

wP	<i>B. pertussis</i> de células enteras
WPV	poliovirus salvaje

Preámbulo

Hexaxim es una nueva vacuna pediátrica hexavalente de combinación que sanofi pasteur ha desarrollado para la inmunización primaria y de refuerzo de lactantes y niños pequeños en el área internacional. Brinda protección contra 6 enfermedades que la Organización Mundial de la Salud (OMS) considera prioritarias para la salud pública: la difteria, el tétanos, la tos ferina (tos convulsa), la poliomielitis, la hepatitis b y la infección invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b. Las poblaciones objetivo son los lactantes de 6 semanas a 2 meses de edad y los niños en su 2º año de vida, en el área del mercado^a internacional.

Hexaxim es una vacuna totalmente líquida, lista para usarse, que se presenta en forma de suspensión para inyección en un vial monodosis o en jeringas prellenadas. Combina toxoides diftéricos (D) y tetánicos (T); los antígenos pertúsicos acelulares (aP) de dos componentes, toxoide pertúsico (PTxd) y hemaglutinina filamentosa (FHA); virus inactivados de la poliomielitis de los tipos 1, 2 y 3; polisacárido de *Haemophilus influenzae* tipo b conjugado con toxoide tetánico, y un nuevo antígeno recombinante de superficie de hepatitis B (Hep B) producido a partir de levadura *Hansenula polymorpha*.

Con excepción del componente de Hep B, todos estos antígenos han sido investigados extensamente en estudios clínicos como parte de diversas vacunas con licencia producidas por sanofi pasteur: vacunas combinadas contra difteria, tétanos y tos ferina acelular (DTaP); vacuna antipoliomielítica inactivada (IPV) (p. ej., Imovax PolioTM), Hib conjugado con toxoide tetánico (p. ej., ActHIBTM), y vacunas de combinación como DTaP-IPV (p. ej., TetravacTM/TetraximTM) y DTaP-IPV//Hib (p. ej., PentavacTM/PentaximTM). Las cantidades de toxoides tetánico y diftérico, antígenos de poliomielitis y antígenos pertúsicos que contiene Hexaxim son idénticas a las de Pentaxim. El único antígeno común que difiere en cantidad es el fosfato de polirribosil ribitol capsular (PRP-T) de Hib conjugado con toxoide tetánico^b. La hepatitis B es el único componente activo nuevo. Los antígenos de hepatitis B se evaluaron previamente en estudios clínicos (1).

El programa de desarrollo clínico (CDP) para Hexaxim coincide con las recomendaciones de la OMS. Cubre los calendarios de vacunación más comunes para una serie primaria, que varían dependiendo del país objetivo del más condensado (6, 10, 14 semanas) (Programa Ampliado de Inmunización [PAI]) hasta el menos condensado (2, 4, 6 meses) y el refuerzo durante el 2º año de vida. Las vacunas de control se seleccionaron según el estándar de atención de los países en los que se realizaron los estudios. También se evaluó la administración concomitante de Hexaxim con otras vacunas pediátricas y el efecto de la presencia o ausencia de la vacuna contra hepatitis B al nacer.

^a El término "mercado internacional" se utiliza por convención a lo largo de este documento para referirse a los países fuera de Norteamérica y Europa en los que sanofi pasteur desea solicitar la licencia para esta vacuna hexavalente.

^b El PRP-T presente en Hexaxim se ha aumentado de 10 µg/dosis a 12 µg/dosis para garantizar un contenido de PRP-T no adsorbido de 10 µg/dosis.



1 Fundamentos del desarrollo del producto

1.1 Introducción

El registro de Hexaxim se basa en la aplicación del artículo 58 del Reglamento (CE) N.º 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 que establece un mecanismo por el cual la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) puede emitir una opinión científica, en el contexto de la cooperación con la OMS para evaluar ciertos medicamentos para uso humano destinados exclusivamente a mercados fuera de la Comunidad Europea.

