

19^o CUERPO

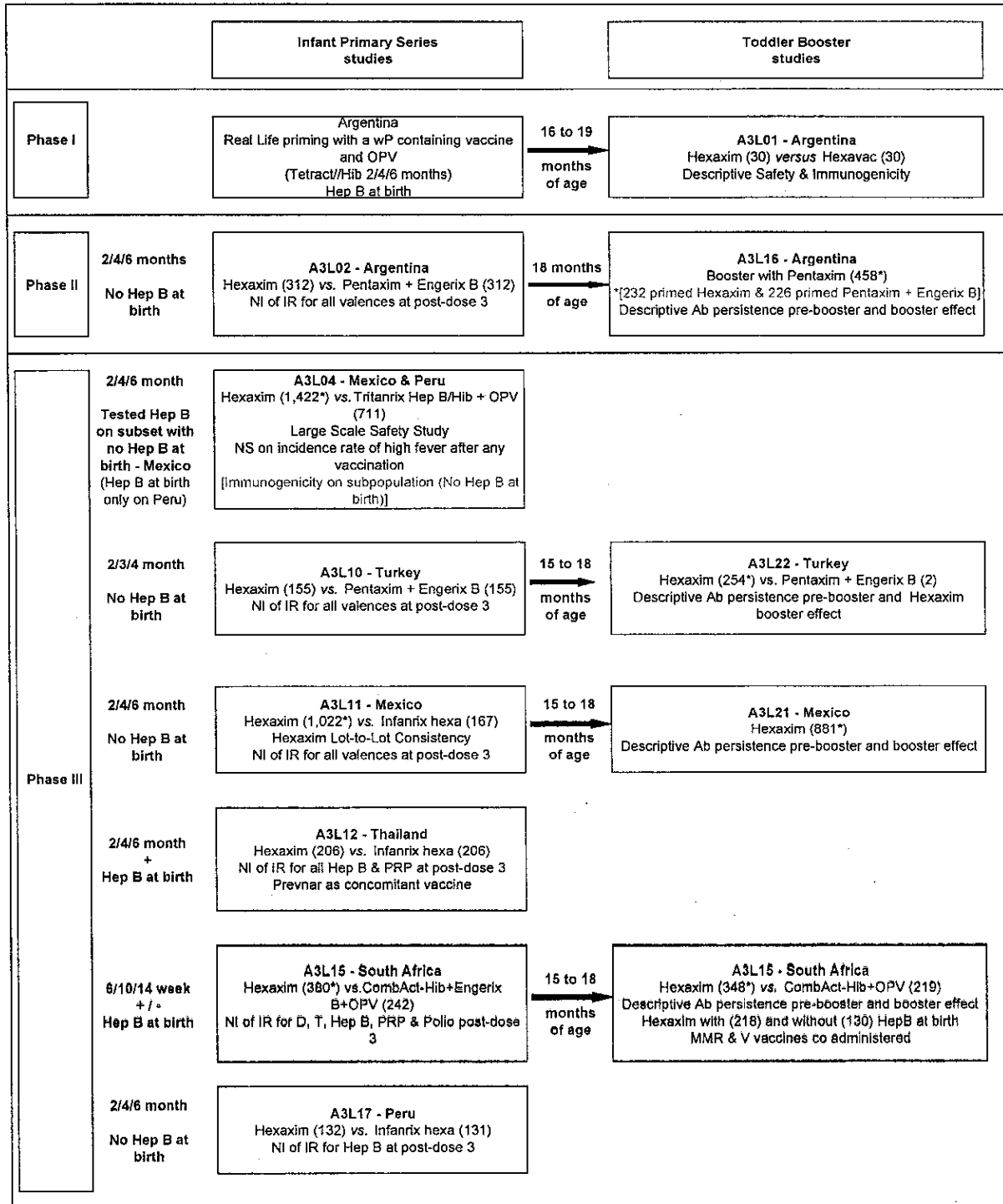


UC129866789
CLIENTE 748
DOCADEA 221791

22767-11-1

- Refuerzo, 15-19 meses.

Figura 1.1: Resumen de los estudios del plan de desarrollo clínico de Hexaxim incluidos en el CTD



Nb of subjects are presented on ITT
NI : Non inferiority
NS : Non superiority
IR : Immunoresponses



Se han utilizado varios lotes de la misma formulación inicial de Hexaxim (producto final llenado) para llevar a cabo la serie de estudios que constituyen el programa de desarrollo clínico actual. Los números de lote de los diferentes lotes utilizados en los estudios clínicos se presentan en 2.7.3 Resumen de eficacia, tabla 1.1, y se detallan en 3.2.P Producto medicinal.

