



2 muestras de sangre, una antes de la vacunación y otra después de la vacunación (aproximadamente 30 días).

- Los criterios de valoración elegidos para evaluar la eficacia inferida a través de la inmunogenicidad fueron los mismos en todos los estudios y se compararon con umbrales conocidos que tienen correlación con la protección o con indicadores indirectos que ya se habían utilizado para otras vacunas ya comercializadas.
- Todos los parámetros de inmunogenicidad evaluados ya se habían utilizado para otras vacunas comercializadas, lo que permitió comparaciones indirectas con datos históricos.
- El tamaño de la muestra para las comparaciones de no inferioridad entre Hexaxim y las vacunas de control se calculó utilizando índices de respuesta para el antígeno objetivo basados en la bibliografía o en estudios clínicos anteriores completados durante el programa de desarrollo.
- El margen 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
- Los análisis previstos se llevaron a cabo por lo general del modo especificado en el protocolo original. Se añadió un criterio de valoración adicional antes del bloqueo de la base de datos del estudio A3L15. Cualquier modificación de los planes de análisis originales fue sometida a seguimiento y comunicada en el CSR respectivo.

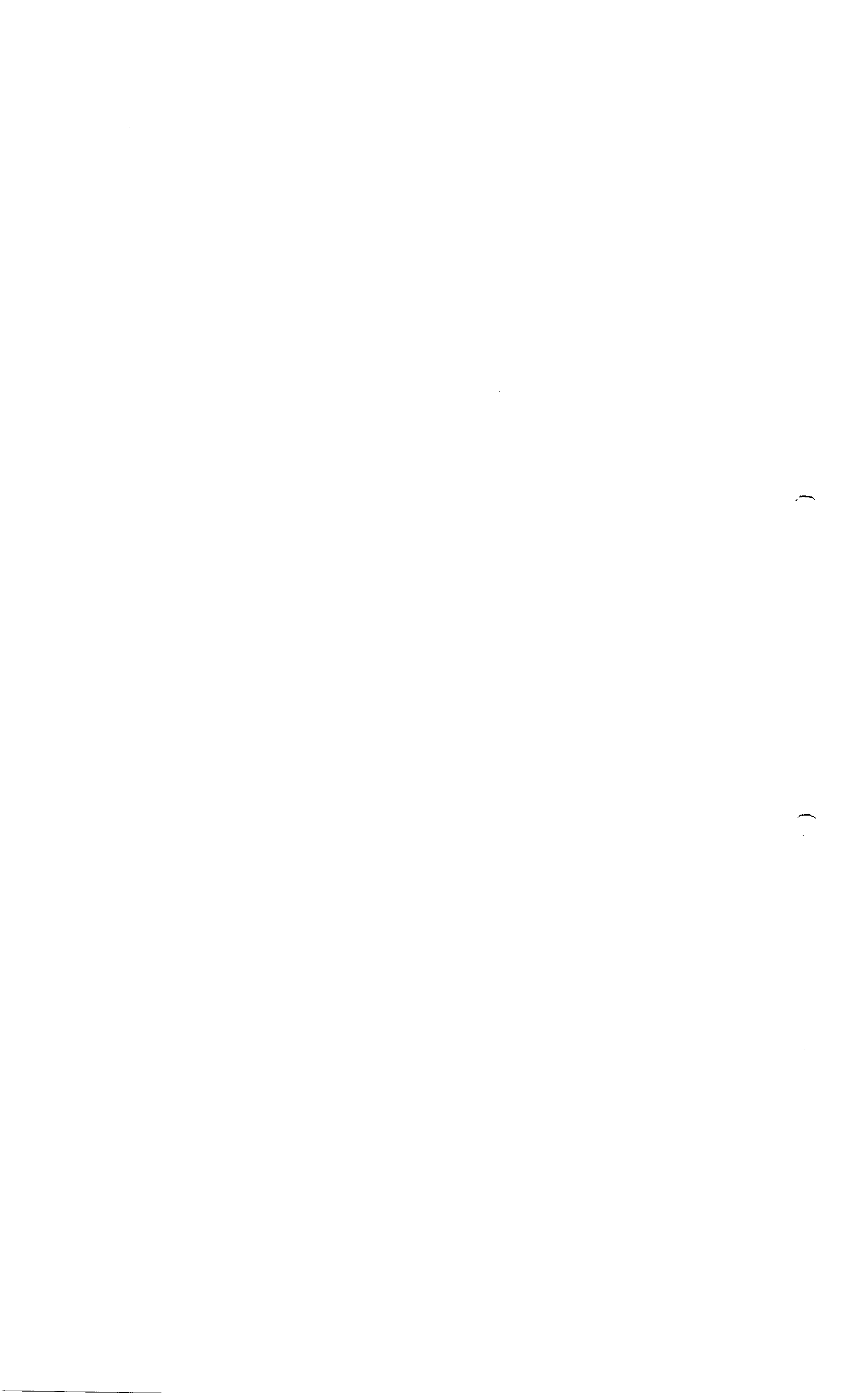
La base de datos del IAP-I de Hexaxim contiene 2399 lactantes que fueron incluidos en la población ITT y 1947 en la población PP; 711 niños pequeños fueron incluidos en la población ITT y 611 en la población PP.

Los datos de los estudios con diseños similares fueron agrupados cuando era posible para ofrecer una perspectiva general del perfil de inmunogenicidad en comparación con los resultados de los estudios individuales. Los datos son descriptivos y no se llevaron a cabo análisis adicionales.

En la mayoría de los estudios clínicos de refuerzo, solo se administró Hexaxim como dosis de refuerzo. Solo 1 estudio de refuerzo utilizó vacunas de control para fines de refuerzo (a saber, el estudio A3L15) tras la primovacuna con estas mismas vacunas de control. Las respuestas de refuerzo de Hexaxim se analizaron principalmente tras una primovacuna aP. Aunque no se hizo formalmente, se recabó información sobre un refuerzo de Hexaxim tras la primovacuna wP a través del estudio A3L01, pero no se recabó información sobre la vacuna de la serie primaria.

En general, el enfoque para documentar la eficacia de Hexaxim tenía por objeto proporcionar una evaluación exhaustiva de los datos disponibles. En principio, al análisis se centró en los resultados de las comparaciones de los estudios individuales (dentro de cada estudio aislado). La ejecución de los 5 objetivos permitió un enfoque uniforme y exhaustivo del análisis y la presentación de los resultados de los estudios clínicos que se realizaron a lo largo de 5 años, y permite que el

^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 FDA de EE. UU. para otras vacunas combinadas de sp.





evaluador pueda interpretar los hallazgos desde diversos puntos de vista. Se presenta un comentario de los resultados de inmunogenicidad por antígeno en la sección 4.3 .

4.3 Panorama de la inmunogenicidad

Los datos de eficacia e inmunogenicidad se comentan siguiendo el mismo enfoque utilizado para la descripción de los resultados de cada antígeno en 2.7.3 Resumen de eficacia clínica. Las respuestas inmunitarias se presentan desde 1 mes después de la serie primaria hasta 1 mes después de la inmunización (de refuerzo) de los niños pequeños.

4.3.1 Rendimiento de Hexaxim, antígeno por antígeno

Se resumieron los datos por estudio individual y por antígeno en todos los estudios (2.7.3 Resumen de eficacia clínica, secciones 2 y 3, respectivamente). Para cada antígeno, para la serie primaria, se utilizaron correlatos de protección e indicadores indirectos para evaluar la respuesta inmunitaria de Hexaxim. Para los estudios de refuerzo se describen 2 situaciones: 1) en los estudios A3L21 y A3L22, todos los sujetos recibieron Hexaxim como refuerzo y los resultados se presentan en función de la vacuna recibida en la serie primaria; 2) en el estudio A3L15, los sujetos recibieron un refuerzo de Hexaxim o de CombAct-Hib + OPV (sin refuerzo de hepatitis B) y los resultados se presentan en función de la vacuna recibida como refuerzo. Se utilizaron también medias geométricas de los títulos (GMT) para describir los datos de inmunogenicidad de la serie primaria y del refuerzo.

4.3.1.1 Difteria

Se analizó el antígeno (Ag) de la difteria para determinar su no inferioridad frente a las vacunas de control en 2 estudios clínicos (A3L02 y A3L15) y se analizó de forma descriptiva en 11 estudios clínicos (excluido el estudio A3L04) que forman parte del presente documento de solicitud.

Un estudio de concordancia mostró que los análisis MIT-pH para la toxina diftérica y MIT-CV para la toxina diftérica realizados por GCI eran concordantes, lo cual permitía comparaciones de los resultados de inmunogenicidad en todos los estudios (se presentan datos en 2.7.2 Resumen de estudios de farmacología clínica, sección 5.1.2.5).

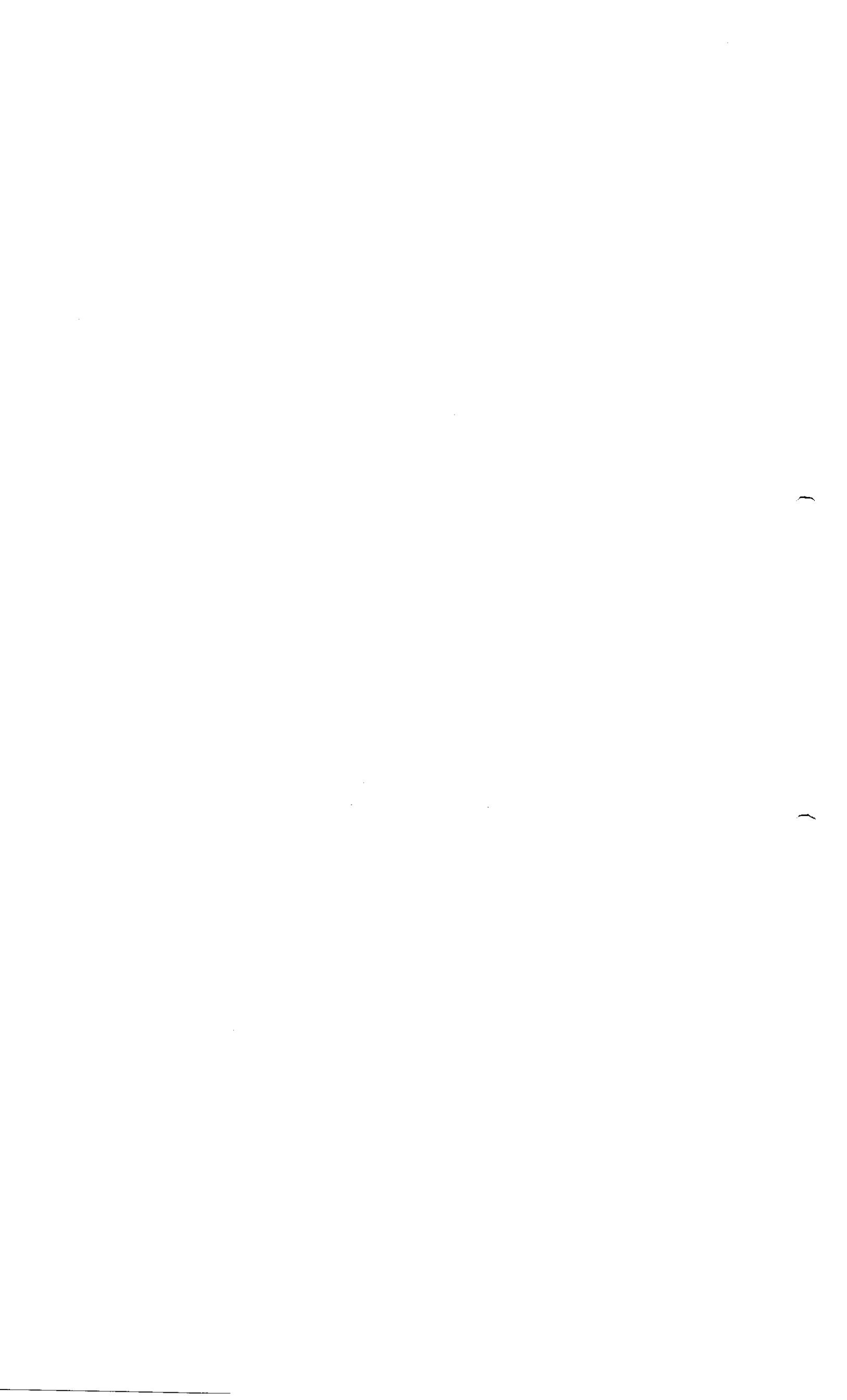
Los correlatos de protección para la difteria están bien establecidos: los niveles de Ac $\geq 0,01$ UI/mL 1 mes después de la dosis 3 se consideran un indicador del nivel mínimo de protección (y correlacionados con la protección a corto plazo). Los niveles de Ac $\geq 0,1$ UI/mL se consideran protección completa y se correlacionan con la protección a largo plazo (52), (53).

Para la serie primaria, el índice de seroprotección de $\geq 0,01$ UI/mL fue el objeto del presente documento de solicitud. Para evaluar los estudios de refuerzo se utilizó la respuesta inmunitaria para la difteria a los niveles de $\geq 0,1$ UI/mL y de ≥ 1 UI/mL. Después de la dosis de refuerzo, se utilizó un umbral de $\geq 0,1$ UI/mL para demostrar protección completa.

Se documentaron las GMT de forma descriptiva.

