

Serie primaria: como se presenta en la figura 4.12, para el poliovirus 1, los GMT en los grupos de Hexaxim son altos y variables, entre 579 y 882 para los estudios A3L15, A3L11 y A3L12, y fueron de 4091 para el estudio A3L02. Para el poliovirus 2 (figura 4.13), los GMT en los grupos de Hexaxim variaban entre 620 y 1655 para los estudios A3L15, A3L11 y A3L12, y fueron de 3244 para el estudio A3L02. Para el poliovirus 3 (figura 4.14), los GMT en los grupos de Hexaxim variaban entre 837 y 1106 para los estudios A3L15, A3L11 y A3L12, y fueron de 3839 para el estudio A3L02. Los resultados generados con el análisis MIT-Sa (en el estudio A3L10) fueron más bajos que los resultados generados con el MIT-WT (en otros estudios) pero no se pueden comparar ya que los dos métodos no eran concordantes: 102 para poliovirus 1; 73,5 para poliovirus 2, y 133 para poliovirus 3. No obstante, el análisis de los resultados descriptivos dentro de los estudios revela que los GMT eran comparables a los observados con la vacuna de control. Dentro de cada estudio, 1 mes después de la 3.^a vacunación, en todos los estudios, se observó variabilidad en los grupos de Hexaxim y en los grupos de control para todos los tipos de poliovirus. Sin embargo, dados los altos índices de seroprotección obtenidos en estos estudios utilizando el umbral de ≥ 8 (1/dil), es poco probable que las diferencias de los GMT sean clínicamente importantes.

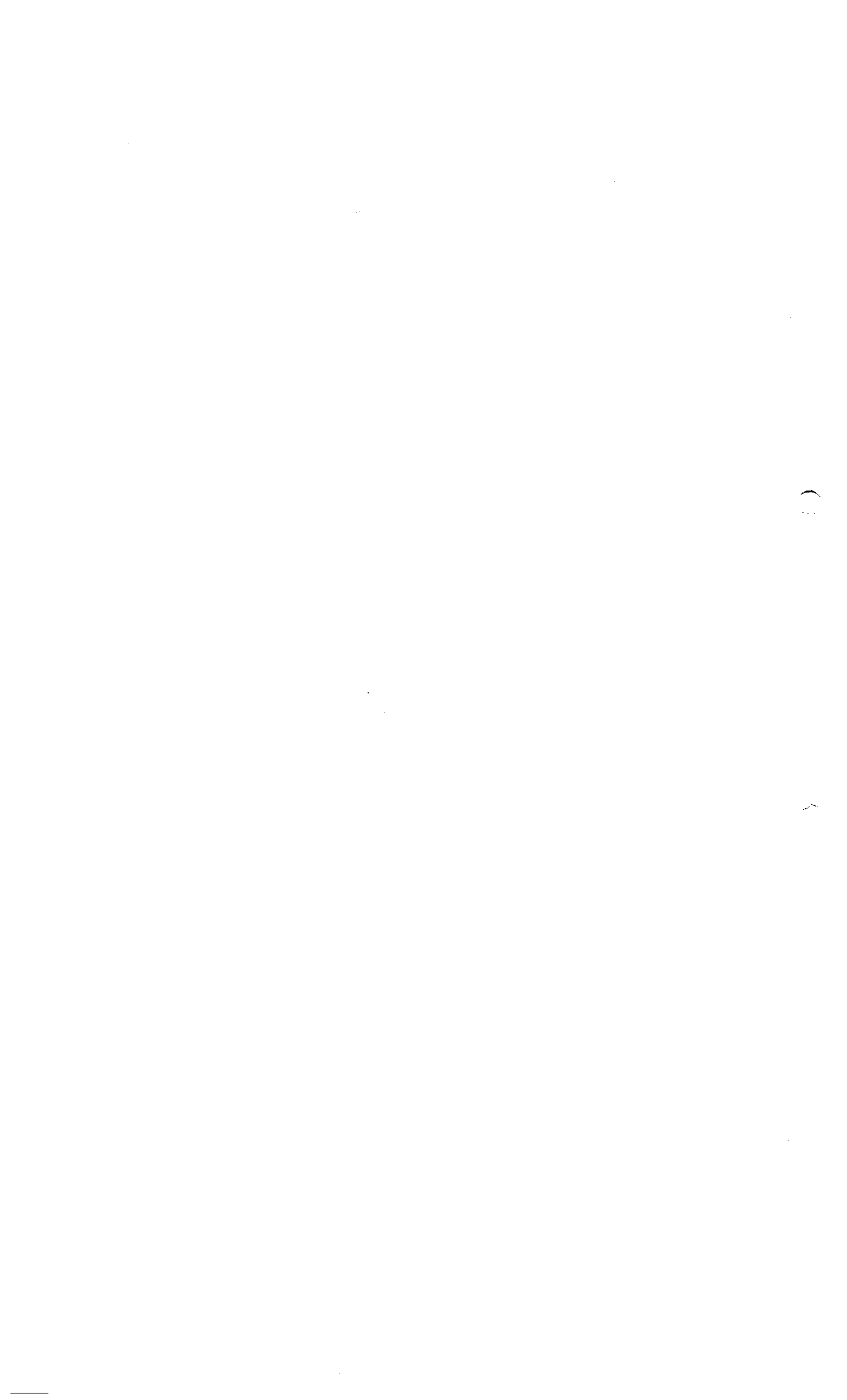
Antes del refuerzo: en los estudios A3L21 y A3L22, los GMT para los grupos primovacunados con Hexaxim variaban entre 110 y 608 para el poliovirus 1, entre 114 y 751 para el poliovirus 2 y entre 47,1 y 339 para el poliovirus 3. En estos estudios, los GMT eran similares entre los grupos primovacunados con Hexaxim y los grupos primovacunados con el control, salvo para el poliovirus 3, donde eran más bajos en los grupos primovacunados con Hexaxim. En el estudio A3L15, los GMT fueron similares en los grupos de Hexaxim y de control.

Después del refuerzo: en los estudios A3L21 y A3L22, los GMT en todos los grupos de Hexaxim (independientemente de la serie de primovacunación) variaban entre 5477 y 10117 para el poliovirus 1, entre 6099 y 13482 para el poliovirus 2, y entre 5542 y 13337 para el poliovirus 3. En el estudio A3L15, los GMT fueron más altos en los grupos de Hexaxim que los observados en el grupo de control (CombAct-Hib + OPV).

Conclusión para los poliovirus

Cuando se estudió la no inferioridad para poliovirus 1, 2 y 3 (Hexaxim frente al estándar de atención), se cumplieron estos criterios. En la serie primaria, después de la dosis 3, los elevados índices de seroprotección ≥ 8 (1/dil) observados con Hexaxim se observaron también en la bibliografía con otras vacunas combinadas similares. Las respuestas inmunitarias históricas para los poliovirus obtenidas de otras vacunas aP combinadas como Pentaxim revelaron índices de seroprotección elevados similares que iban del 99,0 % al 100 %. Se observó la misma tendencia en términos de los GMT (después de la dosis 3) con Pentaxim para poliovirus 1, polio virus 2 y poliovirus 3 (5). Los altos índices que se alcanzaron en todos los grupos del estudio después de la serie primaria y de la dosis de refuerzo indican que es poco probable que las diferencias potenciales observadas en los GMT al compararlos con los datos históricos produzcan una diferencia clínica, sin importar el calendario de vacunación ni el país/población.

Con base en estos datos de inmunogenicidad, se demostró que Hexaxim inducía una respuesta inmunitaria protectora y sostenida contra poliovirus, 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.



4.3.1.5 Hepatitis B

El antígeno de la hepatitis B fue analizado para determinar su no inferioridad frente a las vacunas de control en 5 estudios clínicos de serie primaria (A3L15, A3L10, A3L02, A3L12 y A3L17) y se analizó de forma descriptiva en 12 estudios clínicos (estudios de primovacuna y de refuerzo) que forman parte del presente documento de solicitud. La vacunación contra la hepatitis B al nacer se llevó a cabo en 2 estudios clínicos, a saber, en el estudio A3L12 (ramas de Hexaxim y de control, calendario de 2, 4 y 6 meses en lactantes tailandeses) y en el estudio A3L15 (una de las ramas de Hexaxim, calendario de 6, 10 y 14 semanas en lactantes sudafricanos).

Un estudio de concordancia mostró que los análisis AUSAB[®] RIA y Vitros[®] anti-HBs realizados por GCI eran concordantes, lo cual permitía comparar los resultados de inmunogenicidad en todos los estudios (se presentan detalles en 2.7.2 Resumen de estudios de farmacología clínica, sección 5.5.2.5).

Para la hepatitis B, se acepta un nivel de Ac de 10 mUI/mL como nivel de correlación con la protección a corto y a largo plazo (66). Para la serie primaria y para el refuerzo, alcanzar ≥ 10 mUI/mL fue el objetivo del presente documento de solicitud. También se documentaron el umbral de 100 mUI/mL y los GMT para describir los datos de inmunogenicidad contra Hep B en cada estudio individual de Hexaxim. Los datos de mayor interés 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

Estudios de serie primaria: de forma descriptiva, un porcentaje elevado de los sujetos ($\geq 94,0$ % sin vacuna contra Hep B al nacer, $\geq 99,0$ % con vacuna contra Hep B al nacer) alcanzó los índices de seroprotección al nivel de ≥ 10 mUI/mL 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 3.2.2.1.5, tabla 3.22). En los estudios agrupados de 2, 4 y 6 meses (A3L02, A3L04, A3L11 y A3L17) el índice de seroprotección observado es del 98,8 % (2.7.3 Resumen de eficacia clínica, sección 3.2.3.5, tabla 3.48).

La respuesta inmunitaria para Hep B se evaluó frente a vacunas de control en 7 estudios de serie primaria. La figura 4.15 resume los índices de seroprotección del antígeno anti-Hep B de Hexaxim y de las vacunas de control después de la serie primaria.