La demostración de respuestas inmunológicas satisfactorias con el calendario más desfavorable (6, 10, 14 semanas (45)) se podría extrapolar a calendarios menos condensados (46). El documento de solicitud de Hexaxim respalda todos los calendarios intermedios desde 6, 10 y 14 semanas hasta 2, 4 y 6 meses (incluyendo el calendario de 2, 3 y 4 meses, que se estudia en el presente documento de solicitud). Se evaluó también Hexaxim con o sin vacunación contra Hep B administrada al nacer, lo cual refleja las diferencias de los calendarios de la serie primaria recomendados en los países destinatarios para incluir la administración concomitante con otras vacunas pediátricas comunes. Es importante recordar que el calendario PAI es óptimo para el control acelerado de enfermedades pero es el más exigente en cuanto al desarrollo de respuestas inmunógenas. Este calendario se utiliza principalmente en áreas cubiertas por el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF)/OMS en todo el mundo, frecuentemente respaldado por la Alianza Global para las Vacunas y la Inmunización (GAVI), y está adaptado principalmente para países africanos y asiáticos en vías de desarrollo (47), (48), (49). Luego se podrían recomendar dosis de refuerzo tras el calendario PAI (50), (51).

Se utilizaron diferentes vacunas de control durante el desarrollo clínico, como sigue:

- Vacunas comerciales aP (Hexavac [A3L01], Pentaxim [A3L02, A3L10], Infanrix hexa [A3L11, A3L12, A3L17]) o wP (Combact-Hib [A3L15], Tritanrix-HepB/ Hib [A3L04]).
- Vacuna independiente contra Hep B (Engerix B) o vacunas pediátricas combinadas con Hep B (vacunas con Hep B basadas en wP [Tritanrix-HepB/ Hib] y vacunas con Hep B basadas en aP [Infanrix hexa]).

El diagrama de flujo de todos los estudios completados que constituyen el presente documento de solicitud se resume en la tabla 1.2.

La evaluación del perfil de seguridad de Hexaxim fue uno de los objetivos para todos los estudios del PDC de Hexaxim (sin incluir el estudio A3L16). Aunque la recopilación de los datos de seguridad ha evolucionado a lo largo del desarrollo clínico, los momentos de medición y los criterios de valoración principales siguieron siendo lo bastante similares como para permitir la realización de un análisis integrado con todos los estudios completados que forman parte del documento de solicitud y que utilizaron Hexaxim como vacuna de prueba. Una de las ventajas de un perfil de seguridad integrado de los resultados para Hexaxim es que mejora la precisión de la frecuencia de AE informados, la detección de cualquier señal de seguridad y la evaluación de la seguridad en subgrupos ampliados de la población.

Un total de 5553 sujetos constituyen la población de los estudios de la serie primaria para la población del conjunto de análisis de seguridad (SafAS, que cubre las ramas de Hexaxim y de las vacunas de control).

El perfil de seguridad disponible para el análisis integrado de la población SafAS de Hexaxim consta de:

- 3897 sujetos que han recibido por lo menos 1 dosis en la serie primaria (lactantes) o^a en el refuerzo (niños pequeños)
- 3631 lactantes que recibieron al menos 1 dosis en la serie primaria.
- 3434 lactantes que recibieron una serie primaria completa de 3 dosis.
- 1511 niños pequeños que recibieron una dosis de refuerzo (incluyendo los sujetos primovacunados con una vacuna de control en los estudios A3L21 y A3L22).

El tamaño de la base de datos de seguridad permite la detección de eventos adversos que se producen con una tasa del 0,1 % (<1/1000 [0,1 %]).

El análisis integrado de inmunogenicidad se centra principalmente en comparaciones de estudios individuales en términos de calendarios de inmunización, antecedentes de inmunización (en el caso de los estudios de refuerzo), poblaciones estudiadas, uso de vacunas concomitantes y si los sujetos recibieron o no la vacuna contra la hepatitis B al nacer. No obstante, además de las comparaciones de los estudios individuales, se agruparon los datos de 4 estudios en los que se utilizó el mismo calendario a los 2, 4 y 6 meses; asimismo, se realizó un análisis integrado (solo descriptivo) con los datos agrupados para proporcionar una estimación más precisa de la inmunogenicidad de Hexaxim en la población estudiada, para cada antígeno. Todos los lotes utilizados para esos estudios emplearon la misma formulación de Hexaxim.

El perfil de inmunogenicidad disponible para el análisis integrado de la población PP consta de:

- 1947 lactantes que recibieron 3 dosis en la serie primaria.
- 641 niños pequeños que recibieron una dosis de refuerzo.

^a La Tabla 1.2 representa datos de estudios individuales y no los datos del análisis integrado.

