



el 79,2 % en los sujetos sensibilizados con vacunación antigripal previa y entre 57,7 % y 84,6 % en los sujetos sin vacunación antigripal previa.

Se observaron tendencias similares en el grupo de la TIV.

Los resultados obtenidos con el análisis de SN mostraron tendencias que fueron similares a las observadas con el análisis de IHA. Los 123 sujetos con vacunación antigripal previa mostraron GMT ligeramente más altas al inicio contra las 4 cepas que los 306 sujetos sin vacunación antigripal previa, es decir, las GMT iniciales variaron entre 61,5 y 743 en los sujetos con vacunación antigripal previa y entre 31,3 y 328 en los sujetos sin vacunación antigripal previa. No obstante, las GMT posteriores a la vacunación para las 4 cepas fueron más altas en los sujetos sin vacunación antigripal previa que en los sujetos con vacunación antigripal previa, es decir, las GMT variaron entre 543 y 3828 en los sujetos sin vacunación antigripal previa y entre 341 y 2806 en los sujetos con vacunación antigripal previa.

Se presenta información adicional en la sección 5.3.5.1 Informe de GQM02, apartado 5.1.3.1.5 y en las tablas 15.36 y 15.45.

Resumen

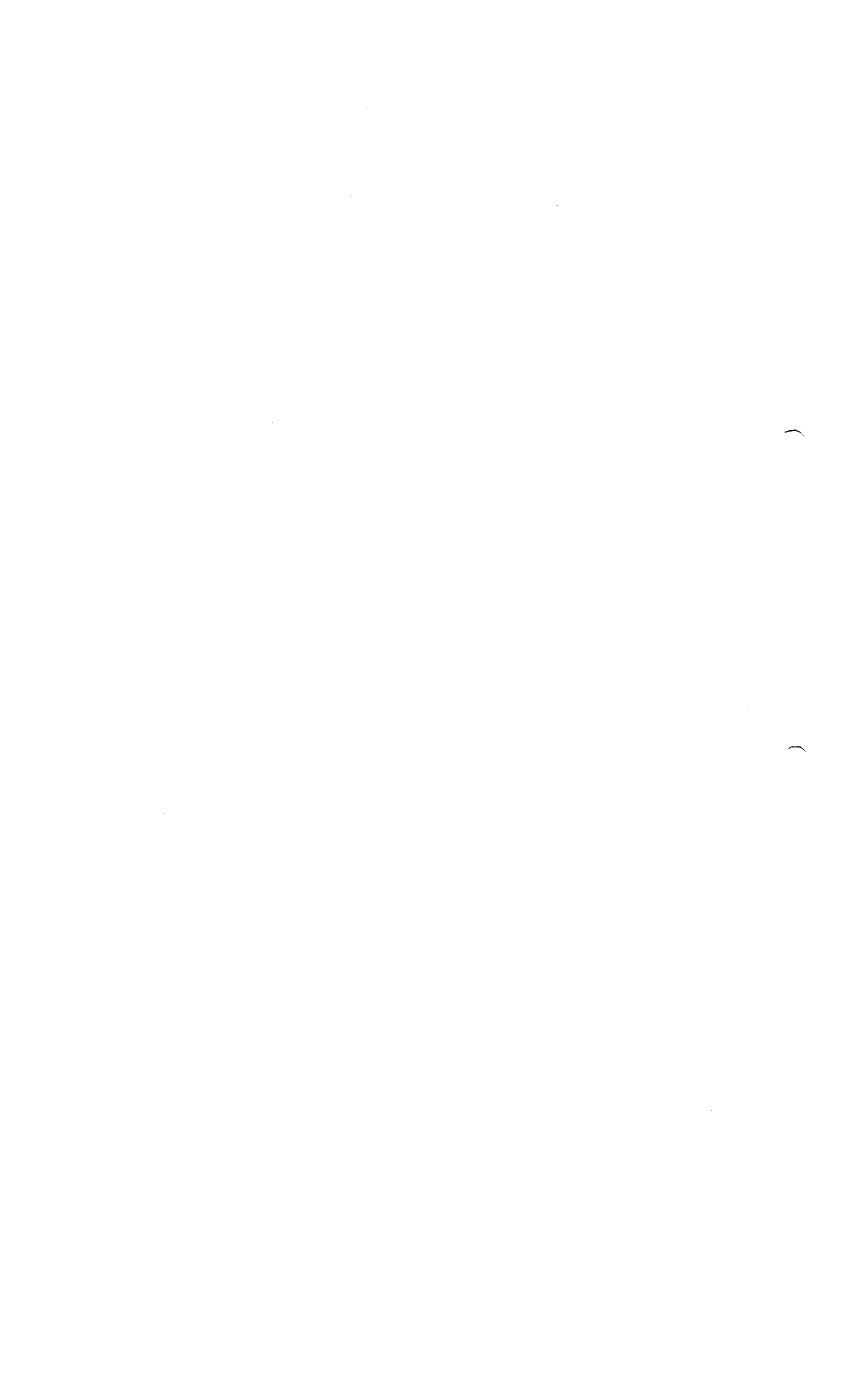
En todos los grupos etarios, las GMT al inicio tendían a ser más altas en los sujetos que habían recibido la vacuna antigripal en la temporada previa a la entrada en el estudio que en los sujetos que no la habían recibido.

En los adultos de 18 a 60 años de edad, los adultos mayores de más de 60 años, y los niños de 3 a 8 años de edad, las GMT, las GMTR y los índices de seroconversión o de aumento significativo posteriores a la vacunación fueron más altos en los sujetos sin vacunación antigripal previa que en los sujetos con vacunación antigripal previa. En los niños y adolescentes de 9 a 17 años de edad, 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 observaron tendencias similares en los grupos de la TIV.

3.3.4 Efecto del país

El efecto del país en el que se llevó a cabo el estudio se evaluó en el estudio multinacional GQM02 (niños de 3 a 8 años de edad) realizado en Europa (Polonia y Finlandia), América Latina (México) y Asia (Taiwán). Las GMT iniciales y las respuestas inmunitarias posteriores a la vacunación a cada una de las 4 cepas en el grupo de la QIV fueron similares en todos los países. Se observó la misma tendencia en los sujetos primovacunados y en los no primovacunados, así como en el grupo de la TIV.

El estudio GQM11 se realizó en diferentes países de Europa (en adultos de 18 a 60 años de edad y adultos mayores de más de 60 años). En los adultos de 18 a 60 años de edad, la respuesta inmunitaria a cada una de las 4 cepas en el grupo de la QIV fue, en general, similar entre países, y se observaron las mismas tendencias en el grupo de la TIV. En los adultos mayores de más de 60 años se observaron algunas diferencias en la respuesta inmunitaria en función de la cepa en todos los países, además de algunas diferencias entre el grupo de la QIV y el grupo de la TIV en Bélgica, Francia y Alemania, pero los resultados se deben interpretar con cuidado porque que había pocos sujetos en los grupos de la TIV en cada país.





Como el estudio GQM09 se realizó únicamente en Taiwán, no se pudo evaluar el efecto de la región en niños y adolescentes de 9 a 17 años de edad.

Estos resultados sugieren que la QIV induce una respuesta inmunitaria satisfactoria independientemente de la región o del país, aunque pueden producirse ligeras variaciones en la respuesta inmunitaria inicial y posterior a la vacunación en función del grupo etario y de la cepa.

Se presenta información adicional en la sección 5.3.5.1 Informe de GQM02, tabla 15.6 y en la sección 5.1.3.1.3 y sección 5.3.5.1 Informe de GQM11, tablas 15.6 a 15.8.