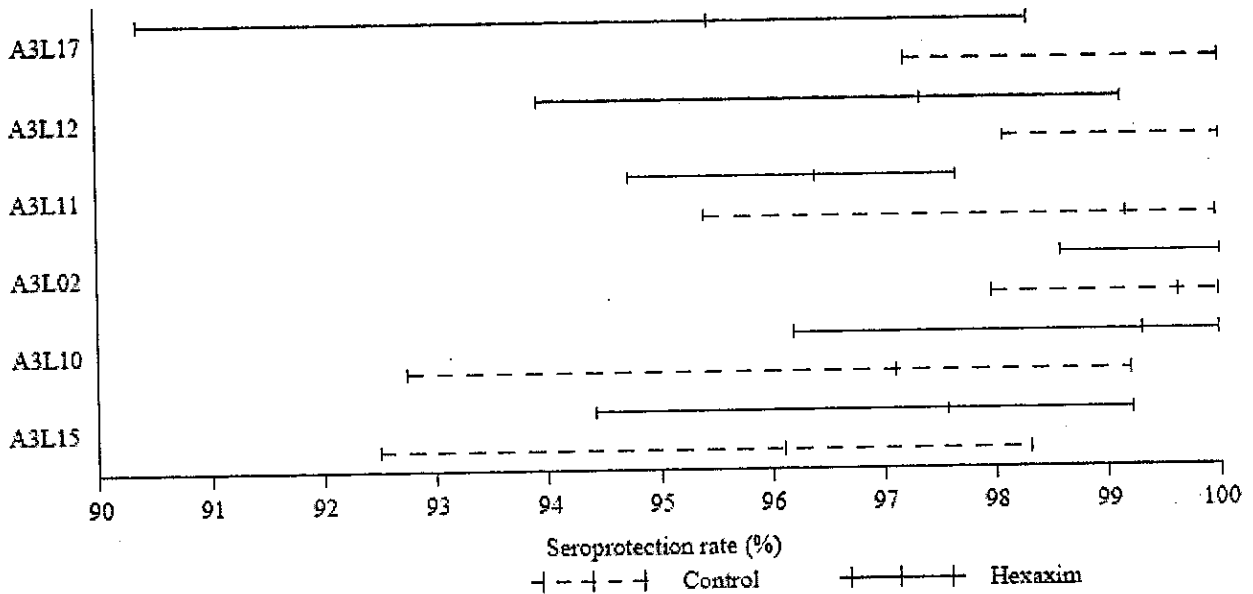
Panorama general de Hexaxim y de las vacunas de control

Serie primaria: de forma descriptiva, un porcentaje elevado de los sujetos ($\geq 95,5$ %) alcanzó los índices de seroprotección (al nivel de $\geq 0,01$ $\mu\text{g/mL}$) en cada estudio individual en todos los



grupos de Hexaxim, independientemente del calendario de vacunación o del país en que se llevó a cabo el estudio (2.7.3 Resumen de eficacia clínica, sección 3.2.2.1.6, tabla 3.15). En los estudios agrupados de 2, 4 y 6 meses (A3L02, A3L11 y A3L17) el índice de seroprotección observado ($\geq 0,01$ UI/mL) es del 97,1 % (2.7.3 Resumen de eficacia clínica, sección 3.2.3.1, tabla 3.34). La respuesta inmunitaria para la difteria se evaluó frente a vacunas de control en 6 estudios. La figura 4.1 es una figura que resume los índices de seroprotección anti-D para Hexaxim y las vacunas de control después de la serie primaria.

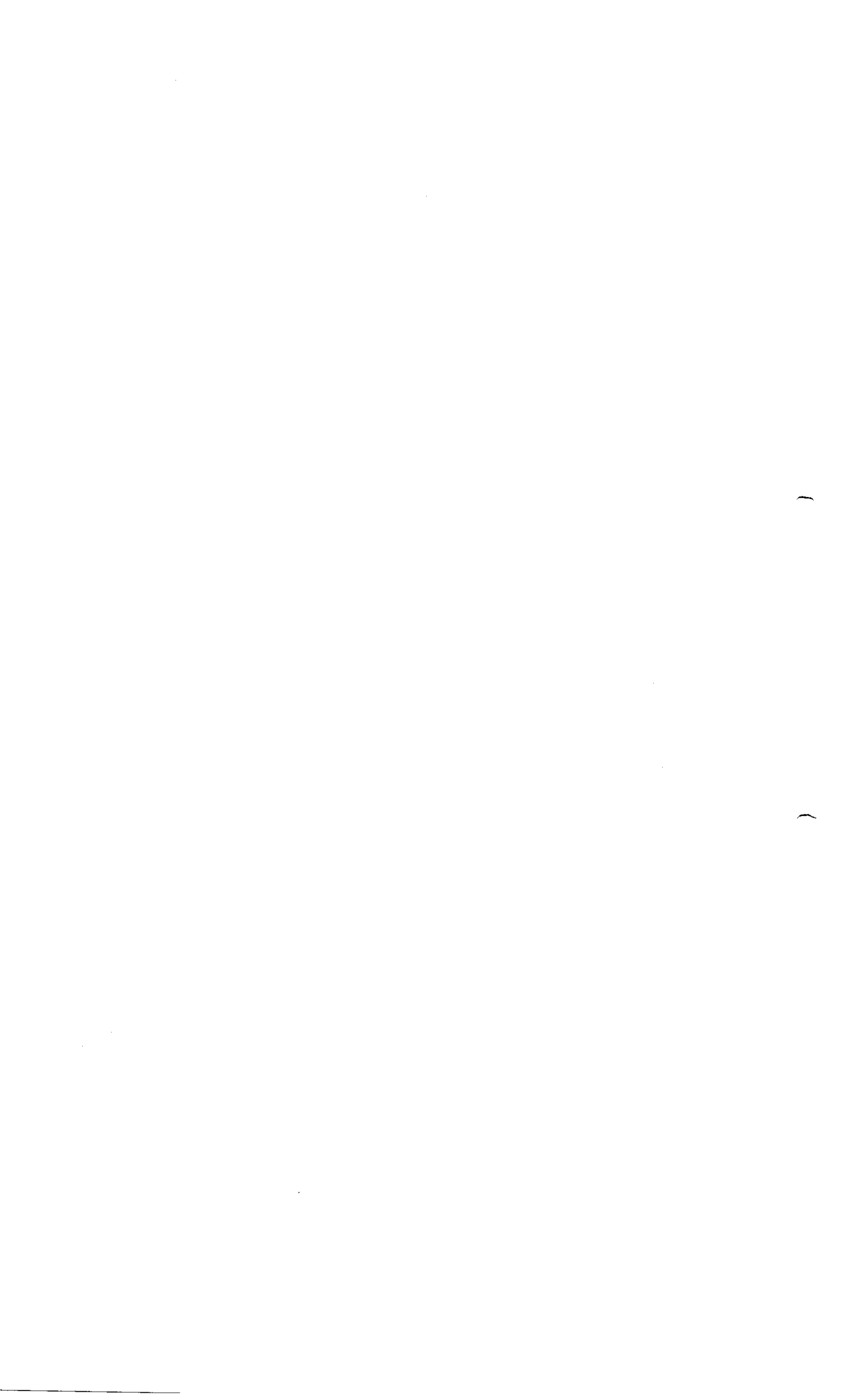
Figura 4.1: Resumen de los índices de seroprotección antidiftéricos ($\geq 0,01$ UI/mL) para Hexaxim y para las vacunas de control después de la vacunación de la serie primaria, conjunto de análisis PP



Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, figura 19.

Serie primaria: como se representa en la figura 4.1, de forma descriptiva, los elevados índices de seroprotección observados para los grupos de Hexaxim, al nivel de $\geq 0,01$ UI/mL, fueron similares a los observados para todos los grupos de las vacunas de control en todos los estudios (2.7.3 Resumen de eficacia clínica, sección 3.2.2.1.1 y tabla 3.15).

Se diseñaron dos estudios para comprobar la hipótesis de no inferioridad de los índices de seroprotección para la difteria frente a CombAct-Hib + Engerix B + OPV en el estudio A3L15 y frente a Pentaxim + Engerix B en el estudio A3L02 (2.7.3 Resumen de eficacia clínica, sección 3.2.1.1, tabla 3.6). En ambos estudios, Hexaxim demostró ser no inferior a ambas combinaciones de vacunas de control, sobre la base de los índices de seroprotección ($\geq 0,01$ UI/mL) al cabo de 1 mes después de la tercera vacunación en el calendario de vacunación más condensado (6, 10 y 14 semanas, estudio A3L15) y en el menos condensado (2, 4 y 6 meses, estudio A3L02). Los límites



inferiores del IC del 95 % fueron superiores a -10, el margen de no inferioridad, independientemente de la naturaleza de las vacunas de comparación (vacunas aP o wP).

Antes del refuerzo: la persistencia de Ac de mediano plazo reveló que los elevados índices de protección ($\geq 90,4\%$) al nivel de $\geq 0,01$ UI/mL persisten después de la serie primaria entre los 15 y 18 meses de edad, en todos los estudios, para los grupos primovacunados con Hexaxim (en los estudios A3L15, A3L21 y A3L22). En el estudio A3L15, el porcentaje de sujetos que alcanzaron el nivel de $\geq 0,01$ UI/mL tendió a ser más elevado en el grupo de Hexaxim que en el grupo de control (2.7.3 Resumen de eficacia clínica, sección 3.2.2.2.1, tabla 3.24).

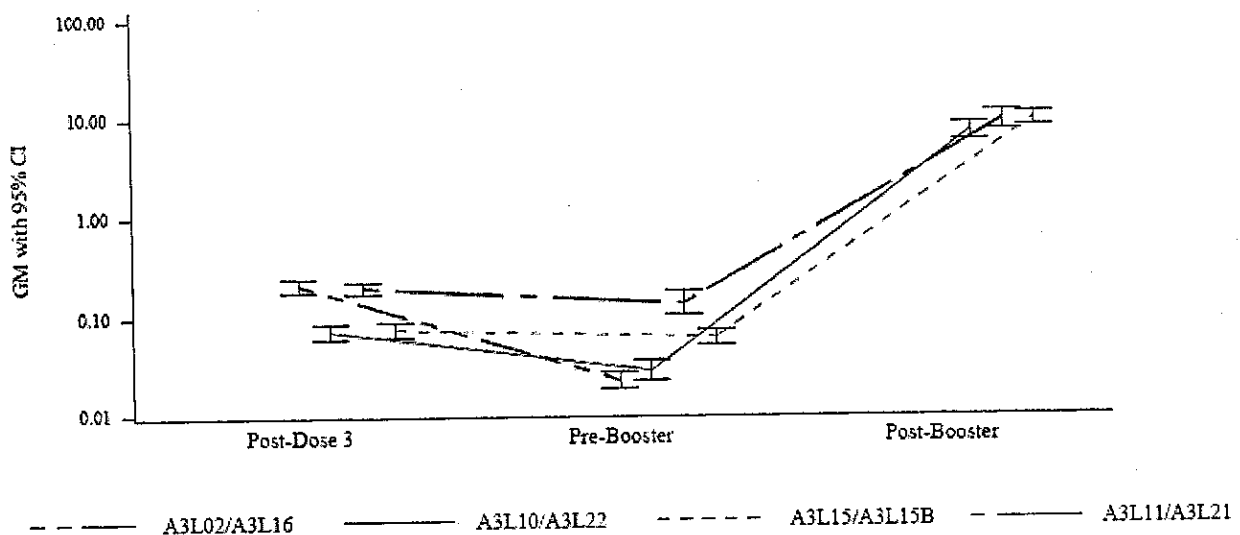
Después del refuerzo: de forma descriptiva, el porcentaje de sujetos que alcanzaron ambos niveles fue elevado ($\geq 96,9\%$ y $99,1\%$, en los estudios A3L21 y A3L22, respectivamente, al nivel de $\geq 0,1$ UI/mL; $\geq 92,3\%$ y $\geq 90,2\%$, en los estudios A3L21 y A3L22, respectivamente, al nivel de ≥ 1 UI/mL) para todos los sujetos que recibieron Hexaxim como refuerzo, sin importar el calendario de primovacunación o el país en el que se llevó a cabo el estudio (2.7.3 Resumen de eficacia clínica, sección 3.2.2.2.1, tabla 3.24). Un estudio, A3L15, se diseñó para comparar la respuesta de refuerzo de Hexaxim frente a las vacunas de control, CombAct-Hib + OPV, en cuanto a inmunogenicidad frente a la difteria; el porcentaje de sujetos que alcanzaron ambos niveles ($\geq 0,1$ UI/mL y ≥ 1 UI/mL) fue elevado ($\geq 93,0\%$) y similar en los grupos de Hexaxim y de control.

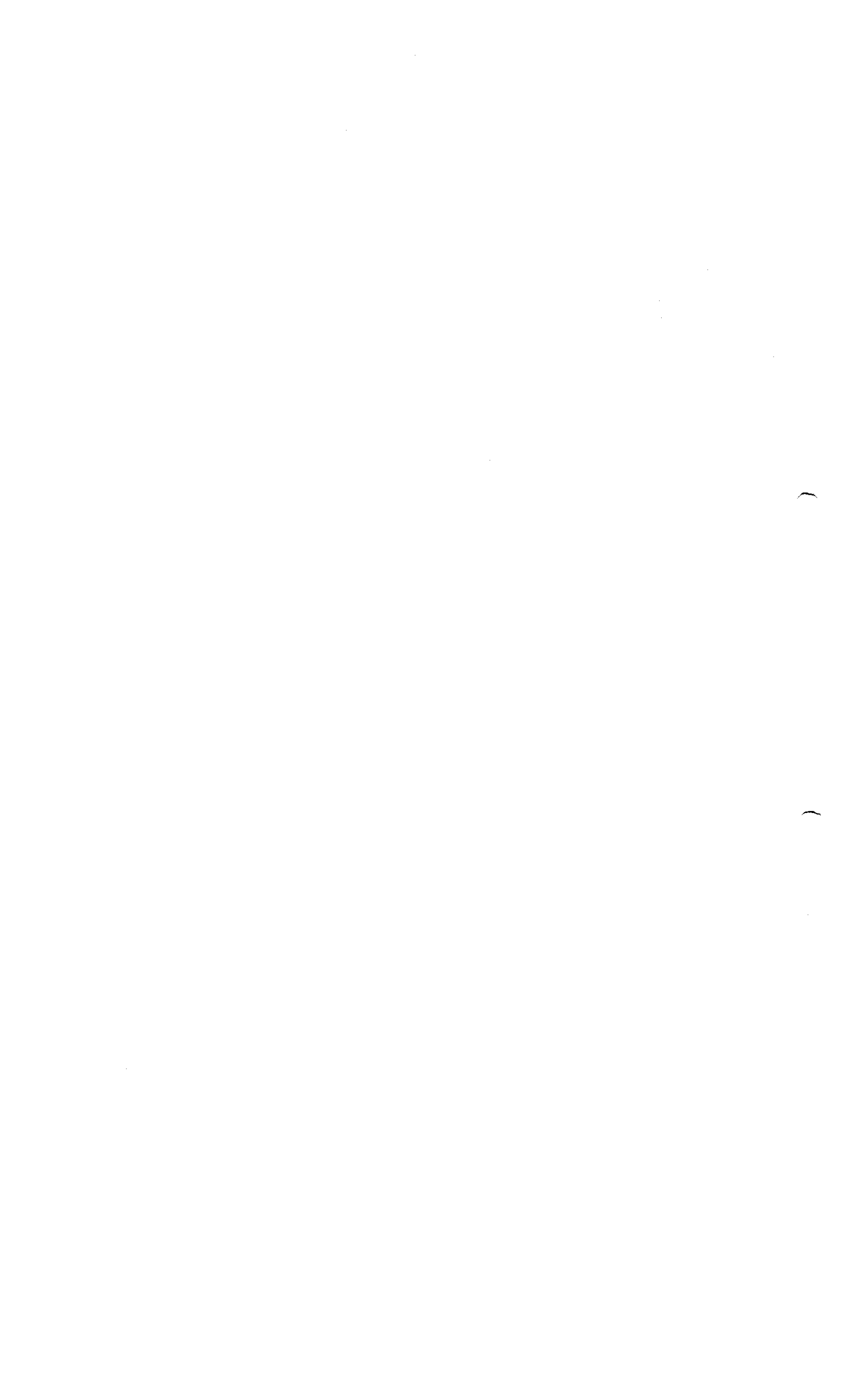
GMT

Para la difteria, los GMT para cada estudio de la serie primaria y de refuerzo se resumieron en 2.7.3 Resumen de eficacia clínica, tabla 3.24 y tabla 3.33.

