tendencias similares en el grupo de la TIV, en cada grupo etario.

Se presenta información adicional en la sección 5.3.5.1 Informe de GQM11, tabla 15.15.

Resumen

La QIV indujo una respuesta inmunitaria contra las 4 cepas incluidas en la vacuna en todos los grupos etarios. Las GMTR fueron más altas en los adultos de 18 a 60 años de edad que en los adultos mayores de más de 60 años, debido a la menor respuesta posterior a la vacunación, y las GMTR en los adultos también fueron más altas que en los niños y adolescentes de 9 a 17 años de edad, probablemente debido a las elevadas GMT iniciales en los niños y adolescentes. Para los niños de 3 a 8 años de edad, las GMTR para las cepas A fueron ligeramente más bajas que las de los adultos, pero las GMTR para las cepas B fueron más altas que las de los adultos.

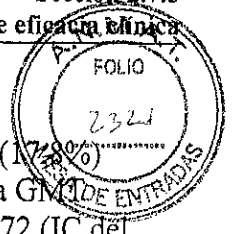
En los adultos y adultos mayores, la respuesta inmunitaria posterior a la vacunación contra las 4 cepas mostró una tendencia a la disminución con el aumento de edad, y más notoriamente en los sujetos a partir de los 65 años de edad.

3.3.2 Efecto del estado serológico inicial

El efecto del estado serológico inicial se evaluó en los estudios GQM11 (en adultos y adultos mayores) y GQM02 (en niños de 3 a 8 años de edad). El análisis no se realizó en el estudio GQM09, puesto que la gran mayoría de los sujetos ya presentaba títulos de IHA ≥ 10 contra las 4 cepas al inicio.

Adultos de 18 a 60 años de edad

Al inicio, la mayoría de los sujetos del grupo de la QIV presentaban títulos de IHA ≥ 10 , independientemente de la cepa. Las GMT posteriores a la vacunación para las 4 cepas fueron más altas en los sujetos que presentaban un título inicial ≥ 10 que en los sujetos que tenían un título inicial < 10 . Por el contrario, las GMTR y los índices de seroconversión o de aumento significativo fueron más altos en los sujetos que presentaban un título inicial < 10 que en los sujetos que tenían un título inicial ≥ 10 . A continuación se resumen los resultados para cada cepa en el grupo de la QIV en el OIAS:

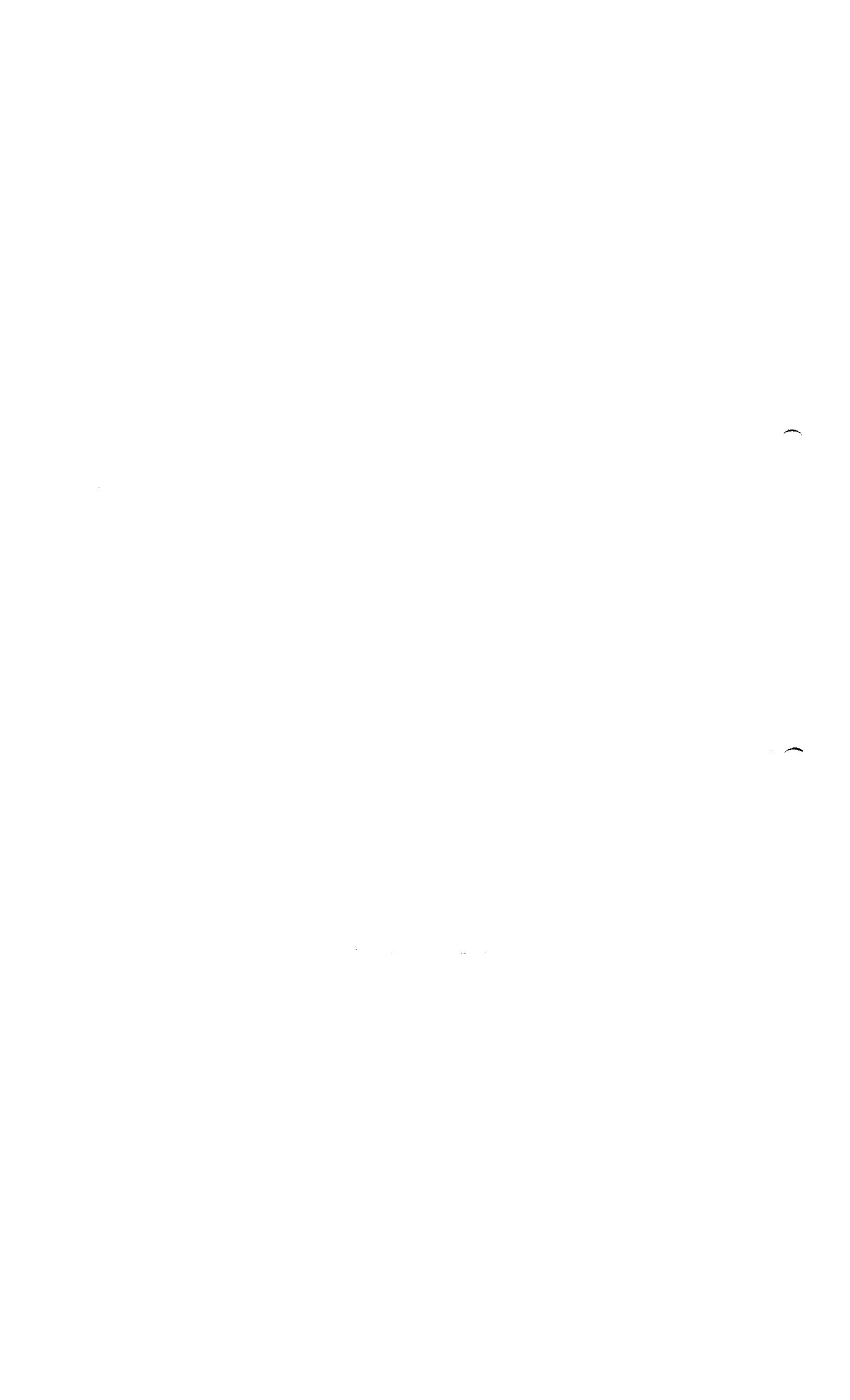


- Para la cepa A H1N1, 685 sujetos (82,2%) presentaron títulos ≥ 10 y 148 sujetos (21,4%) presentaron títulos < 10 al inicio. En los sujetos que tenían un título inicial ≥ 10 , la GMT posterior a la vacunación fue de 716 (IC del 95 %: 665; 771), la GMTR fue de 6,72 (IC del 95 %: 5,99; 7,55), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 58,2% (54,5; 62,0). En los sujetos que tenían un título inicial < 10 , la GMT posterior a la vacunación fue de 286 (IC del 95 %: 227; 360), la GMTR fue de 55,2 (IC del 95 %: 43,8; 69,6), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 91,2% (IC del 95 %: 85,4; 95,2).
- Para la cepa A H3N2, 661 sujetos (79,4%) presentaron títulos ≥ 10 y 171 sujetos (20,6%) presentaron títulos < 10 al inicio. En los sujetos que tenían un título inicial ≥ 10 , la GMT posterior a la vacunación fue de 618 (IC del 95 %: 571; 670), la GMTR fue de 7,17 (IC del 95 %: 6,35; 8,08), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 60,1% (IC del 95 %: 56,2; 63,8). En los sujetos que tenían un título inicial < 10 , la GMT posterior a la vacunación fue de 217 (IC del 95 %: 176; 268), la GMTR fue de 41,1 (IC del 95 %: 33,4; 50,7), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 90,1% (IC del 95 %: 84,6; 94,1).
- Para la cepa B linaje Victoria, 762 sujetos (91,6%) presentaron títulos ≥ 10 y 70 sujetos (8,4%) presentaron títulos < 10 al inicio. En los sujetos que tenían un título inicial ≥ 10 , la GMT posterior a la vacunación fue de 748 (IC del 95 %: 696; 804), la GMTR fue de 9,80 (IC del 95 %: 8,78; 10,9), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 68,4% (IC del 95 %: 64,9; 71,7). En los sujetos que tenían un título inicial < 10 , la GMT posterior a la vacunación fue de 392 (IC del 95 %: 307; 500), la GMTR fue de 69,6 (IC del 95 %: 55,4; 87,5), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 98,6% (IC del 95 %: 92,3; 100,0).
- Para la cepa B linaje Yamagata, 812 sujetos (97,6%) presentaron títulos ≥ 10 y 20 sujetos (2,3%) presentaron títulos < 10 al inicio. En los sujetos que tenían un título inicial ≥ 10 , la GMT posterior a la vacunación fue de 1764 (IC del 95 %: 1654; 1882), la GMTR fue de 6,91 (IC del 95 %: 6,27; 7,61), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 92,8% (IC del 95 %: 89,4; 96,1). En los sujetos que tenían un título inicial < 10 , la GMT posterior a la vacunación fue de 538 (IC del 95 %: 329; 880), la GMTR fue de 92,1 (IC del 95 %: 55,1; 154), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 100,0% (IC del 95 %: 83,2; 100,0).

Se observaron tendencias similares en el grupo de la TIV. No obstante, los resultados se deben interpretar con cuidado debido al número bajo de sujetos en el grupo de la TIV con títulos < 10 para las cepas B, es decir, 15 sujetos para la cepa B Victoria y 2 sujetos para la cepa B Yamagata.

Se presenta información adicional en la sección 5.3.5.1 Informe de GQM11, tabla 15.9.

Los resultados obtenidos con el análisis de SN mostraron tendencias que fueron similares a las observadas con el análisis de IHA. La mayoría de los sujetos del grupo de la QIV evaluados mediante el análisis de SN presentaron títulos de seroneutralización ≥ 10 independientemente de la cepa, es decir, de 137 a 143 sujetos alcanzaron títulos ≥ 10 , y de 7 a 13 sujetos presentaron títulos < 10 . Las GMT en el D21 para las 4 cepas fueron más altas en los sujetos que presentaban títulos iniciales ≥ 10 (las GMT variaron entre 228 y 3937) que en los sujetos que tenían un título inicial < 10 (las GMT variaron entre 93,0 y 1155). Por el contrario, las GMTR en el D21 fueron más altas en los sujetos que presentaban un título inicial < 10 (las GMTR variaron entre 18,6 y 231) que en



los sujetos que tenían títulos iniciales ≥ 10 (las GMTR variaron entre 4,16 y 10,9). Se observaron tendencias similares en el grupo de la TIV.

Se presenta información adicional en la sección 5.3.5.1 Informe de GQM11, tabla 15.21.

Adultos mayores de >60 años

Al inicio, la mayoría de los sujetos del grupo de la QIV presentaban títulos de IHA ≥ 10 , independientemente de la cepa. Las GMT en el D21 para las 4 cepas fueron más altas en los sujetos que presentaban un título inicial ≥ 10 que en los sujetos que tenían un título inicial < 10 . Por el contrario, las GMTR y los índices de seroconversión o de aumento significativo el D21 fueron más altos en los sujetos que presentaban un título inicial < 10 que en los sujetos que tenían un título inicial ≥ 10 . A continuación se resumen los resultados para cada cepa en el grupo de la QIV en el OIAS:

- Para la cepa A H1N1, 674 sujetos (81,0%) presentaron títulos ≥ 10 y 158 sujetos (19,0%) presentaron títulos < 10 al inicio. En los sujetos que tenían un título inicial ≥ 10 , la GMT posterior a la vacunación fue de 273 (IC del 95 %: 248; 300), la GMTR fue de 3,75 (IC del 95 %: 3,39; 4,15), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 39,8% (36,0; 43,6). En los sujetos que tenían un título inicial < 10 , la GMT posterior a la vacunación fue de 85,6 (IC del 95 %: 65,7; 112), la GMTR fue de 16,0 (IC del 95 %: 12,3; 20,8), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 70,3% (IC del 95 %: 62,5; 77,3).
- Para la cepa A H3N2, 703 sujetos (84,5%) presentaron títulos ≥ 10 y 128 sujetos (15,5%) presentaron títulos < 10 al inicio. En los sujetos que tenían un título inicial ≥ 10 , la GMT posterior a la vacunación fue de 397 (IC del 95 %: 364; 433), la GMTR fue de 3,92 (IC del 95 %: 3,55; 4,32), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 41,3% (IC del 95 %: 37,6; 45,0). En los sujetos que tenían un título inicial < 10 , la GMT posterior a la vacunación fue de 205 (IC del 95 %: 155; 271), la GMTR fue de 39,6 (IC del 95 %: 30,0; 52,3), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 82,0% (IC del 95 %: 74,3; 88,3).
- Para la cepa B linaje Victoria, 734 sujetos (88,2%) presentaron títulos ≥ 10 y 98 sujetos (11,8%) presentaron títulos < 10 al inicio. En los sujetos que tenían un título inicial ≥ 10 , la GMT posterior a la vacunación fue de 311 (IC del 95 %: 286; 339), la GMTR fue de 3,62 (IC del 95 %: 3,30; 3,97), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 39,3% (IC del 95 %: 35,7; 42,9). En los sujetos que tenían un título inicial < 10 , la GMT posterior a la vacunación fue de 157 (IC del 95 %: 123; 200), la GMTR fue de 28,3 (IC del 95 %: 22,2; 36,0), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 89,8% (IC del 95 %: 82,0; 95,0).
- Para la cepa B linaje Yamagata, 804 sujetos (96,8%) presentaron títulos ≥ 10 y 27 sujetos (3,2%) presentaron títulos < 10 al inicio. En los sujetos que tenían un título inicial ≥ 10 , la GMT posterior a la vacunación fue de 671 (IC del 95 %: 626; 719), la GMTR fue de 3,78 (IC del 95 %: 3,44; 4,15), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 40,8% (IC del 95 %: 37,4; 44,3). En los sujetos que tenían un título inicial < 10 , la GMT posterior a la vacunación fue de 316 (IC del 95 %: 206; 485), la GMTR fue de 49,5 (IC del 95 %: 33,1; 74,1), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 100,0% (IC del 95 %: 87,2; 100,0).

00

00



Se observaron tendencias similares en el grupo de la TIV. No obstante, los resultados se deben interpretar con cuidado debido al número bajo de sujetos en el grupo de la TIV con títulos para las cepas B, es decir, 14 sujetos para la cepa B Victoria y 4 sujetos para la cepa B Yamagata.

Se presenta información adicional en la sección 5.3.5.1 Informe de GQM11, tabla 15.10.

Los resultados obtenidos con el análisis de SN mostraron tendencias que fueron similares a las observadas con el análisis de IHA. La mayoría de los sujetos del grupo de la QIV evaluados mediante el análisis de SN presentaron títulos de seroneutralización ≥ 10 independientemente de la cepa, es decir, de 133 a 139 sujetos alcanzaron títulos ≥ 10 , y de 10 a 17 sujetos presentaron títulos < 10 . Las GMT en el D21 para las 4 cepas fueron más altas en los sujetos que presentaban títulos iniciales ≥ 10 (las GMT variaron entre 185 y 1342) que en los sujetos que tenían un título inicial < 10 (las GMT variaron entre 89,6 y 359). Por el contrario, las GMTR en el D21 fueron más altas en los sujetos que presentaban un título inicial < 10 (las GMTR variaron entre 17,9 y 71,7) que en los sujetos que tenían títulos iniciales ≥ 10 (las GMTR variaron entre 2,90 y 6,39). Se observaron tendencias similares en el grupo de la TIV.

Se presenta información adicional en la sección 5.3.5.1 Informe de GQM11, tabla 15.22.

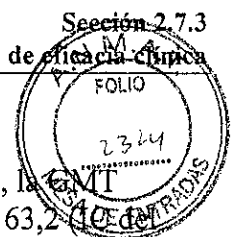
Niños de 3 a 8 años de edad

Al inicio, la mayoría de los sujetos del grupo de la QIV presentaban títulos de IHA ≥ 10 , independientemente de la cepa. Las GMT en el D28/D56 para las 4 cepas fueron más altas en los sujetos que presentaban un título inicial ≥ 10 que en los sujetos que tenían un título inicial < 10 . Por el contrario, las GMTR y los índices de seroconversión o de aumento significativo el D28/D56 fueron más altos en los sujetos que presentaban un título inicial < 10 que en los sujetos que tenían un título inicial ≥ 10 . A continuación se resumen los resultados para cada cepa en el grupo de la QIV en el OIAS:

- Para la cepa A H1N1, 731 sujetos (84,7%) presentaron títulos ≥ 10 y 132 sujetos (15,3%) presentaron títulos < 10 al inicio. En los sujetos que tenían un título inicial ≥ 10 , la GMT posterior a la vacunación fue de 1251 (IC del 95 %: 1163; 1345), la GMTR fue de 4,86 (IC del 95 %: 4,48; 5,28), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 61,0% (57,4; 64,6). En los sujetos que tenían un título inicial < 10 , la GMT posterior a la vacunación fue de 239 (IC del 95 %: 191; 299), la GMTR fue de 46,0 (IC del 95 %: 36,8; 57,5), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 91,7% (IC del 95 %: 85,6; 95,8).
- Para la cepa A H3N2, 744 sujetos (86,2%) presentaron títulos ≥ 10 y 119 sujetos (13,8%) presentaron títulos < 10 al inicio. En los sujetos que tenían un título inicial ≥ 10 , la GMT posterior a la vacunación fue de 1818 (IC del 95 %: 1684; 1963), la GMTR fue de 4,80 (IC del 95 %: 4,41; 5,22), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 59,4% (IC del 95 %: 55,8; 63,0). En los sujetos que tenían un título inicial < 10 , la GMT posterior a la vacunación fue de 623 (IC del 95 %: 491; 791), la GMTR fue de 121 (IC del 95 %: 95,3; 154), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 98,3% (IC del 95 %: 94,1; 99,8).
- Para la cepa B linaje Victoria, 650 sujetos (75,3%) presentaron títulos ≥ 10 y 213 sujetos (24,7%) presentaron títulos < 10 al inicio. En los sujetos que tenían un título inicial ≥ 10 , la GMT posterior a la vacunación fue de 1542 (IC del 95 %: 1404; 1693), la GMTR fue de 11,1 (IC del 95 %: 10,1; 12,2), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del