Resumen

En niños de 3 a 8 años de edad, las GMT iniciales y la respuesta inmunitaria posterior a la vacunación a cada una de las 4 cepas en el grupo de la QIV fueron similares en todos los países de Europa, América Latina y Asia. En los adultos de 18 a 60 años de edad y en los adultos mayores de más de 60 años, solo están disponibles los datos de inmunogenicidad de Europa. En el caso de los adultos, las GMT iniciales y la respuesta inmunitaria a cada una de las 4 cepas en el grupo de la QIV fueron, en general, similares en todos los países. En los adultos mayores, las GMT iniciales y la respuesta inmunitaria posterior a la vacunación en el grupo de la QIV fueron, en general, similares en todos los países, aunque con algunas diferencias en la respuesta inmunitaria en función de la cepa.

3.3.5 Inmunogenicidad en sujetos en riesgo de sufrir complicaciones relacionadas con la gripe

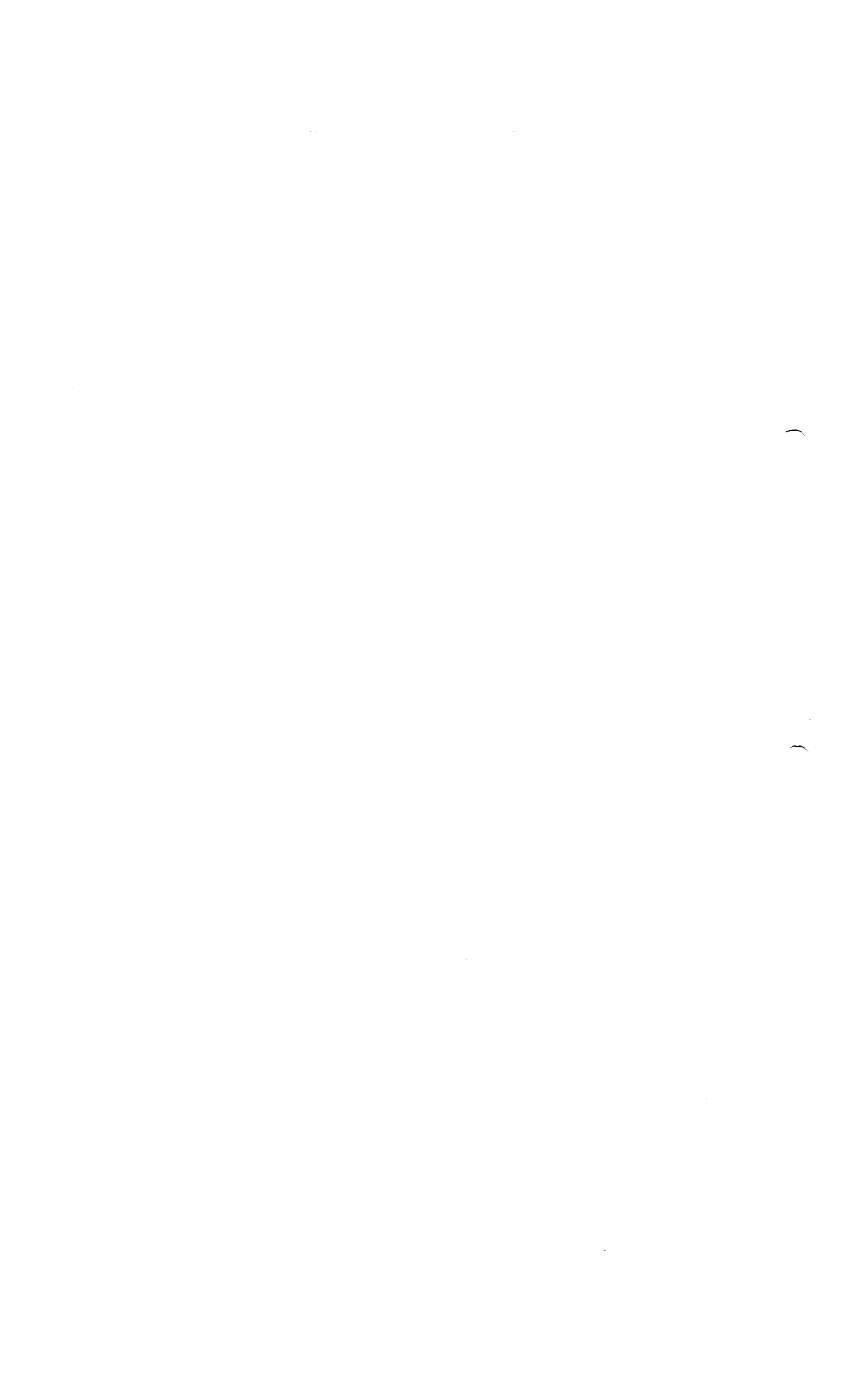
Los sujetos con una enfermedad crónica estable eran elegibles para su inclusión en los estudios GQM11, GQM02 y GQM09, a menos que hubiera pruebas de trastornos pulmonares, cardiovasculares, hepáticos o renales significativos que pudiesen interferir con la realización o la finalización del estudio. Por lo tanto, las poblaciones de los estudios clínicos son representativas de las poblaciones recomendadas habitualmente para la vacunación con el fin de reducir el riesgo de padecer gripe y sus complicaciones. No se incluyeron personas inmunocomprometidas en estos estudios pero, según los informes presentados para las TIV y otras vacunas, podría esperarse una respuesta inmunitaria reducida en dichas personas.

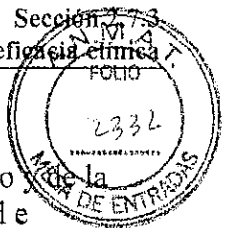
En los estudios GQM11 y GQM02, se identificó a los sujetos con enfermedades crónicas específicas, como trastornos respiratorios, cardíacos, renales, metabólicos o hematológicos crónicos, mediante la revisión médica del historial médico informado, y se les consideró sujetos en riesgo de sufrir complicaciones relacionadas con la gripe. La respuesta inmunitaria de estos sujetos en riesgo se describe a continuación y se compara con la de la población general.

En el estudio GQM09 en el análisis individual del estudio, no se realizó un análisis de inmunogenicidad en los sujetos en riesgo. No obstante, en el análisis integrado de seguridad se identificó a los sujetos en riesgo de sufrir complicaciones relacionadas con la gripe, que fueron sólo cinco sujetos (vea la sección 2.7.4 Resumen de eficacia clínica, apartado 5.1.4).

Adultos de 18 a 60 años de edad

Un total de 144 sujetos (17,3 %) del grupo de la QIV en el OIAS estaban en riesgo de sufrir complicaciones relacionadas con la gripe. Las afecciones subyacentes más frecuentes en los sujetos aleatorizados se encuadraron en las SOC de Trastornos vasculares (84 sujetos, 58,3 %),





con mayor frecuencia hipertensión e hipertensión esencial; Trastornos del metabolismo y nutrición (64 sujetos, 44,4 %), con mayor frecuencia diabetes mellitus tipo 2, obesidad e hipercolesterolemia; Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (30 sujetos, 20,8 %), con mayor frecuencia asma; y Trastornos cardíacos (25 sujetos, 17,4 %), con mayor frecuencia arteriopatía coronaria (vea la sección 5.3.5.1 Informe de GQM11, tabla 9.19). Las características demográficas e iniciales de estos sujetos fueron similares a las de la población general (vea la sección 5.3.5.1 Informe de GQM11, tabla 15.18).