La figura 4.2 es una figura de apoyo que presenta las curvas cinéticas anti-D desde la serie primaria hasta el refuerzo.

Figura 4.2: Curvas cinéticas anti-D desde la serie primaria hasta el refuerzo para el grupo de Hexaxim, conjunto de análisis PP





Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, figura 28.

Serie primaria: como se muestra en la figura 4.2, los GMT de cada estudio individual en todos los grupos de Hexaxim variaron entre 0,156 y 0,297 en los estudios del calendario de vacunación de 2, 4 y 6 meses, y entre 0,071 y 0,074 en los estudios A3L15 y A3L10 que siguieron un calendario de vacunación de 6, 10 y 14 semanas y de 2, 3 y 4 meses, respectivamente. Un mes después de la 3.ª vacunación, los GMT fueron del mismo orden de magnitud dentro de cada estudio, y no se espera que las diferencias menores sean clínicamente importantes.

Antes del refuerzo: los GMT para los grupos primovacunados con Hexaxim variaron entre 0,028 y 0,131 y eran similares a los de los grupos primovacunados con el control, en los estudios A3L21 y A3L22. En el estudio A3L15, los GMT para el grupo de Hexaxim fueron más elevados que los del grupo de control.

Después del refuerzo: los GMT de todos los grupos de Hexaxim (independientemente de la primovacunación) variaban entre 5,09 y 10,4, en los estudios A3L21 y A3L22. En el estudio A3L15, los GMT fueron también más bajos en el grupo de Hexaxim que en el grupo de control.

Conclusión para la difteria

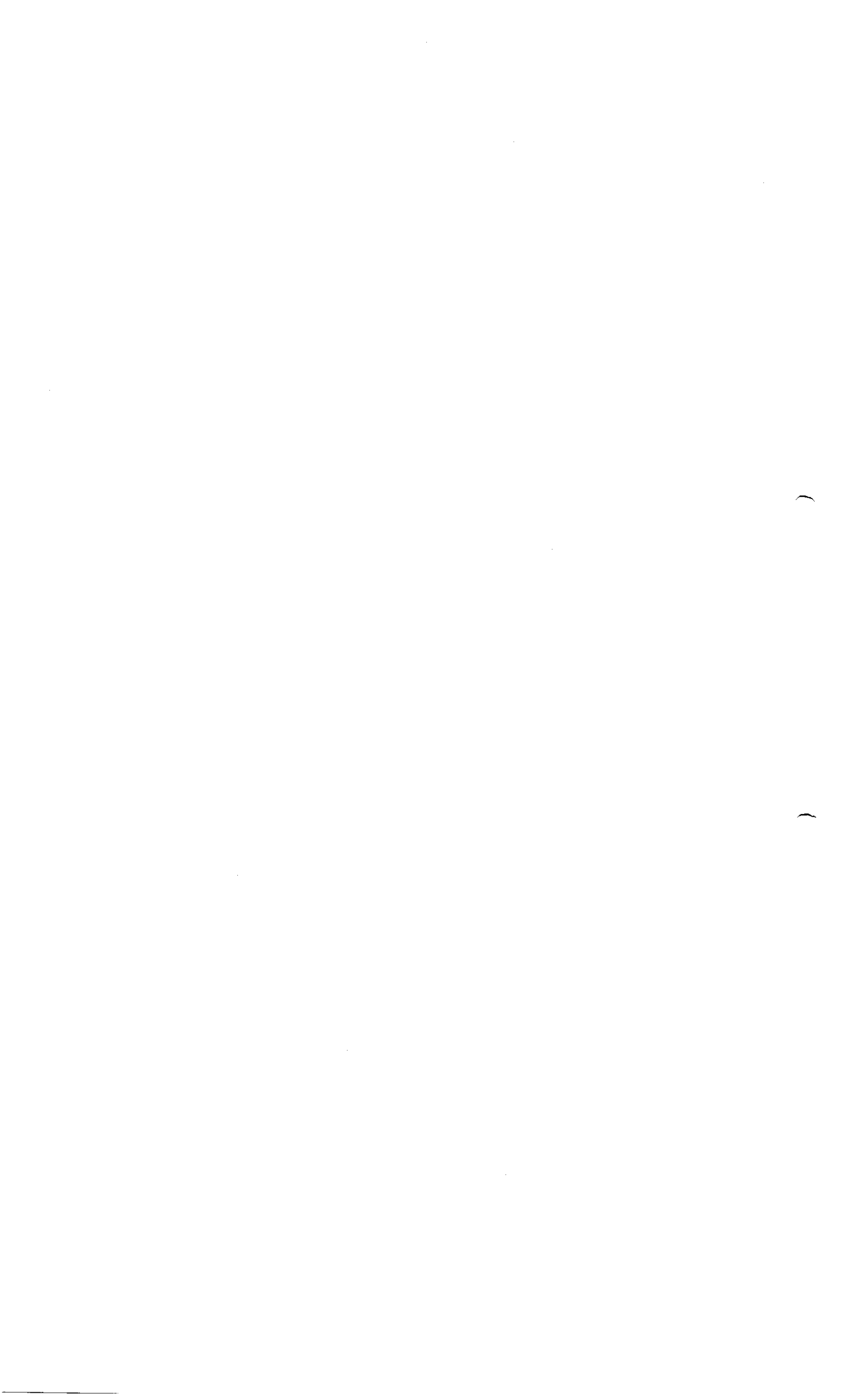
Siempre que se estudió la no inferioridad para la difteria (Hexaxim frente al estándar de atención), se cumplieron estos criterios. Hexaxim induce altos índices de seroprotección (al nivel de $\geq 0,01$ UI/mL), similares a los publicados para otras vacunas aP combinadas. Las respuestas inmunitarias históricas para la difteria después de la dosis 3 de Pentaxim revelaron índices de seroprotección que variaban entre 96,1-100 %. Los GMT observados en los grupos de Hexaxim indican una fuerte respuesta inmunitaria. Esto se ve respaldado por los elevados índices de seroprotección alcanzados en todos los grupos del estudio después de la serie primaria y de la dosis de refuerzo. Se observó la misma tendencia de los GMT (después de la dosis 3) con Pentaxim (5).

Con base en los datos de inmunogenicidad presentados en el actual documento de solicitud, se demostró que Hexaxim inducía índices de seroprotección elevados y sostenidos contra la difteria, y también índices de seroprotección similares a las vacunas usadas como estándar de atención, lo que indica que los niveles de Ac inducidos por la vacuna son predictivos de protección. Los datos de las respuestas inmunitarias contra la difteria obtenidos de estos estudios clínicos respaldan el uso de Hexaxim para la serie primaria en lactantes para todos los calendarios de inmunización desde las 6 semanas de edad. Los datos después del refuerzo con Hexaxim indican también el efecto de refuerzo adecuado, independientemente de la naturaleza de la serie primaria.

4.3.1.2 Tétanos

El antígeno del tétanos fue analizado para determinar su no inferioridad frente a las vacunas de control en 2 estudios clínicos (A3L02 y A3L15) y se analizó de forma descriptiva en 10 estudios clínicos (excluidos los estudios A3L04 y A3L17) que forman parte del presente documento de solicitud.

Los correlatos de seroprotección para el tétanos están bien establecidos: los niveles de anticuerpos antitetánicos $\geq 0,01$ UI/mL 1 mes después de la dosis 3 se consideran un indicador del nivel mínimo de protección. El nivel de anticuerpos $\geq 0,1$ UI/mL se consideró protección completa y se correlacionó con la protección a largo plazo (52), (53).



Para la serie primaria, el índice de seroprotección de $\geq 0,01$ UI/mL fue el objeto del presente documento de solicitud. Para evaluar los estudios de refuerzo se utilizó la respuesta inmunitaria para el tétanos a los niveles de $\geq 0,1$ UI/mL y de ≥ 1 UI/mL. Después de la dosis de refuerzo, se utilizó un umbral de $\geq 0,1$ UI/mL para demostrar protección completa.

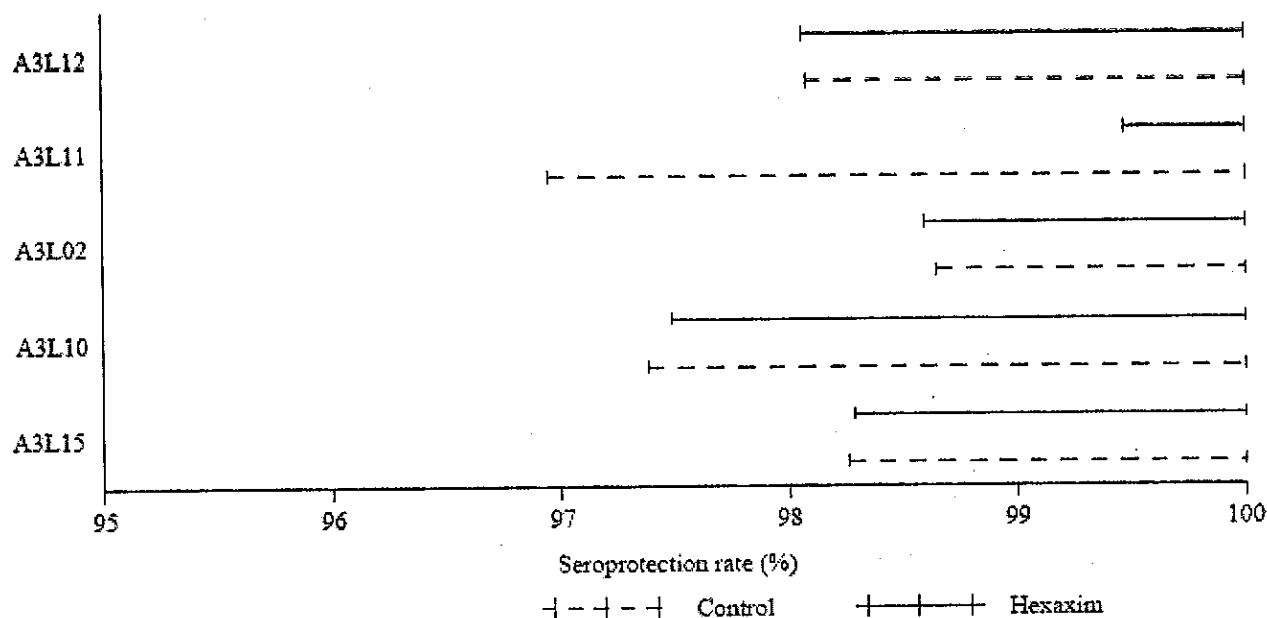
Se documentaron los GMT de forma descriptiva.

Panorama general de Hexaxim y de las vacunas de control

Serie primaria: de forma descriptiva, todos los sujetos de los grupos de Hexaxim alcanzaron el nivel de $\geq 0,01$ UI/mL en cada estudio individual. En los estudios agrupados de 2, 4 y 6 meses (A3L02 y A3L11) el índice de seroprotección observado es también del 100 % (figura 4.3 y 2.7.3 Resumen de eficacia clínica, sección 3.2.2.1.2, tabla 3.16).

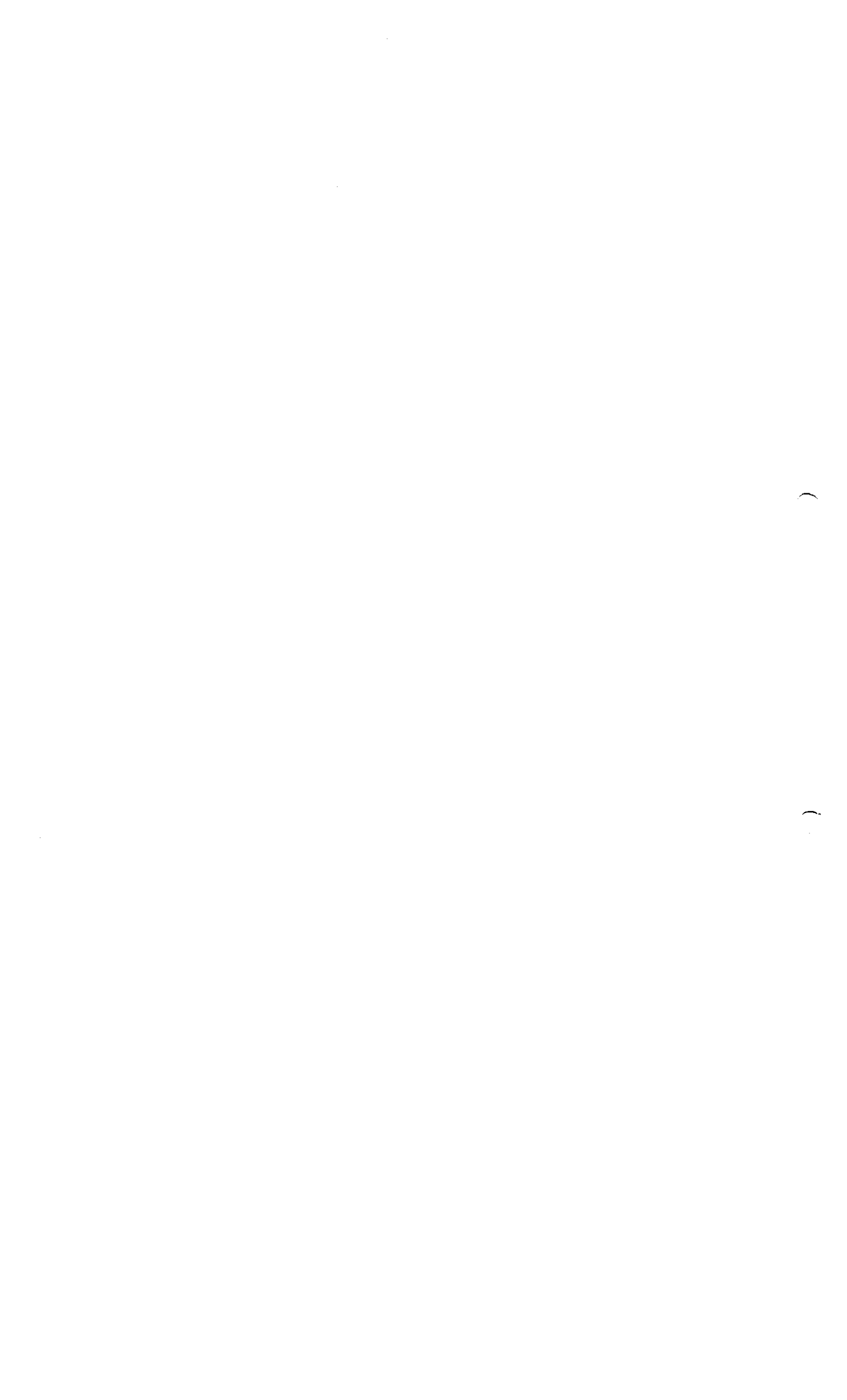
La respuesta inmunitaria para el tétanos se evaluó frente a vacunas de control en 5 estudios. La figura 4.3 resume los índices de seroprotección antitetánica de Hexaxim y de las vacunas de control después de la serie primaria.