10

11



81,2% (IC del 95 %: 78,0; 84,2). En los sujetos que tenían un título inicial <10 , la GMT posterior a la vacunación fue de 325 (IC del 95 %: 272; 388), la GMTR fue de 63,2 (IC del 95 %: 52,9; 75,4), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 95,8% (IC del 95 %: 92,1; 98,0).

- Para la cepa B linaje Yamagata, 621 sujetos (72,0%) presentaron títulos ≥ 10 y 241 sujetos (28,0%) presentaron títulos <10 al inicio. En los sujetos que tenían un título inicial ≥ 10 , la GMT posterior a la vacunación fue de 1545 (IC del 95 %: 1410; 1693), la GMTR fue de 14,5 (IC del 95 %: 13,1; 16,2), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 84,9% (IC del 95 %: 81,8; 87,6). En los sujetos que tenían un título inicial <10 , la GMT posterior a la vacunación fue de 576 (IC del 95 %: 493; 674), la GMTR fue de 106 (IC del 95 %: 90,5; 124), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 97,9% (IC del 95 %: 95,2; 99,3).

Se observaron diferencias similares entre los sujetos que presentaban un título inicial ≥ 10 y <10 en los sujetos primovacunados y no primovacunados (vea la sección 2.3.1 para la definición de primovacunado y no primovacunado). La mayoría de los sujetos primovacunados y no primovacunados presentaban títulos ≥ 10 al inicio, independientemente de la cepa, aunque la proporción era más alta en los sujetos primovacunados.

Las GMT el D28/56 fueron más altas en los sujetos que presentaban títulos ≥ 10 que en los sujetos que tenían títulos <10 , tanto en los sujetos primovacunados como en los no primovacunados. Las GMT variaron entre 967 y 1430 en los sujetos primovacunados con títulos ≥ 10 , y entre 56,6 y 210 en los sujetos con títulos <10 . En los sujetos no primovacunados, las GMT variaron entre 1616 y 2297 en los sujetos con títulos ≥ 10 , y entre 324 y 740 en los sujetos con títulos <10 .

Las GMTR y los índices de seroconversión o de aumento significativo fueron mayores en los sujetos con títulos iniciales <10 que en los sujetos con títulos ≥ 10 , tanto en los sujetos primovacunados como no primovacunados. Las GMTR variaron entre 4,35 y 12,1 en los sujetos primovacunados con títulos ≥ 10 , y entre 10,5 y 52,5 en los sujetos primovacunados con títulos <10 . La seroconversión o el aumento significativo varió entre 52,3 y 81,3 en los sujetos primovacunados con títulos ≥ 10 y entre 60,9 y 90,5 en los sujetos con títulos <10 . En los sujetos no primovacunados, las GMTR variaron entre 5,28 y 18,3 en los sujetos con títulos ≥ 10 , y entre 62,8 y 145 en los sujetos con títulos <10 . La seroconversión o el aumento significativo varió entre 66,3 y 89,2 en los sujetos no primovacunados con títulos ≥ 10 y entre 98,2 y 100,0 en los sujetos con títulos <10 .

Se observaron tendencias similares en el grupo de la TIV.

Se realizó un análisis adicional en sujetos nunca expuestos al antígeno, es decir, sujetos sin vacunación antigripal previa, sin diagnóstico de gripe en la temporada previa al estudio y con títulos iniciales de IHA <10 , en sujetos de 3 a 5 años de edad y en sujetos de 6 a 8 años de edad; los resultados se presentan en la Tabla 23.