Las respuestas inmunitarias a cada una de las 4 cepas en estos sujetos fueron similares a las respuestas inmunitarias en la población general del estudio (en el OIAS). A continuación se resumen los resultados para cada cepa en el grupo de la QIV:

- Para la cepa A H1N1, en los sujetos con enfermedad crónica subyacente, la GMT posterior a la vacunación fue de 534 (IC del 95 %: 435; 656), la GMTR fue de 9,20 (IC del 95 %: 6,95; 12,2), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 59,7% (IC del 95 %: 51,2; 67,8). En la población general del estudio, la GMT posterior a la vacunación fue de 608 (IC del 95 %: 563; 657), la GMTR fue de 9,77 (IC del 95 %: 8,69; 11,0), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 64,1% (IC del 95 %: 60,7; 67,4).
- Para la cepa A H3N2, en los sujetos con enfermedad crónica subyacente, la GMT posterior a la vacunación fue de 491 (IC del 95 %: 401; 602), la GMTR fue de 9,56 (IC del 95 %: 7,22; 12,7), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 63,9% (IC del 95 %: 55,5; 71,7). En la población general del estudio, la GMT posterior a la vacunación fue de 498 (IC del 95 %: 459; 541), la GMTR fue de 10,3 (IC del 95 %: 9,15; 11,5), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 66,2% (IC del 95 %: 62,9; 69,4).
- Para la cepa B linaje Victoria, en los sujetos con enfermedad crónica subyacente, la GMT posterior a la vacunación fue de 756 (IC del 95 %: 630; 906), la GMTR fue de 10,1 (IC del 95 %: 7,56; 13,6), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 63,2% (IC del 95 %: 54,8; 71,1). En la población general del estudio, la GMT posterior a la vacunación fue de 708 (IC del 95 %: 661; 760), la GMTR fue de 11,6 (IC del 95 %: 10,4; 12,9), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 70,9% (IC del 95 %: 67,7; 74,0).
- Para la cepa B linaje Yamagata, en los sujetos con enfermedad crónica subyacente, la GMT posterior a la vacunación fue de 1406 (IC del 95 %: 1201; 1646), la GMTR fue de 7,44 (IC del 95 %: 5,72; 9,69), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 58,3% (IC del 95 %: 49,8; 66,5). En la población general del estudio, la GMT posterior a la vacunación fue de 1715 (IC del 95 %: 1607; 1830), la GMTR fue de 7,35 (IC del 95 %: 6,66; 8,12), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 63,7% (IC del 95 %: 60,3; 67,0).

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 15.19.

Adultos mayores de >60 años

Con base en las enfermedades crónicas identificadas en el historial médico en el momento de la inclusión, un total de 454 sujetos (54,6 %) del grupo de la QIV en el OIAS estaban en riesgo de sufrir complicaciones relacionadas con la gripe. Las afecciones subyacentes más frecuentes en los sujetos aleatorizados se encuadraron en las SOC de Trastornos vasculares (384 sujetos, 84,6 %),





con mayor frecuencia hipertensión e hipertensión esencial; Trastornos del metabolismo y nutrición (250 sujetos, 55,1 %), con mayor frecuencia diabetes mellitus tipo 2, hipercolesterolemia e hiperlipidemia; Trastornos cardíacos (138 sujetos, 30,4 %), con mayor frecuencia isquemia de miocardio, arteriopatía coronaria y fibrilación auricular; y Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo (122 sujetos, 26,9 %), con mayor frecuencia osteoartritis (vea la sección 5.3.5.1 Informe de GQM11, tabla 9.19). Las características demográficas e iniciales se presentan en la sección 5.3.5.1 Informe de GQM11, tabla 15.18.

Las respuestas inmunitarias a cada una de las 4 cepas en estos sujetos se resumen a continuación para el grupo de la QIV:

- Para la cepa A H1N1, en los sujetos con enfermedad crónica subyacente, la GMT posterior a la vacunación fue de 218 (IC del 95 %: 193; 247), la GMTR fue de 4,76 (IC del 95 %: 4,16; 5,45), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 45,8% (IC del 95 %: 41,2; 50,5).
- Para la cepa A H3N2, en los sujetos con enfermedad crónica subyacente, la GMT posterior a la vacunación fue de 366 (IC del 95 %: 326; 411), la GMTR fue de 5,69 (IC del 95 %: 4,91; 6,60), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 48,9% (IC del 95 %: 44,2; 53,6).
- Para la cepa B linaje Victoria, en los sujetos con enfermedad crónica subyacente, la GMT posterior a la vacunación fue de 309 (IC del 95 %: 277; 345), la GMTR fue de 4,16 (IC del 95 %: 3,65; 4,75), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 40,0% (IC del 95 %: 35,4; 44,6).
- Para la cepa B linaje Yamagata, en los sujetos con enfermedad crónica subyacente, la GMT posterior a la vacunación fue de 703 (IC del 95 %: 643; 769), la GMTR fue de 3,94 (IC del 95 %: 3,47; 4,48), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 41,3% (IC del 95 %: 36,7; 46,0).

En los adultos mayores de más de 60 años de edad, los sujetos en riesgo representaban más de la mitad de la población general, por lo que no se pudo comparar la respuesta inmunitaria entre los sujetos en riesgo y la población general. Sin embargo, no se observó ninguna tendencia hacia una respuesta inmunitaria disminuida en los sujetos en riesgo y los resultados concuerdan con los datos informados en la bibliografía para las TIV (9) (10) (11) (12).

Se observaron tendencias similares en los grupos de la TIV y de la QIV.

Se presenta información adicional en la sección 5.3.5.1 Informe de GQM11, tabla 15.20.

Niños de 3 a 8 años de edad

Un total de 65 sujetos (7,5%) del grupo de la QIV en el OIAS estaban en riesgo de sufrir complicaciones relacionadas con la gripe. Las afecciones subyacentes más frecuentes en los sujetos aleatorizados se encuadraron en las SOC de Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (45 sujetos, 68,2 %), principalmente asma y rinitis alérgica, así como infecciones e infestaciones (17 sujetos, 25,8 %) (vea la sección 5.3.5.1 Informe de GQM02, tabla 9.18). Las características demográficas e iniciales fueron diferentes de las de la población general en el FAS. Los sujetos en riesgo eran de sexo masculino con mayor frecuencia que en la población general (63,1 % frente al 49,4 %). Los sujetos en riesgo eran principalmente de Taiwán o de México





(44,6 % y 26,2 %) y del origen étnico asiático, mixto o blanco (44,6 %, 26,2 % y 29,2 %) mientras que los sujetos en la población general eran principalmente de México y Polonia (47,6 % y 23,4 %) y de origen étnico mixto y blanco (47,6 % y 36,0 %). No obstante, la media de la edad y la proporción de sujetos primovacunados/no primovacunados fueron similares (vea la sección 5.3.5.1 Informe de GQM02, tabla 15.7 y 9.15).

Las respuestas inmunitarias a cada una de las 4 cepas en estos sujetos fueron similares a las respuestas inmunitarias en la población general del estudio (en el OIAS). A continuación se resumen los resultados para cada cepa en el grupo de la QIV:

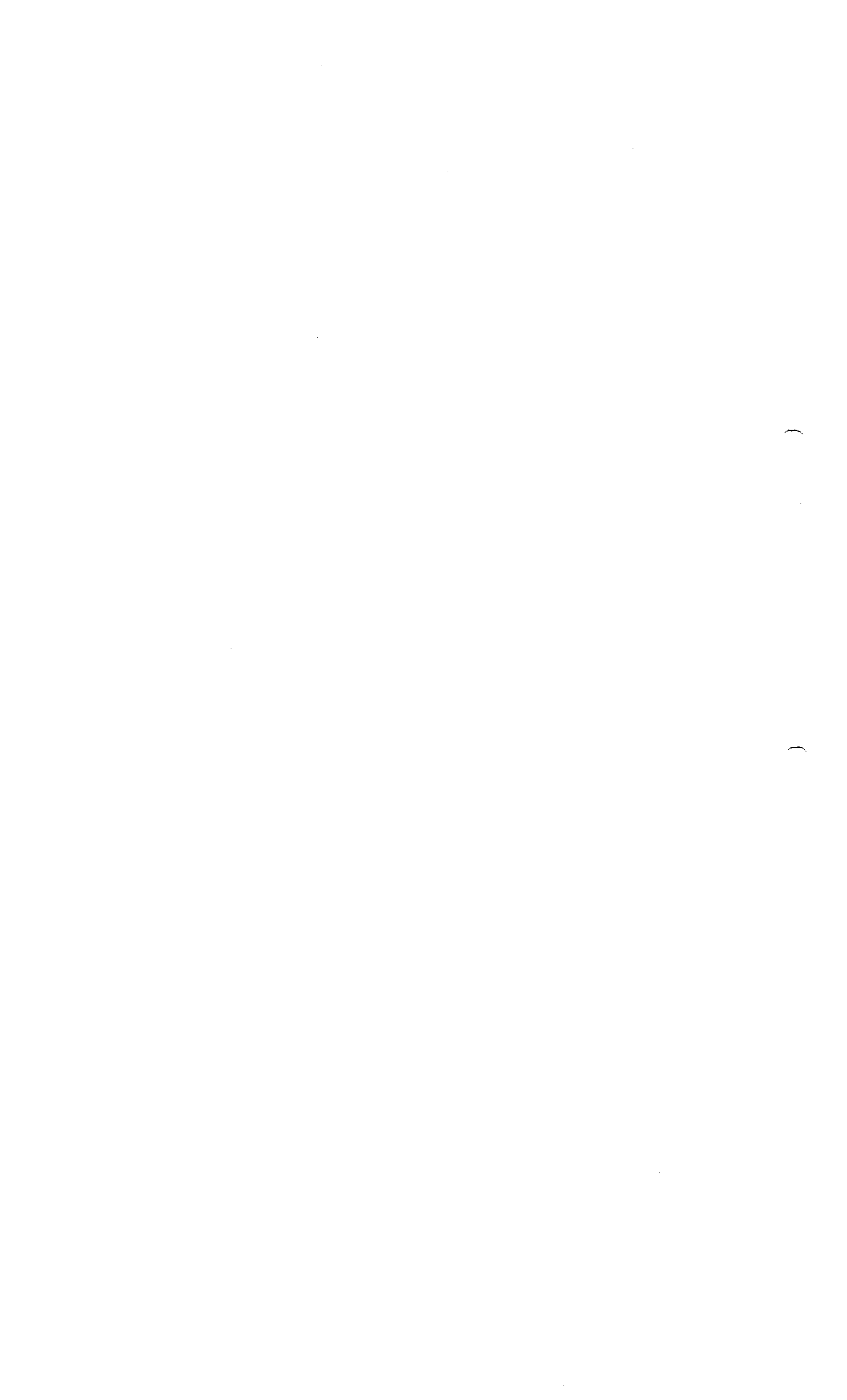
- Para la cepa A H1N1, en los sujetos con enfermedad crónica subyacente, la GMT posterior a la vacunación fue de 1040 (IC del 95 %: 768; 1408), la GMTR fue de 5,97 (IC del 95 %: 4,05; 8,78), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 64,6% (IC del 95 %: 51,8; 76,1). En la población general del estudio, la GMT posterior a la vacunación fue de 971 (IC del 95 %: 896; 1052), la GMTR fue de 6,86 (IC del 95 %: 6,24; 7,53), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 65,7% (IC del 95 %: 62,4; 68,9).
- Para la cepa A H3N2, en los sujetos con enfermedad crónica subyacente, la GMT posterior a la vacunación fue de 1940 (IC del 95 %: 1431; 2630), la GMTR fue de 6,96 (IC del 95 %: 4,77; 10,2), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 69,2% (IC del 95 %: 56,6; 80,1). En la población general del estudio, la GMT posterior a la vacunación fue de 1568 (IC del 95 %: 1451; 1695), la GMTR fue de 7,49 (IC del 95 %: 6,72; 8,35), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 64,8% (IC del 95 %: 61,5; 68,0).
- Para la cepa B linaje Victoria, en los sujetos con enfermedad crónica subyacente, la GMT posterior a la vacunación fue de 1447 (IC del 95 %: 1048; 1998), la GMTR fue de 19,2 (IC del 95 %: 13,0; 28,3), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 87,7% (IC del 95 %: 77,2; 94,5). En la población general del estudio, la GMT posterior a la vacunación fue de 1050 (IC del 95 %: 956; 1154), la GMTR fue de 17,1 (IC del 95 %: 15,5; 18,8), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 84,3% (IC del 95 %: 82,3; 87,2).
- Para la cepa B linaje Yamagata, en los sujetos con enfermedad crónica subyacente, la GMT posterior a la vacunación fue de 1474 (IC del 95 %: 1101; 1972), la GMTR fue de 23,6 (IC del 95 %: 15,5; 36,1), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 85,9% (IC del 95 %: 75,0; 93,4). En la población general del estudio, la GMT posterior a la vacunación fue de 1170 (IC del 95 %: 1076; 1273), la GMTR fue de 25,3 (IC del 95 %: 22,8; 28,2), y el índice de seroconversión o de aumento significativo fue del 88,5% (IC del 95 %: 86,2; 90,6).

Se observaron tendencias similares en el grupo de la TIV, pero los resultados se deben interpretar con cuidado debido al número bajo de sujetos en el grupo de la TIV, es decir, 31 sujetos.

Vea la sección 5.3.5.1 Informe de GQM02, tablas 15.32 a 15.35.

Resumen

No se observó ninguna tendencia de respuesta inmunitaria disminuida entre los sujetos en riesgo de ningún grupo etario. Las respuestas inmunitarias a cada una de las 4 cepas fueron similares en los sujetos en riesgo de sufrir complicaciones relacionadas con la gripe y en la población general del estudio en adultos de 18 a 60 años de edad y en niños de 3 a 8 años de edad. En los adultos mayores de más de 60 años de edad, los sujetos en riesgo representaban más de la mitad de la





población general, por lo que no se pudo comparar la respuesta inmunitaria entre los sujetos en riesgo y la población general, sin embargo, los resultados concuerdan con los datos informados en la bibliografía. En todos los grupos etarios se observaron tendencias similares en el grupo de la QIV y el grupo de la TIV.

3.4 Administración concomitante

La QIV no se ha administrado de forma concomitante con otras vacunas.

No obstante, están disponibles los datos sobre la administración concomitante de la TIV de y una vacuna de polisacáridos neumocócicos (Pneumo 23[®]), la vacuna contra el tétanos, la difteria, la tos ferina, polio (Tdap-IPV, Repevax[®]), o una vacuna contra el herpes zóster (Zostavax[®]) (13) (14) (15).

Vacuna de polisacáridos neumocócicos (Pneumo 23)

Un total de 124 sujetos (de 41 a 94 años de edad) debían recibir la TIV sola, la vacuna antineumocócica sola, o las 2 vacunas de manera concomitante en diferentes lugares de inyección.

Las respuestas inmunitarias a ambas vacunas fueron similares después de la administración de la TIV sola y de la administración concomitante de la TIV y la vacuna antineumocócica (13).

Tdap-IPV (Repevax[®])

Un total de 954 sujetos adultos mayores (≥ 60 años de edad), que habían recibido un refuerzo de la vacuna contra difteria/tétanos en los 5 a 15 años previos a la inclusión en el estudio, debían recibir una vacuna Tdap-IPV y la TIV de manera concomitante, o bien la TIV sola como primera inyección, seguida por la vacuna Tdap-IPV sola como la segunda inyección, de 28 a 35 días más tarde.

Un análisis de no inferioridad demostró que la respuesta inmunitaria a la TIV administrada de manera concomitante con la vacuna Tdap-IPV fue tan alta como la de la TIV administrada sola (14).