Figura 4.3: Resumen de los índices de seroprotección antitetánicos ($\geq 0,01$ UI/mL) para Hexaxim y para las vacunas de control después de la vacunación de la serie primaria, conjunto de análisis PP



Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, figura 20.

De forma descriptiva, los elevados índices de seroprotección (100 % de los sujetos) observados para los grupos de Hexaxim, al nivel de $\geq 0,01$ UI/mL, fueron similares a los observados para



todos los grupos de las vacunas de control en todos los estudios (2.7.3 Resumen de eficacia clínica, sección 3.2.2.1.2, tabla 3.16) como se representa en la figura 4.3.

Se diseñaron dos estudios para comprobar la hipótesis de no inferioridad de los índices de seroprotección para el tétanos frente a CombAct-Hib + Engerix B + OPV en el estudio A3L15 y frente a Pentaxim + Engerix B en el estudio A3L02 (2.7.3 Resumen de eficacia clínica, sección 3.2.1.2, tabla 3.7). En ambos estudios, Hexaxim demostró ser no inferior a las vacunas de control, con base en los índices de seroprotección ($\geq 0,01$ UI/mL) al cabo de 1 mes después de la tercera vacunación en el calendario de vacunación más condensado (6, 10 y 14 semanas, estudio A3L15) y en el menos condensado (2, 4 y 6 meses, estudio A3L02). Los límites inferiores del IC del 95 % fueron superiores a -10, el margen de no inferioridad, independientemente de la naturaleza de las vacunas de comparación (vacunas aP o wP).

Antes del refuerzo: la persistencia de Ac de mediano plazo reveló que el 100 % de los sujetos mantuvo el nivel de $\geq 0,01$ UI/mL, aproximadamente entre los 15 y 18 meses de edad, en todos los estudios para los grupos primovacunados con Hexaxim (en los estudios A3L15, A3L21 y A3L22). En el estudio A3L15, el porcentaje de sujetos que alcanzaron el nivel de $\geq 0,01$ UI/mL fue similar en el grupo de Hexaxim y en el grupo de control (2.7.3 Resumen de eficacia clínica, sección 3.2.2.2.2, tabla 3.25).

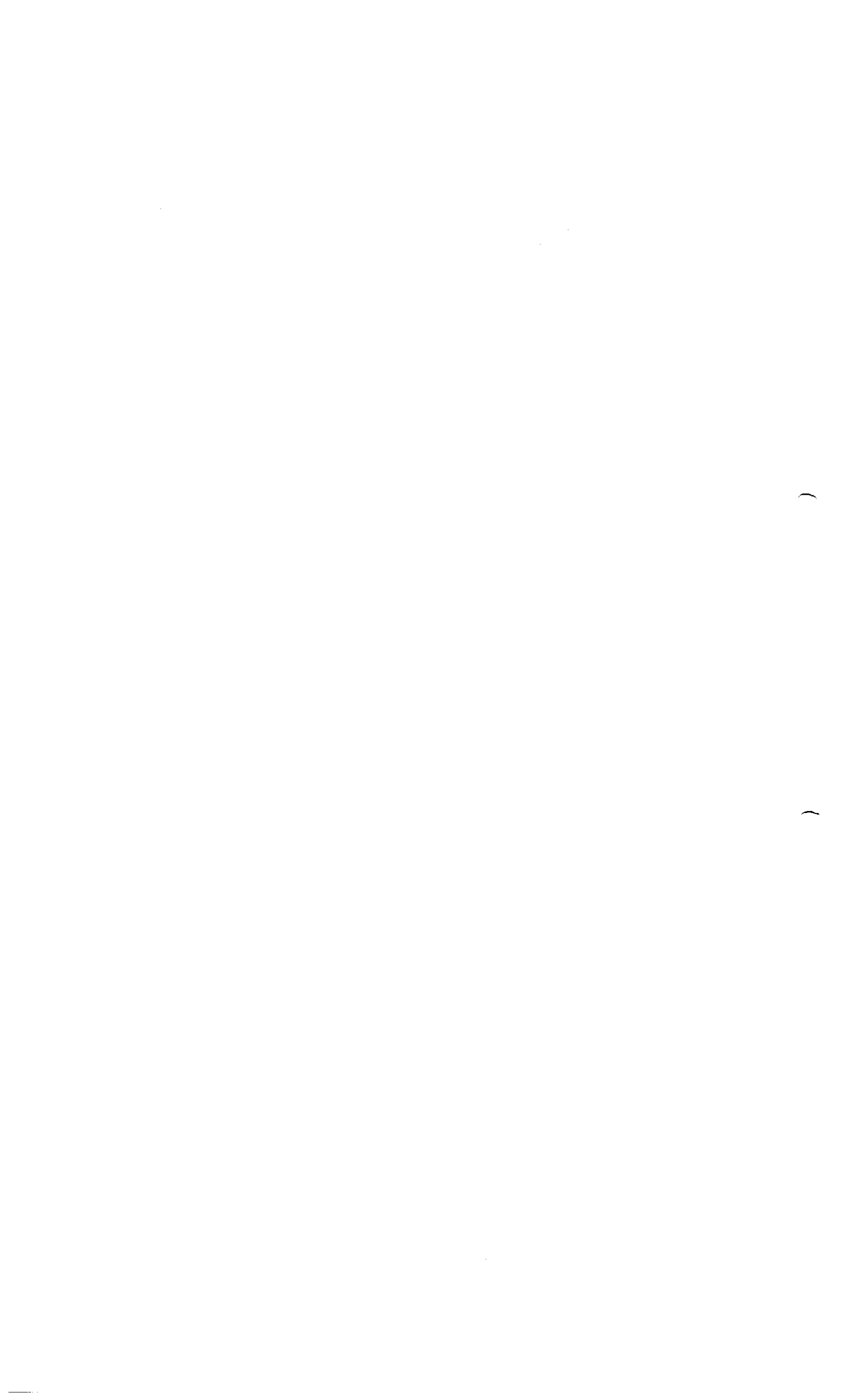
Después del refuerzo: de forma descriptiva, el porcentaje de sujetos que alcanzaron ambos niveles fue elevado ($\geq 98,5$ % y 100 %, en los estudios A3L21 y A3L22, respectivamente, al nivel de $\geq 0,1$ UI/mL; $\geq 93,2$ % y $\geq 98,2$ %, en los estudios A3L21 y A3L22, respectivamente, al nivel de ≥ 1 UI/mL) para todos los sujetos que recibieron Hexaxim como refuerzo, sin importar el calendario de primovacunación o el país en el que se llevó a cabo el estudio (2.7.3 Resumen de eficacia clínica, sección 3.2.2.2.1, tabla 3.25). Se diseñó un estudio, A3L15, para comparar la respuesta de refuerzo de Hexaxim frente a las vacunas de control, CombAct-Hib + OPV, en cuanto a la inmunogenicidad frente al tétanos. A los niveles de 0,1 UI/mL y 1 UI/mL, los resultados fueron elevados ($\geq 98,0$ %) y similares en los grupos de Hexaxim y en el grupo de control.

GMT

Para el tétanos, los GMT para cada estudio de la serie primaria se resumieron en 2.7.3 Resumen de eficacia clínica, tabla 3.16 y tabla 3.35 para el refuerzo.

La figura 4.4 es una figura de apoyo que presenta las curvas cinéticas anti-D desde la serie primaria hasta el refuerzo.





umbral de $\geq 0,01$ UI/mL, no es probable que las posibles diferencias observadas en las GMT entre los estudios, en comparación con los datos históricos, den lugar a una diferencia clínica, independientemente del calendario de vacunación y del país o la población.

Basándose en estos datos de inmunogenicidad, se demostró que Hexaxim inducía una respuesta inmunitaria protectora y sostenida contra el tétanos, y respalda la serie primaria en lactantes para todos los calendarios de inmunización desde las 6 semanas de edad. Los datos después del refuerzo con Hexaxim son también satisfactorios, independientemente de la naturaleza de la serie primaria.

4.3.1.3 Antígenos pertúsicos (PT y FHA)

La eficacia protectora de los 2 componentes antigénicos aP contra la tos ferina típica más grave definida por la OMS (≥ 21 días de tos paroxística) está documentada en un estudio aleatorizado doble ciego de la eficacia relativa de la vacuna DTaP con respecto a la vacuna DTwP en lactantes con una serie primaria de 3 dosis en un área endémica rural de Senegal (Niakhar) (68). Además, la efectividad de los 2 componentes antigénicos aP contenidos en Hexaxim para controlar la enfermedad provocada por *Bordetella pertussis* está respaldada por los resultados de un seguimiento a largo plazo en Suecia (programa nacional de vigilancia de la tos ferina de 10 años) que demuestran que las respuestas contra la tos ferina de la vacuna predecesora Pentaxim son eficaces (69), (70), (71). Además, las respuestas eficaces a los antígenos aP contenidos en Hexaxim se han demostrado también en un programa nacional de vigilancia de la tos ferina en Francia (72) y en Austria (73).

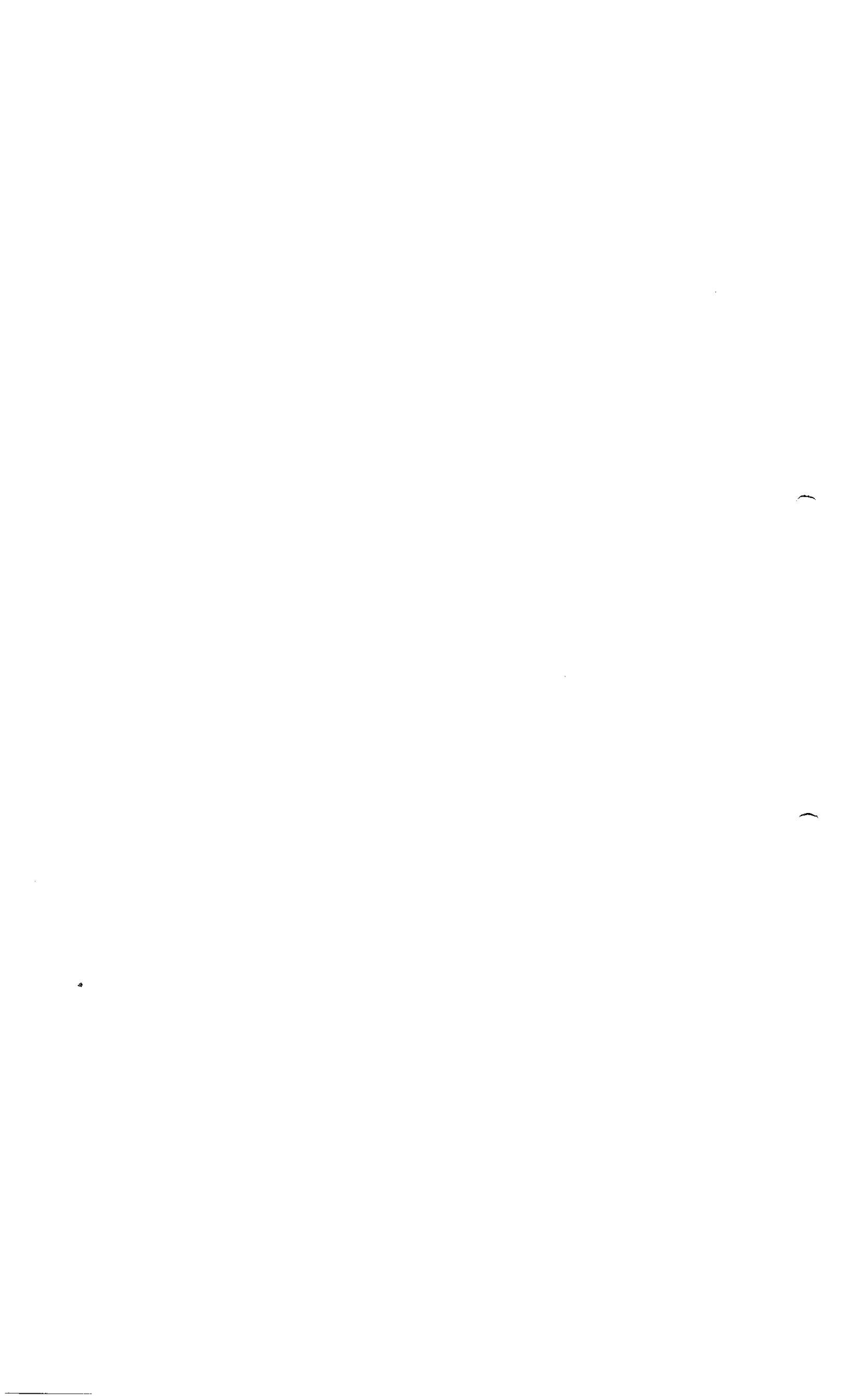
Por lo tanto, en ausencia de un correlato serológico de protección aceptado internacionalmente para los 2 componentes antigénicos aP, se utilizaron los índices de seroconversión representados por tasas de aumento de ≥ 4 veces para evaluar la inmunogenicidad de la serie primaria (después de la dosis 3/antes de la dosis 1) y el refuerzo (después de la dosis 4/antes de la dosis 4).

Se analizaron los antígenos pertúsicos para determinar su no inferioridad frente a la vacuna de control (Pentaxim) en 1 estudio clínico (A3L02) y se analizaron de forma descriptiva en 10 estudios clínicos (excluidos los estudios A3L04 y A3L17) que forman parte del presente documento de solicitud. Como las vacunas aP inducen respuestas inmunitarias que están dirigidas contra antígenos pertúsicos purificados específicos, se espera que las respuestas observadas sean de una magnitud superior a las obtenidas con una vacuna con formulación de célula entera. Las respuestas inmunitarias del estudio A3L15 para PT y FHA están disponibles pero se consideró que no eran relevantes para comparar la vacuna aP con la vacuna de control, CombActHib, que contenía antígenos wP.

Para el análisis descriptivo de las respuestas inmunitarias para PT y FHA se utilizaron criterios diferentes. El valor de corte de ≥ 4 UI/mL después de la serie primaria está bien establecido. Se definieron los GMT, las respuestas a la vacuna ^a y las respuestas al refuerzo ^b para el análisis

^a La respuesta a la vacuna se define de la siguiente manera: anti-PT o anti-FHA \geq LLOQ en sujetos inicialmente seronegativos, o al menos persistencia (título posterior \geq título anterior) del título de anticuerpo en sujetos inicialmente seropositivos (título \geq LLOQ).

