

1 Antecedentes y panorama

Los estudios biofarmacéuticos generalmente se llevan a cabo para nuevos fármacos con el fin de recopilar información sobre la disponibilidad biológica (BA) de los diferentes componentes del producto después de ser administrados a humanos.

Como se establece en la nota guía "The Clinical Evaluation of New Vaccines" (2), de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), por lo general no se requieren estudios farmacocinéticos para vacunas. Dichos estudios podrían requerirse para vacunas cuando se utilizan nuevos sistemas de administración o cuando la vacuna contiene adyuvantes o excipientes nuevos y podrían incluir la evaluación de los antígenos y de los excipientes.

El desarrollo del esqueleto de Hexaxim se realizó con base en la experiencia de sanofi pasteur con Pentavac/Pentaxim que cuenta con licencia desde 1997 en 97 países (hasta mayo de 2010). Durante los últimos años de experiencia posterior a la comercialización, Pentavac/Pentaxim revelaron ser muy inmunogénicas y tener un excelente perfil de seguridad (3). Hexaxim contiene el nuevo antígeno de superficie de Hep B (HBsAg) que se deriva de la levadura *Hansenula polymorpha*. Se han observado respuestas anti-Hep B más altas que con Engerix B cuando se utiliza como vacuna independiente (1) y un buen perfil de seguridad. La cantidad de cada antígeno que contiene una dosis de 0,5 mL de Hexaxim se resume en la Tabla 1.1.

La información sobre la BA de los diferentes componentes de una nueva vacuna (los antígenos y otros ingredientes) tras su administración no se genera en ciertos casos específicos, dependiendo de los siguientes parámetros, que corresponden a Hexaxim:

- La naturaleza del producto (por ejemplo, vacuna con polisacáridos purificados conjugados con proteína portadora de toxoide D).
- La cantidad de antígeno contenido en una dosis inyectada es similar a la de otras vacunas comercializadas.
- Hexaxim no contiene adyuvantes o excipientes nuevos, en comparación con otras vacunas comercializadas.
- La forma farmacéutica es totalmente líquida. La vía de administración es por inyección intramuscular [IM], al igual que las vacunas pediátricas que se administran de forma rutinaria. No se utiliza un nuevo sistema de administración de la vacuna para Hexaxim.
- Las mediciones de las respuestas inmunitarias son parámetros adecuados para el análisis de eficacia de este tipo de vacunas pediátricas combinadas. Los niveles de seroprotección se han establecido para difteria, tétanos, poliomielitis (IPV), hepatitis B y *Haemophilus influenzae* tipo b, y los niveles alternos de protección se definen para la respuesta inmunitaria a los antígenos pertúsicos dentro de los informes de los estudios clínicos.

^a Definición de excipiente (EMEA/CHMP/QWP/396951/2006): los excipientes se pueden definir como los componentes de una forma farmacéutica que no son el principio activo. Según su función, estos componentes se pueden clasificar como excipientes tecnológicos, de aplicación, estabilizantes o biofarmacéuticos. Los excipientes incluyen materias colorantes, antioxidantes, conservantes, adyuvantes, estabilizantes, espesantes, emulsificantes, solubilizantes, intensificadoras de la permeación, sustancias saborizantes y aromáticas, así como los componentes del recubrimiento externo de los productos medicinales.

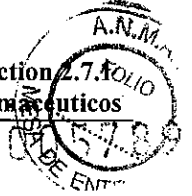


Tabla 1.1: Composición de Hexaxim

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

- * adsorbido en hidróxido de aluminio (expresado como Al³⁺) 0,6 mg.
† UI = unidad internacional; como límite inferior de confianza (p=0,95)
‡ elaborado en células Vero
§ o cantidad equivalente de antígenos determinada por el método inmunoquímico apropiado
** elaborado en células de la levadura *Hansenula polymorpha* por tecnología de ADN recombinante