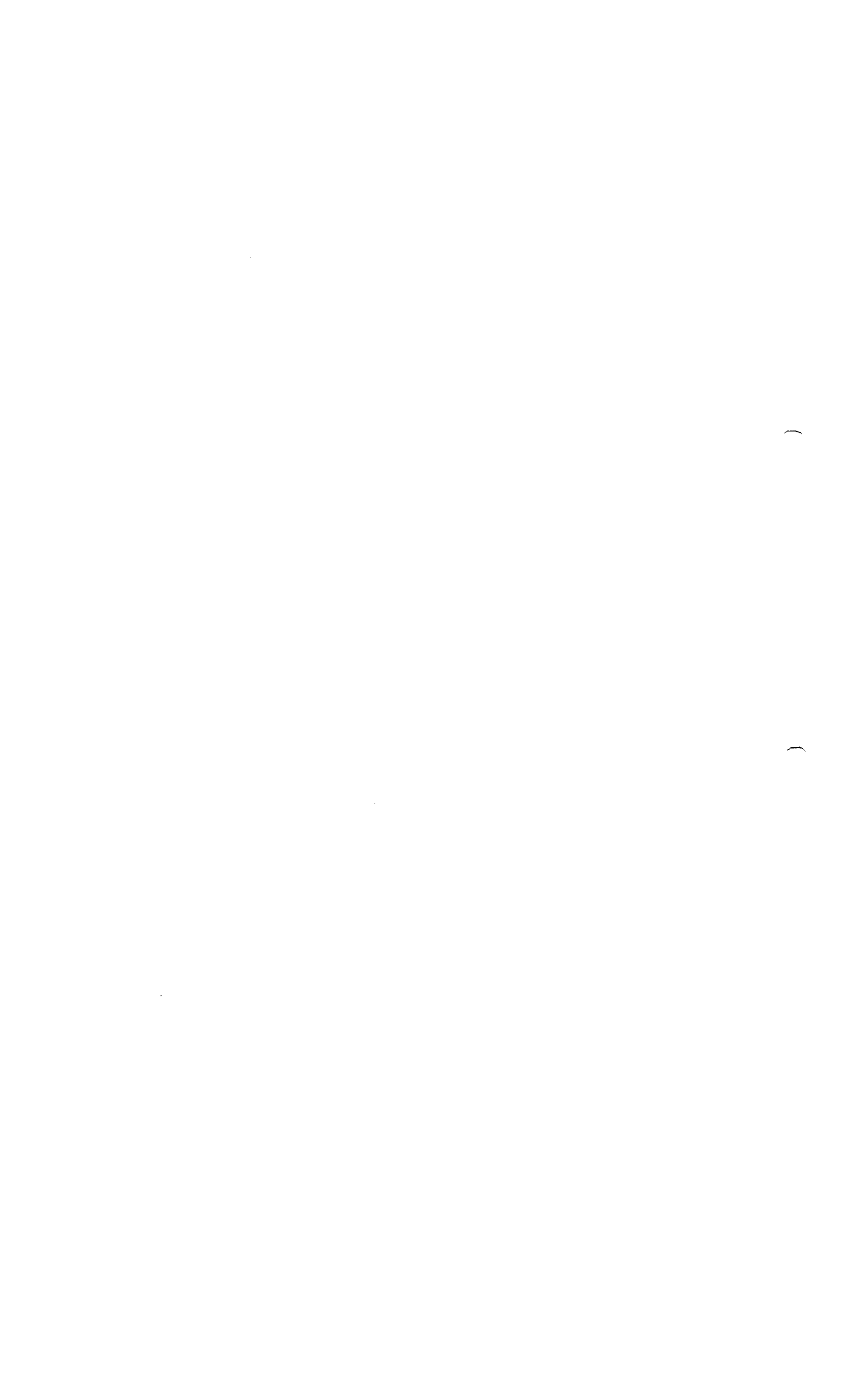
Vacuna contra el herpes zóster (Zostavax[®])

Se asignó aleatoriamente un total de 762 adultos (≥ 50 años de edad) para recibir una vacuna contra el herpes zóster (Zostavax[®]) y la TIV de manera concomitante, o la TIV sola como primera inyección, seguida por la vacuna contra el herpes zóster sola como la segunda inyección, cuatro semanas más tarde.

Un análisis de no inferioridad demostró que la respuesta inmunitaria a la TIV administrada de manera concomitante con la vacuna contra el herpes zóster fue tan alta como la de la TIV administrada sola (15).

Resumen

Con base en los datos disponibles de la TIV elaborada por Sanofi Pasteur y de otras TIV, no se espera que la inmunogenicidad de la TIV se vea afectada cuando se administra de manera concomitante con otras vacunas.





4 Análisis de la información clínica relacionada con las recomendaciones de dosificación

Los datos presentados en este resumen respaldan un régimen de vacunación para la QIV que consiste en 1 dosis de 0,5 mL, que contiene 15 µg de HA de cada cepa, en sujetos a partir de los 9 años de edad. En el caso de los niños de 3 a 8 años de edad, se recomienda 1 dosis de 0,5 mL que contiene 15 µg de HA de cada cepa para los niños que hayan recibido previamente el esquema de vacunación antigripal estacional (es decir, 2 inyecciones) y se recomienda administrar 2 dosis separadas por al menos 1 mes a los niños que no hayan recibido previamente el calendario de vacunación antigripal estacional.

5 Inmunidad mediada por células

No se evaluó la IMC de la QIV, ya que se espera que la respuesta inmunitaria celular sea similar a la observada para la TIV en el estudio GID25 (2), en el que se administró la TIV a adultos de 18 a 40 años de edad, por vía IM o ID. Las TIV administradas por vía IM e ID aumentaron el número de linfocitos B efectores secretores de inmunoglobulina G específica contra los virus circulantes. No obstante, las respuestas específicas de células B de memoria y citoquinas de células T colaboradoras (Th)1/Th2 no aumentaron de manera significativa con la administración de ninguna de las vacunas. Las respuestas de CD8- y de CD8+ para ambas vacunas fueron débiles y no presentaron diferencias entre antes y después de la vacunación. Estas respuestas a las TIV concordaron con las que se describieron anteriormente para otras vacunas antigripales inactivadas.

6 Persistencia de los efectos de la eficacia y/o tolerancia

6.1 Persistencia de la eficacia

La persistencia de anticuerpos a los 6 y a los 12 meses después de la vacunación se evaluó en el estudio GQM11 (vea los detalles arriba en la sección 2.1.4.4.2).

En el caso de los adultos, las GMT disminuyeron a partir de D21 hasta casi un 58 % en los 6 meses posteriores a la vacunación (D180) con la QIV y hasta casi un 65 % en los 12 meses posteriores a la vacunación (D365), pero las GMT siguieron siendo al menos 4,2 veces mayores en D180 que los títulos observados antes de la vacunación para cada cepa. Los títulos siguieron disminuyendo hasta 12 meses después de la vacunación (D365), pero se mantuvieron más altos que los títulos previos a la vacunación.

En el caso de los adultos mayores, las GMT disminuyeron a partir del D21 hasta casi un 57 % en los 6 meses posteriores a la vacunación (D180) con la QIV y hasta casi un 64 % en los 12 meses posteriores a la vacunación (D365), pero las GMT siguieron siendo al menos 2 veces mayores en el D180 que los títulos observados antes de la vacunación para cada cepa. Los títulos siguieron disminuyendo hasta 12 meses después de la vacunación (D365), pero se mantuvieron más altos que los títulos previos a la vacunación.





6.2 Efectos de tolerancia

No se han generado datos en cuanto a los efectos de tolerancia, ya que solo se administraron 1 dosis por año a los sujetos a partir de los 9 años de edad, y como máximo 2 dosis por año a los sujetos de 3 a 8 años de edad.

7 Conclusiones

En el caso de los adultos y niños a partir de los 3 años de edad, la QIV induce una respuesta inmunitaria contra las 4 cepas contenidas en la vacuna. Se demostró que las respuestas inmunitarias a la QIV son no inferiores a las respuestas inducidas por la TIV elaborada por Sanofi Pasteur, que es una vacuna antigripal inactivada autorizada en la UE. Además, la QIV demostró una inmunogenicidad superior en comparación con la TIV para las cepas B adicionales. Estos resultados indican el potencial de la QIV para proporcionar una protección más amplia contra las cepas gripales que la TIV en sujetos mayores de 3 años de edad.

El análisis de inmunogenicidad a los 6 y 12 meses después de la vacunación demostró que la QIV produjo una respuesta inmunitaria que duró 12 meses.