Sanofi pasteur tiene un largo y exitoso historial en el desarrollo y comercialización de vacunas pediátricas contra la difteria (D), el tétanos (T) y la tos ferina (P) (esto es, DTP), así como vacunas combinadas con poliovirus inactivado (IPV) y antígeno de *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib).

Durante muchos años se han comercializado vacunas combinadas pentavalentes DT que contienen un componente pertúsico de células enteras (wP), como Tritanrix-HepB/Hib™ (DTwP-HepB/Hib) (2). El análisis de más de 193 países registró que la cobertura de 3 dosis de vacunas DTP aumentó del 59 % en 1986 al 82 % en 2007 (3), (4). En un esfuerzo por reducir las tasas y la gravedad de los eventos adversos relacionados con el uso de vacunas wP, sanofi pasteur fue pionera en el desarrollo de vacunas pentavalentes o hexavalentes con contenido pertúsico acelular (aP) combinadas con Hib e IPV. La vacuna aP pentavalente combinada de sanofi pasteur, Pentavac™/Pentaxim™ (DTaP-IPV/Hib, aquí llamada Pentaxim) fue autorizada por primera vez en Suecia en 1997 y actualmente se utiliza en más de 100 países con más de 87 millones de dosis distribuidas en todo el mundo. Ha demostrado ser muy eficaz y cuenta con un excelente perfil de seguridad (5). Pentaxim se utiliza actualmente en diversos programas públicos de vacunación con financiación estatal. Esto resalta el valor reconocido de las vacunas combinadas que contienen Hib (6), IPV y antígenos pertúsicos acelulares, especialmente en el contexto de la Iniciativa Global de Erradicación del Poliovirus (GPEI) (7), (8), (9), (10), (11).

Hexaxim contiene los mismos antígenos que la vacuna pentavalente autorizada Pentaxim, con la adición de un antígeno recombinante de Hep B derivado de levaduras que ha inducido respuestas anti-Hep B más elevadas que Engerix B™ cuando se utiliza como vacuna independiente (1). El objetivo de sanofi pasteur fue basarse en su conocimiento de elaboración de las vacunas combinadas de DTaP existentes^a para desarrollar una vacuna hexavalente que contuviera Hep B. Esta vacuna, que aquí se denomina Hexaxim, contiene todos los antígenos de Pentaxim y, además, el antígeno de la hepatitis B, los cuales tienen un historial probado de eficacia y seguridad de más de 20 años de desarrollo clínico y experiencia posterior a la comercialización (5), (12), (13).

La vacunación contra la hepatitis B ha sido recomendada por la OMS desde 1986, y en 2008, 177 países la han incorporado a sus calendarios nacionales de inmunización, utilizando vacunas independientes contra la hepatitis B o bien vacunas combinadas que contienen Hep B. El uso de estas vacunas contra Hep B varía ampliamente, pues algunos países adoptan una dosis al nacer y

^a Vacuna de poliovirus inactivado mejorada (Imovax Polio™), conjugado de *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) y tétanos (ActHib™) y vacunas combinadas (vacuna DTaP-IPV tetravalente [Tetravac™/Tetraxim], vacuna DTaP-IPV/Hib pentavalente [Pentaxim]).



otros no. Para la cohorte de nacimientos de 2008, se estima que el 69 % ha recibido una serie de 3 dosis de Hep B durante la lactancia, según lo establecido en sus calendarios nacionales de inmunización (14).