Tabla 1.2: Panorama esquemático del plan de desarrollo clínico de Hexaxim (estudios individuales)


Estudio clínico	Serie primaria						Refuerzo		
	INMUNOGENICIDAD			SEGURIDAD	INMUNOGENICIDAD		SEGURIDAD	INMUNOGENICIDAD	
	Calendario de administración	No inferioridad	Uniformidad entre lotes		Adm. conc.	Calendario de administración		Adm. conc.	
A3L01		N/A		N/A	N/A	√ 16-19 m n = 30	N/A	√ n = 30	
A3L02/A3L16	2, 4 y 6 m Sin Hep B al nacer	√ n = 260	N/A	N/A	N/A	(refuerzo de Pentaxim solamente)	N/A	N/A	
A3L11/A3L21	2, 4 y 6 m Sin Hep B al nacer	√ n = 695	√□ n = 695	N/A	N/A	√ 15-18 m n = 177*	N/A	√ n = 881	
A3L17	2, 4 y 6 m Sin Hep B al nacer	√ n = 132	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	
A3L12	2, 4 y 6 m + Hep B al nacer	√ n = 189	N/A	√□ n = 189 Prevenir	N/A	N/A	N/A	N/A	
A3L04	2, 4 y 6 m Sin Hep B al nacer	√ n = 183	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	
A3L10/A3L22	2, 3 y 4 m Sin Hep B al nacer	√ n = 145	N/A	N/A	N/A	√ 15-18 m n = 114*	N/A	√ n = 252	
A3L15	6, 10 y 14 semanas + / - Hep B al nacer	√ n = 220	N/A	N/A	N/A	√ 15-18 m n = 320	√ n = 320 MMR y V	√ n = 348	
TOTAL	-	1824	695	189	3630	641	320	1511†	

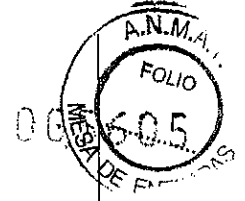
Datos de inmunogenicidad: PP; datos de seguridad: SafAS

* Grupo de serie primaria de Hexaxim con vacunación de refuerzo con Hexaxim

√ parámetro estudiado
† o 1276 si se excluyen los sujetos primovacunados con la vacuna de control durante la serie primaria y que recibieron Hexaxim como refuerzo.

TOXANA MONTIEL
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.



Se utilizaron correlatos de protección aceptados para evaluar la no inferioridad de las respuestas de Ac. Estos parámetros (valores de corte específicos de la respuesta inmunitaria) están bien establecidos para los antígenos de D, T, tipos de poliovirus, hepatitis B e Hib (52), (53). Un indicador indirecto de protección es el nivel de un marcador inmunológico en la población inmunizada que sustituye al verdadero correlato (desconocido o no establecido) (54). Para los antígenos de tos ferina se utilizan indicadores indirectos de protección.

En resumen, como en muchas vacunas, la eficacia se deduce de los datos de respuesta inmunitaria obtenidos de los diferentes antígenos activos que constituyen la vacuna. No se ha llevado a cabo ningún ensayo de eficacia formal para Hexaxim. Se utilizó la inmunogenicidad como criterio de valoración primario (no inferioridad) en todos los estudios (salvo en el estudio de seguridad a gran escala A3L04 y en el estudio de uniformidad lote a lote A3L11).

Para el análisis de seguridad, las reacciones adversas (AR) en el lugar de la inyección (dolor en el lugar de la inyección, eritema en el lugar de la inyección, hinchazón en el lugar de la inyección e hinchazón extensa de una extremidad) y sistémicas (fiebre, llanto, vómito, anorexia, irritabilidad y somnolencia) eran predecibles y por lo tanto se analizaron como reacciones solicitadas. Todos los eventos adversos (AE) no solicitados fueron recabados poco después de cualquier inyección individual (AE inmediatos no solicitados) y durante la participación de cada sujeto en el estudio (con el período de seguimiento predefinido después de cada vacunación y tras la terminación del período completo de la serie primaria o del refuerzo). Se prestó atención a los eventos adversos de interés especial (AESI, p. ej., convulsiones no febriles) y a los eventos adversos graves (SAE), entre ellos la muerte.

Para todos los estudio de fase III, los datos de seguridad fueron monitoreados por un Comité Independiente de Monitoreo de Datos (IDMC) (2.7.4. Resumen de seguridad clínica, sección 1.1.2). El IDMC consta de cuatro miembros permanentes que son expertos en los siguientes campos: pediatría, enfermedades infecciosas pediátricas, vacunología, bioestadística y metodología de estudios clínicos (todos los miembros son independientes del proyecto de Hexaxim y han declarado que no tienen ningún conflicto de intereses). La misión del IDMC es revisar, de forma continua, los datos de seguridad no enmascarados disponibles (entre ellos los SAE) durante reuniones específicas y revisar los formularios 1 de SAE/CIOMS para detectar los SAE mortales, potencialmente mortales y posiblemente relacionados. El IDMC ofrece recomendaciones para continuar/modificar/interrumpir/detener el estudio o el proyecto derivadas de su análisis de los datos de seguridad. Todas las recomendaciones fueron que se continuaran los estudios y el proyecto según lo planeado por el patrocinador.