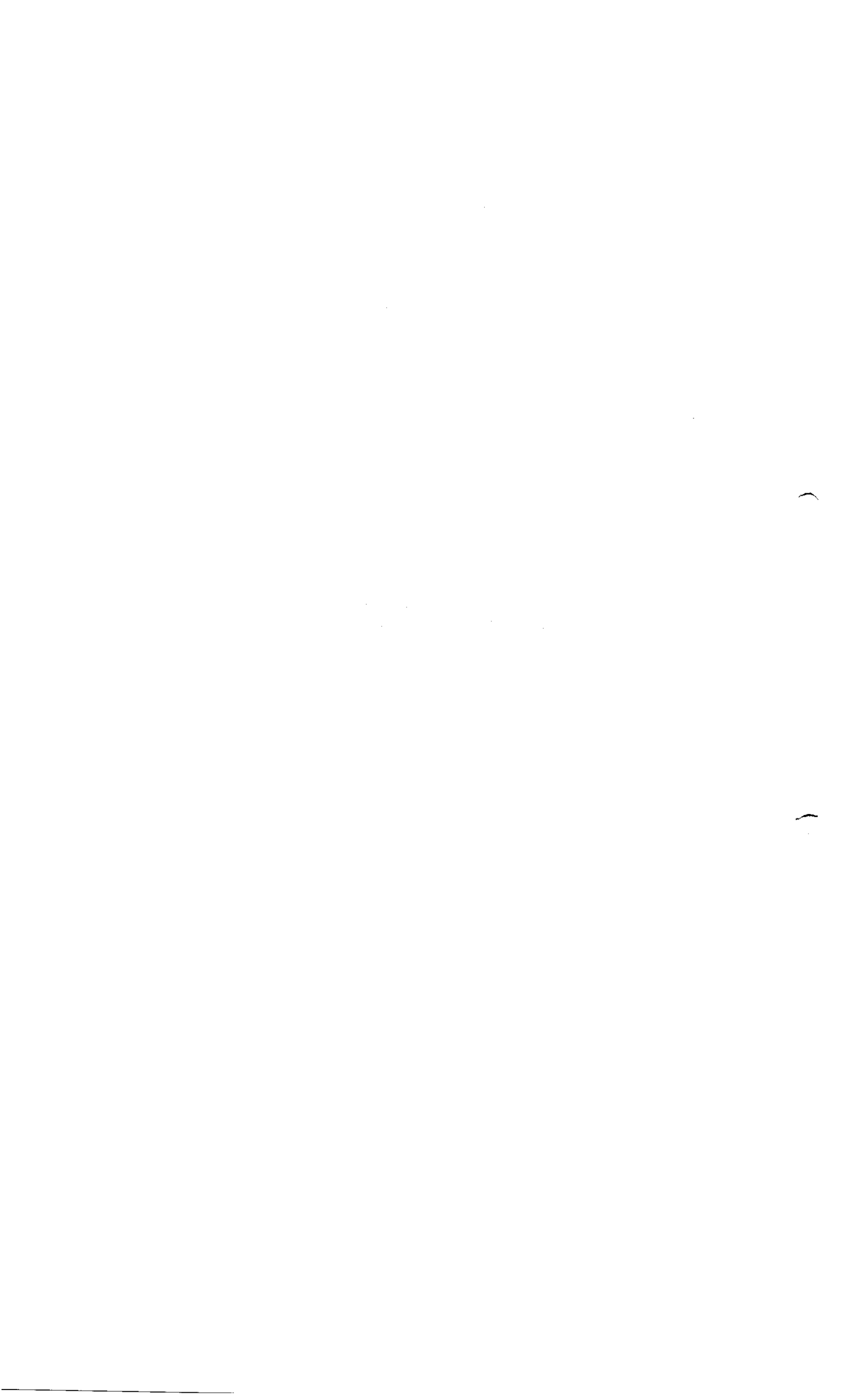
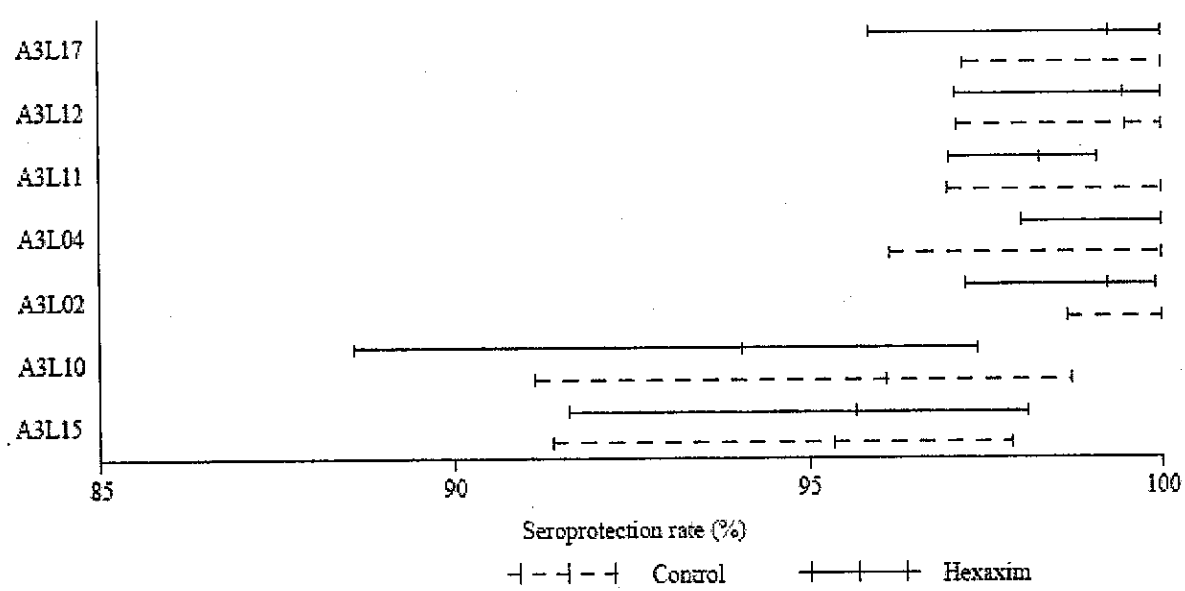


Figura 4.15: Resumen de los índices de seroprotección del antígeno anti-Hep B (≥ 10 mUI/mL) para Hexaxim y para las vacunas de control después de la vacunación de la serie primaria, conjunto de análisis PP

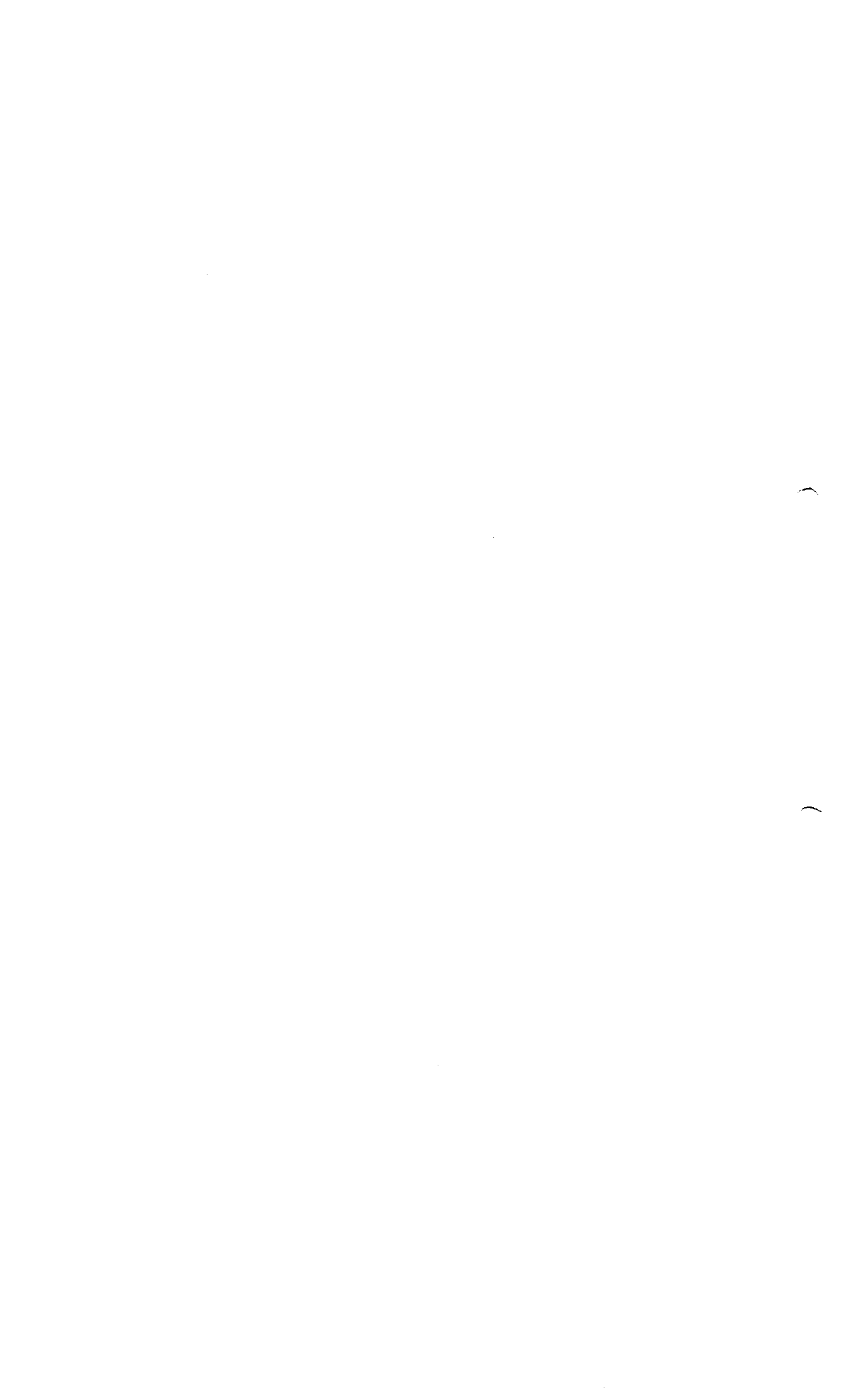


Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, figura 26.

Como se representa en la figura 4.15, de forma descriptiva, los elevados índices de seroprotección observados para los grupos de Hexaxim, al nivel de ≥ 10 mUI/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 3.2.2.1.5 y tabla 3.22). Se observó que en los calendarios de vacunación más condensados (6, 10 y 14 semanas, estudio A3L15, y 2, 3 y 4 meses, estudio A3L10) los índices de seroprotección fueron más bajos (próximos al 95 %) que los índices de seroprotección observados en el menos condensado (2, 4 y 6 meses, estudios A3L02, A3L12 y A3L17), próximos al 100 %.

Se diseñaron cinco estudios para comprobar la hipótesis de no inferioridad de los índices de seroconversión para Hep B frente a CombAct-Hib + Enderix B + OPV, en el estudio A3L15, Pentaxim + Enderix B en los estudios A3L10 y A3L02, e Infanrix hexa en los estudios A3L12 y A3L17 (2.7.3 Resumen de eficacia clínica, sección 3.2.1.5, tabla 3.13). En todos los estudios, Hexaxim demostró ser no inferior a las vacunas de control, con base en los índices de seroprotección (≥ 10 mUI/mL) 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), en un calendario de vacunación de 2, 3 y 4 meses (A3L10) y en el menos condensado (2, 4 y 6 meses, estudios A3L02, A3L12 y A3L17). 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.

De forma descriptiva al nivel de ≥ 100 mUI/mL, después de la serie primaria, los índices de títulos de Ac observados variaron en todos los estudios, en función de los calendarios de vacunación y de



la administración o no de la vacuna contra Hep B al nacer. Sin la vacuna contra Hep B al nacer, la frecuencia observada de sujetos que presentaban títulos de Ac del nivel de ≥ 100 mUI/mL fue $\geq 78,8$ % tras un calendario de vacunación de 6, 10 y 14 semanas, variaba entre 91,7 % y 96,2 % tras un calendario de vacunación de 2, 4 y 6 meses y fue $\geq 64,9$ % tras un calendario de vacunación de 2, 3 y 4 meses. Con la vacuna contra Hep B al nacer, los títulos de Ac (≥ 100 mUI/mL) fueron de $\geq 96,9$ % tras un calendario de vacunación de 6, 10 y 14 semanas y $\geq 98,4$ % tras un calendario de vacunación de 2, 4 y 6 meses (2.7.3 Resumen de eficacia clínica, sección 3.2.3.5.1, tabla 3.47).

Antes del refuerzo: la persistencia de Ac de mediano plazo reveló que los índices al nivel de ≥ 10 mUI/mL persisten después de la serie primaria, y $\geq 78,9$ % de los sujetos mantienen este nivel aproximadamente entre los 15 y los 18 meses de edad, en todos los estudios para los grupos primovacunados con Hexaxim (en los estudios A3L15, A3L21 y A3L22; 2.7.3 Resumen de eficacia clínica, sección 3.2.3.5.1, tabla 3.47). En el estudio A3L15, los resultados al nivel de ≥ 10 mUI/mL fueron más bajos para el grupo de Hexaxim que para el grupo de CombAct-Hib + Engerix B + OPV (2.7.3 Resumen de eficacia clínica, sección 3.2.2.2.5, tabla 3.31).

De forma descriptiva, los porcentajes de sujetos que alcanzaron el nivel de ≥ 10 mUI/mL fueron elevados ($\geq 99,4$ % y $\geq 97,3$ %, en los estudios A3L21 y A3L22, respectivamente) para todos los sujetos que recibieron Hexaxim como refuerzo, independientemente del calendario de primovacunación o del país donde se llevó a cabo el estudio (2.7.3 Resumen de eficacia clínica, sección 3.2.2.2.5, tabla 3.31). Estas observaciones corroboran el concepto de que una buena primovacunación es el elemento clave para generar respuestas inmunitarias anti-Hep B de larga duración. Además, esto concuerda con el concepto de que la medición de los títulos anti-Hep B después de la dosis de desafío puede ser un indicador de protección a largo plazo contra la exposición a la hepatitis B, pero la protección contra la hepatitis B después de la vacunación (positividad HBsAg) ha demostrado persistir incluso cuando el nivel de Ac anti-Hep B es inferior al nivel de ≥ 10 mUI/mL o es imposible de medir (77), (78), (79), (80), (81). En el estudio A3L15 que comparó la respuesta de refuerzo de Hexaxim frente al control, como era de esperar, los títulos de Ac eran más elevados que los del grupo de control que no había recibido una dosis de refuerzo de Hep B.