La QIV indujo una respuesta inmunitaria contra las 4 cepas independientemente de las características iniciales o del esquema de vacunación, que era similar al de la TIV.

- La QIV indujo una respuesta inmunitaria en todos los grupos etarios, desde los niños más pequeños de 3 a 8 años de edad, a los adultos mayores de más de 80 años.
- Los niños de 3 a 8 años de edad que recibieron 1 o 2 inyecciones, en función del estado de vacunación antigripal previo, presentaron una respuesta inmunitaria satisfactoria independientemente del estado, con una tendencia a una respuesta inmunitaria ligeramente mayor en los sujetos no primovacunados que recibieron 2 inyecciones que en los sujetos primovacunados que recibieron 1 inyección.
- Los títulos iniciales afectaron la respuesta inmunitaria en todos los grupos etarios, dado que las GMT posteriores a la vacunación fueron más altas en los sujetos que presentaban un título inicial ≥ 10 que en los sujetos que presentaban 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 .
- Los sujetos que no habían recibido la vacuna antigripal en la temporada que precedía al estudio presentaron una respuesta inmunitaria mayor que los sujetos que habían recibido la vacuna antigripal. Esto se dio en todos los grupos etarios excepto en los niños y adolescentes de 9 a 17 años de edad, para quienes 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 más altos en los sujetos sin vacunación antigripal previa.
- La respuesta inmunitaria en los sujetos a partir de los 3 años de edad con enfermedades crónicas subyacentes (definidas como sujetos en riesgo de sufrir complicaciones relacionadas





con la gripe) fue satisfactoria; estas personas presentaron respuestas inmunitarias similares a las de la población general del estudio clínico.

Se demostró la uniformidad entre lotes para los 3 lotes de QIV en adultos ≥ 18 años de edad, lo que confirmó la confiabilidad del proceso de elaboración.

Las conclusiones obtenidas con respecto a la respuesta inmunitaria a la QIV en comparación con la TIV (evaluada mediante el análisis de IHA) quedaron respaldadas además por las respuestas de anticuerpos neutralizantes (evaluadas mediante el análisis de SN) y las respuestas de anticuerpos anti-NA (evaluadas mediante el ELLA).

8 Anexo

Las tablas de respaldo para el estudio GQM11 se presentan en la sección 8.1, para el estudio GQM09 en la sección 8.2, y para el estudio GQM02 en la sección 8.3.

()

()



8.1 Resultados del estudio GQM11

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

	De 18 a 60 años				>60 años			
	Todas las TIV A/California /7/2009 (H1N1)	Todas las TIV A/Texas /50/2012 (H3N2)	TIV1 B/Brisbane /60/2008 (Victoria)	TIV2 B/Massachusetts /02/2012 (Yamagata)	Todas las TIV A/California /7/2009 (H1N1)	Todas las TIV A/Texas /50/2012 (H3N2)	TIV1 B/Brisbane /60/2008 (Victoria)	TIV2 B/Massachusetts /02/2012 (Yamagata)
D0								
M	278	278	140	138	275	274	138	137
Media geométrica de los títulos	66,7	42,2	64,5	285	44,4	70,8	65,4	170
(IC del 95 %)	(54,9; 80,9)	(34,8; 51,0)	(50,1; 83,0)	(222; 365)	(36,7; 53,6)	(57,8; 86,7)	(51,1; 83,7)	(132; 217)
Sujetos con títulos <10 (1/dil): n (%)	48 (17,3)	58 (20,9)	15 (10,7)	2 (1,4)	59 (21,5)	49 (17,9)	14 (10,1)	4 (2,9)
(IC del 95 %)	(13,0; 22,2)	(16,2; 26,1)	(6,1; 17,1)	(0,2; 5,1)	(16,8; 26,8)	(13,5; 22,9)	(5,7; 16,4)	(0,8; 7,3)
D21								
M	278	278	140	138	275	274	138	137
Media geométrica de los títulos	685	629	735	1735	268	410	301	697
(IC del 95 %)	(587; 800)	(543; 728)	(615; 879)	(1490; 2019)	(228; 314)	(352; 476)	(244; 372)	(593; 820)
Sujetos con títulos <10 (1/dil): n (%)	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Continúa



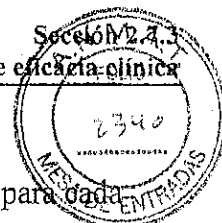


Tabla 24: Estudio GQM11 Resumen de la respuesta de anticuerpos de IHA a la TIV para cada cepa, otro conjunto de análisis de inmunogenicidad

	De 18 a 60 años				>60 años			
	Todas las TIV A/California /7/2009 (H1N1)	Todas las TIV A/Texas /50/2012 (H3N2)	TIV1 B/Brisbane /60/2008 (Victoria)	TIV2 B/Massachusetts /02/2012 (Yamagata)	Todas las TIV A/California /7/2009 (H1N1)	Todas las TIV A/Texas /50/2012 (H3N2)	TIV1 B/Brisbane /60/2008 (Victoria)	TIV2 B/Massachusetts /02/2012 (Yamagata)
(IC del 95 %)	(0,0; 2,0)	(0,0; 1,3)	(0,0; 2,6)	(0,0; 2,6)	(0,0; 1,3)	(0,0; 1,3)	(0,0; 2,6)	(0,0; 2,7)
D21/D0								
M	278	278	140	138	275	274	138	137
Media geométrica de la proporción individual	10,3	14,9	11,4	6,08	6,03	5,79	4,60	4,11
(IC del 95 %)	(8,35; 12,7)	(12,1; 18,4)	(8,66; 15,0)	(4,79; 7,72)	(4,93; 7,37)	(4,74; 7,06)	(3,50; 6,05)	(3,19; 5,30)
Seroconversión o aumento significativo: n (%)*	181 (65,1)	204 (73,4)	98 (70,0)	84 (60,9)	138 (50,2)	133 (48,5)	60 (43,5)	53 (38,7)
(IC del 95 %)	(59,2; 70,7)	(67,8; 78,5)	(61,7; 77,4)	(52,2; 69,1)	(44,1; 56,2)	(42,5; 54,6)	(35,1; 52,2)	(30,5; 47,4)
Seroconversión: n/M1	42/48	55/58	15/15	2/2	49/59	45/49	13/14	4/4
Aumento significativo: n/M2	139/230	149/220	83/125	82/136	89/216	88/225	47/124	49/133

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

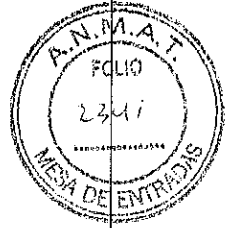
M, M1 y M2: número de sujetos con datos disponibles para el criterio de valoración relevante. (Observación: M1 + M2 = M).
n: número de sujetos que experimentaron el criterio de valoración.

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

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

	De 18 a 60 años						>60 años			
	Todas las TIV A/California /7/2009 (H1N1)	Todas las TIV A/Texas /50/2012 (H3N2)	TIV1 B/Brisbane /60/2008 (Victoria)	TIV2 B/Massachusetts /02/2012 (Yamagata)	Todas las TIV A/California /7/2009 (H1N1)	Todas las TIV A/Texas /50/2012 (H3N2)	TIV1 B/Brisbane /60/2008 (Victoria)	Todas las TIV A/Texas /50/2012 (H3N2)	TIV2 B/Massachusetts /02/2012 (Yamagata)	
D0	M	78	78	30	48	70	70	22	48	
	Media geométrica	65,2	42,0	57,2	256	45,5	79,6	55,7	182	
	(IC del 95 %)	(45,9; 92,6)	(29,5; 59,7)	(33,2; 98,6)	(175; 374)	(30,7; 67,4)	(52,8; 120)	(33,5; 92,7)	(117; 284)	
	Sujetos <10 (1/dil): n (%)	15 (19,2)	16 (20,5)	4 (13,3)	1 (2,1)	16 (22,9)	10 (14,3)	1 (4,5)	1 (2,1)	
D21	M	78	78	30	48	70	70	22	48	
	Media geométrica	681	703	718	1759	240	404	282	645	
	(IC del 95 %)	(501; 925)	(517; 955)	(462; 1118)	(1341; 2307)	(176; 327)	(293; 557)	(161; 493)	(497; 836)	
	Sujetos <10 (1/dil): n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
D180	M	77	77	29	48	68	68	20	48	
	Media geométrica	253	275	271	873	120	221	147	334	
	(IC del 95 %)	(189; 339)	(206; 366)	(179; 409)	(637; 1197)	(86,4; 167)	(155; 314)	(85,2; 253)	(247; 451)	
	Sujetos <10 (1/dil): n (%)	1 (1,3)	1 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,9)	1 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	

ROYANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.