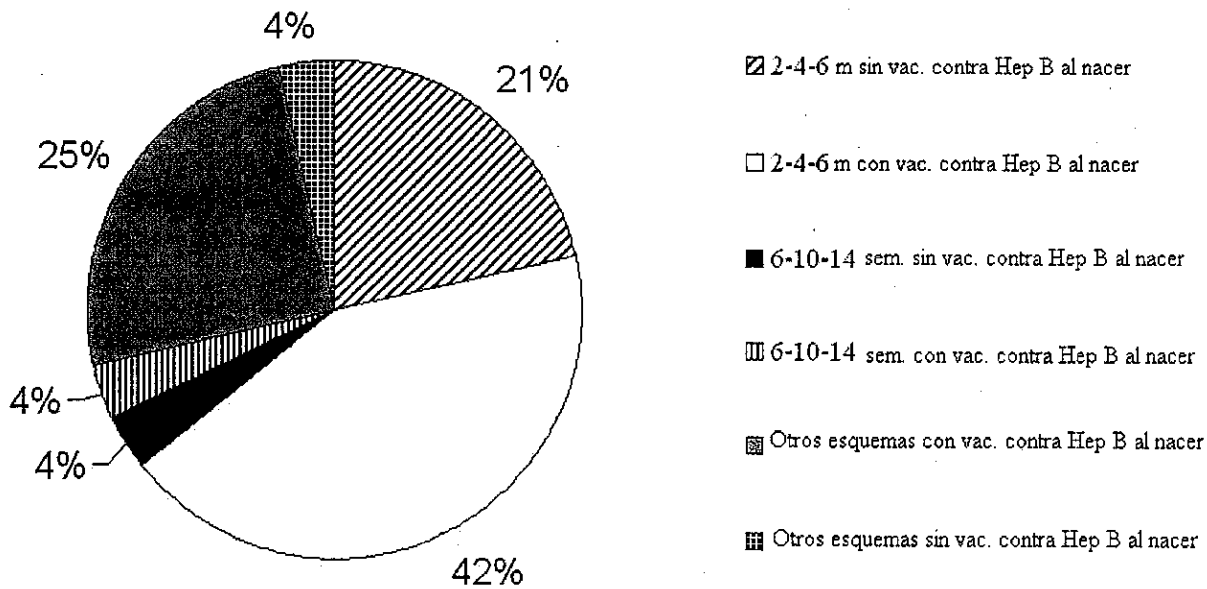
Todos los orígenes étnicos (caucásicos, negros, hispanos y asiáticos) estaban representados para las evaluaciones de seguridad e inmunogenicidad durante el programa de desarrollo clínico de Hexaxim (se presentan más datos en la sección 4.3.6 para inmunogenicidad y en la sección 5.3.3 para seguridad).

Los calendarios de vacunación evolucionan en diferentes áreas del mundo y con la adopción de vacunas de nueva creación. En la figura 1.2 se presentan cifras obtenidas de datos de la OMS (consultadas el 21 de diciembre de 2009) sobre la distribución de recomendaciones para los calendarios de inmunización pediátrica en los países destinatarios para la autorización de Hexaxim. En general se concede una importancia creciente al calendario de inmunización de 2, 4 y 6 meses a nivel internacional.



Para respaldar una indicación para una dosis de refuerzo de Hexaxim durante el 2.º año de vida, se evaluó la seguridad e inmunogenicidad de Hexaxim en niños pequeños de entre 15 y 18 meses de edad, que siguieron la serie primaria para el estudio A3L15 ps (A3L15 bo), el estudio A3L10 (estudio de refuerzo A3L22) y el estudio A3L11 (estudio de refuerzo A3L21). Se eligieron estas series primarias debido a sus diferentes calendarios de vacunación (vea la figura 1.2).

Figura 1.2: Resumen de calendarios de inmunización de la serie primaria en países destinatarios para Hexaxim



Los porcentajes representan la proporción de países destinatarios (mercado público) que cumplen con el calendario de inmunización especificado.

Dos estudios estaban en curso en el momento de la presentación del dossier:

- A3L24: estudio de uniformidad lote a lote utilizando un calendario de 2, 4 y 6 meses en lactantes latinoamericanos y administrado de forma concomitante con vacunas antineumocócicas conjugadas (Prevenar) y vacuna contra rotavirus (Rotarix™). En este estudio se evaluó la formulación de Hexaxim con excipientes optimizados. Los datos clínicos se consideran una confirmación; no se prevén diferencias de los resultados de seguridad e inmunogenicidad.
- A3L26: estudio de seguimiento a largo plazo de Ac a los 3,5 y 4,5 años de edad en la población de la cohorte del estudio A3L15.

1.5 Cumplimiento de las directrices de las Buenas Prácticas Clínicas

Los estudios se llevaron a cabo de conformidad con las recomendaciones de la Declaración de Helsinki (revisiones válidas en el momento del estudio) y de las Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH), y con los requisitos nacionales y locales aplicables.

Los estudios clínicos se diseñaron de conformidad con las directrices de la EMA y de la OMS sobre evaluación clínica de nuevas vacunas (46), (55).

1.6 Resumen de interacciones normativas

La EMA no estableció ninguna interacción de asesoramiento científico.