^b La respuesta al refuerzo se define de la siguiente manera: los sujetos cuyas concentraciones de Ac antes de la vacunación son menores al límite inferior de cuantificación ($<$ LLOQ) manifiestan la respuesta de refuerzo si



integrado y también se utilizaron para resumir los datos de inmunogenicidad de los antígenos pertúsicos provenientes de los estudios de Hexaxim. Los datos se resumieron por estudio individual y por antígeno (2.7.3 Resumen de eficacia clínica, secciones 2 y 3, respectivamente).

Panorama general de Hexaxim y de las vacunas de control

Serie primaria: de forma descriptiva, la seroconversión y las respuestas a la vacuna para los antígenos PT y FHA en los grupos de Hexaxim fueron elevadas. Para el antígeno PT, los índices de seroconversión fueron de $\geq 91,8\%$ y la respuesta a la vacuna de $\geq 98,7\%$; para el antígeno PT, los índices de seroconversión fueron de $\geq 93,1\%$ y la respuesta a la vacuna de $\geq 98,5\%$. En el estudio A3L10 (un estudio con calendario de 2, 3 y 4 meses), se observaron resultados amplios y menores índices de seroconversión para FHA, probablemente debido a alguna peculiaridad de este estudio (seroconversión $\geq 81,9\%$), (2.7.3 Resumen de eficacia clínica, sección 3.2.2.1.3, tabla 3.17 para el antígeno PT y tabla 3.18 para el antígeno FHA). En los estudios agrupados de 2, 4 y 6 meses (A3L02 y A3L11), los índices de seroconversión observados son del $96,0\%$ y del $97,0\%$ para los antígenos PT y FHA, respectivamente (2.7.3 Resumen de eficacia clínica, sección 3.2.3.3, tabla 3.39 para el antígeno PT y tabla 3.40 para el antígeno FHA).

La respuesta inmunitaria para PT y FHA se evaluó frente a vacunas de control en 5 estudios. La figura 4.5 y la figura 4.6 son figuras resumidas para los antígenos anti-PT y anti-FHA, respectivamente, de los índices de seroconversión para Hexaxim y para las vacunas de control después de la serie primaria.

tienen niveles posteriores a la vacunación $\geq 4 \times$ LLOQ; los sujetos cuyas concentraciones de Ac antes de la vacunación son \geq LLOQ pero $< 4 \times$ LLOQ manifiestan la respuesta de refuerzo si tienen una respuesta 4 veces mayor (esto es, nivel posterior/anterior a la vacunación ≥ 4); los sujetos cuyas concentraciones de Ac antes de la vacunación son $\geq 4 \times$ LLOQ manifiestan la respuesta de refuerzo si tienen una respuesta 2 veces mayor (esto es, nivel posterior/anterior a la vacunación ≥ 2).

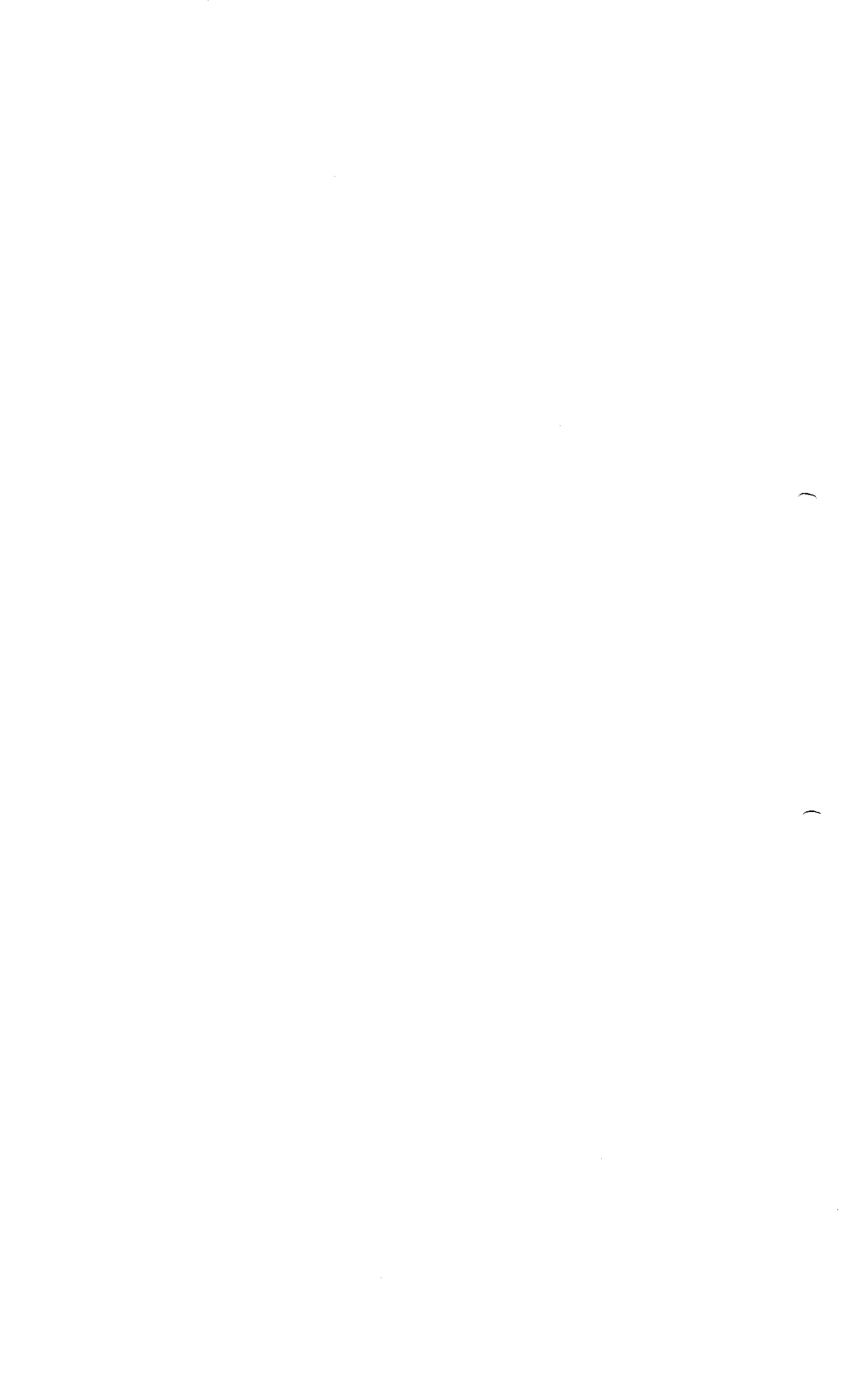
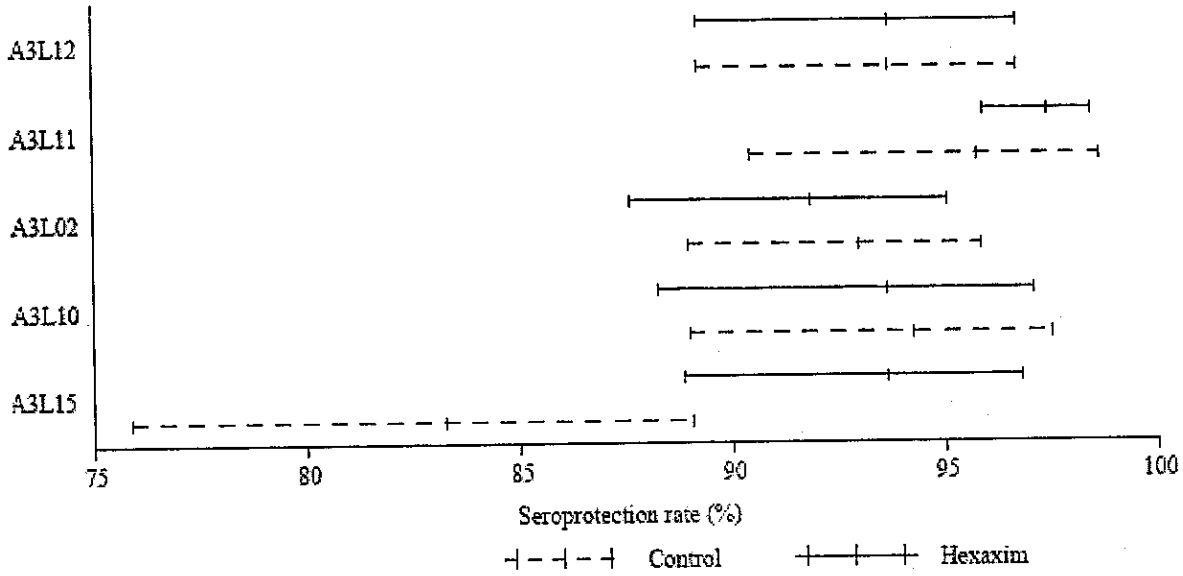


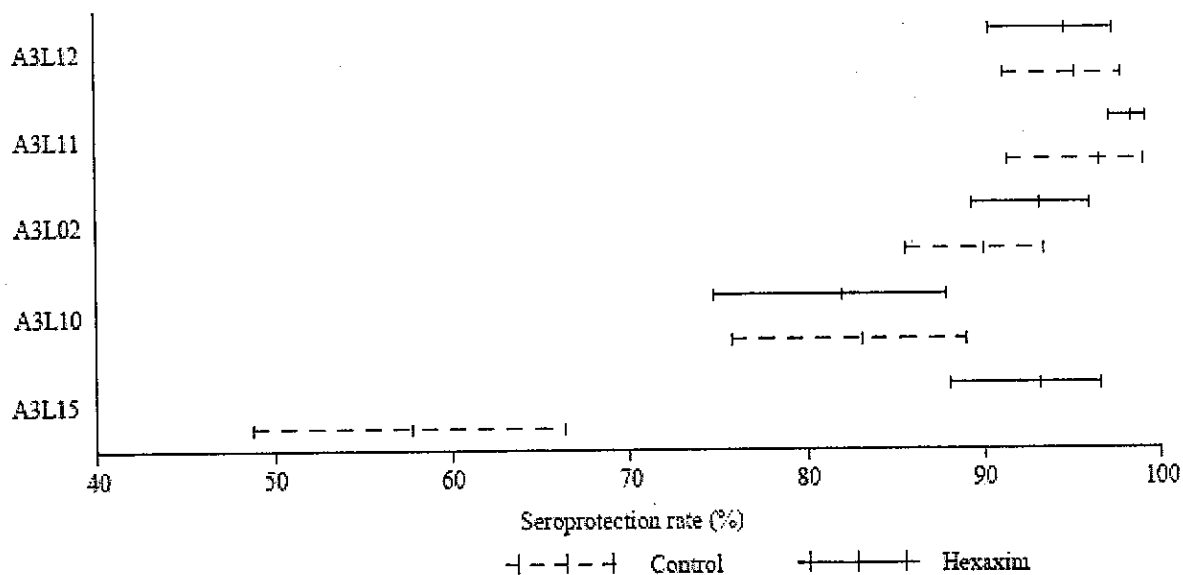
Figura 4.5: Resumen de los índices de seroconversión anti-PT (aumento ≥ 4 veces) para Hexaxim y para las vacunas de control después de la vacunación de la serie primaria, conjunto de análisis PP



Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, figura 21.



Figura 4.6: Resumen de los índices de seroconversión anti-FHA (aumento ≥ 4 veces) para Hexaxim y para las vacunas de control después de la vacunación de la serie primaria, conjunto de análisis PP



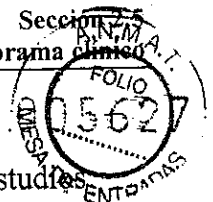
Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, figura 22.

Serie primaria: de forma descriptiva, los elevados índices de seroconversión observados en los grupos de Hexaxim para PT y FHA fueron similares a los observados para todos los grupos de vacunas de control en todos los estudios (2.7.3 Resumen de eficacia clínica, sección 3.2.2.1.3, tabla 3.17 para PT y tabla 3.18 para FHA) como se representa en la figura 4.5 y en la figura 4.6. Se observaron también índices elevados similares de respuesta a la vacuna para PT y FHA. Las figuras confirman también las respuestas anti-PT y FHA específicas del antígeno fueron menores a las que se esperaba que fueran generadas por los sujetos que recibían la vacuna wP de comparación en contraste con los sujetos que recibían la vacuna aP en el estudio A3L15.

Se diseñó un estudio para comprobar la hipótesis de no inferioridad de los índices de seroconversión para PT y FHA frente a Pentaxim + Engerix B en el estudio A3L02 (2.7.3 Resumen de eficacia clínica, sección 3.2.1.3, tabla 3.8 para el antígeno PT y tabla 3.9 para el antígeno FHA). Hexaxim demostró ser no inferior a las vacunas de control, con base en los índices de seroconversión (aumento ≥ 4 veces) al cabo de 1 mes después de la 3.^a vacunación en el calendario de vacunación menos condensado. Los límites inferiores del IC del 95 % fueron mayores que -10, el margen de no inferioridad.

Antes del refuerzo: independientemente del calendario de vacunación primaria o del país en que se lleve a cabo el estudio^a, de forma descriptiva, los porcentajes de sujetos que alcanzaron los índices de seroconversión fueron altos (para el antígeno PT: $\geq 81,0\%$ y $\geq 96,2\%$, en los estudios

^a Tras la dosis de refuerzo se evaluaron los índice de seroconversión y la respuesta de refuerzo en todos los estudios de refuerzo, excepto la respuesta de refuerzo en los estudios A3L01 y A3L16.



A3L21 y A3L22, respectivamente; para el antígeno FHA: $\geq 86,7\%$ y $\geq 91,8\%$, en los estudios A3L21 y A3L22, respectivamente) en todos los sujetos que recibieron Hexaxim como refuerzo. Las respuestas de refuerzo, en todos los sujetos que recibieron Hexaxim como refuerzo, fueron también elevadas para ambos antígenos (para el antígeno PT: $\geq 93,7\%$ y $\geq 98,7\%$, en los estudios A3L21 y A3L22, respectivamente; para el antígeno FHA: $\geq 93,8\%$ y $\geq 97,3\%$, en los estudios A3L21 y A3L22, respectivamente; 2.7.3 Resumen de eficacia clínica, sección 3.2.2.2.3, tabla 3.26 para el antígeno PT y tabla 3.27 para el antígeno FHA).

GMT

Para los antígenos PT y FHA, los GMT para cada estudio de la serie primaria se resumieron en 2.7.3 Resumen de eficacia clínica, tablas 3.17 y 3.18, respectivamente, y para el refuerzo en las tablas 3.26 y 3.27, respectivamente.

La figura 4.7 y la figura 4.8 son figuras de respaldo que presentan las curvas cinéticas anti-PT y anti-FHA, respectivamente, desde la serie primaria hasta el refuerzo.