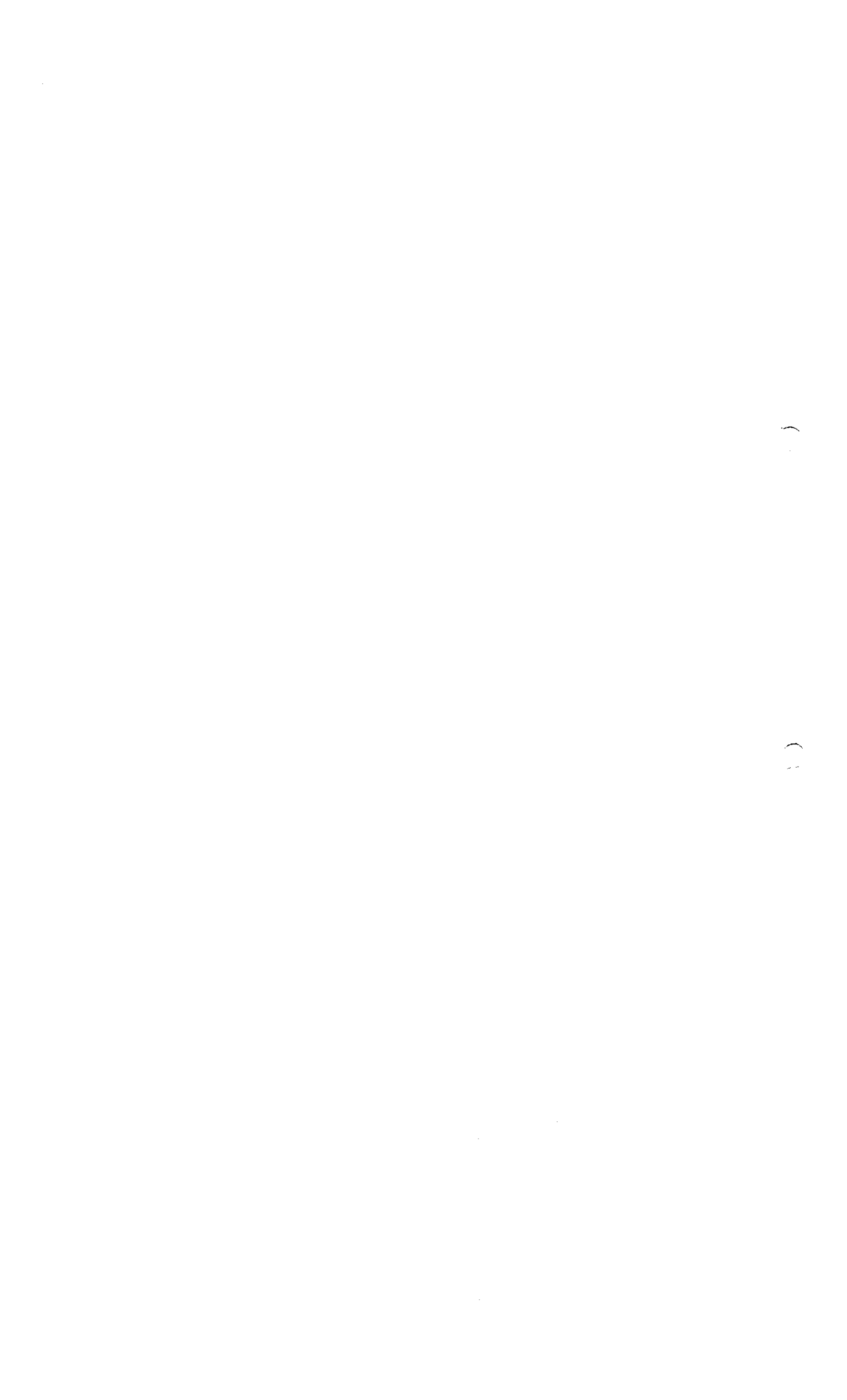




Tabla 23: Estudio GQM02 Resumen de la respuesta de anticuerpos de IHA para cada cepa, sujetos nunca expuestos al antígeno, OIAS

	3 a 5 años		6 a 8 años	
	QIV	TIV	QIV	TIV
GMT posterior a la vacunación (95 %)				
M				
A/California/7/2009 (H1N1)	419 (318; 552) 58	543 (356; 828) 21	245 (164; 366) 30	212 (107; 420) 11
A/Texas/50/2012 (H3N2)	751 (573; 985) 65	732 (401; 1339) 18	861 (518; 1434) 21	1031 (418; 2541) 8
B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)	538 (423; 685) 90	534 (345; 824) 21	460 (349; 606) 43	554 (300; 1021) 14
B/Massachusetts/02/2012 (linaje Yamagata)	905 (737; 1111) 101	941 (572; 1547) 18	761 (600; 966) 56	1202 (656; 2202) 11
GMTR posterior a la vacunación (IC del 95 %)				
M				
A/California/7/2009 (H1N1)	82,8 (62,8; 109) 58	109 (71,2; 166) 21	47,9 (32,2; 71,4) 30	42,5 (21,5; 84,0) 11
A/Texas/50/2012 (H3N2)	149 (113; 195) 65	141 (77,2; 257) 18	172 (104; 287) 21	197 (83,6; 466) 8
B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)	106 (83,6; 135) 90	107 (69,2; 165) 21	89,8 (68,3; 118) 43	111 (60,1; 204) 12
B/Massachusetts/02/2012 (linaje Yamagata)	171 (139; 209) 101	181 (110; 297) 18	141 (112; 179) 56	212 (111; 404) 11
Seroconversión* o aumento significativo† posterior a la vacunación M				
A/California/7/2009 (H1N1)	100,0 (93,8; 100,0) 58	100,0 (83,9; 100,0) 21	96,7 (82,8; 99,9) 30	100,0 (71,5; 100,0) 11
A/Texas/50/2012 (H3N2)	100,0 (94,5; 100,0) 65	100,0 (81,5; 100,0) 18	100,0 (83,9; 100,0) 21	100,0 (63,1; 100,0) 8
B/Brisbane/60/2008 (linaje Victoria)	100,0 (96,0; 100,0) 90	100,0 (83,9; 100,0) 21	100,0 (91,8; 100,0) 43	100,0 (73,5; 100,0) 12
B/Massachusetts/02/2012 (linaje Yamagata)	100,0 (96,4; 100,0) 101	100,0 (81,5; 100,0) 18	100,0 (93,6; 100,0) 56	100,0 (71,5; 100,0) 11

Sujetos nunca expuestos al antígeno: sujetos sin vacunación antigripal previa, sin diagnóstico de gripe en la temporada previa al estudio y con títulos iniciales <10.

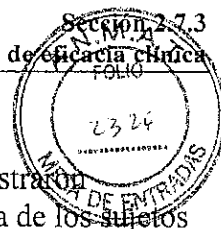
M: número de sujetos con datos para el criterio de valoración relevante

* 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.

Fuente: Modificado de la sección 5.3.5.3 Análisis complementario de GQM02, tabla 1.

La QIV indujo una respuesta inmunitaria contra cada una de las cepas incluidas en la vacuna en estos niños nunca expuestos al antígeno, y las tendencias de los resultados fueron similares en los grupos de la QIV y de la TIV. No obstante, los resultados de la TIV se deben interpretar con precaución, teniendo en cuenta el tamaño reducido de la muestra en el grupo de la TIV.