2 Panorama de los estudios de biofarmacéutica

Hexaxim es una vacuna adyuvada que se administra por inyección intramuscular (IM) y contiene una cantidad establecida de sustancias activas (vea la tabla 1.1). Generalmente se llevan a cabo estudios biofarmacéuticos para los nuevos productos medicinales. De acuerdo con la *Guideline on Clinical Evaluation of New Vaccines* (guía para la evaluación clínica de vacunas nuevas) (CHMP/VWP/164653/2005), por lo general no se requieren estudios farmacocinéticos (incluidos los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia) para las vacunas. Por lo tanto, las secciones de este expediente de solicitud que se describen a continuación no se llenaron:

- Sección 5.3.1.1 Informes del estudio de disponibilidad biológica (BA)
- Sección 5.3.1.2 Informe comparativo del estudio de BA y del de equivalencia biológica (BE)
- Sección 5.3.1.3 Informes del estudio de correlación *in vitro* - *in vivo*

3 Panorama de los estudios de farmacología y farmacocinética clínicas

De acuerdo con la *Guideline on Clinical Evaluation of New Vaccines* [guía para la evaluación clínica de vacunas nuevas] (CHMP/VWP/164653/2005), por lo general no se requieren estudios de farmacocinética (es decir, de absorción, distribución, metabolismo y excreción) para las vacunas. No se ha compilado información sobre el perfil farmacocinético (FC) de los componentes del producto tras su administración, debido a la naturaleza del producto, su composición (es decir, cantidad de principio activo en la dosis inyectada) y la vía de administración (IM). Por lo tanto, las secciones de este expediente de solicitud que se describen a continuación no se llenaron:

- 5.3.2 Informes de estudios pertenecientes a la farmacocinética con uso de biomateriales humanos
- 5.3.3 Informes de estudios farmacocinéticos humanos



- 5.3.4 Informes de estudios farmacodinámicos (FD) humanos

Hexaxim incluye un adyuvante bien conocido, hidróxido de aluminio. El hidróxido de aluminio mejora la respuesta inmunitaria y es beneficioso para garantizar una buena respuesta inmunitaria. La cantidad de aluminio que contiene Hexaxim ($600 \mu\text{g Al}^{+3}$ /dosis de 0,5 mL) no supera la de otras vacunas comercializadas, que pueden contener hasta 1,25 mg por dosis de conformidad con los requisitos de la monografía 0153 de la Farmacopea Europea.

Con base en la bibliografía, se ha detectado antigenuria en algunos casos tras la administración de una vacuna que contiene el antígeno Hib (56), (57). La única implicación clínica es que la detección de antígeno en la orina puede carecer de valor diagnóstico en presuntos casos de enfermedad por Hib producida en el plazo de 2 semanas desde la inmunización. No se llevó a cabo ninguna evaluación específica para el expediente de Hexaxim ya que este hallazgo carece de importancia clínica.

El perfil farmacológico de Hexaxim está representado por su perfil de inmunogenicidad y, como en el caso de muchas vacunas, la eficacia se deducirá de los datos de inmunogenicidad. No se ha generado ningún estudio del efecto de respuesta a la dosis a través de este programa ya que los conocimientos para la administración de casi todos los antígenos que componen Hexaxim están bien establecidos mediante las experiencias clínicas y posteriores a la comercialización con Pentaxim. No se llevó a cabo ningún estudio de determinación de dosis para el nuevo antígeno Hep B. Las vacunas que contienen Hep B suelen formularse con 3 a $40 \mu\text{g}$ de rHBsAg por mililitro, y para las vacunas indicadas para lactantes/niños pequeños su contenido varía entre 1,5 y $10 \mu\text{g}$ por dosis (58). Los estudios de respuesta a la dosis (59) y los estudios aleatorizados comparativos entre 2 vacunas con rHBsAg derivado de levaduras (60), (61), (62), han mostrado repetidamente que una dosis de $10 \mu\text{g}$ de rHBsAg es el contenido antigénico óptimo que debe utilizarse en las vacunas para lactantes y niños pequeños. Además, para todas las vacunas combinadas que contienen valencia de Hep B evaluadas en seres humanos, el HBsAg, cuando se utiliza con el mismo contenido que las vacunas independientes contra Hep B, sigue siendo lo suficientemente inmunogénico como para inducir niveles protectores de anticuerpos contra el antígeno de superficie de la Hep B. (63), (64).

Para la mayoría de los antígenos contenidos en Hexaxim, se han utilizado correlatos serológicos de protección para inferir la eficacia clínica, como se describe en la sección 4.1.

Los análisis serológicos utilizados para documentar la respuesta inmunitaria inducida por las vacunas en los estudios clínicos fueron realizados por el Departamento de Inmunología Clínica Global (GCI) de Sanofi Pasteur Inc. (Swiftwater, EE. UU.), o por un laboratorio contratista cualificado bajo la responsabilidad de GCI. La descripción detallada de los análisis y de sus rendimientos asociados se presenta en las secciones 2.7.2 Resumen de estudios de farmacología clínica como resumen y 5.3.5.4 Otros informes de estudios. Los análisis utilizados para documentar las respuestas inmunitarias a los antígenos contenidos en Hexaxim, en las diferentes vacunas de control con valencias coincidentes y vacunas administradas conjuntamente, se enumeran a continuación:

- Difteria
 - Prueba de inhibición micrometabólica con células Vero e indicador de pH para el desarrollo (MIT-pH).