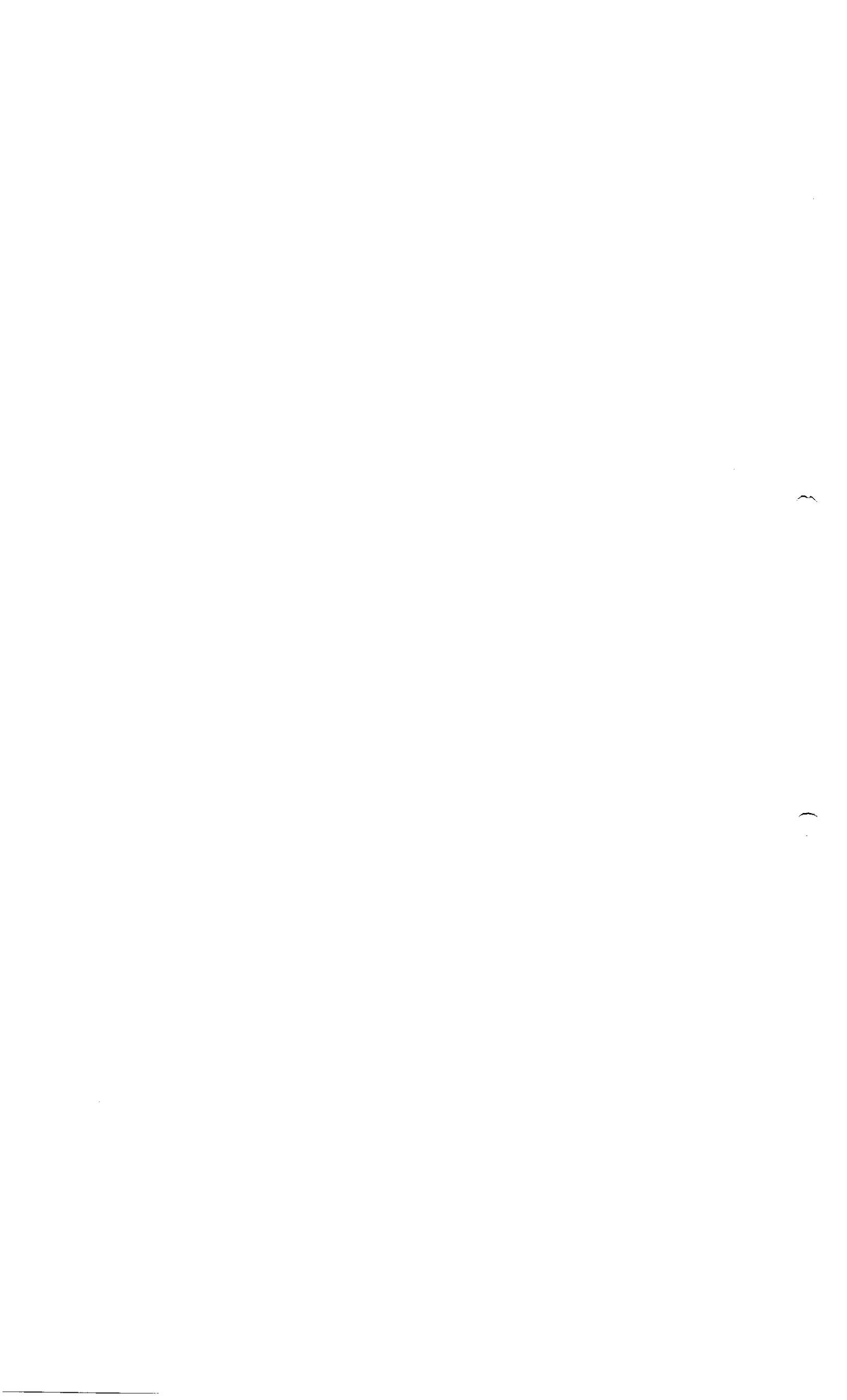
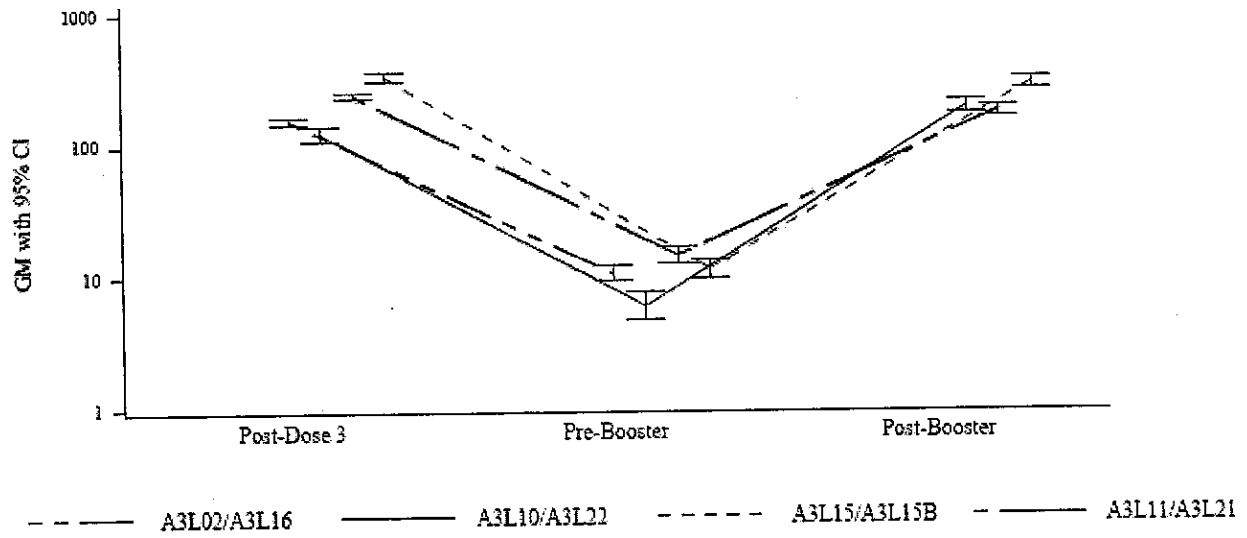
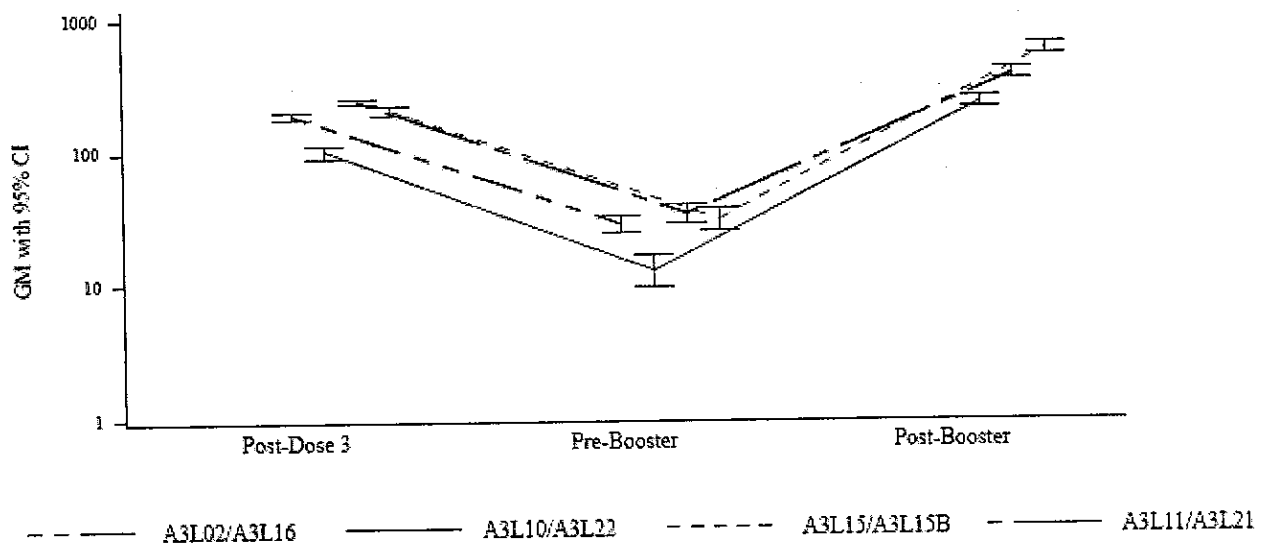


Figura 4.7: Curvas cinéticas anti-PT desde la serie primaria hasta el refuerzo para el grupo de Hexaxim, conjunto de análisis PP



Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, figura 30.

Figura 4.8: Curvas cinéticas anti-FHA desde la serie primaria hasta el refuerzo para el grupo de Hexaxim, conjunto de análisis PP



Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, figura 31.

Serie primaria: en cada estudio individual en todos los grupos de Hexaxim, los GMT variaban entre 123 y 332 para el antígeno PT y entre 102 y 239 para el antígeno FHA, independientemente del calendario de vacunación. Los elevados índices de seroconversión alcanzados para PT en todos los grupos de Hexaxim después de la serie primaria indican que no sería de esperar que cualquier diferencia observada de los GMT tuviera alguna importancia clínica. Para el antígeno FHA, en todos los estudios, los GMT fueron más altos en los grupos de Hexaxim que en todos los grupos de control.

Antes del refuerzo: los GMT de los grupos primovacunados con Hexaxim variaban entre 6,08 y 14,9 para el antígeno PT y eran similares a los de los grupos primovacunados con el control. Para el antígeno FHA, los GMT variaban entre 12,5 y 34,3 para los grupos primovacunados con Hexaxim y tendían a ser más elevados en los grupos primovacunados con Hexaxim que en los grupos primovacunados con control, tanto en el estudio A3L21 como en el A3L22.

Después del refuerzo: los GMT para los grupos de Hexaxim (independientemente de la serie de primovacunación) variaban entre 160 y 237 para el antígeno PT y entre 222 y 402 para el antígeno FHA después de la dosis de refuerzo (estudios A3L21 y A3L22).

Conclusión para la tos ferina

Cuando se estudió la no inferioridad para PT y FHA (Hexaxim frente al estándar de atención), se cumplieron estos criterios. Hexaxim induce elevados índice de seroconversión para los antígenos PT y FHA en todos los grupos del estudio después de la serie primaria y de la dosis de refuerzo, similares a los publicados para otras vacunas aP combinadas. Los datos históricos de inmunogenicidad de los antígenos pertúsicos después de la dosis 3 obtenidos de Pentaxim revelaron índices de seroprotección que variaban entre el 86,7 % y el 100 % para el antígeno PT y entre el 83,9 % y el 95,9 % para el antígeno FHA. Los GMT de los grupos de Hexaxim indican una fuerte respuesta inmunitaria. Esto se ve respaldado por los elevados índices de seroconversión e índices de respuesta a la vacuna alcanzados en todos los grupos del estudio después de la serie primaria, y los índices de seroconversión e índices de respuesta de refuerzo después de la dosis de refuerzo. Se observó la misma tendencia de los GMT (después de la dosis 3) con Pentaxim para los antígenos PT y FHA (5).

Basándose en los datos de inmunogenicidad presentados más arriba, se demostró que Hexaxim inducía una respuesta inmunitaria protectora y sostenida contra la tos ferina, y respalda la serie primaria en lactantes para todos los calendarios de inmunización desde las 6 semanas de edad. Los datos posteriores al refuerzo con Hexaxim son satisfactorios, independientemente de la naturaleza de la serie primaria, y prueban que la primovacunación con Hexaxim fue excelente.

4.3.1.4 Tipos de poliovirus

Se analizaron los antígenos de los poliovirus 1, 2 y 3 para determinar su no inferioridad frente a las vacunas de control en 2 estudios clínicos (A3L02 y A3L15) y se analizaron de forma descriptiva en 10 estudios clínicos (excluidos los estudios A3L04 y A3L17) que forman parte del presente documento de solicitud.

Un estudio de concordancia mostró que la MIT-WT para poliovirus realizada por GCI y la MIT-Sa para poliovirus realizada por Focus Diagnostics, Inc. no eran concordantes. Los resultados generados con la MIT-Sa son, por término medio, más de una dilución doble más bajos que los resultados generados con el análisis MIT-WT. No obstante, todos los estudios tienen resultados



comparables de poliovirus entre ellos. Los resultados de poliovirus de A3L10 no son comparables con otros estudios (se presentan detalles en 2.7.2 Resumen de estudios de farmacología clínica, sección 5.4.2.5); sin embargo se observaron GMT elevados en el grupo de Hexaxim y en el de control en el estudio A3L10, así como elevados índices de seroprotección frente a los tipos de poliovirus.

Para la poliomiелitis, el correlato de seroprotección está bien establecido: se considera que los títulos de anticuerpos neutralizantes ≥ 8 (1/dil) brindan protección contra las 3 cepas de poliovirus (7). De forma descriptiva, también se documentaron los GMT para describir los datos de inmunogenicidad de poliovirus para los estudios de Hexaxim. Los datos se resumieron por estudio individual y por antígeno (2.7.3 Resumen de eficacia clínica, secciones 2 y 3, respectivamente).

La eficacia de ambos calendarios de 3 dosis de IPV únicamente demostró ser tan buena como un calendario con OPV únicamente, (74), pero se han informado algunas diferencias históricas en los índices de seroprotección entre el calendario con OPV y el de 3 dosis de IPV, que podrían estar relacionadas con especificidades de los países (75). Un estudio mostró un GMT más elevado en sujetos que recibieron solo IPV, en comparación con OPV sola (76).

Panorama general de Hexaxim y de las vacunas de control

Serie primaria: de forma descriptiva, un alto porcentaje de sujetos ($\geq 97,7$ % para poliovirus 1, $\geq 94,7$ % para poliovirus 2 y $\geq 97,4$ % para poliovirus 3) alcanzaron los índices de seroprotección, en cada estudio individual en todos los grupos de Hexaxim, independientemente del calendario de vacunación o del país en el que se llevó a cabo el estudio (2.7.3 Resumen de eficacia clínica, sección 3.2.2.1.4, tabla 3.19 para poliovirus 1, tabla 3.20 para poliovirus 2 y tabla 3.21 para poliovirus 3). En los estudios agrupados de 2, 4 y 6 meses (A3L02 y A3L11), los índices de seroprotección observados son del 99,9 % para poliovirus 1, 100 % para poliovirus 2, 99,9 % para poliovirus 3 (2.7.3 Resumen de eficacia clínica, sección 3.2.3.4, tabla 3.44 para poliovirus 1, tabla 3.45 para poliovirus 2 y tabla 3.46 para poliovirus 3).

Las respuestas inmunitarias para los poliovirus se evaluaron frente a vacunas de control en 5 estudios. La figura 4.9, la figura 4.10 y la figura 4.11 resumen los antígenos antipoliovirus 1, antipoliovirus 2 y antipoliovirus 3, respectivamente, los índices de seroprotección para Hexaxim y para las vacunas de control después de la serie primaria.