Los resultados por estado serológico al inicio, obtenidos con el análisis de SN, mostraron tendencias que concordaban con las observadas con el análisis de IHA. La mayoría de los sujetos del grupo de la QIV evaluados mediante el análisis de SN presentaron títulos de seroneutralización ≥ 10 independientemente de la cepa, es decir, de 312 a 394 sujetos alcanzaron títulos ≥ 10 , y de 37 a 119 sujetos presentaron títulos < 10 . Las GMT en el D28/D56 para las 4 cepas fueron más altas en los sujetos que presentaban títulos iniciales ≥ 10 (las GMT variaron entre 501 y 4081) que en los sujetos que tenían un título inicial < 10 (las GMT variaron entre 246 y 1055). Por el contrario, las GMTR en el D28/D56 fueron más altas en los sujetos que presentaban un título inicial < 10 (las GMTR variaron entre 49,2 y 211) que en los sujetos que tenían títulos iniciales ≥ 10 (las GMTR variaron entre 4,02 y 13,5). Se observaron tendencias similares en el grupo de la TIV.

Se presenta información adicional en la sección 5.3.5.1 Informe de GQM02, apartados 5.1.3.1.4 y 5.1.3.2.1.

Resumen

En todos los grupos etarios, la mayoría de los sujetos del grupo de la QIV presentaban títulos ≥ 10 al inicio, independientemente de la cepa. Las GMT en el D21 para las 4 cepas fueron más altas en los sujetos que presentaban un título inicial ≥ 10 que en los sujetos que tenían un título inicial < 10 . Por el contrario, las GMTR y los índices de seroconversión o de aumento significativo el D28/D56 fueron más altos en los sujetos que presentaban un título inicial < 10 que en los sujetos que tenían un título inicial ≥ 10 . Se observaron tendencias similares en los grupos de la TIV.

3.3.3 Efecto de la vacunación antigripal previa

Adultos de 18 a 60 años de edad

Un total de 173 sujetos (20,8 %) del grupo de la QIV había recibido vacunación antigripal en la temporada 2013-2014, es decir, en la temporada previa a la temporada del estudio, mientras que 659 sujetos (79,1 %) no la habían recibido. Las características demográficas e iniciales fueron similares en los sujetos que habían y los que no habían recibido vacunación antigripal previa en la temporada 2013/2014 en el grupo de la QIV (vea la sección 5.3.5.1 Informe de GQM11, tabla 15.11). Las GMT al inicio tendían a ser más elevadas en los sujetos con vacunación antigripal previa en comparación con los sujetos sin vacunación antigripal previa. Por el contrario, las GMT posteriores a la vacunación, las GMTR y los índices de seroconversión o de aumento significativo fueron más altos en los sujetos sin vacunación antigripal previa. No obstante, las GMT aumentaron considerablemente después de la vacunación, independientemente del estado de vacunación antigripal previo. A continuación se resumen los resultados para cada cepa en el grupo de la QIV:

- Para la cepa A H1N1, para los sujetos con vacunación antigripal previa, la GMT posterior a la vacunación fue de 355 (IC del 95 %: 305; 413), la GMTR fue de 2,11 (IC del 95 %: 1,87; 2,38), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 20,8% (IC del 95 %: 15,0; 27,6). Para los sujetos sin vacunación antigripal previa, la GMT posterior a la vacunación fue de 701 (IC del 95 %: 644; 764), la GMTR fue de 14,7 (IC del 95 %: 12,9; 16,7), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 75,6% (IC del 95 %: 72,1; 78,8).





- Para la cepa A H3N2, para los sujetos con vacunación antigripal previa, la GMT posterior a la vacunación fue de 395 (IC del 95 %: 338; 461), la GMTR fue de 2,46 (IC del 95 %: 2,26; 2,86), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 27,2% (IC del 95 %: 20,7; 34,4). Para los sujetos sin vacunación antigripal previa, la GMT posterior a la vacunación fue de 530 (IC del 95 %: 482; 583), la GMTR fue de 15,0 (IC del 95 %: 13,2; 17,0), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 76,4% (IC del 95 %: 73,0; 79,6).
- Para la cepa B linaje Victoria, para los sujetos con vacunación antigripal previa, la GMT posterior a la vacunación fue de 495 (IC del 95 %: 424; 578), la GMTR fue de 3,17 (IC del 95 %: 2,64; 3,81), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 34,7% (IC del 95 %: 27,6; 42,3). Para los sujetos sin vacunación previa, la GMT posterior a la vacunación fue de 779 (IC del 95 %: 721; 842), la GMTR fue de 16,3 (IC del 95 %: 14,5; 18,3), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 80,5% (IC del 95 %: 77,3; 83,5).
- Para la cepa B linaje Yamagata, para los sujetos con vacunación antigripal previa, la GMT posterior a la vacunación fue de 1077 (IC del 95 %: 933; 1244), la GMTR fue de 2,02 (IC del 95 %: 1,78; 2,30), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 17,9% (IC del 95 %: 12,5; 24,5). Para los sujetos sin vacunación previa, la GMT posterior a la vacunación fue de 1938 (IC del 95 %: 1806; 2080), la GMTR fue de 10,3 (IC del 95 %: 9,30; 11,5), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 75,8% (IC del 95 %: 72,4; 79,1).

Se observaron tendencias similares en el grupo de la TIV.

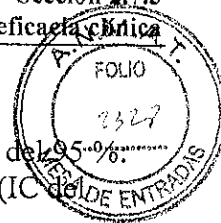
Se presenta información adicional en la sección 5.3.5.1 Informe de GQM11, tabla 15.12.