- Prueba de inhibición micrometabólica con células Vero y colorante cristal violeta para el desarrollo (MIT-CV).
- Tétanos
 - Enzimo inmunoensayo adsorbente (ELISA).
- Tos ferina
 - ELISA de toxina pertúsica (PT) y FHA.
- Poliovirus
 - Prueba de inhibición micrometabólica con poliovirus de tipo salvaje y células Vero (MIT-WT).
 - Prueba de inhibición micrometabólica con cepas Sabin de poliovirus y células HEp2 (MIT-Sa).
- Hepatitis B
 - Radioinmunoanálisis (RIA) AUSAB®
 - VITROS ECi anti-HBs
- *Haemophilus influenzae* tipo b
 - RIA con fosfato de polirribosil ribitol (PRP).
 - ELISA para PRP
- Sarampión, parotiditis, rubéola y varicela (MMR y V).
 - Kit ELISA Enzygnost® de Dade Behring contra IgG de sarampión.
 - Kit ELISA Enzygnost® de Dade Behring contra IgG de parotiditis.
 - Kit ELISA Enzygnost® de Dade Behring contra IgG de rubéola.
 - Kit ELISA Enzygnost® de Dade Behring contra IgG de varicela.
 - Prueba de neutralización por reducción de placas (PRNT) contra sarampión y parotiditis.
 - Anticuerpo fluorescente para antígeno de membrana (FAMA) contra el virus de varicela zóster.

Siempre que se aplicaron cambios a los análisis serológicos (sustitución por un método diferente o nuevo), se llevaron a cabo estudios de concordancia para estos análisis para justificar el cambio y para evaluar la relación entre los dos métodos y los laboratorios. Se demostró la concordancia para los análisis de difteria, hepatitis B y Hib, pero no para los análisis de poliovirus. Los resultados de difteria, hepatitis B y Hib son, por lo tanto, comparables entre todos los estudios. En cuanto a los resultados de poliovirus, todos los estudios tienen resultados de poliovirus comparables entre ellos excepto el A3L10 (los resultados generados con la MIT-Sa en el estudio A3L10 son, por término medio, más de una dilución doble más bajos que los resultados generados con el análisis MIT-WT en otros estudios). Teniendo en cuenta los elevados índices de seroprotección contra poliovirus así como la elevada magnitud de las respuestas contra poliovirus revelada por los GMT en Hexaxim y en el grupo de control en el estudio A3L10, cualquier posible diferencia podría carecer de importancia clínica. Además, cualquier comparación crítica se debe realizar dentro de los límites de un estudio controlado donde se puedan evaluar

objetivamente criterios de valoración predeterminados (compartidos entre grupos de tratamiento aleatorizados) utilizando los mismos criterios de análisis. El impacto sobre la comparabilidad de los resultados para cada antígeno individual y por estudios se desarrolla aún más en la sección 4.3. Para obtener más datos sobre los estudios de concordancia y su interpretación, vea la sección 5.3.5.4 Otros informes de estudios y 2.7.2 Resumen de estudios de farmacología clínica, sección 5.4.2.5.

4 Panorama de la eficacia

Se evaluó la eficacia (inmunogenicidad) de Hexaxim o de una vacuna pentavalente después de la serie primaria con Hexaxim utilizando los datos provenientes de 12 estudios clínicos (11 informes de estudios^a), 7 estudios en lactantes y 5 estudios en niños pequeños. Todos los CSR individuales están incluidos en:

- 5.3.5.1 Informes de estudios clínicos controlados pertinentes para la indicación propuesta (A3L01, A3L02, A3L04, A3L10, A3L11, A3L12, A3L15 serie primaria, A3L15 refuerzo y A3L17)
- 5.3.5.2 Informes clínicos no controlados (A3L16, A3L21 y A3L22)

Este producto no se ha aprobado en ningún estado miembro de Europa ni en ningún país que esté fuera de la Comunidad Europea. Por lo tanto, la sección 5.3.6 Informes de la experiencia postcomercialización no se llenó.

Para la sección 5.3.7 Cuadernos de recolección de datos y listas de pacientes individuales, no se proporcionan los Cuadernos de recolección de datos, sin embargo, el solicitante se compromete a presentar los cuadernos de recolección de datos cuando se le soliciten en un lapso no mayor a 48 horas. Las Listas de pacientes individuales se presentan en los apéndices de cada uno de los informes de estudio clínico.

Todos los estudios tenían criterios de valoración de inmunogenicidad y se llevaron a cabo a lo largo de un periodo de unos 5 años (desde enero de 2004 hasta mayo de 2009). Se llevaron a cabo estudios clínicos en diferentes países en todos los continentes destinatarios y cubriendo todos los orígenes étnicos objetivo.