Hexaxim, como otras vacunas combinadas autorizadas en la actualidad, ofrece una solución práctica para la creciente complejidad de la inmunización de lactantes y niños pequeños. El objetivo principal de esta vacuna es optimizar el desarrollo de instrumentos de salud pública para prevenir y controlar enfermedades infecciosas en la niñez. Las ventajas de Hexaxim son múltiples y entre ellas destacan:

- Formulación adyuvada totalmente líquida, lista para usar, en viales monodosis o en jeringas precargadas con o sin aguja.
- Simplifica la práctica sanitaria ya que elimina la reconstitución y reduce los errores de administración.
- Simplifica la puesta en práctica y aumenta el cumplimiento de los calendarios de inmunización recomendados al reducir el número de inyecciones necesarias durante los 2 primeros años de vida.
- Aumenta la aceptación/satisfacción de los niños y de los padres (15)
- Reduce los costos asociados con el suministro, los registros y la administración de cada una de las vacunas individuales, y reduce el posible número de consultas en la clínica.
- Facilita la inclusión de enfermedades nuevas o adicionales que pueden prevenirse mediante vacunación en los programas de inmunización.
- Reduce la carga de enfermedades que pueden prevenirse mediante vacunación gracias al aumento de las tasas de cobertura de la vacunación.

1.2 Clase farmacológica e indicación objetivo

La vacuna Hexaxim es una suspensión estéril, blanquizca, turbia y sin conservantes, con una formulación líquida para administración intramuscular, monodosis, lista para usarse, que combina un adyuvante de hidróxido de aluminio hidratado con 6 principios activos: toxoides diftérico y tetánico purificados, *B. pertussis* acelular de 2 componentes (toxóide pertúsico purificado y hemaglutinina filamentosa pertúsica purificada [FHA]), virus de la poliomielitis trivalente inactivado, antígeno de superficie de hepatitis B recombinante y polisacárido de *Haemophilus influenzae* tipo b conjugado a proteína tetánica. Está destinada para una indicación de vacunación primaria y de refuerzo contra la difteria, el tétanos, la tos ferina, la poliomielitis, la infección de la hepatitis B y enfermedades invasivas por Hib desde las 6 semanas de edad hasta el 2.º año de vida.

La composición de 1 dosis (0,5 mililitros [mL]) de Hexaxim se presenta en la tabla 1.1.

Tabla 1.1: Composición de Hexaxim

Una dosis ‡ (0,5 mL) contiene:	
Toxoide D	No menor que 20 UI*
Toxoide T	No menor que 40 UI
Antígenos de <i>Bordetella pertussis</i> :	
Toxoide pertúsico	25 µg
Hemaglutinina filamentosa	25 µg
Poliovirus (inactivado)§:	
Tipo I (Mahoney)	Antígeno D 40 unidades †
Tipo 2 (MEF-1)	Antígeno D 8 unidades
Tipo 3 (Saukett)	Antígeno D 32 unidades
Antígeno de superficie de Hep B (HBsAg)	10 µg
Polisacárido de <i>H. influenzae</i> tipo b	
(Fosfato de polirribosil ribitol)	12 µg
conjugado a proteína tetánica	18-30 µg

‡ adsorbido en hidróxido de aluminio (expresado como Al³⁺) 0,6 mg.

* UI = unidad internacional; como límite inferior de confianza (p = 0,95).

§ elaborado en células Vero

† o cantidad equivalente de antígenos determinada por un método inmunoquímico adecuado.

Hexaxim pertenece a la clase farmacológica “antiinfecciosos para uso sistémico”; grupo de vacunas, código ATC: J07CA, que corresponde a J (antiinfeccioso para uso sistémico), 07 (vacunas) y CA (vacunas bacterianas y virales, combinadas).

1.3 Antecedentes científicos y epidemiológicos

Hexaxim ha sido desarrollada para ofrecer protección contra la difteria, el tétanos, la tos ferina, la poliomielitis, la hepatitis B y las infecciones invasivas provocadas por *Haemophilus influenzae* tipo b. En las siguientes secciones se describen aspectos clínicos y epidemiológicos relevantes de estas enfermedades infecciosas, (centrándose especialmente en los datos correspondientes a los niños pequeños a nivel internacional) y la necesidad e impacto de los programas de vacunación.