Adultos mayores de >60 años

Un total de 405 sujetos (48,6%) del grupo de la QIV había recibido vacunación antigripal en la temporada 2013-2014, es decir, en la temporada previa a la temporada del estudio, mientras que 424 sujetos (50,9%) no la habían recibido. Las características demográficas e iniciales fueron similares en los sujetos con y sin vacunación antigripal previa (vea la sección 5.3.5.1 Informe de GQM11, tabla 15.11). Las GMT al inicio tendían a ser más elevadas en los sujetos con vacunación antigripal previa en comparación con los sujetos sin vacunación antigripal previa. Por el contrario, las GMT posteriores a la vacunación, las GMTR y los índices de seroconversión o de aumento significativo fueron más altos en los sujetos sin vacunación antigripal previa. No obstante, las GMT aumentaron después de la vacunación, independientemente del estado de vacunación antigripal previo. A continuación se resumen los resultados para cada cepa en el grupo de la QIV:

- Para la cepa A H1N1, para los sujetos con vacunación antigripal previa, la GMT posterior a la vacunación fue de 176 (IC del 95 %: 156; 197), la GMTR fue de 2,28 (IC del 95 %: 2,09; 2,49), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 25,0% (IC del 95 %: 20,9; 29,5). Para los sujetos sin vacunación antigripal previa, la GMT fue de 270 (IC del 95 %: 232; 314), la GMTR fue de 10,4 (IC del 95 %: 8,89; 12,1), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 65,3% (IC del 95 %: 60,6; 69,9).
- Para la cepa A H3N2, para los sujetos con vacunación antigripal previa, la GMT posterior a la vacunación fue de 275 (IC del 95 %: 247; 306), la GMTR fue de 2,43 (IC del 95 %: 2,22;





2,65), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 26,5% (IC del 95 %: 22,2; 31,1). Para los sujetos sin vacunación antigripal previa, la GMT fue de 462 (IC del 95 %: 406; 525), la GMTR fue de 12,5 (IC del 95 %: 10,6; 14,8), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 67,8% (IC del 95 %: 63,2; 72,3).

- Para la cepa B linaje Victoria, para los sujetos con vacunación antigripal previa, la GMT posterior a la vacunación fue de 221 (IC del 95 %: 198; 246), la GMTR fue de 2,20 (IC del 95 %: 2,03; 2,39), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 23,3% (IC del 95 %: 19,3; 27,8). Para los sujetos sin vacunación previa, la GMT fue de 367 (IC del 95 %: 327; 412), la GMTR fue de 9,37 (IC del 95 %: 8,09; 10,8), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 66,3% (IC del 95 %: 61,6; 70,8).
- Para la cepa B linaje Yamagata, para los sujetos con vacunación antigripal previa, la GMT posterior a la vacunación fue de 509 (IC del 95 %: 464; 558), la GMTR fue de 1,85 (IC del 95 %: 1,73; 1,99), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 15,8% (IC del 95 %: 12,4; 19,8). Para los sujetos sin vacunación previa, la GMT fue de 835 (IC del 95 %: 758; 921), la GMTR fue de 8,84 (IC del 95 %: 7,67; 10,2), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 68,8% (IC del 95 %: 64,1; 73,2).

Se observaron tendencias similares en el grupo de la TIV.

Se presenta información adicional en la sección 5.3.5.1 Informe de GQM11, tabla 15.13.

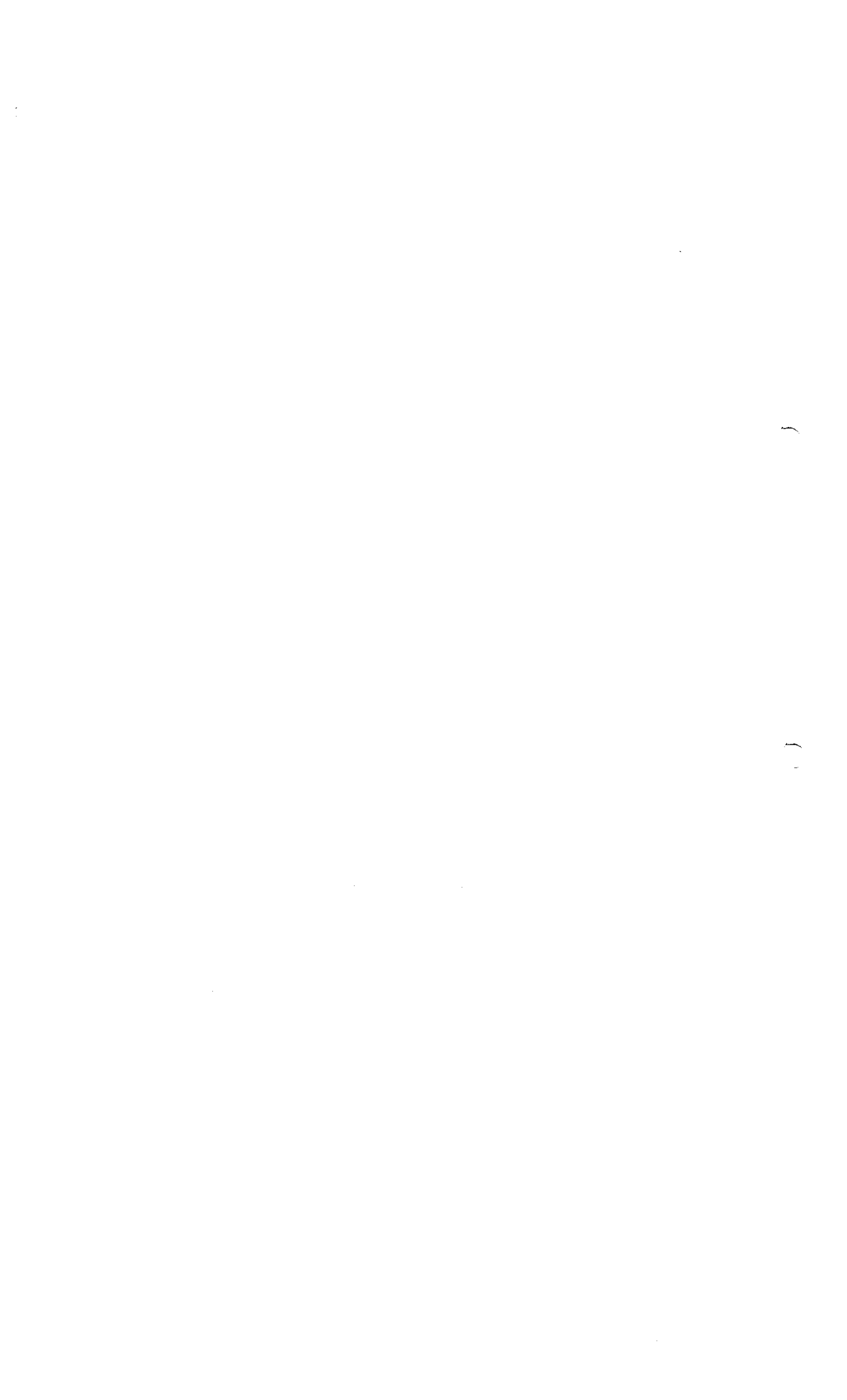
Niños y adolescentes de 9 a 17 años de edad