GMT

Para Hep B, los GMT para cada estudio de la serie primaria se resumieron en 2.7.3 Resumen de eficacia clínica, tabla 3.22 y tablas 3.47 y 3.31 para el refuerzo.

La figura 4.16 es una figura de respaldo que presenta las curvas cinéticas anti-Hep B desde la serie primaria hasta el refuerzo.

ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.

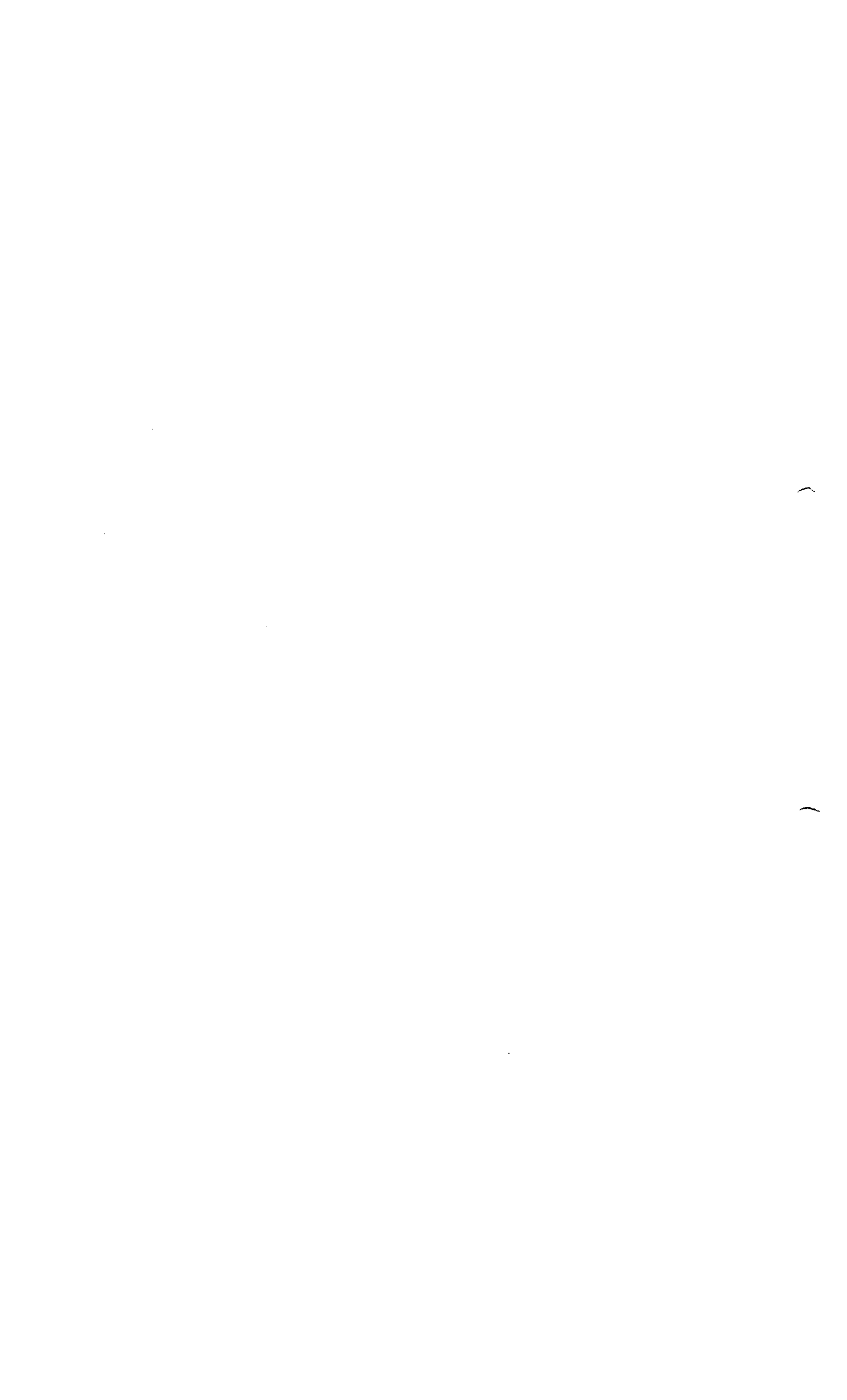
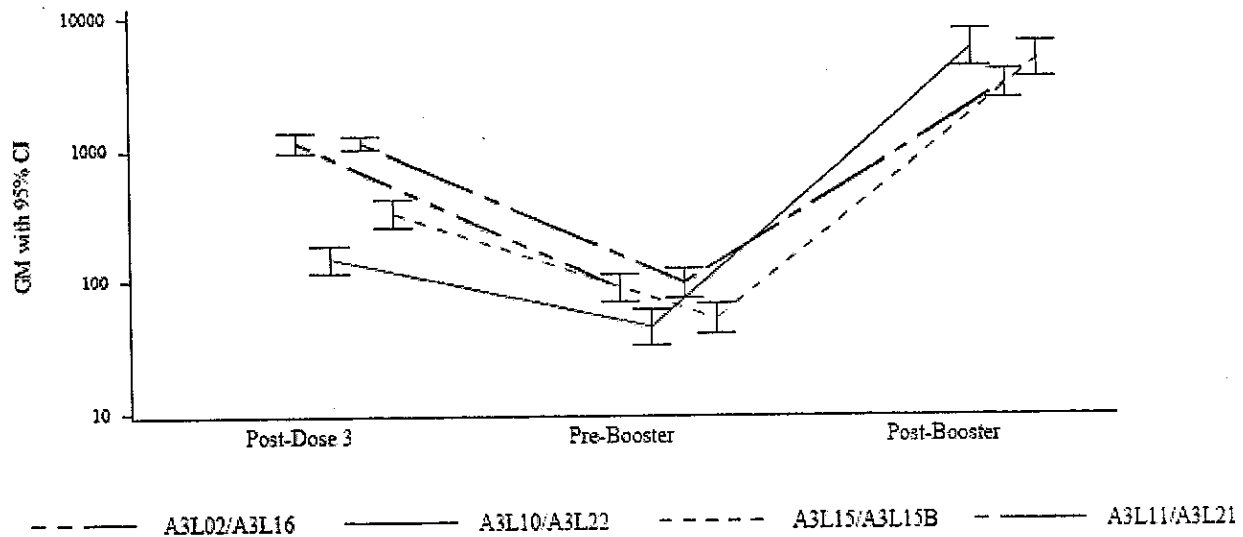


Figura 4.16: Curvas cinéticas anti-Hep B desde la serie primaria hasta el refuerzo para el grupo de Hexaxim, conjunto de análisis PP

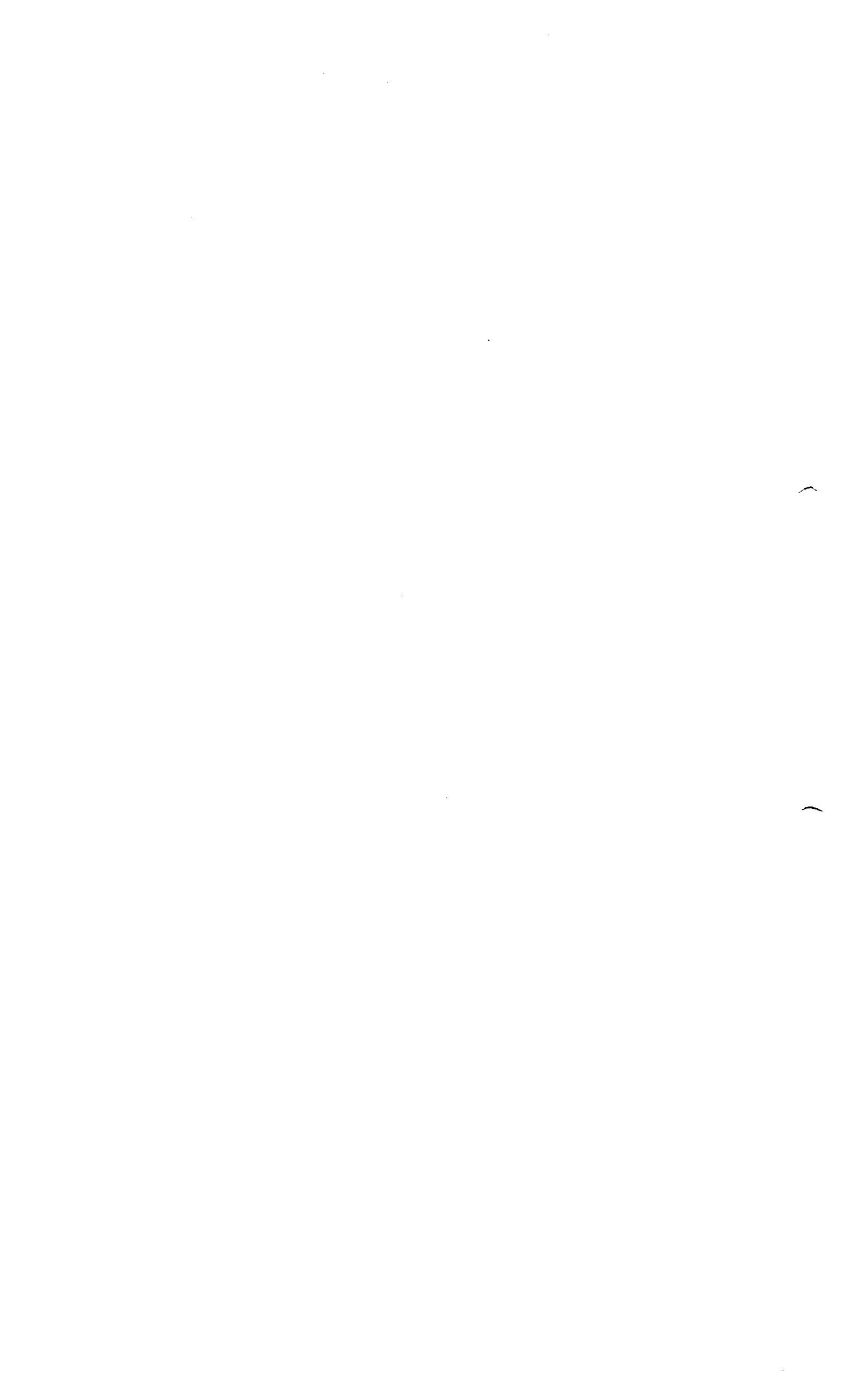


Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, figura 35.

Serie primaria: como se representa en la figura 4.16, se observó variabilidad en cuanto a los GMT en cada estudio individual en todos los grupos de Hexaxim, en función de los calendarios de vacunación y de la administración o no de la vacuna contra Hep B al nacer. El elevado porcentaje de sujetos que alcanzó los índices de seroprotección al nivel de ≥ 10 mUI/mL, en todos los grupos de Hexaxim, después del estudio de la serie primaria indica que no es probable que las diferencias observadas en los GMT ocasionen una diferencia clínica, independientemente del calendario de vacunación, del país y de la población.

Antes del refuerzo: los GMT para los grupos primovacunados con Hexaxim variaron entre 44,2 y 93,3 en los estudios A3L21 y A3L22, y fueron similares a los del grupo primovacunado con la vacuna de control en el estudio A3L21 y más bajos que los del grupo primovacunado con la vacuna de control en el estudio A3L22. En el estudio A3L15 (sin vacuna contra Hep B al nacer), los GMT para el grupo de Hexaxim fueron más bajos que los del grupo de control.