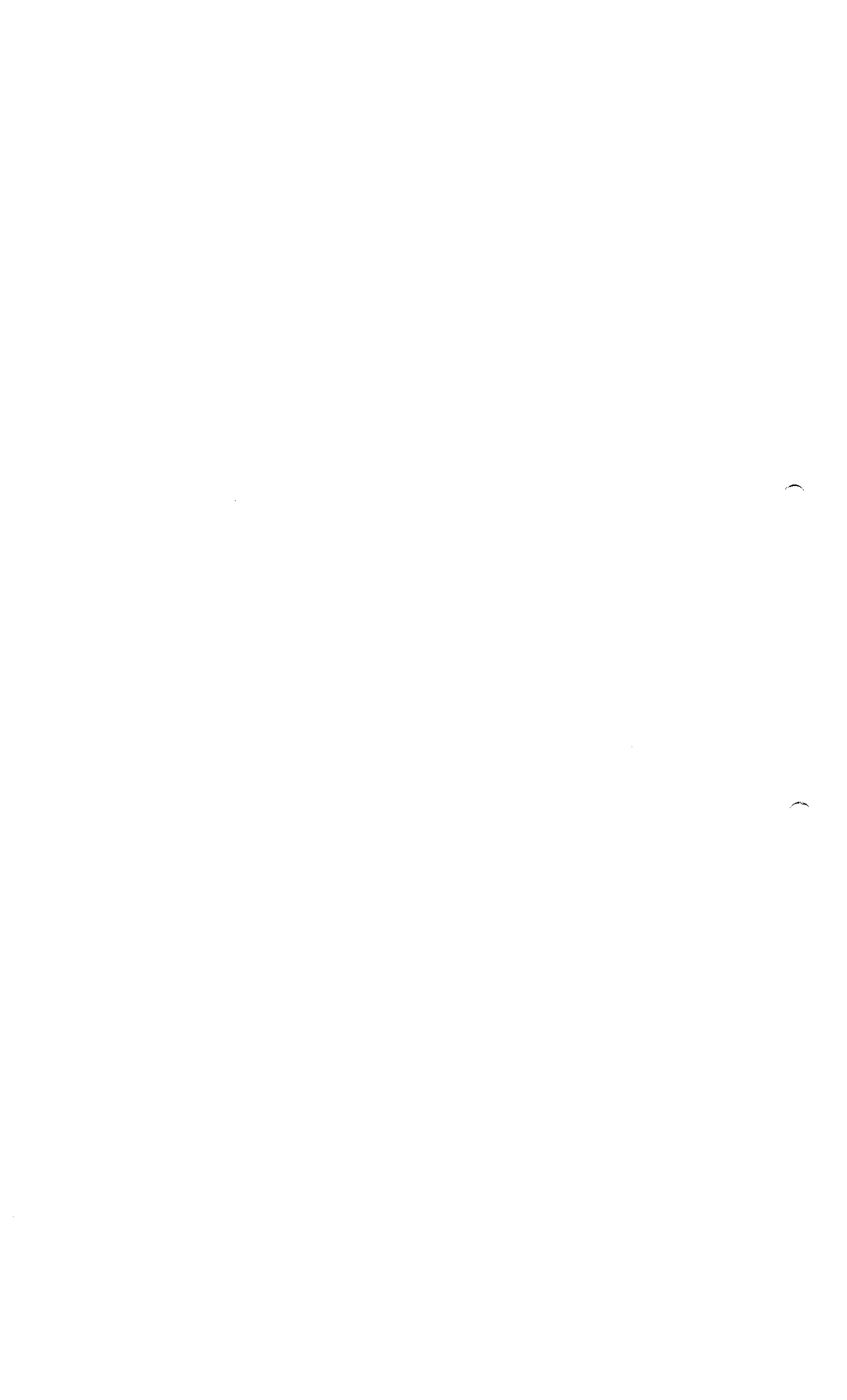
En resumen, ningún adyuvante, toxoide o virus/bacterias vivos atenuados o no vivos forma parte de la vacuna experimental Hexaxim. Hexaxim contiene ingredientes inactivados o purificados activos en un vial o jeringa prellenada monodosis que se administra por vía IM. Todos estos parámetros en conjunto justifican que no se realizaran estudios BA durante el plan de desarrollo de esta nueva vacuna experimental.

2 Resumen de los resultados de los estudios individuales

No se realizaron estudios biofarmacéuticos.