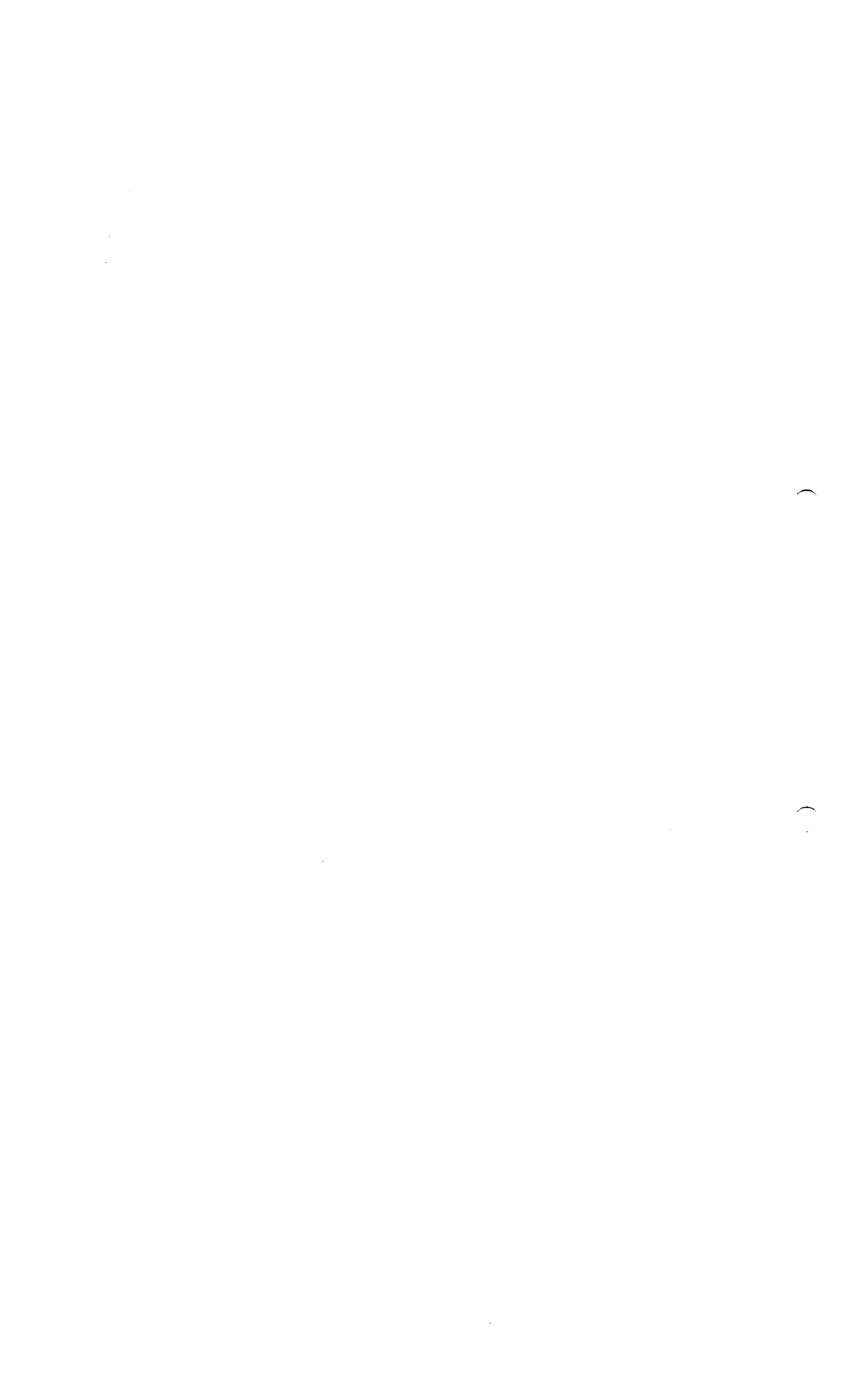
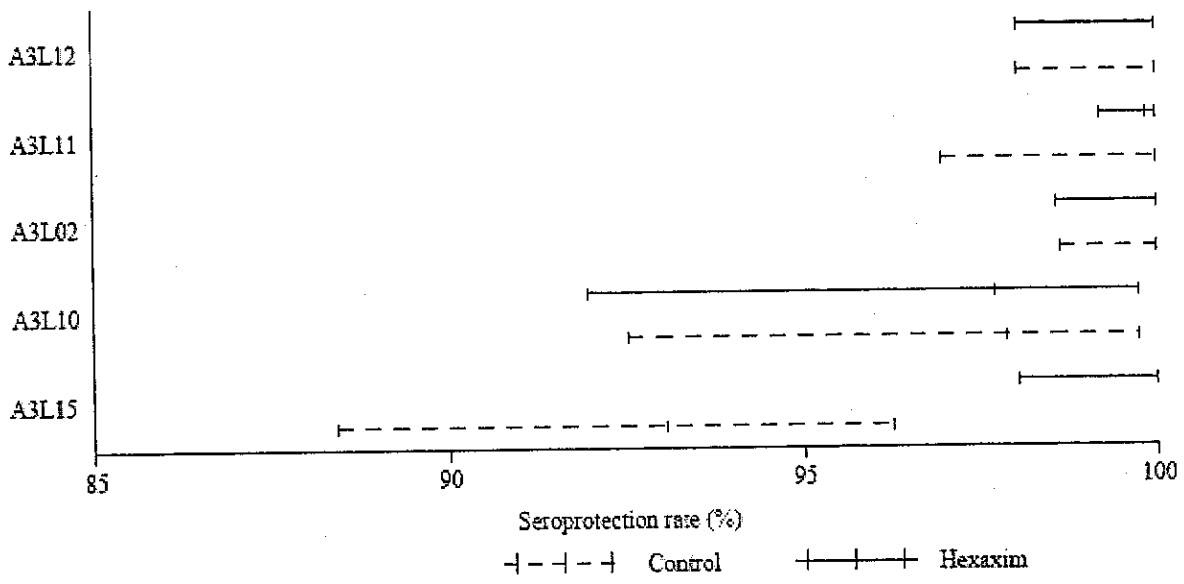
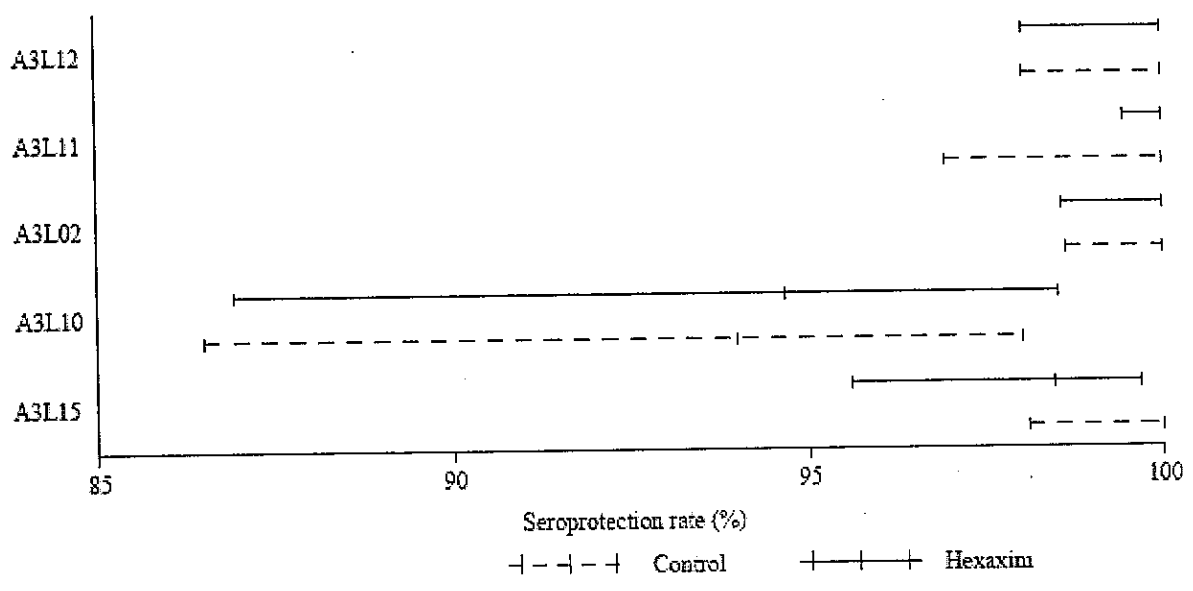


Figura 4.9: Resumen de los índices de seroprotección antipoliiovirus 1 (≥ 8 (1/dil)) para Hexaxim y para las vacunas de control después de la vacunación de la serie primaria



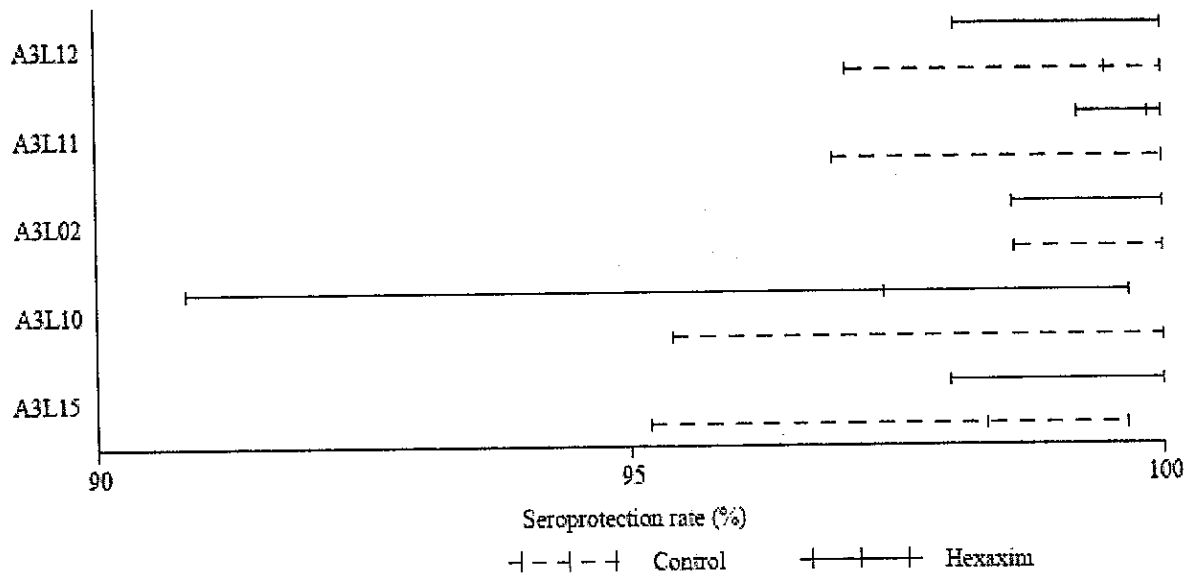
Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, figura 23.

Figura 4.10: Resumen de los índices de seroprotección antipoliiovirus 2 (≥ 8 (1/dil)) para Hexaxim y para las vacunas de control después de la vacunación de la serie primaria



Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, figura 24.

Figura 4.11: Resumen de los índices de seroprotección antipoliavirus 3 (≥ 8 (1/dil)) para Hexaxim y para las vacunas de control después de la vacunación de la serie primaria

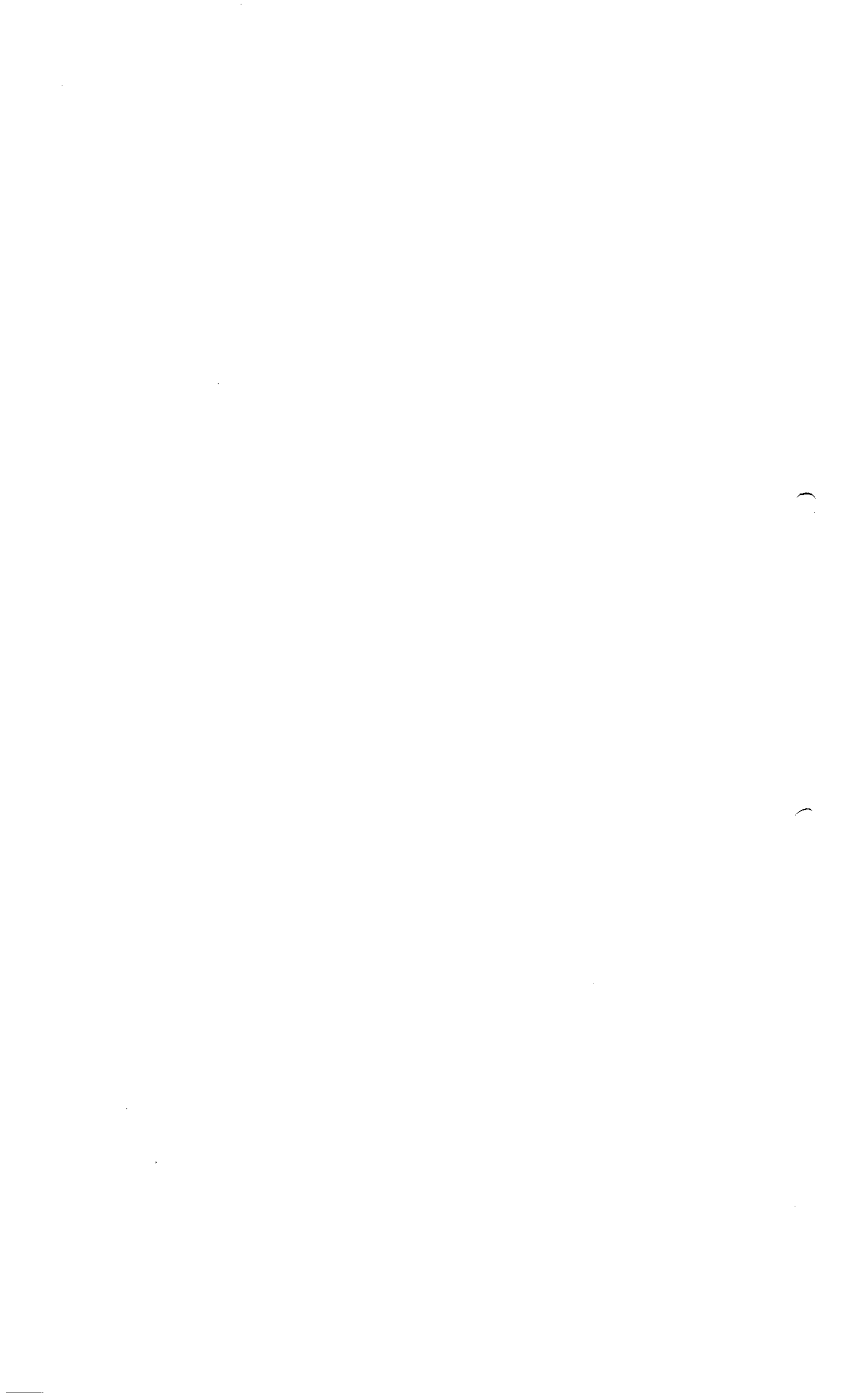


Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, figura 25.