1.3.1 Difteria

La inmunización activa de la población pediátrica con el toxoide diftérico ha modificado mucho la epidemiología de la difteria y ha reducido la enfermedad a niveles extremadamente bajos en los países desarrollados y en muchos países en vías de desarrollo (16), (17). En los países desarrollados, la difteria endémica ha desaparecido o se ha vuelto extremadamente rara; solo se informan casos infrecuentes de difteria importada. Se cree que la inmunidad es de por vida tras una infección; no obstante, se ha informado disminución de la inmunidad de los adultos a la difteria. Esto destaca la necesidad de que los programas de vacunación continúen desde el nacimiento hasta la edad adulta. También existen variaciones en la definición de casos utilizada para informar los casos de difteria. La tasa de letalidad es del 3 % al 23 % (18). La difteria es rara en lactantes menores de 6 meses debido a la presencia de anticuerpos (Ac) maternos. La OMS estima que 4000 de las 5000 muertes anuales por difteria que se produjeron en todo el mundo en 2002 fueron entre niños menores de cinco años. No obstante, siguen existiendo diferencias acusadas en las tasas de incidencia registradas entre países. Algunos países en vías de desarrollo han logrado un control de la difteria comparable al de los países desarrollados, otros han reducido los niveles de la enfermedad de forma drástica aunque todavía sufren brotes esporádicos, y en algunos otros sigue habiendo pruebas de una amplia circulación de cepas toxinógenas.

1.3.2 Tétanos

A pesar de la disponibilidad de una vacuna muy efectiva, el tétanos continúa causando una carga sanitaria global considerable. El tétanos se considera actualmente raro en la mayoría de los países desarrollados gracias a la mejora de las prácticas higiénicas y del parto, mejor tratamiento de las heridas, reducción de la exposición a las esporas de *C. tetani* y aumento de las tasas de inmunización activa a lo largo de muchas cohortes de nacimientos (19). A nivel mundial, las muertes anuales por tétanos en 2002 fueron estimadas por la OMS en 213.000, de las cuales 198.000 (86 %) se produjeron entre niños menores de 5 años (20).

La tasa de letalidad general del tétanos varía entre el 10 % y el 70 % en función del tratamiento, la edad y la salud general del paciente. Sin hospitalización y cuidados intensivos, la letalidad es casi del 100 % entre los pacientes más jóvenes y los más viejos. El tétanos afecta a todos los grupos de edad y las tasas de letalidad pueden ser elevadas, incluso en lugares donde se dispone de cuidados

intensivos modernos. El tétanos en lactantes y en niños suele reflejar una mala cobertura del programa de inmunización infantil nacional (17).

La inmunización con vacunas antitetánicas a corta edad y durante toda la vida ha reducido notablemente el número de infecciones tetánicas en los países industrializados. Aunque no se había conseguido eliminar el tétanos neonatal a nivel mundial en 1995 (uno de los objetivos de la OMS), el número de países en los que se produce tétanos neonatal disminuye progresivamente. En la región europea de la OMS, Turquía era el único país que todavía registraba casos de tétanos (17).

1.3.3 Tos ferina

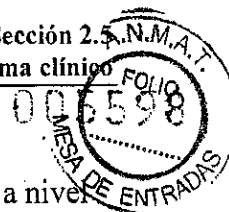
La tos ferina es una causa importante de mortalidad infantil a nivel internacional y sigue siendo un problema de salud pública incluso en países con elevada cobertura de vacunación. Estimaciones recientes de la OMS sugieren que, en 2003, se produjeron unos 17,6 millones de casos de tos ferina en todo el mundo, el 90 % de los cuales se presentaron en países en vías de desarrollo, y unas 279.000 personas murieron por esta enfermedad. Se estima además que, en 2003, la vacunación global contra la tos ferina evitó unos 38,3 millones de casos y 607.000 muertes (21).