3 Comparación y análisis de los resultados en todos los estudios

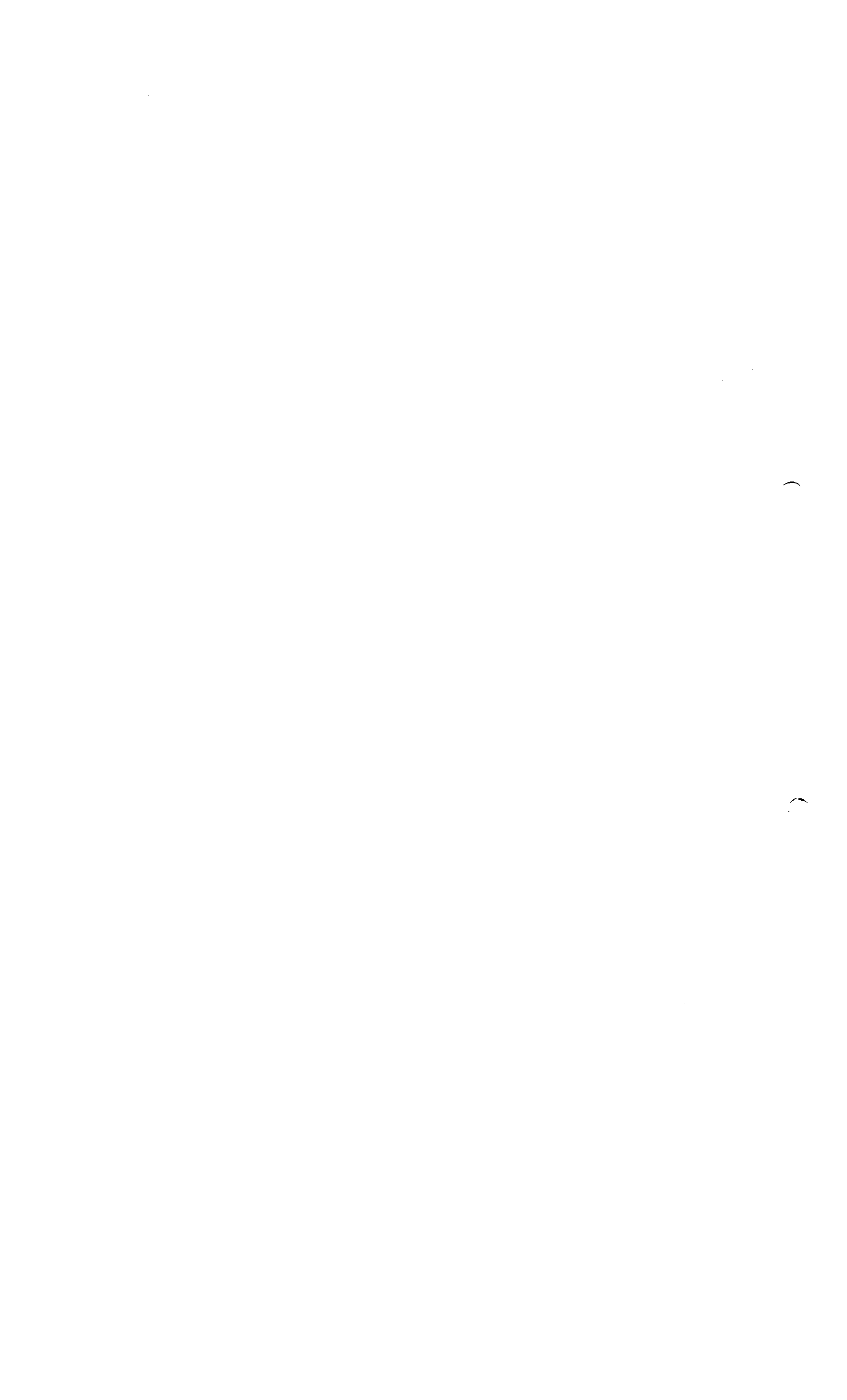
No se realizaron estudios biofarmacéuticos.