Los datos representan los calendarios de vacunación utilizados con más frecuencia (en presencia o no de vacunación contra Hep B al nacer), comparación con las vacunas combinadas más comunes, diferentes antecedentes de inmunización para los estudios de refuerzo y vacunas pediátricas comúnmente se administran de forma concomitante.

Los 12 estudios clínicos se subdividieron y se describieron como serie primaria y refuerzo. Se han presentado también datos individuales de inmunogenicidad para cada estudio, y antígeno por antígeno en todos los estudios.

El plan de análisis integrado aplicado para la inmunogenicidad (IAP-I) se detalla en la sección 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad y se resume en la sección 2.7.3

^a Uno de los protocolos de estudio (A3L15) cubrió tanto la serie primaria como el refuerzo posterior. Así, los 12 estudios que constituyen el PDC de Hexaxim están informados en 11 informes de estudio clínico.

Resumen de eficacia clínica, sección 1.3.1. El IAP-I se centró en la comparación de estudios individuales. El IAP-I cubre 5 objetivos para presentar una evaluación exhaustiva y para examinar los datos desde varios puntos de vista:

- Objetivo 1: resumir las comparaciones (pruebas de no inferioridad) de Hexaxim frente a la vacuna de control con licencia.
- Objetivo 2: presentar una comparación descriptiva de la inmunogenicidad entre Hexaxim y los grupos de control para los estudios de la serie primaria y para los estudios de refuerzo.
- Objetivo 3: describir el perfil de inmunogenicidad general de Hexaxim.
- Objetivo 4: resumir las comparaciones de inmunogenicidad entre 3 lotes de Hexaxim.
- Objetivo 5: describir el rendimiento de Hexaxim cuando se administra de forma concomitante con otra vacuna.

Para todos los objetivos del IAP-I, se presentaron IC del 95 % para los parámetros de inmunogenicidad. Para los objetivos 2, 3 y 5 no se llevaron a cabo pruebas estadísticas entre grupos.

4.1 Introducción

Se presenta un listado tabular de todos los estudios clínicos en la sección 2.7.3 Resumen de eficacia clínica, tabla 1.1.

La respuesta inmunitaria a Hexaxim fue evaluada en diversos calendarios de vacunación:

- 6, 10 y 14 semanas, serie primaria de 3 dosis seguida de una 4.^a dosis de refuerzo a los 15-18 meses.
- 2, 3 y 4 meses, serie primaria de 3 dosis seguida de una 4.^a dosis de refuerzo a los 15-18 meses.
- 2, 4 y 6 meses, serie primaria de 3 dosis seguida o no de una 4.^a dosis de refuerzo a los 15-18 meses.
- 4.^a dosis de refuerzo a los 15-19 meses.

Aunque se estudió la vacunación de serie primaria y del refuerzo con Hexaxim durante los primeros 19 meses de vida, la razón para usar Hexaxim en niños de 18 meses de edad hasta su 2.^o cumpleaños tiene la intención de permitir que los niños pequeños no vacunados o infravacunados reciban una serie primaria y un refuerzo, según las recomendaciones oficiales aplicables. La ausencia de vacunación o la subvacunación se pueden producir, por ejemplo, cuando los niños emigran de países con programas de vacunación incompletos o por retrasos debidos a enfermedades, traslados o visitas incompletas a un profesional de la salud.

Los antígenos que constituyen Hexaxim se analizaron para determinar su no inferioridad en comparación con las vacunas de control en los calendarios de inmunización más condensados de

6, 10 y 14 semanas (estudio A3L15^a) y en un calendario menos condensado de 2, 4 y 6 meses (estudio A3L02). Para todos los demás estudios, los antígenos seleccionados fueron ensayados solo una vez durante los diferentes estudios, como se describe en 2.7.3 Resumen de eficacia clínica, sección 2. La uniformidad clínica de Hexaxim fue evaluada en el estudio A3L11.

Se evaluó la administración concomitante con otras vacunas pediátricas en 1 serie primaria (Prevenar en el estudio A3L12) y en 1 refuerzo (MMR y varicela en el estudio A3L15), siguiendo los calendarios locales recomendados. Los datos de inmunogenicidad de Hexaxim y de MMR y V se resumieron para los antígenos contenidos en Hexaxim así como para los antígenos contenidos en las vacunas administradas de forma concomitante en 2.7.3 Resumen de eficacia clínica, sección 3.2.5.2. No hubo ningún estudio que comparase directamente las vacunas administradas de forma concomitante con y sin Hexaxim. En cambio, las respuestas a las vacunas administradas de forma concomitante se evaluaron principalmente con base en lograr índices de seroprotección aceptados (en su caso) o respuestas inmunitarias satisfactorias (p. ej., aumento de GMT).