La incidencia informada de tos ferina debe interpretarse con precaución debido a las variaciones en la definición de casos y en el desempeño de los sistemas de vigilancia entre los países. En muchos países se emplean definiciones de casos basadas en la confirmación clínica, debido a las limitaciones de acceso a los servicios de laboratorio. El diagnóstico de la tos ferina en el neonato así como en niños mayores y adultos es difícil sin confirmación de laboratorio. Incluso en áreas como Europa (22), (23), América Latina (24), (25) o Turquía (26), la incidencia informada varía en un amplio rango de 0,38 en Turquía a 144/ 100 000 en Noruega in 2006 y de 0 a 115/ 100 000 en 2007, según las diferencias de los sistemas de vigilancia o de la conciencia de la enfermedad(27). La reducción global de la incidencia de tos ferina informada en la década de los ochenta concuerda con los aumentos generales de la cobertura de inmunización, lo cual ratifica la necesidad de mejorar continuamente la cobertura de vacunación (17).

En resumen, la tos ferina, aunque en buena medida es evitable por vacunación, sigue afectando a muchos países del mundo, incluso a países con elevada cobertura de vacunación. Los grupos de edad más jóvenes siguen siendo los más afectados por la infección de tos ferina y los de mayor morbilidad (22), (24), (25). Por lo tanto, es necesario un monitoreo continuo, una vigilancia cuidadosa, una elevada cobertura de vacunación y una administración adecuada de dosis de refuerzo en la población pediátrica y en adultos en todo el mundo para reducir la incidencia y prevenir el resurgimiento de esta enfermedad (28).

1.3.4 Poliomielitis

Desde que se lanzó la GPEI en 1988, 3 regiones de la OMS han sido certificadas como libres de poliovirus: América en 1994, el Pacífico Occidental en 2000 y la región europea en junio de 2002 (29). Hasta ahora, se estima que la lucha mundial contra las enfermedades causadas por poliovirus ha salvado a 5 millones de personas de la parálisis (30). El número total de casos disminuyó desde unos 350.000 en 1988 a menos de 2000 casos en 2009, y el número de países con poliovirus endémicos de 125 a 4 (31), (32), (33). Se deben mantener niveles elevados de inmunidad inducida



por vacunación en todas las poblaciones hasta que se haya logrado erradicar el poliovirus a nivel mundial.

El uso de la OPV comporta un pequeño riesgo de enfermedad similar a la poliomielitis causada por uno de los 3 tipos de poliovirus relacionados con la vacuna Sabin, con cierto riesgo de poliomielitis parálitica asociada a la vacuna (VAPP). Se registra VAPP en 1 caso de cada millón de vacunaciones (33).

Mediante replicación y extensión en poblaciones sensibles, el virus de la vacuna puede convertirse gradualmente en un poliovirus derivado de la vacuna (VDPV) y recuperar virulencia con VDPV circulante. Se han registrado brotes provocados por virus circulantes derivados de la vacuna en varios países en el mundo, p. ej. 153 casos paralíticos registrados en Nigeria en 2009 (32), (33).

La mayoría de los países europeos impusieron el uso exclusivo de IPV en sus programas de vacunación para evitar el riesgo de VDPV (33). En 41 países y entidades informadoras se utiliza un calendario de 4 dosis (OMS/Calendario PAI [Programa Ampliado de Inmunización]) para proporcionar inmunidad y evitar el riesgo de poliomielitis parálitica asociada a la vacuna relacionada con el uso de OPV. Además, 19 países y entidades informadoras utilizan un calendario secuencial de IPV y OPV (32).

En 2009, un total de 23 países informaron al menos un caso de enfermedad por poliovirus debida a poliovirus de tipo salvaje (WPV). De éstos, 4 se consideran países donde el poliovirus es endémico (Afganistán, India, Nigeria y Pakistán), ya que no han podido eliminar la circulación indígena de WPV tipo 1 y WPV tipo 3. Anteriormente, se había considerado que el resto de los países estaban libres de poliovirus, pero han informado casos y brotes causados por WPV tipo 1 o tipo 3 (32). En la primavera de 2010, se presentó un nuevo brote en Tayikistán en 452 casos confirmados en laboratorio de WPV tipo 1 y 20 muertes; además, se han informado al menos 7 casos relacionados en la federación rusa (34). Con los esfuerzos continuos que se hacen para lograr altos índices de vacunación contra la polio, se anticipa la erradicación del entorno natural en los años venideros.