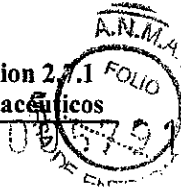




4 Anexo

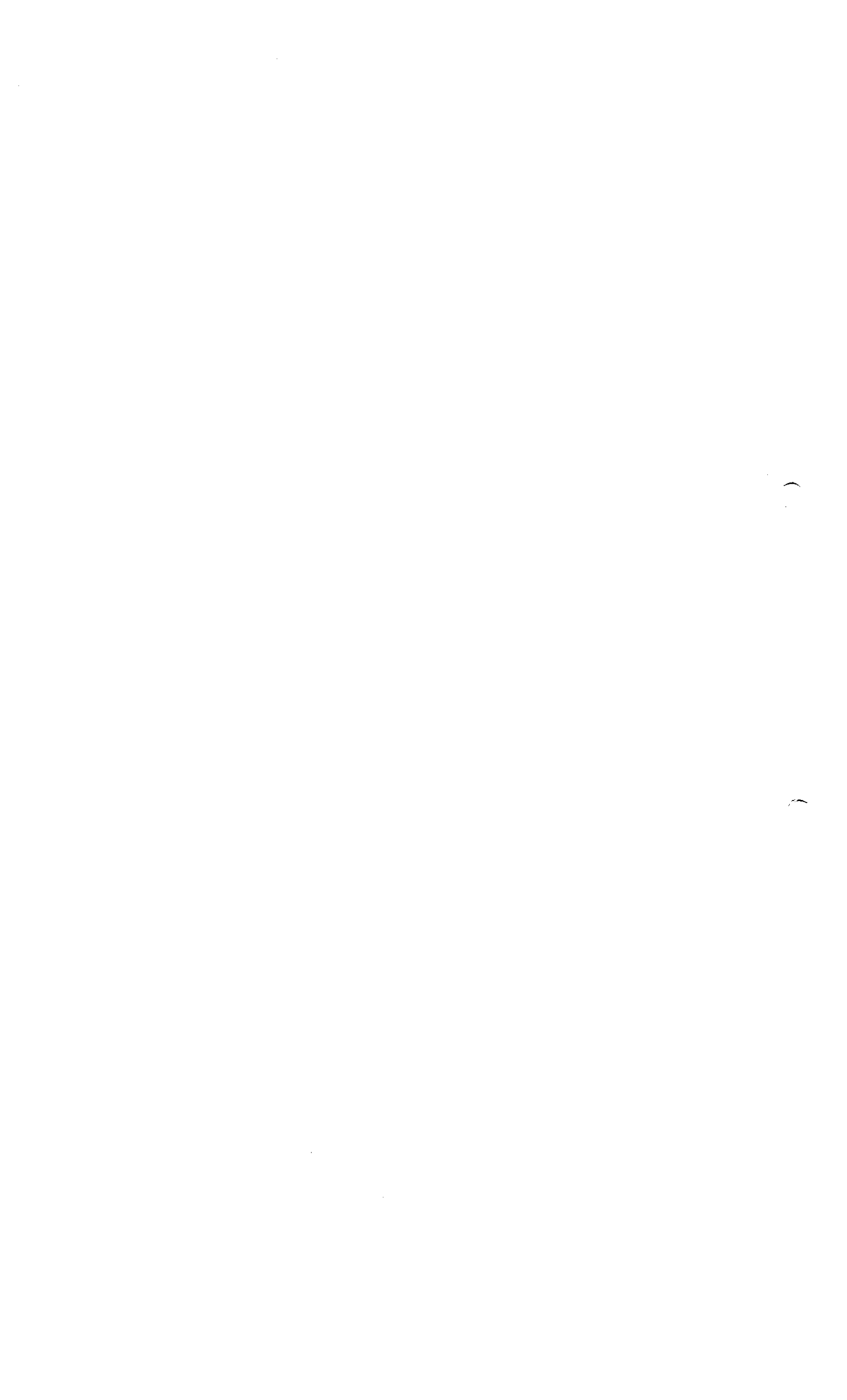
Ninguno.

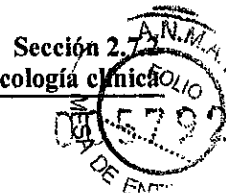




5 Lista de referencias

- 1 Tregnaghi MW, Voelker R, Santos-Lima E, Zambrano B. Immunogenicity and safety of a novel yeast *Hansenula polymorpha*-derived recombinant Hepatitis B candidate vaccine in healthy adolescents and adults aged 10-45 years. *Vaccine*. 2010;28(20):3595-601.
- 2 EMEA Guideline on Clinical Evaluation of New Vaccines. EMEA/CHMP/VWP/164653/2005 dated 18 October 2006.
- 3 Plotkin SA, Liese J, Madhi SA, Ortiz E. A DTaP IPV//PRP~T vaccine (Pentaxim™): a review of 16 years' clinical experience. Submitted.