Un total de 48 sujetos (48,0%) había recibido vacunación antigripal en la temporada 2012-2013, es decir, en la temporada previa a la temporada del estudio, mientras que 52 sujetos (52,0%) no la habían recibido. Las GMT al inicio tendían a ser ligeramente más altas en los sujetos sin vacunación antigripal previa para las cepas H1N1, H3N2 y B Victoria, en comparación con los sujetos con vacunación antigripal previa. Para la cepa B Yamagata, las GMT fueron más altas en los sujetos con vacunación antigripal previa en comparación con los sujetos sin vacunación antigripal previa. La respuesta inmunitaria a las 4 cepas en el D21 después de la inyección de la QIV fue, en general, similar entre los sujetos con y sin vacunación antigripal previa. Las GMT posteriores a la vacunación fueron similares independientemente del estado de vacunación antigripal previo, mientras que las GMTR y los índices de seroconversión o de aumento significativo fueron ligeramente mayores en los sujetos sin vacunación antigripal previa.

Se presenta información adicional en la sección 5.3.5.2 Informe de GQM09, sección 5.1.

Niños de 3 a 8 años de edad

Un total de 242 sujetos (27,3%) del grupo de la QIV había recibido vacunación antigripal en la temporada 2012-2013, es decir, en la temporada previa a la temporada del estudio, mientras que 642 sujetos (72,4%) no la habían recibido. Las GMT al inicio tendían a ser ligeramente más elevadas en los sujetos con vacunación antigripal previa que en los sujetos sin vacunación antigripal previa. No obstante, las GMT posteriores a la vacunación, las GMTR y los índices de seroconversión o de aumento significativo fueron más altos en los sujetos sin vacunación antigripal previa que en los sujetos con vacunación antigripal previa. No obstante, las GMT aumentaron considerablemente después de la vacunación, independientemente del estado de





vacunación antigripal previo. A continuación se resumen los resultados para cada cepa en el grupo de la QIV:

- Para la cepa A H1N1, para los sujetos con vacunación antigripal previa, la GMT posterior a la vacunación fue de 815 (IC del 95 %: 714; 930), la GMTR fue de 3,47 (IC del 95 %: 3,06; 3,92), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 50,6% (IC del 95 %: 44,1; 57,2). Para los sujetos sin vacunación antigripal previa, la GMT posterior a la vacunación fue de 1037 (IC del 95 %: 939; 1145), la GMTR fue de 8,88 (IC del 95 %: 7,91; 9,97), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 71,4% (IC del 95 %: 67,7; 74,9).
- Para la cepa A H3N2, para los sujetos con vacunación antigripal previa, la GMT posterior a la vacunación fue de 1071 (IC del 95 %: 913; 1256), la GMTR fue de 3,79 (IC del 95 %: 3,28; 4,39), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 49,8% (IC del 95 %: 43,3; 56,3). Para los sujetos sin vacunación antigripal previa, la GMT posterior a la vacunación fue de 1818 (IC del 95 %: 1668; 1982), la GMTR fue de 9,76 (IC del 95 %: 8,53; 11,2), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 70,6% (IC del 95 %: 66,9; 74,2).
- Para la cepa B linaje Victoria, para los sujetos con vacunación antigripal previa, la GMT posterior a la vacunación fue de 746 (IC del 95 %: 621; 897), la GMTR fue de 8,85 (IC del 95 %: 7,56; 10,4), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 74,7% (IC del 95 %: 68,6; 80,1). Para los sujetos sin vacunación previa, la GMT posterior a la vacunación fue de 1198 (IC del 95 %: 1075; 1336), la GMTR fue de 21,9 (IC del 95 %: 19,5; 24,7), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 88,8% (IC del 95 %: 86,0; 91,1).
- Para la cepa B linaje Yamagata, para los sujetos con vacunación antigripal previa, la GMT posterior a la vacunación fue de 929 (IC del 95 %: 794 a 1088), la GMTR fue de 10,6 (IC del 95 %: 9,02; 12,5), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 79,2% (IC del 95 %: 73,5; 84,2). Para los sujetos sin vacunación previa, la GMT posterior a la vacunación fue de 1280 (IC del 95 %: 1159; 1413), la GMTR fue de 35,4 (IC del 95 %: 31,3; 40,1), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 92,1% (IC del 95 %: 89,7; 94,1).

Las mismas diferencias entre los sujetos con vacunación antigripal previa en la temporada 2012-2013 y los sujetos sin vacunación antigripal previa se observaron entre los sujetos primovacunados y la población general. La mayoría de los sujetos primovacunados no habían recibido ninguna vacuna antigripal en la temporada anterior, sin embargo, habían recibido vacunación antigripal previa en otra temporada. Las GMT el D28/D56, las GMTR y los índices de seroconversión o de aumento significativo fueron más altos en los sujetos sensibilizados sin vacunación antigripal previa que en los sujetos con vacunación antigripal previa.

Las GMT posteriores a la vacunación variaron entre 745 y 1007 en los sujetos primovacunados con vacunación antigripal previa y entre 871 y 1624 en los sujetos sin vacunación antigripal previa. Las GMTR variaron entre 3,55 y 9,73 en los sujetos primovacunados con vacunación antigripal previa y entre 5,57 y 17,6 en los sujetos sensibilizados sin vacunación antigripal previa, mientras que los índices de seroconversión o de aumento significativo variaron entre el 50,0 % y