1.3.5 Enfermedad invasiva por *Haemophilus influenzae* tipo b

La carga de enfermedad por Hib es más elevada entre los lactantes de 4 a 18 meses, aunque ocasionalmente se observa la enfermedad invasiva por Hib en lactantes de <3 meses y entre los que tienen >5 años. En las poblaciones no vacunadas, la Hib invasiva es la causa dominante de meningitis bacteriana no epidémica durante el primer año de vida. Incluso con tratamiento antibiótico rápido y adecuado, la tasa de letalidad de los pacientes con meningitis por Hib es del 3 % al 20 %. Cuando los recursos médicos son limitados, las tasas de letalidad para la meningitis por Hib suelen ser más elevadas, y con frecuencia se observan secuelas neurológicas graves en los supervivientes (hasta en el 30 % al 40 %) (35).

La inmunización activa, primero de los niños pequeños con vacunas sencillas y más tarde de los lactantes menores de 6 meses con vacunas conjugadas, ha reducido espectacularmente la incidencia de enfermedades invasivas en casi un 100 %.

A los pocos años de la inclusión de la vacuna contra Hib en los programas de inmunización infantil de rutina en más de 90 países (entre ellos países europeos, norteamericanos, latinoamericanos, Sudáfrica y Arabia Saudita) la enfermedad invasiva por Hib ha sido

prácticamente eliminada. La incidencia informada se ha reducido a entre <1 a $5/100.000$ en niños menores de cinco años (36). La mayor parte de la enfermedad invasiva por Hib se produce en entornos con recursos limitados donde no se utiliza sistemáticamente la vacuna conjugada contra Hib (35).

1.3.6 Hepatitis B

La necesidad de controlar la infección por hepatitis B se ha reconocido como un importante objetivo de salud pública. En la década de los ochenta, una estrategia que limitaba la vacunación a los individuos que presentaban un riesgo de infección elevado no logró reducir la incidencia de Hep B, posiblemente porque la mayoría de las personas involucradas no tenían acceso a la vacunación o no pudieron ser identificadas como individuos de alto riesgo. En 1992, la asamblea de la OMS respaldó la inmunización universal de lactantes contra la Hep B. En 2008, 177 países habían incluido la vacunación contra la hepatitis B en su programa nacional de inmunización, entre ellos la mayoría de los países de Asia oriental y sudoriental, las islas del Pacífico, Australia, Norteamérica y Latinoamérica, Europa occidental y Oriente Medio.

El mundo se puede dividir en 3 patrones distintos para el endemismo de la Hep B según su prevalencia: alta ($>8\%$, como el sudeste de Asia, África, incluida Sudáfrica, China, la costa del Ártico, etc.), media (2% al 8% , como Europa oriental y Oriente Medio, incluidos Turquía, Egipto, Marruecos) y baja ($<2\%$, como Europa septentrional, EE. UU., Australia y América Latina, incluidos Colombia, Argentina, México y Venezuela). Esta clasificación está basada en la tasa de portadores crónicos de Hep B y en la prevalencia de marcadores serológicos de Hep B de infección crónica. La prevalencia de infección crónica más elevada se ha registrado en Gambia con un 36% . En las regiones de alto endemismo, la mayoría de las infecciones de Hep B se producen en el período perinatal ($>20\%$ de todas las infecciones) y en la infancia temprana ($>60\%$ de todas las infecciones), poniendo a las personas infectadas en mayor riesgo de enfermedad crónica y sus secuelas. Los lactantes infectados por Hep B al nacer tienen entre un 70% y un 90% de probabilidades de convertirse en portadores crónicos de Hep B. Se estima que aproximadamente el 75% de los 350 millones de portadores crónicos de Hep B del mundo viven en estas regiones hiperendémicas, donde las tasas de positividad para el HBsAg pueden alcanzar el 35% . A nivel mundial, se estima que 1 millón de muertes anuales son atribuibles a cirrosis y carcinoma hepatocelular asociados con Hep B (37).