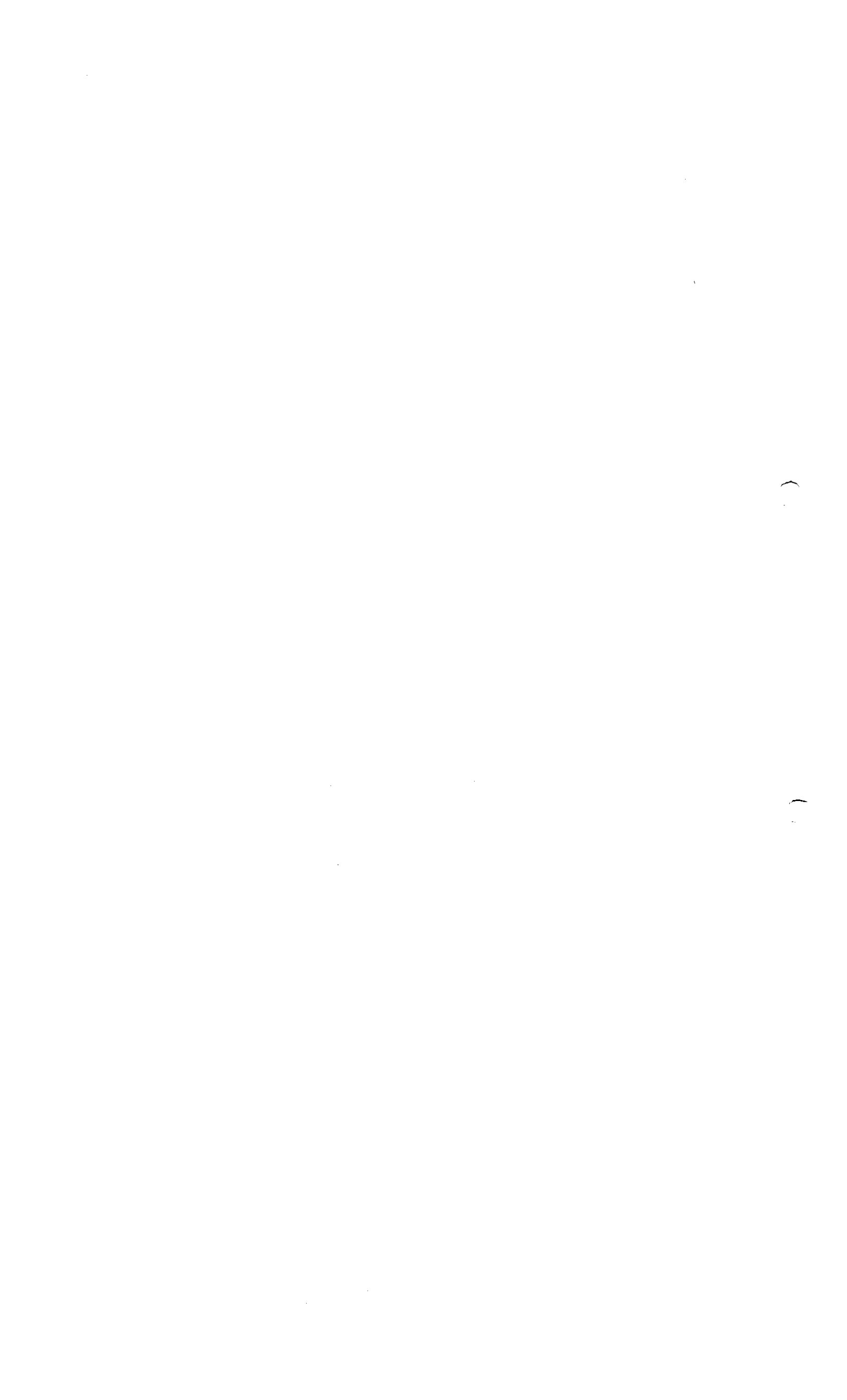


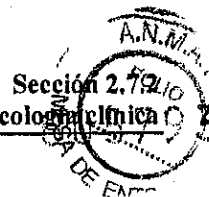


Sección 2.7.2 Resumen de estudios de farmacología clínica

Índice

Lista de tablas	5
Lista de abreviaturas.....	6
Preámbulo	9
1 Antecedentes y fundamentos	10
2 Resumen de resultados de estudios individuales	11
3 Comparación y análisis de los resultados entre los estudios	11
4 Estudios especiales.....	11
5 Metodología del análisis inmunológico.....	11
5.1 Análisis serológicos para difteria.....	16
5.1.1 Prueba de inhibición micrometabólica para toxina diftérica con indicador de desarrollo de pH	16
5.1.1.1 Principio de la prueba.....	16
5.1.1.2 Justificación/Fundamentación de la prueba	16
5.1.1.3 Resumen del procedimiento de prueba	16
5.1.1.4 Resumen de validación de la prueba.....	17
5.1.2 Prueba de inhibición micrometabólica de la toxina diftérica con cristal violeta.....	17
5.1.2.1 Principio de la prueba.....	17
5.1.2.2 Justificación/Fundamentación de la prueba	18
5.1.2.3 Resumen del procedimiento de prueba	18
5.1.2.4 Resumen de validación de la prueba.....	18
5.1.2.5 Resumen del análisis de concordancia	18
5.2 ELISA para IgG de tétanos	19
5.2.1 Principio de la prueba.....	19
5.2.2 Justificación/Fundamentación de la prueba.....	19
5.2.3 Resumen del procedimiento de prueba.....	19
5.2.4 Resumen de la validación de la prueba	20