Después del refuerzo: los GMT de los grupos de Hexaxim (independientemente de la serie de primovacunación) variaban entre 1379 y 26189 en los estudios A3L21 y A3L22. En el estudio A3L15, los GMT eran de 44893 para los sujetos que recibieron la vacuna contra Hep B al nacer en el grupo de Hexaxim.



Vacunación contra Hep B al nacer e impacto potencial sobre las respuestas después de la serie primaria

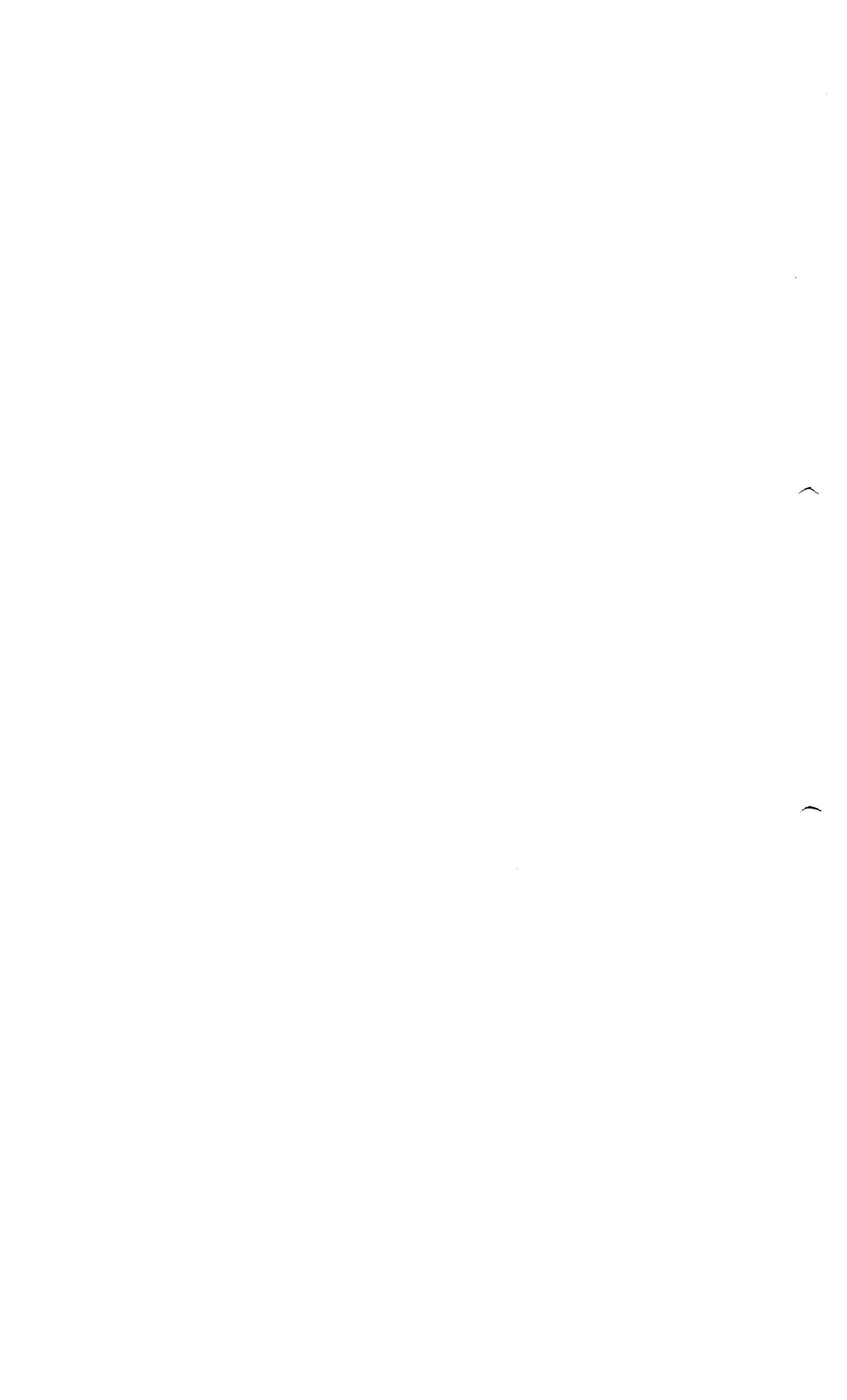
Esta subsección se centra en las respuestas inmunitarias contra Hep B, especialmente en el impacto de la naturaleza de la primovacunación inmunitaria contra Hep B (vacunación contra Hep B al nacer o no) sobre las respuestas después de la serie primaria, sobre la persistencia de los anticuerpos hasta la dosis de refuerzo y sobre la durabilidad de la protección después del refuerzo en niños pequeños.

Como se ha descrito en 2.7.3 Resumen de eficacia clínica, sección 3.2.3.5, los estudios de Hexaxim evaluaron las respuestas contra Hep B en presencia (estudios A3L12, A3L15) o no (estudios A3L02, A3L04, A3L10, A3L11, A3L15 y A3L17) de administración de vacunas recombinantes contra la hepatitis B al nacer antes del calendario de la serie primaria. La base de datos del documento de solicitud contiene información acerca de los sujetos que recibieron una serie primaria de 3 dosis con o sin vacunación contra Hep B al nacer, y en presencia o no de una 4.^a dosis de refuerzo. Los datos de inmunogenicidad permiten la evaluación del efecto del número de dosis (3^a, 4^b o 5^c) de hepatitis B y de cualquier posible diferencia significativa sobre la inmunogenicidad en la inmunización del 2.^o año de vida.

^a A3L02, A3L04 (población de México), A3L10, A3L11, A3L15 (grupo que recibió Hexaxim sin Engerix B al nacer), A3L17.

^b Para la serie primaria A3L12, A3L15 (grupo de Hexaxim + Engerix B al nacer) y para el refuerzo A3L21, A3L22, A3L15 (grupo de Hexaxim sin Engerix B al nacer).

^c A3L15 (grupo de Hexaxim con Engerix B al nacer).



sanofi pasteur
352 - Hexaxim

Tabla 4.1: Resultados descriptivos antihepatitis B por dosis de vacunación contra la hepatitis B distribuidos por estudio y por serie primaria o refuerzo, conjunto de análisis PP

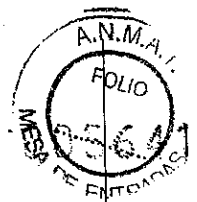
Anti-Hep B	3 dosis de vacunación contra Hep B										4 dosis de vacunación contra Hep B				5 dosis de vacunación contra Hep B	
	Serie primaria										Serie primaria		Refuerzo		Refuerzo	
	A3L02	A3L04	A3L10	A3L11	A3L15 (sin Hep B al nacer)	A3L17	A3L12 (con Hep B al nacer)	A3L15 (con Hep B al nacer)	A3L21	A3L15 (sin Hep B al nacer)	A3L22	A3L15 (con Hep B al nacer)	A3L15 (con Hep B al nacer)	A3L15 (con Hep B al nacer)	A3L15 (con Hep B al nacer)	
M	258	183	134	690	184	132	188	98	176	111	196	113	113	113		
GM	1148	1075	149	1142	330	986	2477	1913	2555	1379	4571	44893	44893	44893		
(IC del 95%)	(962; 1369)	(890; 1300)	(115; 191)	(1012; 1289)	(259; 420)	(764; 1270)	(2044; 3002)	(1457; 2513)	(1931; 3380)	(916; 2078)	(3357; 6224)	(33652; 59890)	(33652; 59890)	(33652; 59890)		
≥ 10 mUI/mL	99,2	100	94,0	98,3	95,7	99,2	99,5	99,0	99,4	97,3	98,5	100%	100%	100%		
%	(97,2; 99,9)	(98,0; 100)	(88,6; 97,4)	(97,0; 99,1)	(91,6; 98,1)	(95,9; 100)	(97,1; 100)	(94,4; 100)	(96,9; 100)	(92,3; 99,4)	(95,6; 99,7)	(96,8; 100)	(96,8; 100)	(96,8; 100)		
(IC del 95%)	(89,7; 96,1)	(92,3; 98,4)	(56,2; 73,0)	(89,4; 93,7)	(72,2; 84,5)	(88,4; 97,3)	(95,4; 99,7)	(91,3; 99,4)	(88,5; 96,4)	(78,7; 92,2)	(89,6; 96,8)	(85,2; 100)	(85,2; 100)	(85,2; 100)		

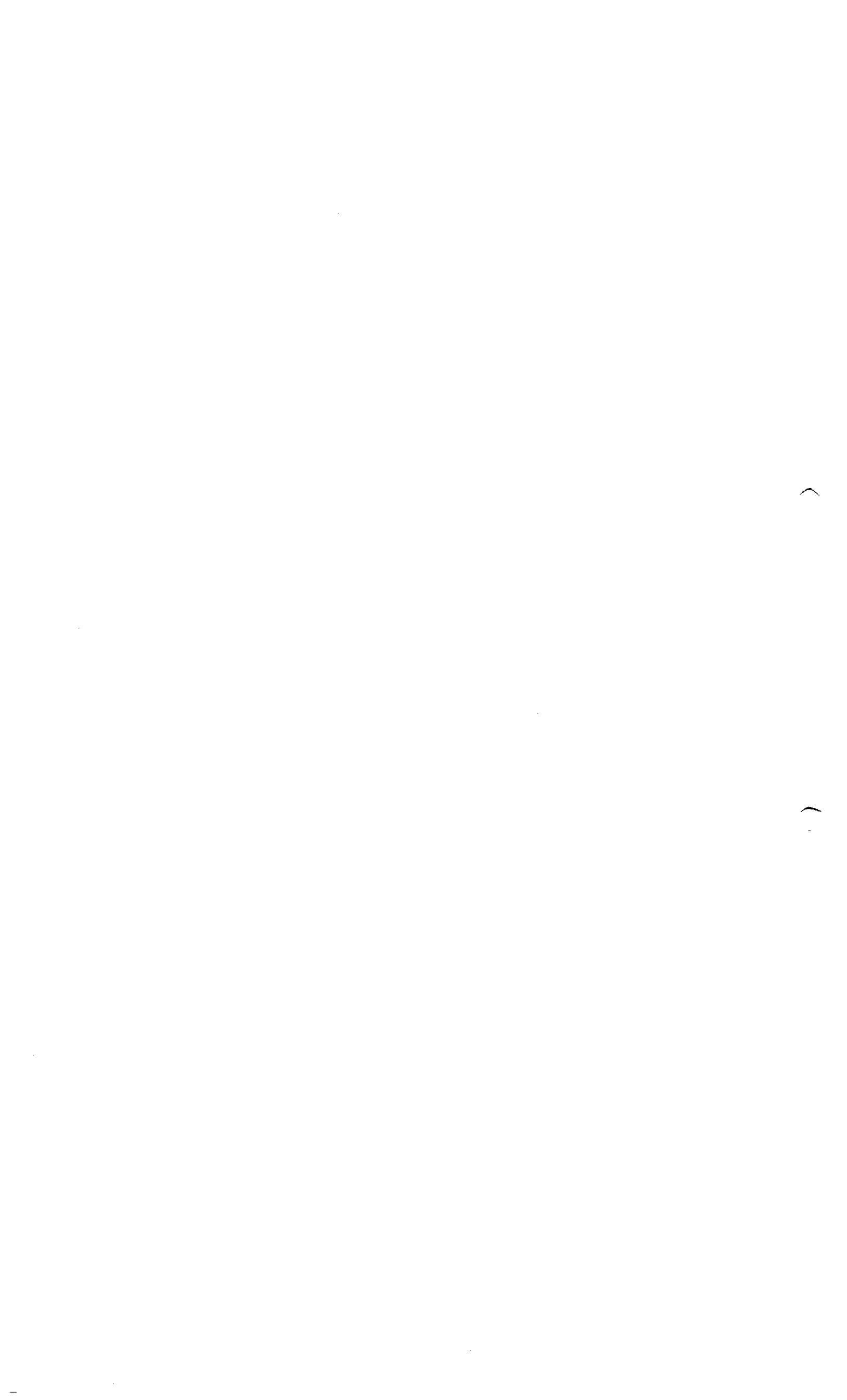
5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, tabla 63

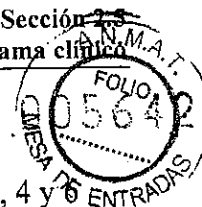
presente: número de sujetos con datos disponibles para el criterio de valoración relevante

ROXANA MONTANA
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.

CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.







Como se presenta en la tabla 4.1, tras una serie primaria de 3 dosis en un calendario de 2, 4 y 6 meses se observa que la administración de vacunación contra Hep B al nacer no ocasiona diferencias en el nivel de seroprotección (≥ 10 mUI/mL) contra la hepatitis B cuando se compara con los sujetos que no recibieron una dosis de vacunación contra Hep B al nacer (99,5 % en el estudio A3L12 y 98,3-100 % en los estudios A3L02, A3L04, A3L11 y A3L17), una vez que la magnitud de las respuestas anti-Hep para esta umbral alcanzó su máximo en ambas situaciones, con o sin vacunación contra Hep B al nacer. No obstante, se observa el impacto en cuanto a los GMT (2477 en el estudio A3L12 y 986-1148 en los demás estudios).

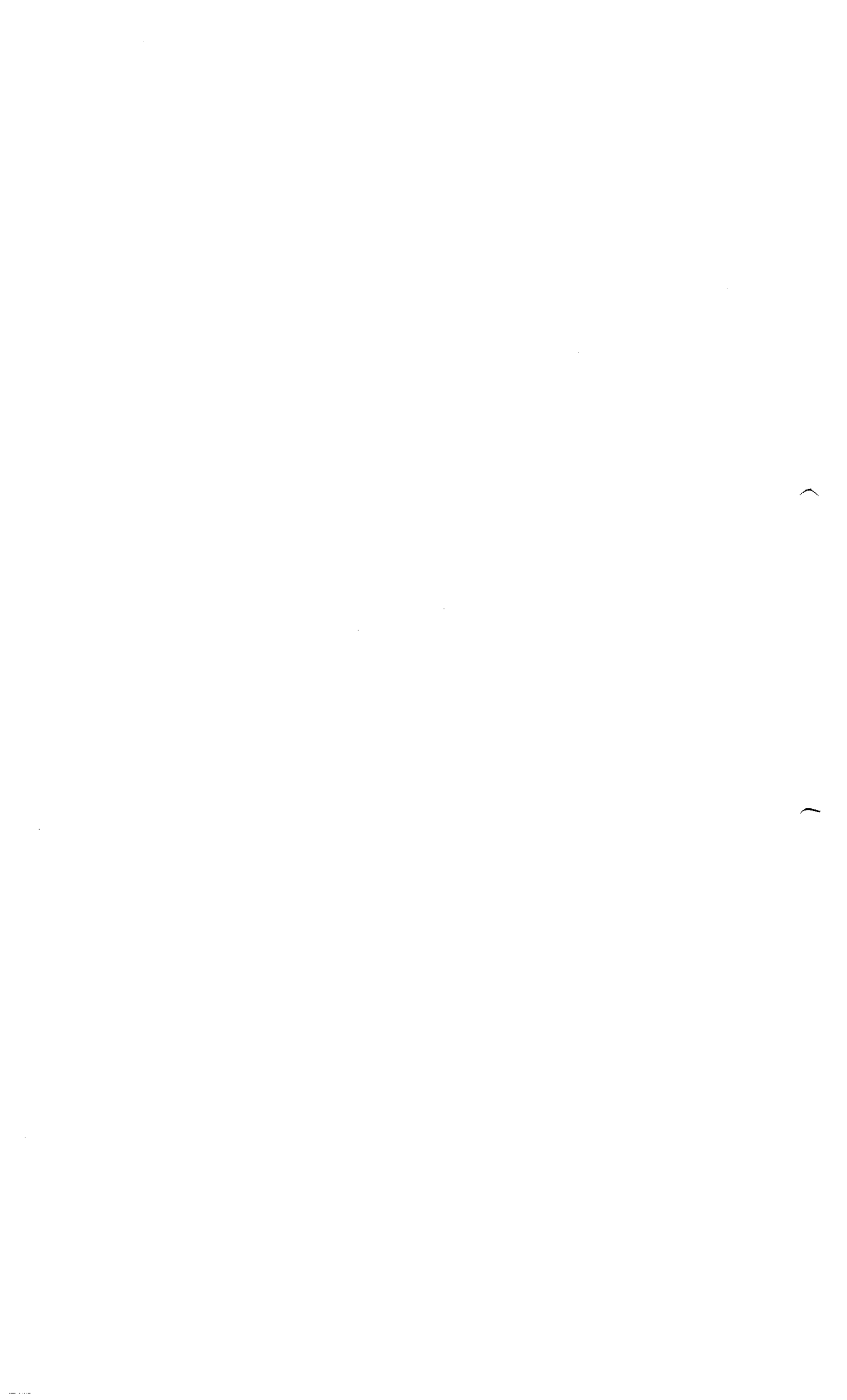
Para los calendarios de vacunación que tenían un intervalo menos prolongado entre las vacunaciones y sin vacunación contra Hep B al nacer (3 dosis de Hep B), estudios A3L10 y A3L15 (2, 3 y 4 meses y 6, 10 y 14 semanas, respectivamente), el porcentaje de sujetos que presentaron niveles de seroprotección (≥ 10 mUI/mL) fue elevado (94 % y 95,7 %, respectivamente) pero tendía a ser más bajo que los resultados observados con el calendario de 2, 4 y 6 meses. Los GMT fueron más bajos que en todos los demás estudios (149 y 330, en los estudios A3L10 y A3L15 respectivamente). Al nivel de ≥ 100 mUI/mL, como se esperaba, el porcentaje de sujetos que alcanzaron este umbral fue más bajo que el porcentaje de sujetos que alcanzaron el nivel de seroprotección de ≥ 10 mUI/mL, y los porcentajes más bajos se observaron en los calendarios de vacunación que tenían un intervalo más estrecho entre las vacunaciones y sin vacunación contra Hep B al nacer.

A partir de los estudios individuales (2.7.3 Resumen de eficacia clínica, tabla 3.47), se observa, como era de esperar, que cuando no se administraba una dosis de la vacuna contra la hepatitis B al nacer, los niveles de anticuerpos solían declinar más sustancialmente desde los niveles posteriores a la serie primaria hasta antes del refuerzo que en los individuos que recibieron una dosis de la vacuna contra la hepatitis B al nacer. No obstante, los niveles de seroprotección (≥ 10 mUI/mL) permanecieron altos antes de la vacunación de refuerzo en el 2.º año de vida. Los GMT siguieron la misma tendencia.

Los sujetos que recibieron 4 dosis de Hep B presentaron niveles elevados similares de seroprotección (≥ 10 mUI/mL) independientemente de si las 4 dosis se administraban como 3 dosis primarias + vacunación contra Hep B al nacer (99 % y 99,5 %, en los estudios A3L15 y A3L12, respectivamente) o 3 dosis primarias + dosis de refuerzo (97,3 %, 99,4 % y 98,5 %, en los estudios A3L22, A3L21 y A3L15, respectivamente). Se observaron los mismos niveles elevados para los GMT (3 dosis primarias + vacunación contra Hep B al nacer [1913 y 2477, en los estudios A3L15 y A3L12 respectivamente] o 3 dosis primarias + dosis de refuerzo [1379, 2553 y 4630, en los estudios A3L22, A3L21 y A3L15 respectivamente]).

Como era de esperar, la magnitud de las respuestas anti-Hep B medida por los GMT era más elevada cuando se administraban 5 dosis de la vacuna.

A partir de los estudios individuales (2.7.3 Resumen de eficacia clínica, tabla 3.47), se observa que cuando se administraba una dosis de refuerzo de Hexaxim, los niveles de anticuerpos de seroprotección (≥ 10 mUI/mL) fueron constantemente más altos que los observados antes de la dosis de refuerzo e incluso más altos que después de la serie de 3 dosis primarias. Esto es independiente de una dosis de vacuna contra Hep B al nacer. La observación confirma que la primovacuna durante las 3 dosis de la serie primaria fue eficaz y generó memoria inmunitaria contra la hepatitis b, y que no se necesita ni una vacunación contra la Hep B al nacer ni una dosis



de refuerzo para inducir respuestas robustas a la hepatitis B. Debido a la presencia de memoria inmunitaria después de la primovacuna eficiente con Hexaxim, cualquier exposición posterior al HBsAg debería proporcionar bastante tiempo para producir las concentraciones suficientes anti-Hep B necesarias para proteger contra una infección. Esta observación está respaldada por un análisis a posteriori —que se realizó con datos de Hexaxim y que se presenta en 2.7.3 Resumen de eficacia clínica (sección 3.2.3.5.3, análisis a posteriori)— que indica que la mayoría de los niños pequeños, incluso si presentaban títulos de Hep B antes de la dosis 4 <10 mUI/mL, son capaces de producir una respuesta inmunitaria efectiva contra un futuro virus Hep B de tipo salvaje, lo que refleja la buena memoria inmunitaria inducida por la primovacuna de la serie primaria.

Conclusión para Hep B

Se demuestra que los índices de seroprotección de Hexaxim para la hepatitis B son similares a los rangos observados para otras vacunas monovalentes (p. ej., Engerix B) o combinadas (p. ej., Infanrix hexa). Siempre que se estudió la no inferioridad para la hepatitis B (Hexaxim frente al estándar de atención), se cumplieron estos criterios.

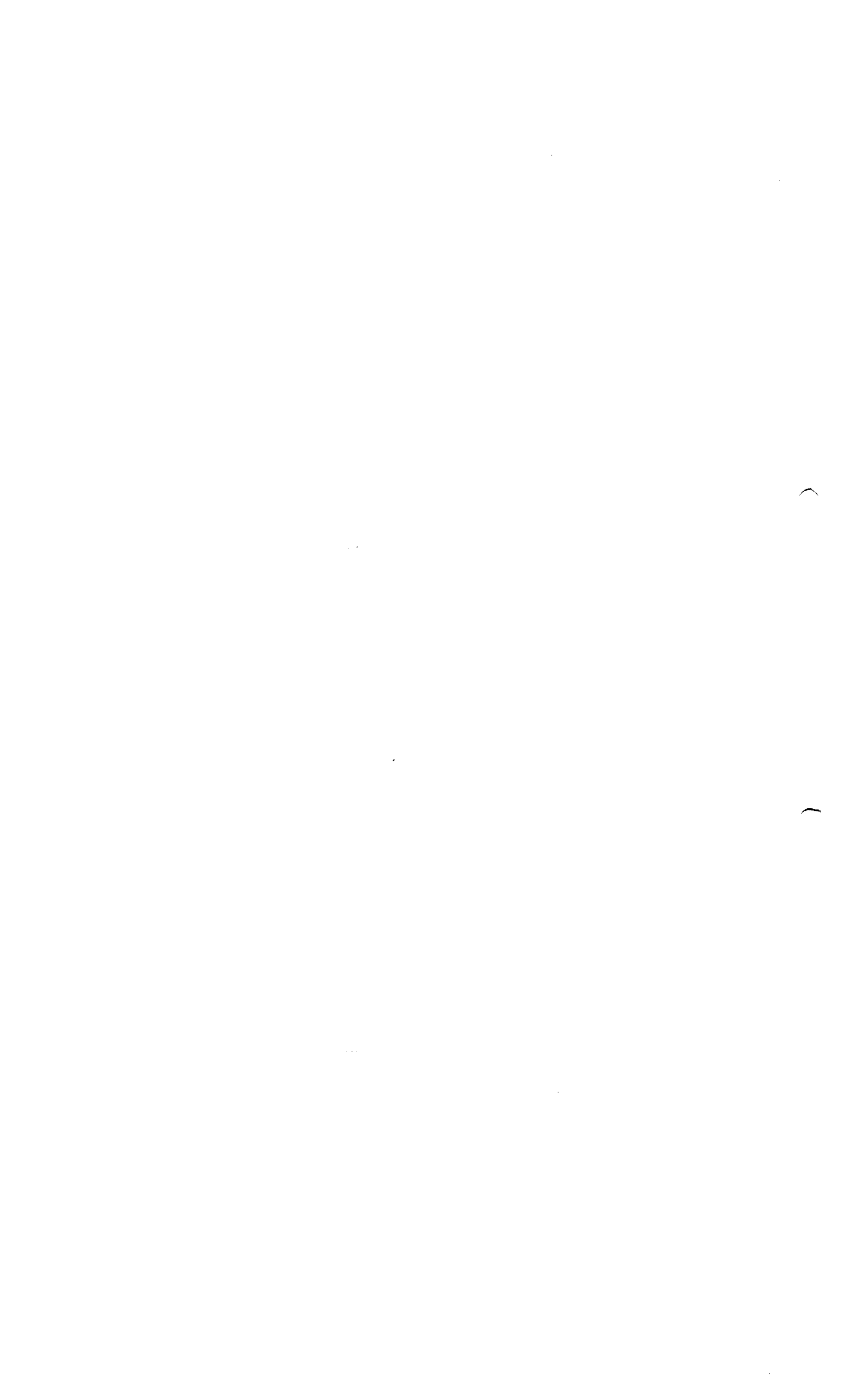
Los datos presentados y debatidos en las páginas anteriores sobre el uso de 3, 4 y 5 dosis de Hep B indican que Hexaxim, administrada incluso en el calendario de vacunación más desfavorable (calendario de vacunación del PAI de 6, 10 y 14 semanas sin vacunación contra Hep B al nacer) puede proporcionar una respuesta inmunitaria duradera contra la infección por hepatitis B. Esto está respaldado por la cinética de las respuestas contra Hep B (datos de la serie primaria, datos después del refuerzo y persistencia de los anticuerpos) en cada estudio individual de Hexaxim. Se puede contemplar una dosis de refuerzo de la vacuna contra la hepatitis B en el 2.º año de vida para mantener niveles elevados de inmunidad para la preadolescencia, principalmente en países con elevado endemismo de hepatitis B.