	De 18 a 60 años					>60 años				
	Todas las TIV A/California /7/2009 (H1N1)	Todas las TIV A/Texas /50/2012 (H3N2)	TIV1 B/Brisbane /60/2008 (Victoria)	TIV2 B/Massachusetts /02/2012 (Yamagata)	Todas las TIV A/California /7/2009 (H1N1)	Todas las TIV A/Texas /50/2012 (H3N2)	TIV1 B/Brisbane /60/2008 (Victoria)	TIV2 B/Massachusetts /02/2012 (Yamagata)	Todas las TIV A/California /7/2009 (H1N1)	Todas las TIV A/Texas /50/2012 (H3N2)
D180/D21	M	77	77	48	68	68	20	48	68	48
	Media geométrica (de la proporción individual)	0,373	0,377	0,496	0,508	0,554	0,555	0,518	0,554	0,518
	(IC del 95 %)	(0,324; 0,430)	(0,303; 0,468)	(0,280; 0,480)	(0,415; 0,594)	(0,423; 0,724)	(0,388; 0,793)	(0,424; 0,634)	(0,423; 0,724)	(0,424; 0,634)
D365	M	68	67	43	61	61	20	41	61	41
	Media geométrica	207	202	764	107	144	117	340	144	340
	(IC del 95 %)	(151; 285)	(149; 273)	(551; 1059)	(75,5; 153)	(101; 205)	(73,0; 188)	(249; 463)	(101; 205)	(249; 463)
	Sujetos <10 (1/dif): n (%)	1 (1,5)	1 (1,5)	0 (0,0)	3 (4,9)	2 (3,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,3)	0 (0,0)
D365/D21	M	68	67	43	61	61	20	41	61	41
	Media geométrica (de la proporción individual)	0,324	0,277	0,454	0,422	0,376	0,443	0,530	0,376	0,530
	(IC del 95 %)	(0,275; 0,382)	(0,218; 0,353)	(0,362; 0,569)	(0,317; 0,560)	(0,288; 0,493)	(0,303; 0,648)	(0,420; 0,671)	(0,288; 0,493)	(0,420; 0,671)

M, M1 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.

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

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

Fuente: 5.3.5.1 Informe de QM11, apartado 9, de la tabla 9.109 a la tabla 9.116

ROXANA MONTEILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.

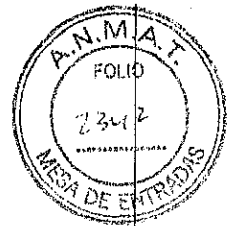
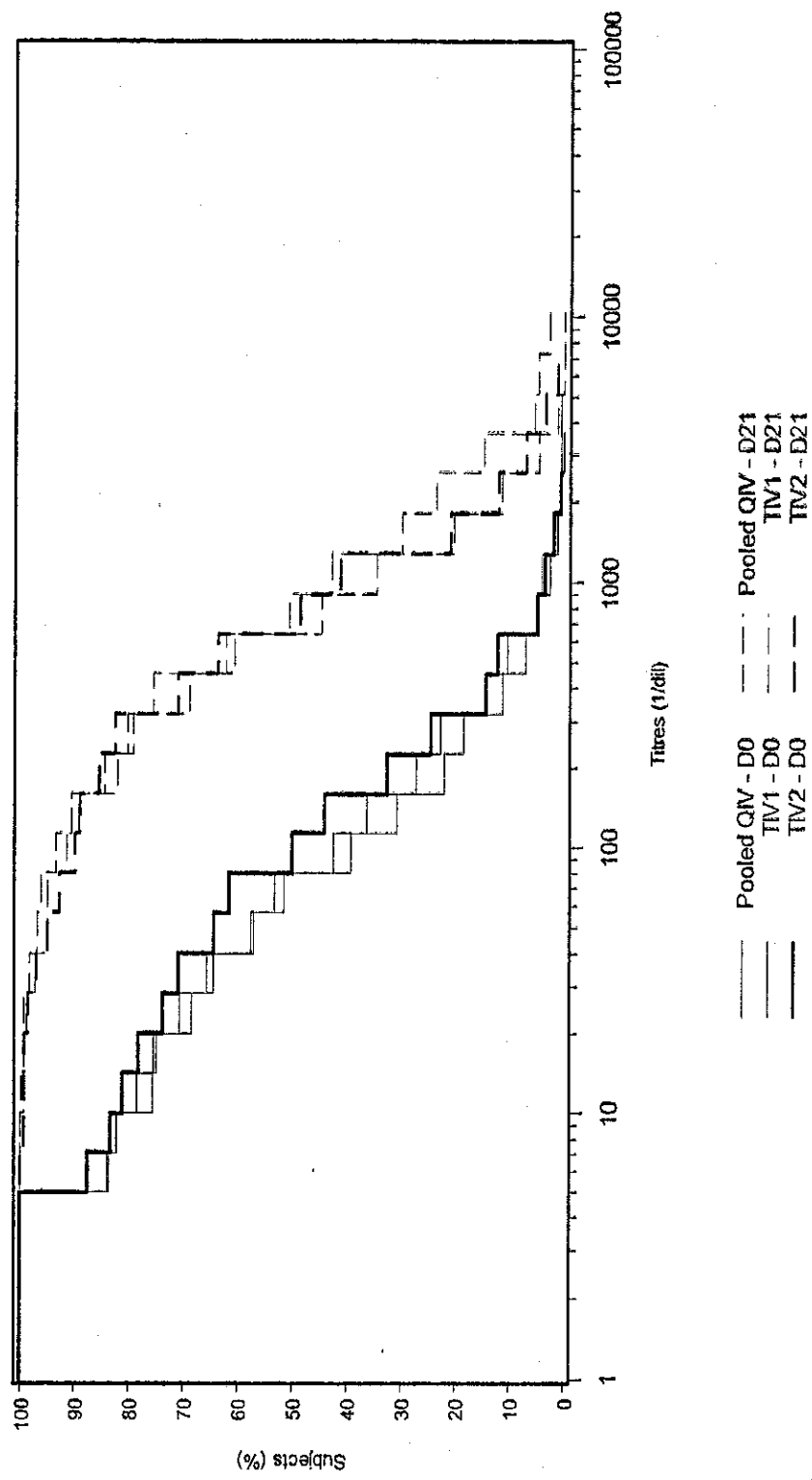


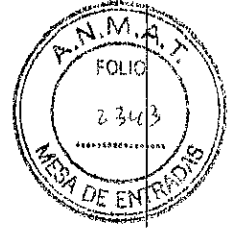


Figura 1: Estudio GQM11 Método de IHA, curvas de distribución acumulativa inversa, anticuerpos anti-HA de la cepa A/California/07/2009 (H1N1) en los grupos de la QIV y de la TIV agrupados el D0 y D21, sujetos de 18 a 60 años de edad, conjunto de análisis completo



Fuente: Reproducido de la sección 5.3.5.1 Informe de GQM11, figura 9.11.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S. A.