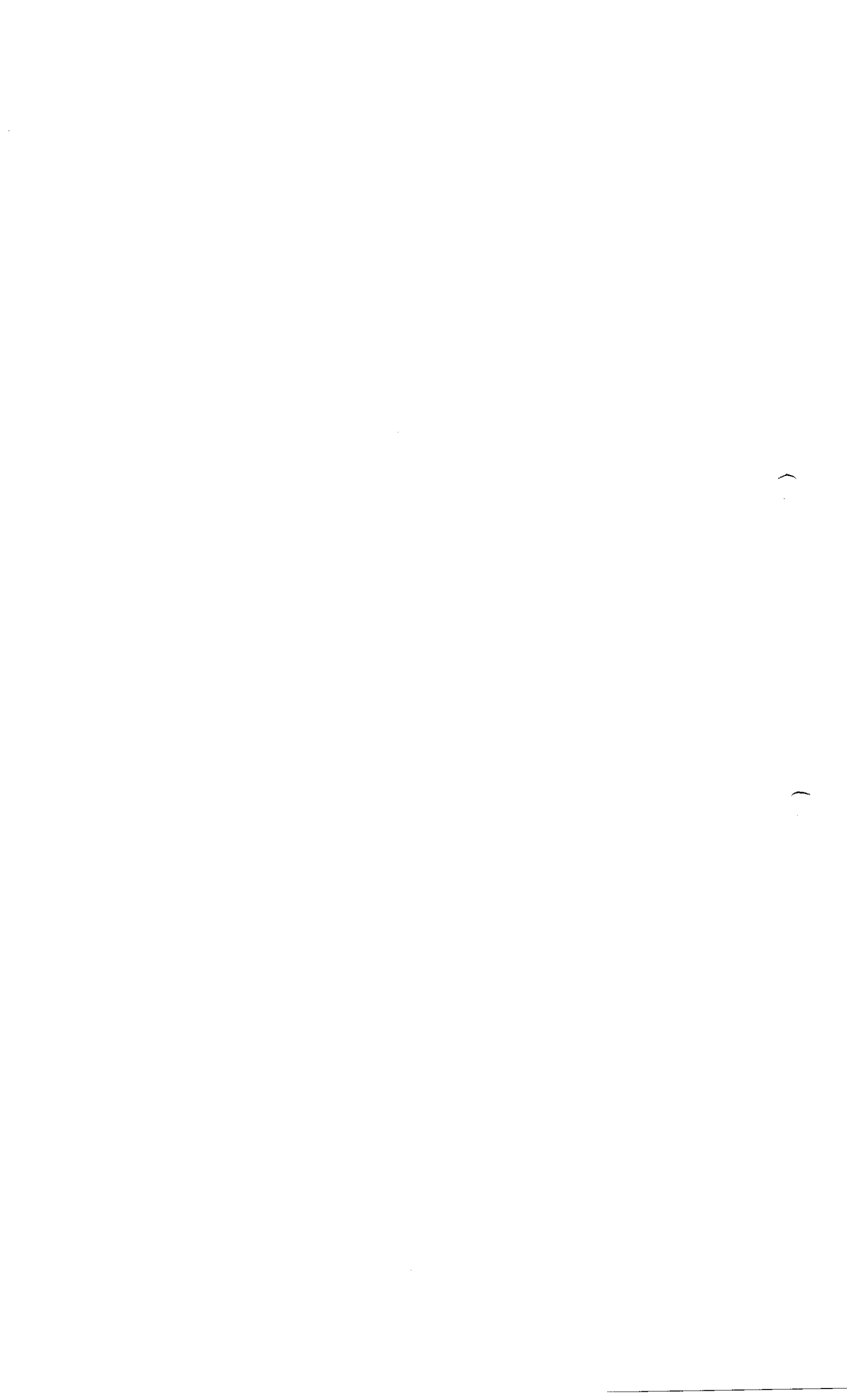


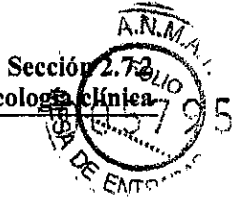


5.3	ELISA para IgG de tos ferina	20
5.3.1	Principio de las pruebas.....	20
5.3.2	Justificación/Fundamentación de las pruebas.....	21
5.3.3	ELISA para IgG de toxina pertúsica	21
5.3.3.1	Resumen del procedimiento de prueba	21
5.3.3.2	Resumen de la validación de la prueba	21
5.3.4	ELISA para IgG de hemaglutinina filamentosa	22
5.3.4.1	Resumen del procedimiento de prueba	22
5.3.4.2	Resumen de la validación de la prueba	22
5.4	Análisis serológicos para poliovirus	22
5.4.1	Prueba de inhibición micrometabólica para poliovirus con virus de tipo salvaje/células Vero.....	23
5.4.1.1	Principio de la prueba.....	23
5.4.1.2	Justificación/Fundamentación de la prueba	23
5.4.1.3	Resumen del procedimiento de prueba	24
5.4.1.4	Resumen de la validación de la prueba	24
5.4.2	Prueba de inhibición micrometabólica para poliovirus con cepa Sabin/células HEp2.....	24
5.4.2.1	Principio de la prueba.....	24
5.4.2.2	Justificación/Fundamentación de la prueba	25
5.4.2.3	Resumen del procedimiento de prueba	25
5.4.2.4	Resumen de la validación de la prueba	26
5.4.2.5	Resumen del análisis de concordancia	26
5.5	Análisis serológicos para hepatitis B	26
5.5.1	Radioinmunoanálisis AUSAB para la hepatitis B.....	26
5.5.1.1	Principio de la prueba.....	26
5.5.1.2	Justificación/Fundamentación de la prueba	27
5.5.1.3	Resumen del procedimiento de prueba	27
5.5.1.4	Resumen de la validación de la prueba	27
5.5.2	Análisis de quimioluminiscencia del antígeno de superficie de hepatitis B.....	28
5.5.2.1	Principio de la prueba.....	28
5.5.2.2	Justificación/Fundamentación de la prueba	28
5.5.2.3	Resumen del procedimiento de prueba	28
5.5.2.4	Resumen de la validación de la prueba	29
5.5.2.5	Resumen del análisis de concordancia.....	29
5.6	Análisis serológicos de polisacáridos capsulares de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b.....	30
5.6.1	Radioinmunoanálisis para fosfato de polirribosil ribitol de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	30
5.6.1.1	Principio de la prueba.....	30