La OMS recomienda la vacunación contra Hep B al nacer. Es de capital importancia que cada país evalúe individualmente la necesidad de adoptar o no una dosis de refuerzo de vacuna contra la hepatitis B (4.ª o 5.ª dosis) a través de su calendario nacional de inmunización. Se considera, sobre todo, que no existen pruebas convincentes para recomendar la administración de una dosis de refuerzo de la vacuna contra la hepatitis B en los calendarios de inmunización convencionales; sin embargo, debe contemplarse la vacunación de compensación contra Hep B para las cohortes de niños con baja cobertura como forma de aumentar el número de niños protegidos (82).

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 Hep B, y también índices de seroprotección similares a las vacunas de uso preferencial, lo que indica una protección efectiva contra la infección por hepatitis B. Los datos de las respuestas inmunitarias contra la hepatitis B respaldan 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 primovacuna con Hexaxim fue de buena calidad.

4.3.1.6 PRP

La efectividad vacunal (EV) contra la enfermedad invasiva por Hib de las vacunas combinadas DTaP e Hib (pentavalentes y hexavalentes) fue demostrada en Alemania mediante un estudio prolongado (más de 5 años de período de seguimiento) de vigilancia posterior a la



comercialización. La EV fue del 96,7 % para la serie primaria completa y del 98,5 % para la dosis de refuerzo (independientemente de la primovacuna) (83), (84). Más recientemente, se documentó también la EV de las vacunas combinadas DTaP-Hib en Suecia mediante la evaluación de la prevalencia de IgG contra Hib. En 1997 se analizó el suero de sujetos 5 años después de la introducción de la vacunación universal contra Hib. Diez años después se analizó el mismo grupo; las concentraciones anti-Hib eran casi idénticas en los dos análisis. Más importante aún, no se pudo identificar ningún grupo de edad específico con un perfil inmunitario más bajo que otros grupos de edad mayores de 3 años, y había una tendencia descendente significativa de las infecciones invasivas provocadas por Hib, según los datos de notificación para el período 1997–2008 (85). Uno de los intereses de evaluar las respuestas inmunitarias contra PRP es que históricamente Zepp et al. informaron una posible disminución de la respuesta inmunitaria contra PRP en vacunas combinadas cuando se inyectan conjuntamente con HBsAg (86).

El antígeno PRP fue analizado para determinar su no inferioridad frente a las vacunas de control en 3 estudios clínicos (A3L15, A3L02 y A3L12) y se analizó de forma descriptiva en 11 estudios clínicos (excepto el estudio A3L04) que forman parte del presente documento de solicitud.

Un estudio de concordancia mostró que el RIA para PRP realizado por GCI y el ELISA para PRP realizado por HPA, Porton Down, eran concordantes y permitían comparaciones de los resultados de inmunogenicidad en todos los estudios (se presentan detalles en 2.7.2 Resumen de estudios de farmacología clínica, sección 5.6.2.6).

Para *Haemophilus influenzae* tipo b, los niveles de $Ac \geq 0,15 \mu\text{g/mL}$ y $\geq 1,0 \mu\text{g/mL}$ se asocian con la protección a corto y a largo plazo, respectivamente (67). Para la serie primaria, los índices de seroprotección ($\geq 0,15 \text{ UI/mL}$) fueron el objetivo del presente documento de solicitud. El porcentaje de sujetos que alcanzan el nivel de $\geq 1,0 \mu\text{g/mL}$ se utilizó principalmente después de las dosis de refuerzo. Se documentaron también los GMT para describir los datos de inmunogenicidad del PRP 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).

Panorama general de Hexaxim y de las vacunas de control

Estudios de serie primaria: de forma descriptiva, un porcentaje elevado de los sujetos (entre el 90,7 % y el 100 %) alcanzó los índices de seroprotección (al nivel de $\geq 0,15 \mu\text{g/mL}$) 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 3.23). En el grupo de los estudios agrupados de 2, 4 y 6 meses (A3L02, A3L11 y A3L17) el índice de seroprotección observado ($\geq 0,15 \mu\text{g/mL}$) es del 98,0 % (2.7.3 Resumen de eficacia clínica, sección 3.2.3.6, tabla 3.53).

La respuesta inmunitaria para el PRP se evaluó frente a vacunas de control en 6 estudios. La figura 4.17 resume los índices de seroprotección del antígeno anti-PRP de Hexaxim y de las vacunas de control después de la serie primaria.

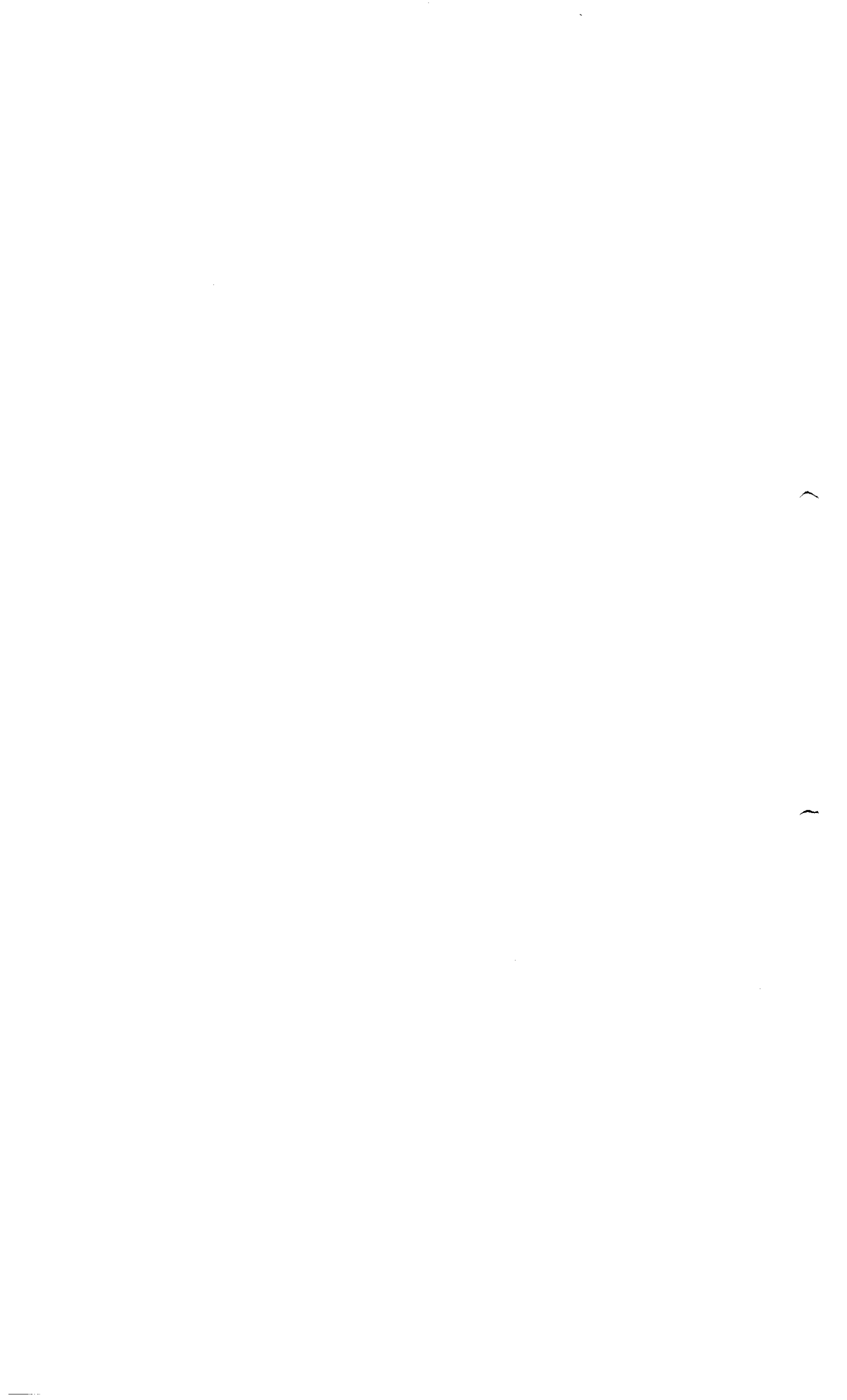
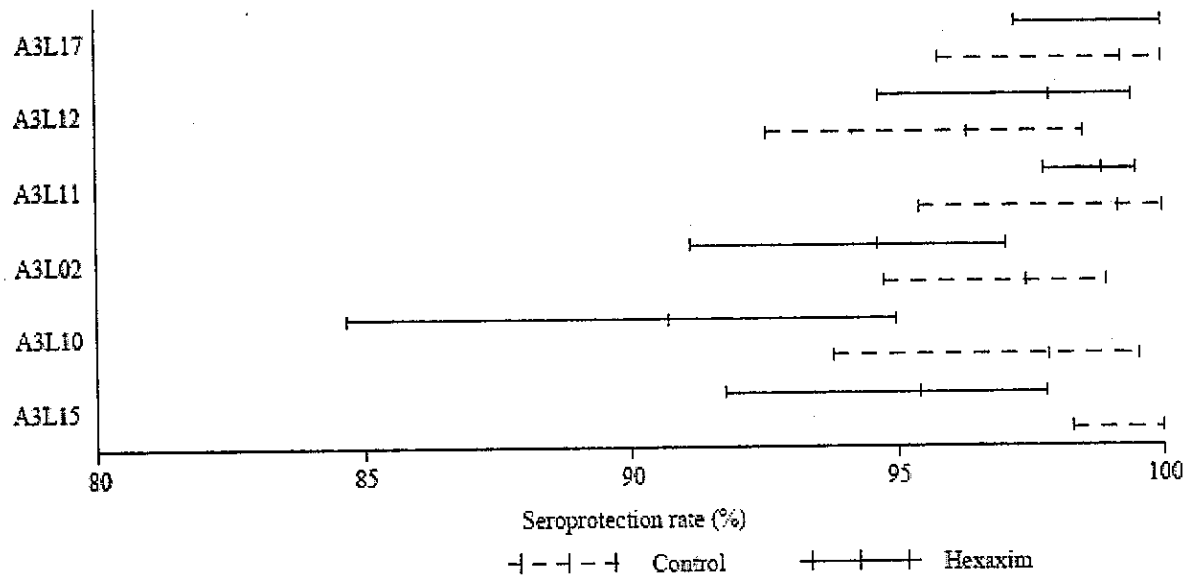