Se utilizaron niveles de seroprotección bien establecidos para evaluar la respuesta inmunitaria a los antígenos de Hexaxim contra la difteria, el tétanos, el poliovirus, Hep B y Hib y para presentar indicadores de protección frente a la enfermedad. Para la difteria y el tétanos, los niveles de Ac $\geq 0,01$ UI/mL y $\geq 0,1$ UI/mL se asocian con los niveles seroprotectores mínimo y óptimo reconocidos, respectivamente, tras la vacunación de la serie primaria. Para el refuerzo, un nivel de Ac $\geq 1,0$ UI/mL se asocia con la persistencia a largo plazo de los Ac (19), (65). Para cada tipo de poliomiélitis, se considera que los títulos de Ac neutralizantes ≥ 8 (1/dil) protegen contra sus respectivas 3 cepas de poliovirus (7). Para la hepatitis B, se acepta un nivel de Ac de 10 mUI/mL como nivel mínimo de correlación con la protección a corto y a largo plazo (66). Para *Haemophilus influenzae* tipo b, unos niveles de Ac $\geq 0,15$ μ g/mL y $\geq 1,0$ μ g/mL se asocian con la protección a corto y a largo plazo, respectivamente (67).

Se describieron indicadores indirectos de protección para la tos ferina (aumento ≥ 4 veces, como se presenta en la sección 1.4) y en 2.7.3 Resumen de eficacia clínica, sección 1.3.2, se detallan otros criterios de valoración de la inmunogenicidad para cada estudio individual y también para el IAP-I.

Se llevaron a cabo análisis estadísticos en la población per protocolo (PP) y en la población de intención de tratamiento (ITT) para los informes individuales, y los resultados fueron en general similares. Solo se utilizó la población PP para resumir los datos de inmunogenicidad en el presente documento de solicitud.

4.2 Base de datos de inmunogenicidad: población evaluada y conjuntos de datos de inmunogenicidad

La población evaluada para el análisis de inmunogenicidad es un subconjunto de la población disponible para el análisis de seguridad. Posteriormente ciertas características de la base de datos son comunes a ambos conjuntos de datos.

^a Para este estudio en particular se evaluaron todos los antígenos excluyendo los antígenos de la tos ferina, ya que en A3L15 se estudió una vacuna wP combinada de control frente a Hexaxim, vacuna aP combinada.



Características comunes de la base de datos de inmunogenicidad/seguridad

Los sujetos inscritos en los estudios clínicos incluyeron lactantes y niños pequeños que estaban sanos en el momento de la inscripción. Los datos de los estudios clínicos estaban disponibles para sujetos de entre 6 semanas y 19 meses de edad. En todos los estudios hubo pequeñas diferencias en la distribución de sexos; en general, los porcentajes de niños y niñas eran comparables.

Un total de 3434 sujetos recibieron una serie primaria completa de 3 dosis de Hexaxim y un total de 1511 sujetos recibieron una dosis de refuerzo de Hexaxim, lo que corresponde a un total de 12.057 dosis de Hexaxim administradas.

Los estudios clínicos se diseñaron de conformidad con las directrices de la EMA y de la OMS sobre evaluación clínica de nuevas vacunas (46), (55).

- Todos los estudios de la serie primaria fueron aleatorizados para lograr una proporción preestimada aproximada de sujetos en los grupos.
- Los estudios de la serie primaria fueron diseñados como estudios con observador ciego (ya que la presentación de la vacuna Hexaxim era diferente de la de las vacunas de control). Fueron excepciones los estudios abiertos A3L02, A3L10 y A3L15 ps en los que hubo más de 1 vacuna de control.
- Para los estudios de refuerzo, cada sujeto tenía el mismo número de inclusión que le fue asignado aleatoriamente en el estudio de la serie primaria, siempre que fue posible. Esto se aplicó a todos los estudios de refuerzo salvo al A3L01 en el que la serie primaria no se llevó a cabo bajo condiciones de investigación.
- Se comparó Hexaxim con una vacuna de control con licencia que se consideraba la norma asistencial administrada durante el año y en el país donde se llevaba a cabo el estudio.
- En general, los criterios de inclusión y exclusión fueron en su mayoría uniformes en todos los estudios (para obtener más datos, vea 2.7.3 Resumen de eficacia clínica, sección 6, tablas 6.3 a 6.10).
- Ciertas poblaciones con deficiencia inmunitaria (p. ej., insuficiencia renal, trasplantados, etc.) no fueron estudiadas específicamente en los estudios clínicos. También se excluyó a los sujetos con inmunosupresión o inmunodeficiencia (por enfermedad o por tratamiento) para garantizar la coherencia entre las poblaciones estudiadas.
- El origen étnico se incluyó en la recolección de los datos demográficos.
- Los estudios se diseñaron para respaldar las declaraciones para Hexaxim que se describen en el Resumen de Características del Producto (RCP) actualmente propuesto.
- El tamaño de la base de datos se ajustó a los lineamientos internacionales (46)

Características específicas de la base de datos de inmunogenicidad

- En todos los estudios de la serie primaria y de refuerzo se extrajo una muestra de sangre para análisis de inmunogenicidad unos 30 días después de la vacunación. Para algunos estudios se extrajo una muestra de sangre antes de la vacunación. En los estudios de refuerzo se extrajeron