5.6.1.2	Justificación/Fundamentación de la prueba	30
5.6.1.3	Resumen del procedimiento de prueba	30



5.6.1.4	Resumen de la validación de la prueba	31
5.6.2	ELISA para conjugado de polisacárido capsular de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b con albúmina de suero humano	31
5.6.2.1	Principio de la prueba.....	31
5.6.2.2	Justificación/Fundamentación de la prueba	31
5.6.2.3	Antecedentes para la prueba.....	32
5.6.2.4	Resumen del procedimiento de prueba	32
5.6.2.5	Resumen de la validación de la prueba	32
5.6.2.6	Resumen del análisis de concordancia.....	32
5.7	Kit ELISA Enzygnost de Dade Behring para IgG anti-MMRV	32
5.7.1	Principio de la prueba.....	33
5.7.2	Justificación/Fundamentación de la prueba.....	33
5.7.3	ELISA Enzygnost para IgG contra sarampión	33
5.7.3.1	Resumen del procedimiento de prueba	33
5.7.3.2	Resumen de la validación de la prueba	34
5.7.4	ELISA Enzygnost para IgG contra parotiditis.....	34
5.7.4.1	Resumen del procedimiento de prueba	34
5.7.4.2	Resumen de la validación de la prueba	34
5.7.5	ELISA Enzygnost para IgG contra rubéola.....	35
5.7.5.1	Resumen del procedimiento de prueba	35
5.7.5.2	Resumen de la validación de la prueba	35
5.7.6	ELISA Enzygnost para IgG contra varicela	35
5.7.6.1	Resumen del procedimiento de prueba	35
5.7.6.2	Resumen de la validación de la prueba	36
5.8	Análisis serológicos funcionales para MMV	36
5.8.1	PRNT antisarampión	36
5.8.1.1	Principio de la prueba.....	36
5.8.1.2	Justificación/Fundamentación de la prueba	36
5.8.1.3	Resumen del procedimiento de prueba	37
5.8.1.4	Resumen de la validación de la prueba	37
5.8.2	PRNT antiparotiditis.....	37
5.8.2.1	Principio	37
5.8.2.2	Justificación/Fundamentación de la prueba	38
5.8.2.3	Resumen del procedimiento de prueba	38
5.8.2.4	Resumen de la validación de la prueba	38
5.8.3	Análisis FAMA para el virus de varicela zóster.....	39
5.8.3.1	Principio de la prueba.....	39
5.8.3.2	Justificación/Fundamentación de la prueba	39
5.8.3.3	Resumen del procedimiento de prueba	39
5.8.3.4	Resumen de la idoneidad de la prueba.....	39