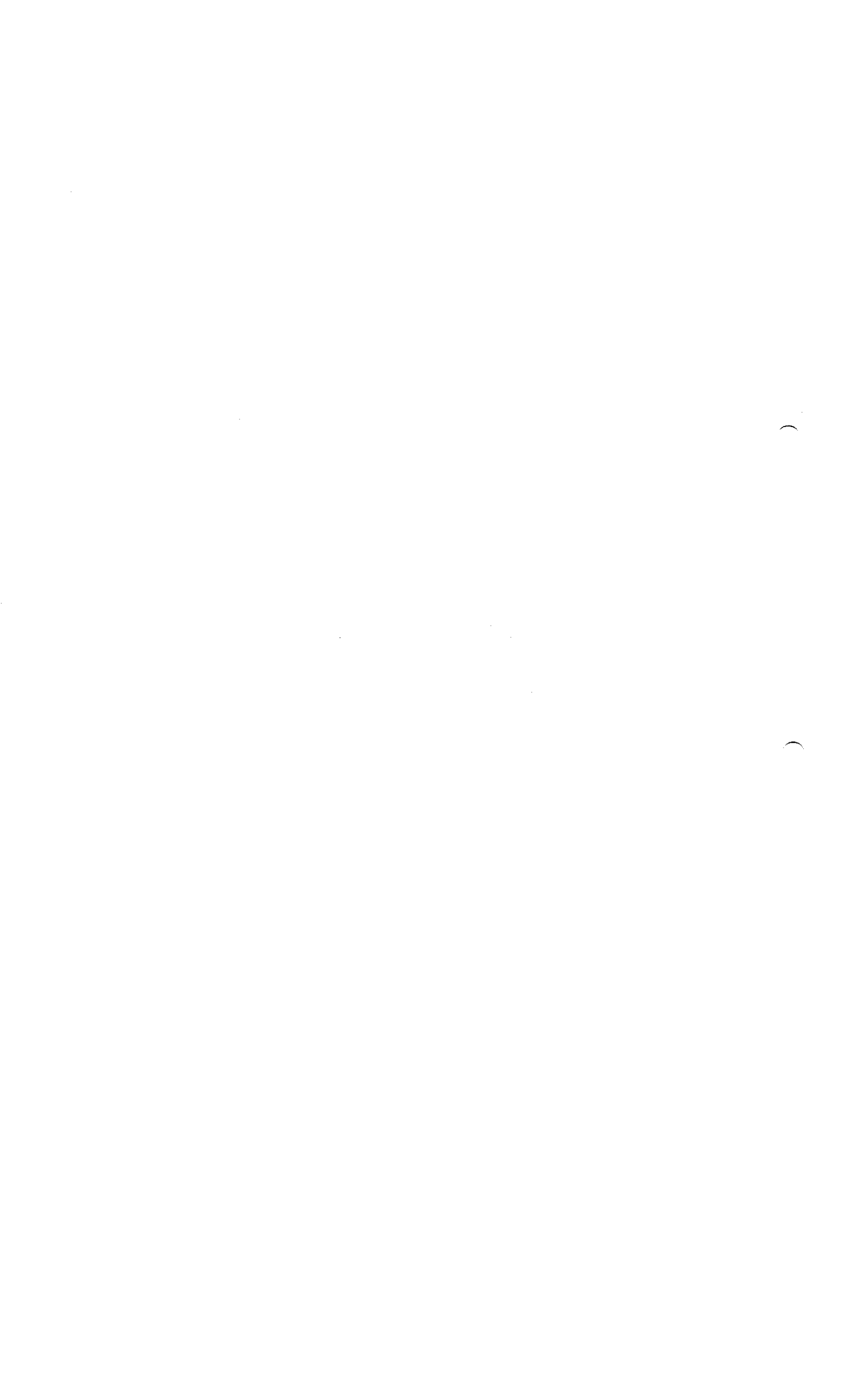
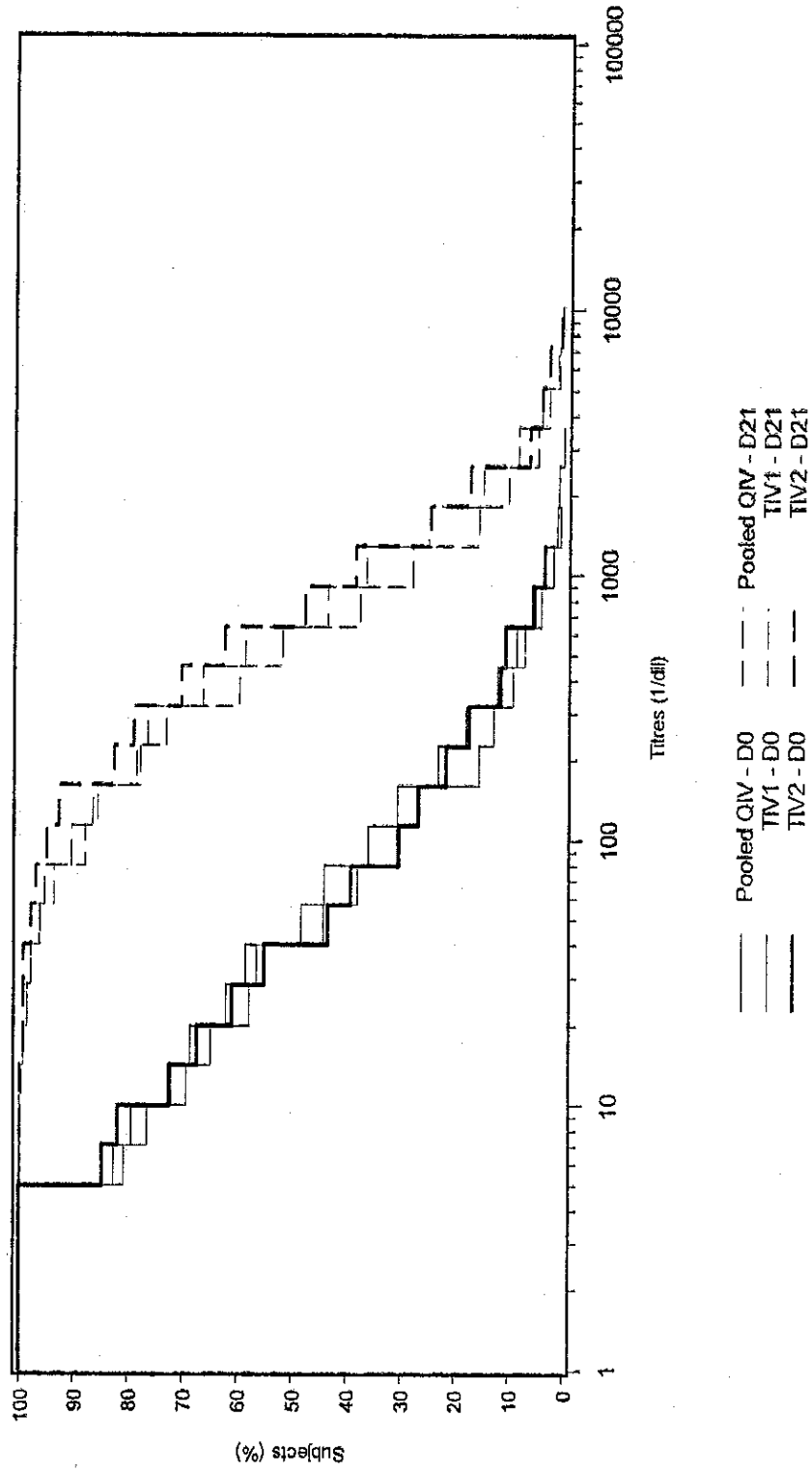


Figura 2: Estudio GQM11 Método de IHA, curvas de distribución acumulativa inversa, anticuerpos anti-HA de la cepa A/Texas/50/2012 (H3N2) en los grupos de la QIV y de la TIV agrupados el D0 y D21, sujetos de 18 a 60 años de edad, conjunto de análisis completo



Fuente: Reproducido de la sección 5.3.5.1 Informe de GQM11, figura 9.13.

CONY MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
SANOFI PASTEUR S.A.