Como se presenta en la figura 4.9 para el poliovirus 1, en la figura 4.10 para el poliovirus 2 y en la figura 4.11 para el poliovirus 3, de forma descriptiva, los elevados índices de seroprotección observados para los grupos de Hexaxim, a ≥ 8 (1/dil), fueron similares a los observados para todos los grupos de vacuna de control (IPV, vacunas combinadas u OPV) en todos los estudios, salvo para el poliovirus 1 en el estudio A3L15, en el que los índices de seroprotección fueron más elevados en el grupo de Hexaxim (2.7.3 Resumen de eficacia clínica, sección 3.2.2.1.4 y tablas 3.19 a 3.21).

Se diseñaron dos estudios para comprobar la hipótesis de no inferioridad de los índices de seroprotección para los tipos de poliovirus frente a CombAct-Hib + Engerix B + OPV en el estudio A3L15 y frente a Pentaxim + Engerix B en el estudio A3L02 (2.7.3 Resumen de eficacia clínica, sección 3.2.1.4 y tablas 3.10 a 3.12). Hay que recordar que el estudio A3L15 comparó resultados de poliovirus oral con respuestas a IPV derivadas de Hexaxim. En ambos estudios, Hexaxim demostró ser no inferior a las vacunas de control, con base en los índices de seroprotección (≥ 8 (1/dil)) al cabo de 1 mes después de la 3.ª vacunación en el calendario de vacunación más condensado (6, 10 y 14 semanas, estudio A3L15) y en el menos condensado (2, 4 y 6 meses, estudio A3L02). Los límites inferiores del IC del 95 % fueron superiores a -5, el margen de no inferioridad, independientemente de la naturaleza de las vacunas de comparación (vacunas OPV o IPV).

Antes del refuerzo: la persistencia de Ac de mediano plazo reveló que $\geq 97,4$ %, $\geq 98,4$ % y $\geq 85,2$ % de los sujetos mantuvieron títulos de anticuerpos ≥ 8 (1/dil) para los poliovirus 1, 2 y 3, respectivamente, entre los 15 y 18 meses de edad, en todos los estudios, para los grupos primovacunados con Hexaxim (en los estudios A3L15, A3L21 y A3L22). En el estudio A3L15,



los resultados fueron similarmente elevados en los grupos de Hexaxim y de control (2.7.3 Resumen de eficacia clínica, sección 3.2.3.4, tabla 3.41 para poliovirus 1, tabla 3.42 para poliovirus 2 y tabla 3.43 para poliovirus 3).

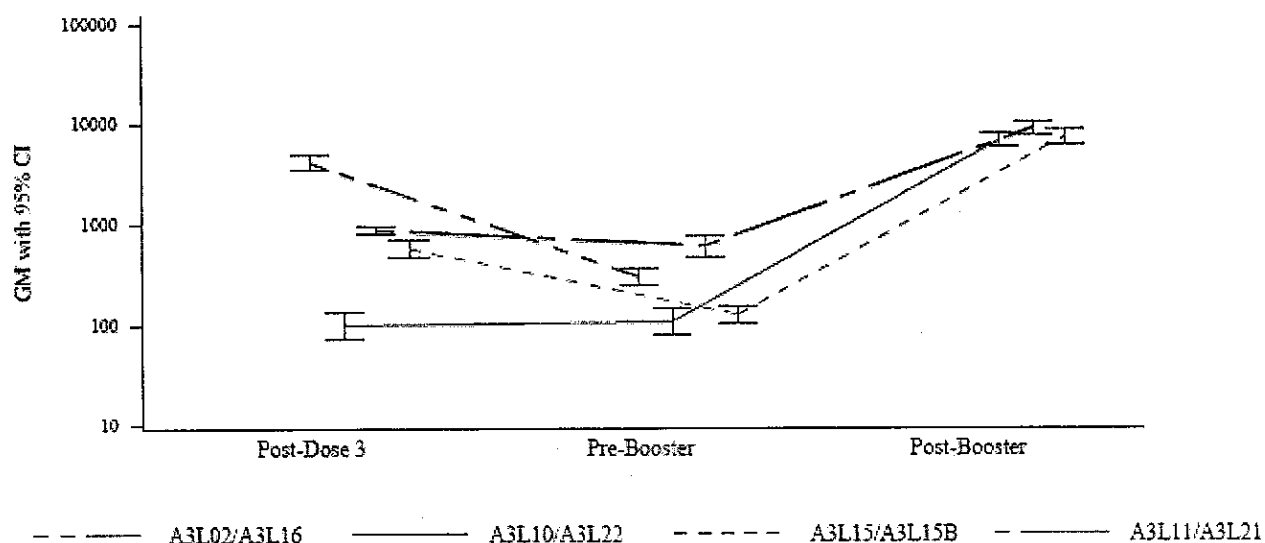
Después del refuerzo: de forma descriptiva, el 100 % de los sujetos que recibieron Hexaxim como refuerzo alcanzaron los índices de protección para todos los tipos de poliovirus, independientemente del calendario de primovacunación o del país en el que se llevó a cabo el estudio (en los estudios A3L21 y A3L22; 2.7.3 Resumen de eficacia clínica, sección 3.2.3.4, tabla 3.41 para poliovirus 1, tabla 3.4.2 para poliovirus 2 y tabla 3.43 para poliovirus 3). Se diseñó un estudio (A3L15) para comparar la respuesta de refuerzo de Hexaxim y del control, CombAct-Hib + OPV, en cuanto a la inmunogenicidad frente a poliovirus (2.7.3 Resumen de eficacia clínica, sección 3.2.2.2.4, tablas 3.28 a 3.30). Para los datos después del refuerzo, los resultados son similarmente elevados ($\geq 97,4\%$) en ambos grupos.

GMT

Para los tipos de poliovirus, los GMT para cada estudio de la serie primaria se resumen en 2.7.3 Resumen de eficacia clínica, tablas 3.19 a 3.21 para la serie primaria y tablas 3.28 a 3.30 para el refuerzo.

La figura 4.12, la figura 4.13 y la figura 4.14 son figuras de apoyo que presentan las curvas cinéticas antipoliovirus 1, antipoliovirus 2 y antipoliovirus 3, respectivamente, desde la serie primaria hasta el refuerzo.

Figura 4.12: Curvas cinéticas antipoliovirus 1 desde la serie primaria hasta el refuerzo para el grupo de Hexaxim, conjunto de análisis PP



Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, figura 32.

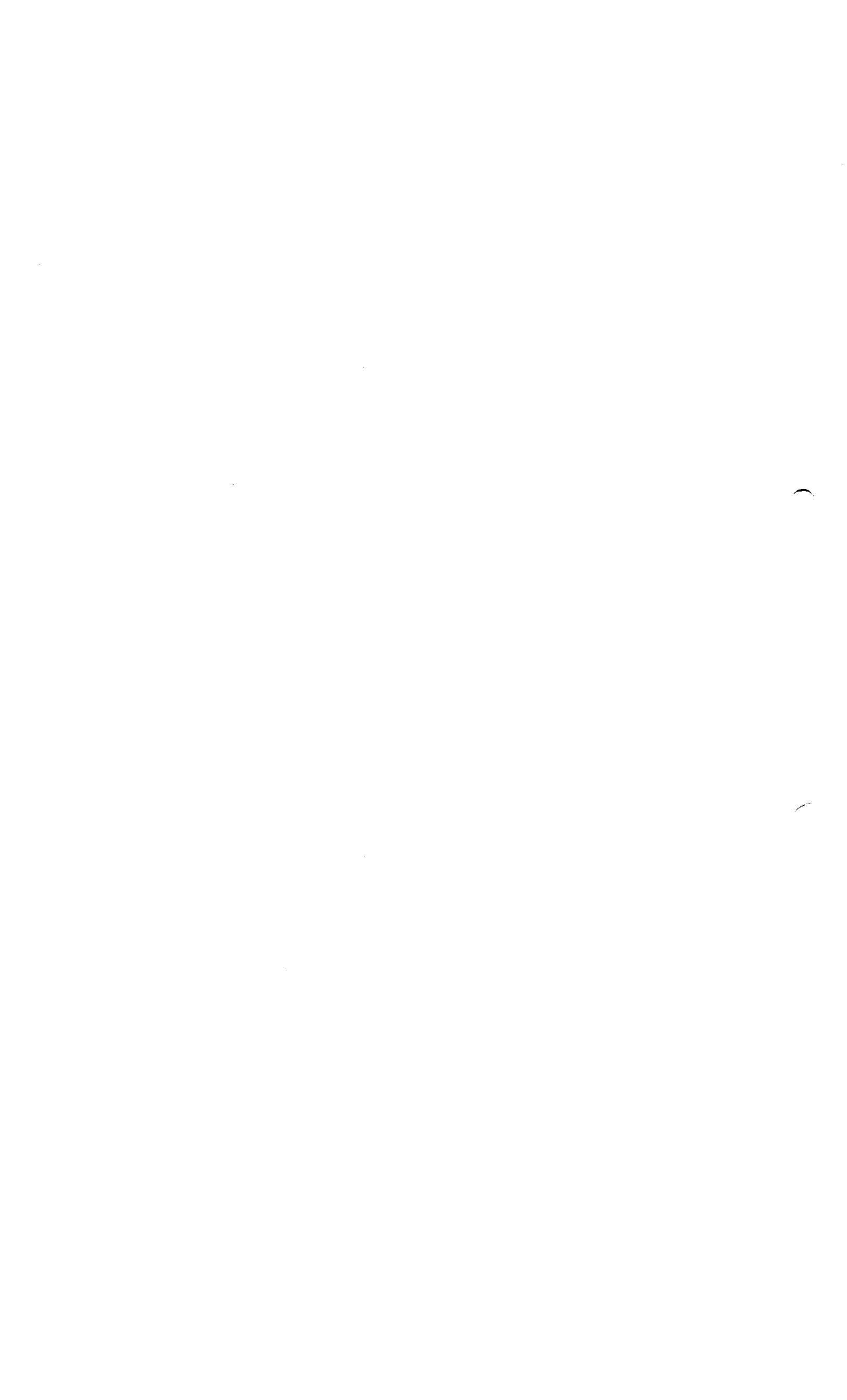
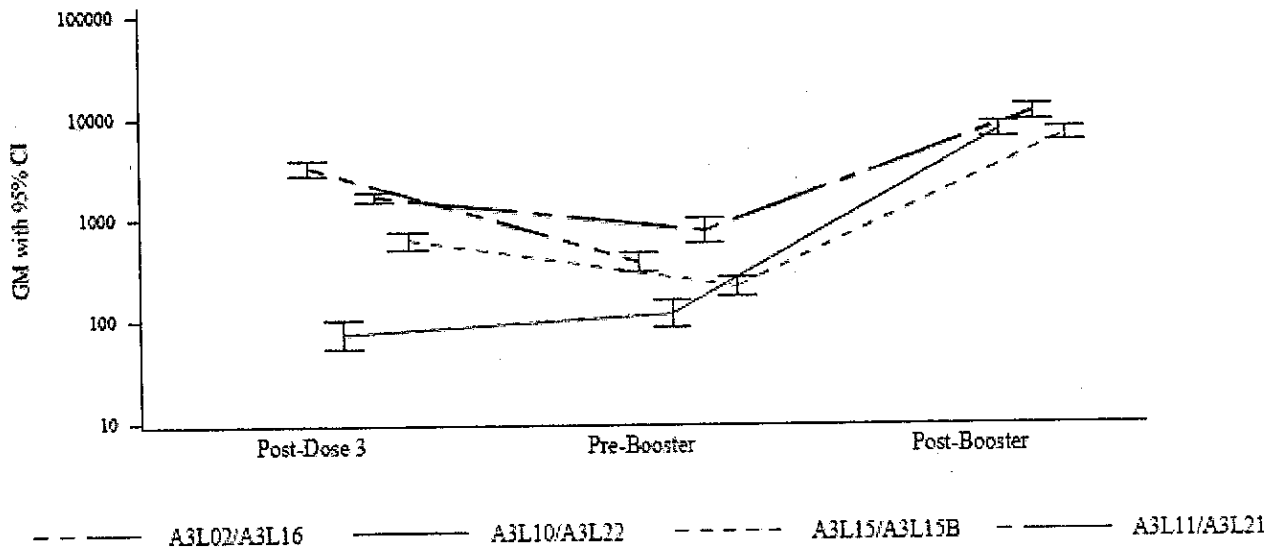


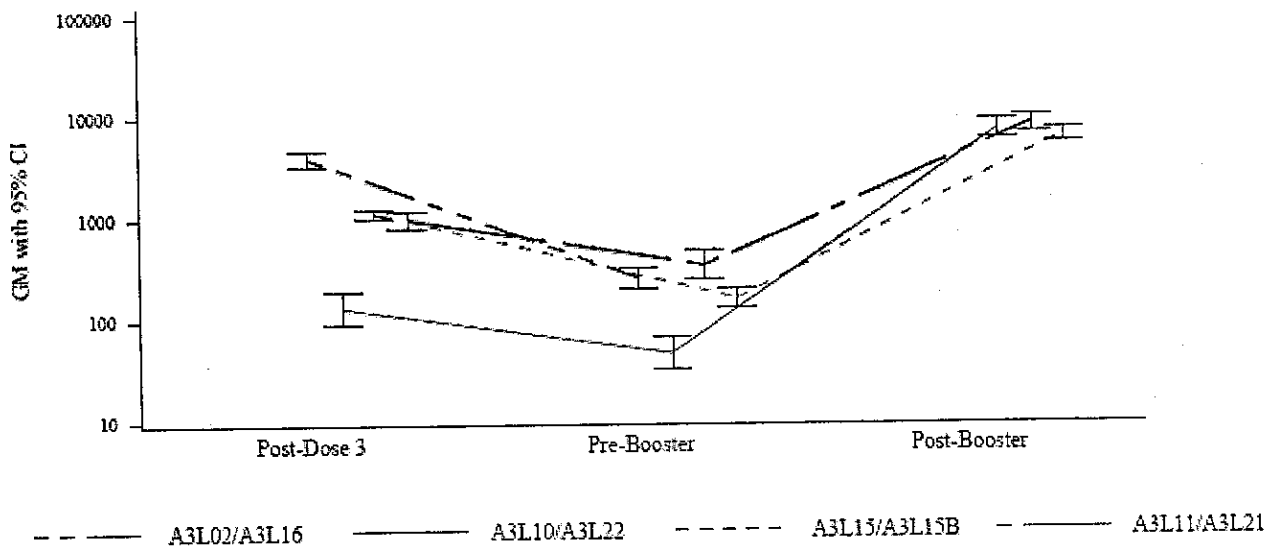


Figura 4.13: Curvas cinéticas antipoliiovirus 2 desde la serie primaria hasta el refuerzo para el grupo de Hexaxim, conjunto de análisis PP



Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, figura 33.

Figura 4.14: Curvas cinéticas antipoliiovirus 3 desde la serie primaria hasta el refuerzo para el grupo de Hexaxim, conjunto de análisis PP



Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, figura 34.