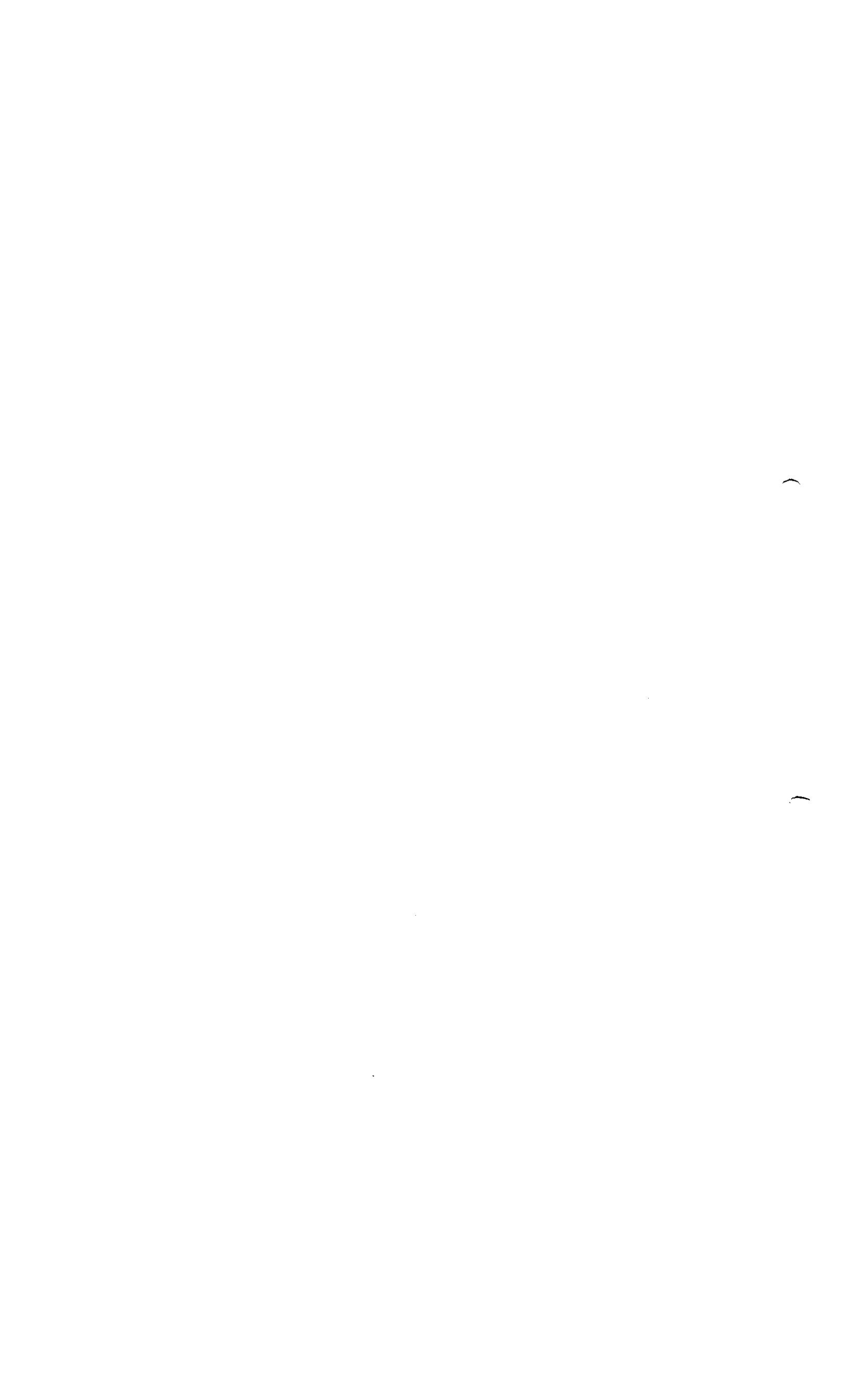


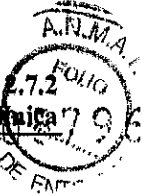
6 Anexo 40

7 Lista de referencias 41


ROXANA MONTEMILONE
DIRECTORA TÉCNICA
SANOFI PASTEUR S.A.


CHRISTIAN DOMINGUEZ
APODERADO
SANOFI PASTEUR S.A.





Lista de tablas

Tabla 5.1: Resumen de análisis por estudio, antígeno y ubicación del laboratorio.....12