En las regiones de bajo endemismo (con una prevalencia en la población general de $<2\%$), como Estados Unidos y Europa, menos del 10% de las infecciones totales se producen en las poblaciones perinatal (lactantes <1 año) e infantil temprana (1 a 4 años). En Europa, las tasas de portadores de Hep B suelen ser del 2% al 7% pero varían mucho, desde $<1\%$ en Escandinavia y en el Reino Unido (RU) hasta un 18% en Albania (23).

Hay vacunas contra la hepatitis B autorizadas en aproximadamente un 75% de los países y pueden inducir una respuesta de Ac protectores en aproximadamente el 95% de los sujetos sanos jóvenes tras un régimen de 3 dosis.



1.4 Panorama del programa de desarrollo clínico

El PDC se creó para abarcar los diferentes calendarios existentes en el área internacional. El enfoque general de la evaluación de la vacuna Hexaxim ha consistido en comparar Hexaxim con vacunas actualmente autorizadas (tratamiento de referencia) utilizando diseños de estudio de no inferioridad con calendarios de primovacunación indicativos del mercado internacional en general.

Antes del desarrollo de Hexaxim, sanofi pasteur evaluó el HBsAg recombinante (rHBsAg) producido en la levadura *Hansenula polymorpha* en 2 estudios clínicos, PAL02 y PAL03, utilizando el antígeno Hep B como vacuna independiente en comparación con Engerix B (12). Estos estudios de fase III tuvieron diseños aleatorizados, comparativos y con observador ciego: uno en Argentina (344 participantes de 10–15 años, 10 µg HBsAg/dosis) y otro en Uruguay (344 participantes de 16–45 años, 20 µg HBsAg/dosis). Los resultados clínicos de estos estudios confirmaron los perfiles de seguridad e inmunogenicidad del nuevo antígeno independiente de Hep B utilizando ambos calendarios de administración. Se seleccionaron para posterior desarrollo los 10 µg por dosis. No se llevaron a cabo estudios adicionales relacionados con la dosis en seres humanos (38).

La no inferioridad de las respuestas de Ac a Hexaxim fue analizada en todas las series primarias (excepto en el estudio de seguridad a gran escala A3L04) como se indica en la figura 1.1. Los márgenes de no inferioridad clínica (es decir, la delta máxima aceptada para las diferencias entre los grupos de control de Hexaxim) fueron los mismos para todos los estudios clínicos y se establecieron de acuerdo con los márgenes aceptables que ya se usan para este tipo de vacuna combinada^a. En los estudios A3L02 (2, 4 y 6 meses) y A3L15 (6, 10 y 14 semanas), se analizaron todos los Ag contenidos en Hexaxim para determinar su no inferioridad. En los demás estudios, se determinó la no inferioridad de respuestas de Ac seleccionadas, mientras que las respuestas de los antígenos restantes de estos estudios fueron solamente descriptivas.

- Fase I: 1 estudio (A3L01) (39)
- Fase II: 1 estudio (A3L02) (40)
- Fase III, serie primaria: 6 estudios en lactantes (A3L04 (41), A3L10 (42), A3L11, A3L12 (43), A3L15 serie primaria [ps] (44), A3L17)
- Fase III, refuerzo: 4 estudios en niños pequeños (A3L16, A3L15, refuerzo [bo], A3L21, A3L22 (42))

Se estudiaron varios calendarios de inmunización:

- Serie primaria, 6, 10 y 14 semanas, calendario PAI (45)
- Serie primaria, 2, 3 y 4 meses.
- Serie primaria, 2, 4 y 6 meses.

^a Los márgenes se establecieron en un límite δ de no inferioridad del 10 % para todos los antígenos salvo el del poliovirus, que se estableció en el 5 %, como requiere la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EE. UU. para otras vacunas combinadas de sp.