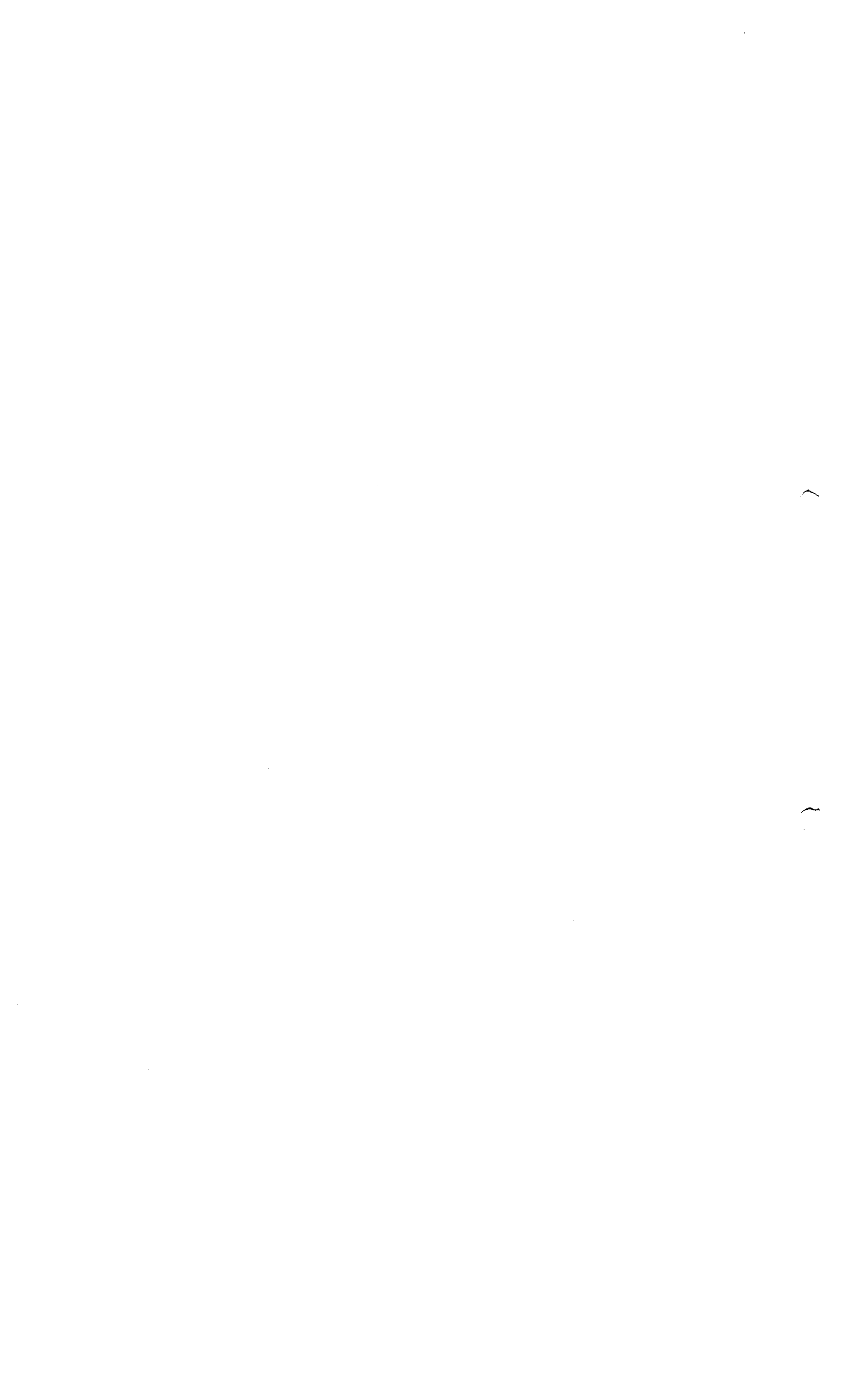
Figura 4.17: Resumen de los índices de seroprotección anti-PRP ($\geq 0,15 \mu\text{g/mL}$) para Hexaxim y para las vacunas de control después de la vacunación de la serie primaria, conjunto de análisis PP



Fuente: 5.3.5.3 Informe del análisis integrado de inmunogenicidad, figura 27.

Como se muestra en la figura 4.17, de forma descriptiva, se observaron índices de seroprotección elevados ($\geq 90,7\%$) para los grupos de Hexaxim, al nivel de $\geq 0,15 \mu\text{g/mL}$. Sin embargo, se observaron ciertas diferencias entre los grupos de Hexaxim y los grupos de control: los porcentajes de sujetos que alcanzaron el nivel de $\geq 0,15 \mu\text{g/mL}$ para los grupos de Hexaxim fueron similares a los observados para todos los grupos de las vacunas de control en los estudios de los calendarios de vacunación de 6, 10 y 14 semanas y de 2, 3 y 4 meses, aun cuando se observaron índices de seroprotección elevados (y se demostró la no inferioridad para el calendario de vacunación de 6, 10 y 14 semanas [estudio A3L15]); (2.7.3 Resumen de eficacia clínica, sección 3.2.2.1.6, tabla 3.23).

Se diseñaron tres estudios para comprobar la hipótesis de no inferioridad de los índices de seroconversión para PRP frente a CombAct-Hib + Engerix B + OPV en el estudio A3L15, frente a Pentaxim + Engerix B en el estudio A3L02 y frente a Infanrix hexa en el estudio A3L12 (2.7.3 Resumen de eficacia clínica, sección 3.2.1.6, tabla 3.14). En los 3 estudios, Hexaxim demostró ser no inferior a ambas combinaciones de vacunas de control, con base en los índices de seroprotección ($\geq 0,15 \mu\text{g/mL}$) 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, estudios A3L02 y A3L12). 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 entre el 81,4 % y el 86,4 % de los sujetos mantuvieron el nivel de $\geq 0,15 \mu\text{g/mL}$, y entre el 41,6 % y el 50,3 % de los sujetos mantuvieron el nivel de $\geq 1,0 \mu\text{g/mL}$, aproximadamente 15 a 18 meses después de la vacunación, en los estudios A3L15, A3L21 y A3L22, para los grupos de Hexaxim (2.7.3 Resumen de eficacia clínica, sección 3.2.3.6, tabla 3.52). En el estudio A3L15, al nivel de $\geq 0,15 \mu\text{g/mL}$, los resultados fueron más bajos en el grupo de Hexaxim que en el grupo de control. El porcentaje más bajo de sujetos observados que alcanzaron el umbral de $\geq 1,0 \mu\text{g/mL}$ para PRP antes del refuerzo (antes de la dosis 4) sugeriría que haría falta un refuerzo.

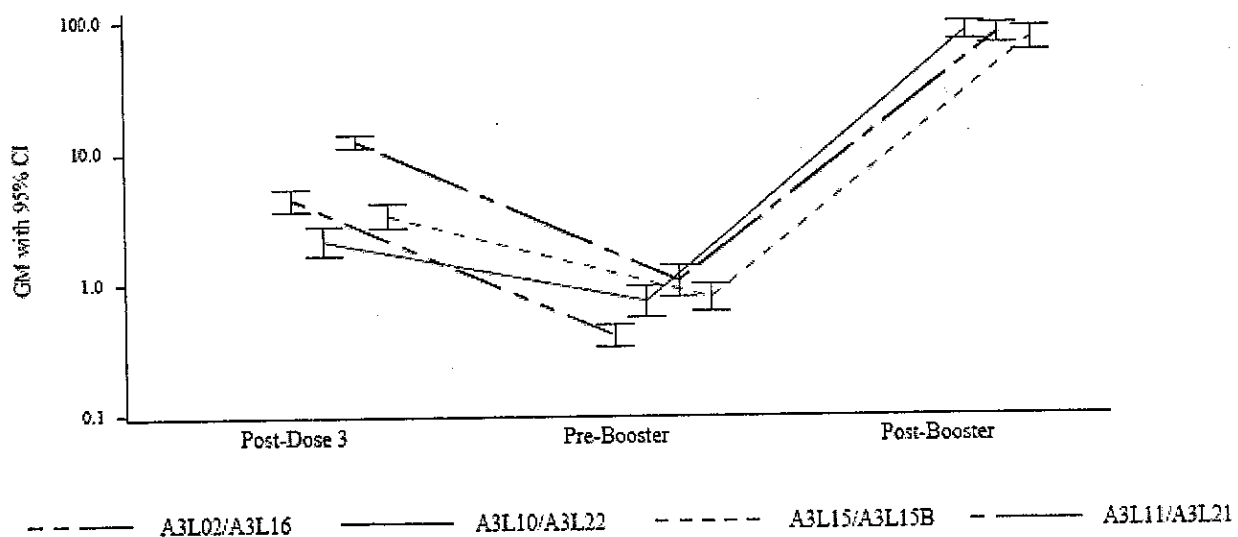
Antes del refuerzo: de forma descriptiva, un porcentaje elevado de los sujetos que recibieron Hexaxim como refuerzo ($\geq 98,2 \%$) alcanzó el nivel de $\geq 1,0 \mu\text{g/mL}$, en los estudios A3L21 y A3L22, independientemente del calendario de primovacación o del país en que se llevó a cabo el estudio (2.7.3 Resumen de eficacia clínica, sección 3.2.2.2.6, tabla 3.32). 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 PRP. Al nivel de $\geq 1,0 \mu\text{g/mL}$, los resultados (títulos de Ac) son similarmente elevados ($\geq 98,5 \%$) en el grupo de Hexaxim y en el de control.

GMT

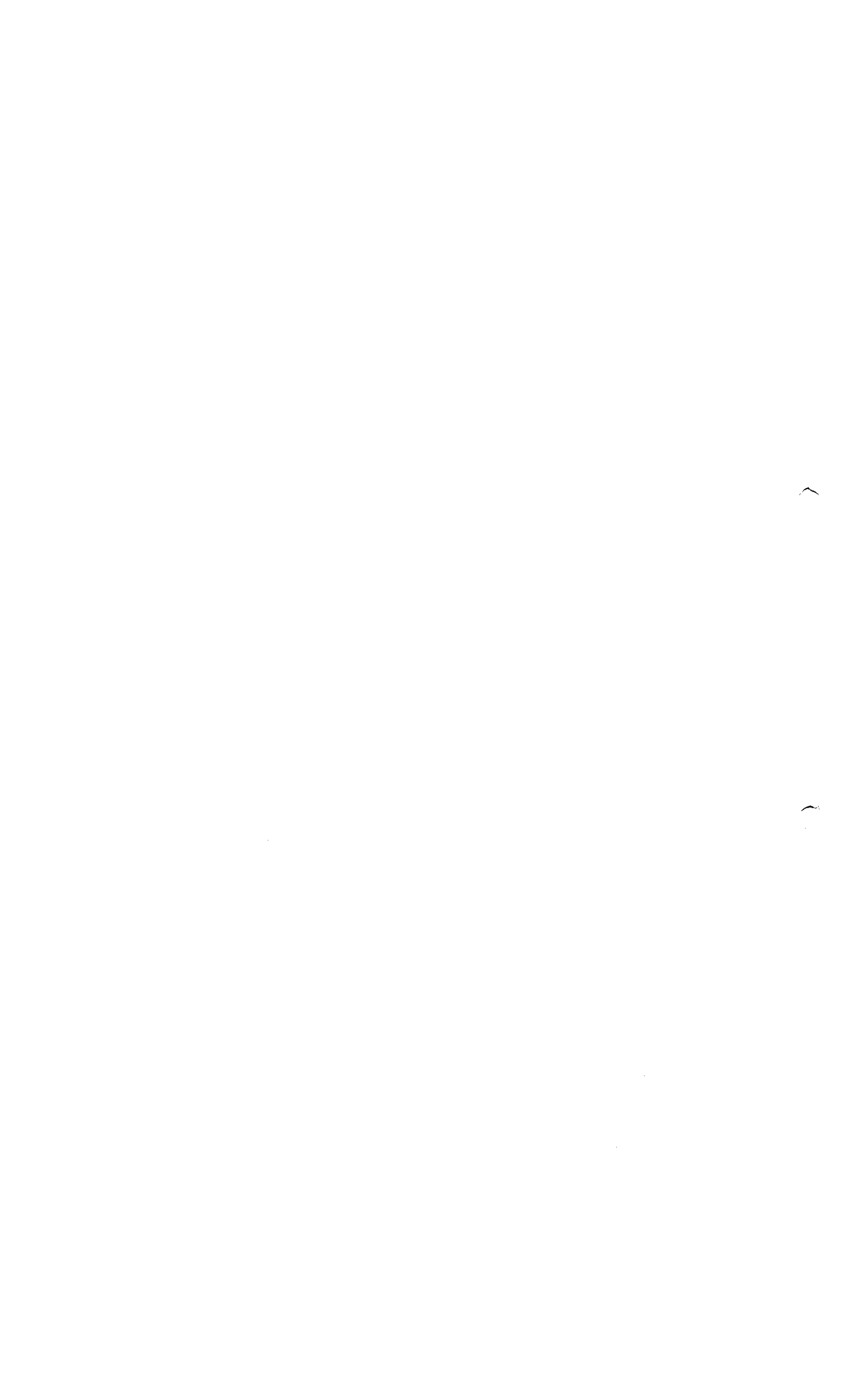
Para el PRP, los GMT para cada estudio de la serie primaria se resumieron en 2.7.3 Resumen de eficacia clínica, tabla 3.23 y tabla 3.52 para el refuerzo.

La figura 4.18 es una figura de apoyo que presenta las curvas cinéticas anti-PRP desde la serie primaria hasta el refuerzo.

Figura 4.18: Curvas cinéticas anti-PRP 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 36.



Serie primaria: como se muestra en la figura 4.18, los GMT de cada estudio individual en todos los grupos de Hexaxim fueron elevados, pues variaban entre 2,12 y 12,2 después de la serie primaria. Un mes después de la 3.^a vacunación, los GMT para los grupos de Hexaxim eran mayores o similares a los de los grupos de control analizados, excepto en el estudio A3L15 en el que los GMT del grupo de Hexaxim eran más bajos que los del grupo de control. Los elevados índices de seroprotección alcanzados en todos los grupos de Hexaxim después del estudio de la serie primaria unidos al hecho de que se recomienda una dosis de refuerzo indican que no es probable que las diferencias observadas en los GMT ocasionen una diferencia clínica, independientemente del calendario de vacunación, del país y de la población.

Antes del refuerzo: los GMT para los grupos primovacunados con Hexaxim variaban entre 0,724 y 1,09 en los estudios A3L21 y A3L22. En el estudio A3L15, los GMT fueron similares en ambos grupos.

Después del refuerzo: los GMT de los grupos de Hexaxim (independientemente de la serie de primovacunación) variaban entre 67,5 y 102 en los estudios A3L21 y A3L22. En el estudio A3L15, los GMT fueron similares en los grupos de Hexaxim y de control.

Conclusión para el PRP

Siempre que se estudió la no inferioridad para el PRP (Hexaxim frente a los estándares de atención), se cumplieron estos criterios. Los datos analizados demostraron que las comparaciones directas de los índices de seroprotección de Hexaxim después de la serie primaria para PRP son similares a los observados para todos los grupos de vacunas de control en el calendario de vacunación de 2, 4 y 6 meses, y más bajos o con tendencia a ser más bajos en los calendarios de vacunación de 6, 10 y 14 semanas y de 2, 3 y 4 meses, e incluso los índices de seroprotección fueron elevados. En la bibliografía se han descrito también índices de seroprotección más elevados y similares al nivel de $\geq 0,15$ $\mu\text{g/mL}$ para otra vacuna combinada aP comparable a Hexaxim. Los datos históricos de inmunogenicidad del antígeno PRP después de la dosis 3 obtenidos de Pentaxim revelaron índices de seroprotección (al nivel de $\geq 0,15$ $\mu\text{g/mL}$) que variaron entre el 92,2 % y el 100 %. Los GMT indican una fuerte respuesta inmunitaria y 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).

Las respuestas antes del refuerzo fueron < 50 % para el umbral correlacionado con la persistencia a largo plazo (nivel de $\geq 1,0$ $\mu\text{g/mL}$) lo que sugiere que haría falta una dosis de refuerzo. Esto concuerda con la 4.^a dosis recomendada por el actual RCP de Hexaxim. Esto concuerda con el documento de posición de la OMS sobre Hib, donde se afirma que en muchos países industrializados, la administración de una dosis de refuerzo durante el segundo año de vida del niño proporciona beneficios protectores adicionales (considerando principalmente la experiencia de 1999–2002 del Reino Unido). En el Reino Unido se ha observado una reaparición de meningitis por Hib entre niños de 1 a 4 años, y la razón parece estar correlacionada con la falta de una dosis de refuerzo (87). Esta observación sugiere que, a pesar de la presencia de memoria inmunitaria, los lactantes vacunados pueden correr riesgo si no se administra una dosis de refuerzo durante el segundo año de vida (35). El calendario de este refuerzo también debe dar la





oportunidad de aplicar vacunación de compensación y permitir el uso de una vacuna combinada con componente antipertúsico (88).

Con base en los datos de inmunogenicidad presentados en el actual documento de solicitud, se demostró que Hexaxim inducía índices de seroprotección elevados, y también índices de seroprotección similares a las vacunas de uso estándar, lo que indica una protección efectiva hasta la edad de la dosis de refuerzo recomendada con la vacunación contra Hib. Los datos de las respuestas inmunitarias contra el PRP respaldan la serie primaria en lactantes para todos los calendarios de inmunización desde las 6 semanas de edad. Los datos antes del refuerzo con Hexaxim confirman la experiencia previa en el Reino Unido y confirman la recomendación de la OMS de que se debe administrar una dosis de refuerzo. 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 de buena calidad.

4.3.2 Inmunogenicidad de una vacuna pentavalente administrada como dosis de refuerzo tras la primovacunación con Hexaxim

El refuerzo contra la hepatitis B en el 2.º año de vida no es una práctica actual en todos los países del área internacional y muchos países utilizan vacunas combinadas DTP pentavalentes en sus calendarios nacionales de vacunación. El perfil de inmunogenicidad de una vacuna combinada pentavalente, Pentaxim (más Engerix B), como refuerzo tras la serie primaria de Hexaxim (2.7.3 Resumen de eficacia clínica, sección 2.2.2, tabla 2.6) y administrada a los 18 meses de edad reveló que la dosis de refuerzo de Pentaxim inducía una respuesta inmunitaria satisfactoria. El perfil de inmunogenicidad de Pentaxim + Engerix B concordaba con los conocimientos actuales acerca de esta vacuna.

Conclusión para el refuerzo de Pentaxim tras la primovacunación con Hexaxim

Los datos de inmunogenicidad respaldan la administración de Pentaxim como 4.ª dosis tras un calendario de serie primaria de Hexaxim.

4.3.3 Administración concomitante de Hexaxim con otras vacunas pediátricas

Las vacunas combinadas que se pueden administrar de forma concomitante con otras vacunas resultan cómodas y probablemente aumentan el cumplimiento terapéutico al reducir el número de visitas a la clínica. Por tanto, se evaluó la administración concomitante de Hexaxim con otras vacunas pediátricas en 2 estudios, y los datos se describen en las secciones siguientes.

4.3.3.1 Hexaxim administrado de forma concomitante con vacuna conjugada antineumocócica durante la serie primaria

Se administró conjuntamente la vacuna conjugada antineumocócica heptavalente Prevenar con Hexaxim durante la serie primaria en el estudio A3L12.

Se demostró la no inferioridad utilizando los índices de seroprotección para anti-Hep B y anti-PRP inducidos por Hexaxim administrada de forma concomitante con Prevenar en comparación con la vacuna autorizada Infanrix hexa administrada de forma concomitante con Prevenar 1 mes después de una serie primaria de tres dosis a los 2, 4 y 6 meses de edad. Los límites inferiores del



IC del 95 % fueron superiores al 10 %, el margen de no inferioridad predefinido (2.7.3 Resumen de eficacia clínica, sección 3.2.1.5, tabla 3.13 para Hep B y sección 3.2.1.6, tabla 3.14 para PRP).

De forma descriptiva, los índices de seroprotección, los índices de seroconversión y los GMT fueron altos y similares a las respuestas observadas con Infanrix hexa administrada de forma concomitante con Prevenar, con respecto a los otros antígenos no analizados contenidos en estas vacunas (2.7.3 Resumen de eficacia clínica, sección 3.2.2.1.1 y tabla 3.15 para D, sección 3.2.2.1.2 y tabla 3.16 para T, sección 3.2.2.1.3 y tabla 3.17 para PT, sección 3.2.2.1.3 y tabla 3.18 para FHA, sección 3.2.2.1.4 y tablas 3.19, 3.20 y 3.21 para poliovirus 1, 2 y 3, respectivamente, sección 3.2.2.1.5 y tabla 3.22 para Hep B y sección 3.2.2.1.6 y tabla 3.23 para PRP).

Conclusión para las respuestas inmunitarias de Hexaxim cuando se administra de forma concomitante con una vacuna antineumocócica conjugada

Los datos de administración concomitante de Hexaxim con una vacuna antineumocócica conjugada respaldan el hecho de que esta administración concomitante no tiene impacto clínicamente relevante sobre la inmunogenicidad de los antígenos contenidos en Hexaxim cuando se compara con Infanrix hexa administrado de forma concomitante con la misma vacuna conjugada antineumocócica. Hexaxim proporcionó una fuerte respuesta inmunitaria cuando se administró de forma concomitante con la vacuna conjugada antineumocócica Prevenar. En el estudio A3L12 no se evaluaron los índices de seroprotección para la vacuna antineumocócica heptavalente.

Algunos autores han comunicado históricamente cierta interferencia en la respuesta a los componentes de la vacuna hexavalente, especialmente para Hep B, PRP y tos ferina (FHA, pertactina), aunque en otros estudios no se demostró ninguna diferencia importante de la inmunogenicidad tras la administración concomitante de una vacuna antineumocócica (89), (90). Para los antígenos de la vacuna antineumocócica, los diversos resultados publicados anteriormente no han mostrado interacción alguna tras la administración concomitante con vacunas hexavalentes, entre ellas vacunas IPV-aP polivalentes (91). No obstante, los datos históricos revelaron que los índices de seroprotección y los GMT para la vacuna conjugada antineumocócica heptavalente podían verse afectados por su administración concomitante con 2 vacunas combinadas DTP diferentes, aunque se desconoce el impacto clínico de estas posibles interacciones (92).

Se crearon nuevas vacunas conjugadas para incluir antígenos adicionales que protegían contra otros serotipos neumocócicos (tras los cambios de la incidencia de serotipos después de la introducción de Prevenar). Así, muchos países se arriesgan a convertir su vacunación del calendario nacional de Prevenar (PCV7) a 10vPCV o a 13vPCV (economía para cubrir más serotipos neumocócicos). No se observó ningún informe especial de interacción de inmunogenicidad tras la administración concomitante de 10vPCV o de 13vPCV con otras combinaciones pediátricas de DTP (91), (93). Se espera obtener patrones similares de respuesta inmunitaria con una administración concomitante de Hexaxim y otras vacunas antineumocócicas conjugadas diferentes de Prevenar.

